

東京医学

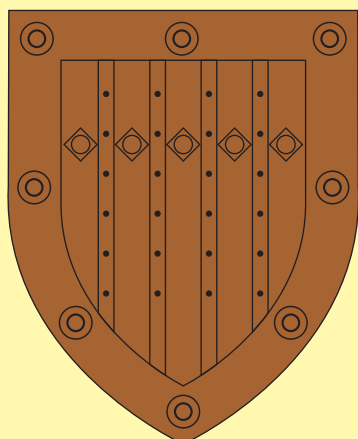
THE TOKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

October 2012

Vol.124

東京大学大学院医学系研究科・医学部年報

平成 23 年度



共同編集 東京医学会・東京大学医師会・東京大学医学部

JOINTLY EDITED BY

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

東京医学

Tokyo J. Med. Sci.

学術刊行物

はじめに

東京大学医学系研究科・医学部年報124巻（東京医学2012年版）をお届けします。

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

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

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

平成24年10月

東京大学大学院医学系研究科長、医学部長 宮 園 浩 平

目 次

はじめに

沿革	1
組織図	4
職員名簿	11
人事異動	25
平成23年度外国出張・海外研修	29
医学図書館	30
医学系研究科・医学部 国際交流室	32
健康と医学の博物館	34

分子細胞生物学専攻

細胞生物学・解剖学講座

細胞生物学・細胞構築学	35
生体構造学	38
神経細胞生物学	40

生化学・分子生物学講座

分子生物学	42
細胞情報学	45
代謝生理化学	49

機能生物学専攻

生理学講座

統合生理学	52
細胞分子生理学	56
神経生理学	60

薬理学講座

細胞分子薬理学	63
分子神経生物学	67

病因・病理学専攻

病理学講座

人体病理学・病理診断学	72
分子病理学	78

微生物学講座	
微生物学	82
感染制御学	87
免疫学講座	
免疫学	90
生体物理医学専攻	
放射線医学講座	
放射線医学	94
医用生体工学講座	
生体情報学	103
生体機能制御学	106
脳神経医学専攻	
基礎神経医学講座	
神経病理学	110
神経生化学	113
神経生物学	119
統合脳医学講座	
認知・言語神経科学	122
こころの発達医学	124
臨床神経精神医学講座	
精神医学	126
神経内科学	131
脳神経外科学	137
社会医学専攻	
社会予防医学講座	
分子予防医学	144
公衆衛生学／健康医療政策学	148
法医学・医療情報経済学講座	
法医学	151
医療情報経済学／医療情報システム学	155
内科学専攻	
器官病態内科学講座	
循環器内科学	158

呼吸器内科学	163
消化器内科学	167
生体防御腫瘍内科学講座	
腎臓学・内分泌病態学	175
代謝・栄養病態学	181
血液・腫瘍病態学	187
アレルギー・リウマチ学	191
生体防御感染症学	195
ストレス防御・心身医学	199
病態診断医学講座	
臨床病態検査医学（検査部[P.490]参照）	
輸血医学	202
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	205
小児医学講座	
小児科学・発達発育学	208
小児外科学	213
加齢医学講座	
老年病学／老化制御学	217
外科学専攻	
臓器病態外科学講座	
呼吸器外科学	221
心臓外科学	224
消化管外科学	229
肝胆膵外科学・人工臓器移植外科学	235
泌尿器外科学	238
腫瘍外科学	241
血管外科学	245
代謝栄養・内分泌外科学	248
感覚・運動機能医学講座	
皮膚科学	251
形成外科学	255
口腔外科学	259
整形外科	264
眼科学	270

耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学）	277
リハビリテーション医学	281
生体管理医学講座	
麻酔学	284
救急医学	288
健康科学・看護学専攻	
健康科学講座	
健康社会学／健康教育・社会学	292
精神保健学	296
生物統計学／疫学・予防保健学	300
健康学習・教育学（行動社会医学講座 老年社会科学／健康学習・教育学[P.370]参照）	
医療倫理学／健康増進科学	305
予防看護学講座	
看護管理学／看護体系・機能学	309
家族看護学	312
地域看護学／行政看護学	314
臨床看護学講座	
成人看護学／緩和ケア看護学	318
母性看護学・助産学	322
精神看護学	325
老年看護学／創傷看護学	329
国際保健学専攻	
国際社会医学講座	
国際保健政策学	335
国際地域保健学	339
国際生物医科学講座	
人類遺伝学	343
発達医科学	347
人類生態学	350
生物医化学	355
公共健康医学専攻	
疫学保健学講座	
生物統計学（健康科学講座 生物統計学／疫学・予防保健学[P.300]参照）	
社会予防疫学	359
臨床疫学・経済学	363

医療コミュニケーション学	366
行動社会医学講座	
精神保健学 (健康科学講座 精神保健学[P.296]参照)	
健康教育・社会学 (健康科学講座 健康社会学／健康教育・社会学[P.292]参照)	
老年社会科学／健康学習・教育学	370
医療倫理学／健康増進科学 (健康科学講座 医療倫理学／健康増進科学[P.305]参照)	
医療科学講座	
健康医療政策学 (社会医学予防講座 公衆衛生学／健康医療政策学[P.148]参照)	
医療情報システム学 (法医学・医療情報経済学講座 医療情報経済学／医療情報システム学 [P.155]参照)	
臨床情報工学	373
法医学・医事法学 (法医学・医療情報経済学講座 法医学[P.151]参照)	
寄付講座	
薬剤疫学	375
漢方生体防御機能学 (ツムラ)	378
血管再生医療 (第一三共) (口腔外科学[P.259]参照)	
骨・軟骨再生医療 (整形外科[P.264]参照)	
軟骨・骨再生医療 (富士ソフト) (口腔外科学[P.259]参照)	
腎臓再生医療 (中央診療施設等 ティッシュ・エンジニアリング部[P.541]参照)	
臨床疫学研究システム学	381
ユビキタス予防医学	384
関節機能再建学 (整形外科[P.264]参照)	
分子脳病態科学 (神経内科学[P.131]参照)	
慢性腎臓病 (CKD) 学	387
分子構造・動態学 (日本電子・ツァイス)	389
分子血管内分泌学 (腎臓学・内分泌病態学[P.175]参照)	392
コンチネンス医学	395
ゲノム医学	398
分子精神医学	402
ライフサポート技術開発学 (モルテン)	404
ユースメンタルヘルス	408
22 世紀医療センター	
臨床分子疫学 (田辺三菱製薬)	410
免疫細胞治療学 (メディネット)	413
腎疾患総合医療学	417
統合的分子代謝疾患科学	421
先端臨床医学開発	424
加圧トレーニング虚血循環生理学	428
健康医科学創造	431
関節疾患総合研究	434
医療経営政策学	438

コンピュータ画像診断学／予防医学	441
臨床運動器医学	444
医療安全管理学（東京海上日動）	447
分子循環代謝病学（第一三共株式会社）	450
医療品質評価学	452
抗加齢医学	456
統合画像情報学（富士フイルム）	459
臨床試験データ管理学	461
薬理動態学	465
重症心不全治療開発	469
総合滅菌システム管理学	475
分子創薬・代謝制御科学	478
社会連携講座	
リポドミクス	480
脂肪細胞機能制御学	482
22 世紀医療センター	
健康空間情報学	485
附属病院	488
診療科	
内科診療部門	
循環器内科（循環器内科学[P.158]参照）	
呼吸器内科（呼吸器内科学[P.163]参照）	
消化器内科（消化器内科学[P.167]参照）	
腎臓内科・内分泌内科（腎臓学・内分泌病態学[P.175]参照）	
糖尿病・代謝内科（代謝・栄養病態学[P.181]参照）	
血液・腫瘍内科（血液・腫瘍病態学[P.187]参照）	
アレルギー・リウマチ内科（アレルギー・リウマチ学[P.191]参照）	
感染症内科（生体防御感染症学[P.195]参照）	
神経内科（神経内科学[P.131]参照）	
老年病科（老年病学[P.217]参照）	
心臓内科（ストレス防御・心身医学[P.199]参照）	
外科診療部門	
胃・食道外科（消化管外科学[P.229]参照）	
大腸・肛門外科（腫瘍外科学[P.241]参照）	
肝・胆・膵外科（肝胆膵外科学[P.235]参照）	
血管外科（血管外科学[P.245]参照）	
乳腺・内分泌外科（代謝栄養・内分泌外科学[P.248]参照）	
人工臓器・移植外科（人工臓器移植外科学[P.235]参照）	
心臓外科（心臓外科学[P.224]参照）	
呼吸器外科（呼吸器外科学[P.221]参照）	
脳神経外科（脳神経外科学[P.137]参照）	

麻酔科・痛みセンター （麻酔学[P.284]参照）
 泌尿器科・男性科 （泌尿器外科学[P.238]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.205]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.251]参照）
 眼科・視覚矯正科 （眼科学[P.270]参照）
 整形外科・脊髄外科 （整形外科科学[P.264]参照）
 耳鼻咽喉・感覚音声外科 （耳鼻咽喉科学[P.277]参照）
 リハビリテーション科 （リハビリテーション医学[P.281]参照）
 形成外科・美容外科 （形成外科学[P.255]参照）
 顎口腔外科・歯科矯正歯科 （口腔外科学[P.259]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.208]参照）
 小児外科 （小児外科学・小児腫瘍学[P.213]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.205]参照）

精神神経科診療部門

精神神経科 （精神医学[P.126]参照）

放射線科診療部門

放射線科 （放射線医学[P.94]参照）

中央診療施設等

検査部（臨床病態検査医学）	490
手術部	496
放射線部	500
薬剤部	502
救急部（救急医学[P.288]参照）	
輸血部（輸血医学[P.202]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.205]参照）	
リハビリテーション部	506
集中治療部（救急医学[P.288]参照）	
病理部	510
角膜移植部	512
無菌治療部	514
光学医療診療部	517
血液浄化療法部（腎臓学・内分泌病態学[P.175]参照）	
臨床研究支援センター	521
感染制御部（感染制御学[P.87]参照）	
企画情報運営部	525
大学病院医療情報ネットワーク研究センター	527
臓器移植医療部	530
検診部	533

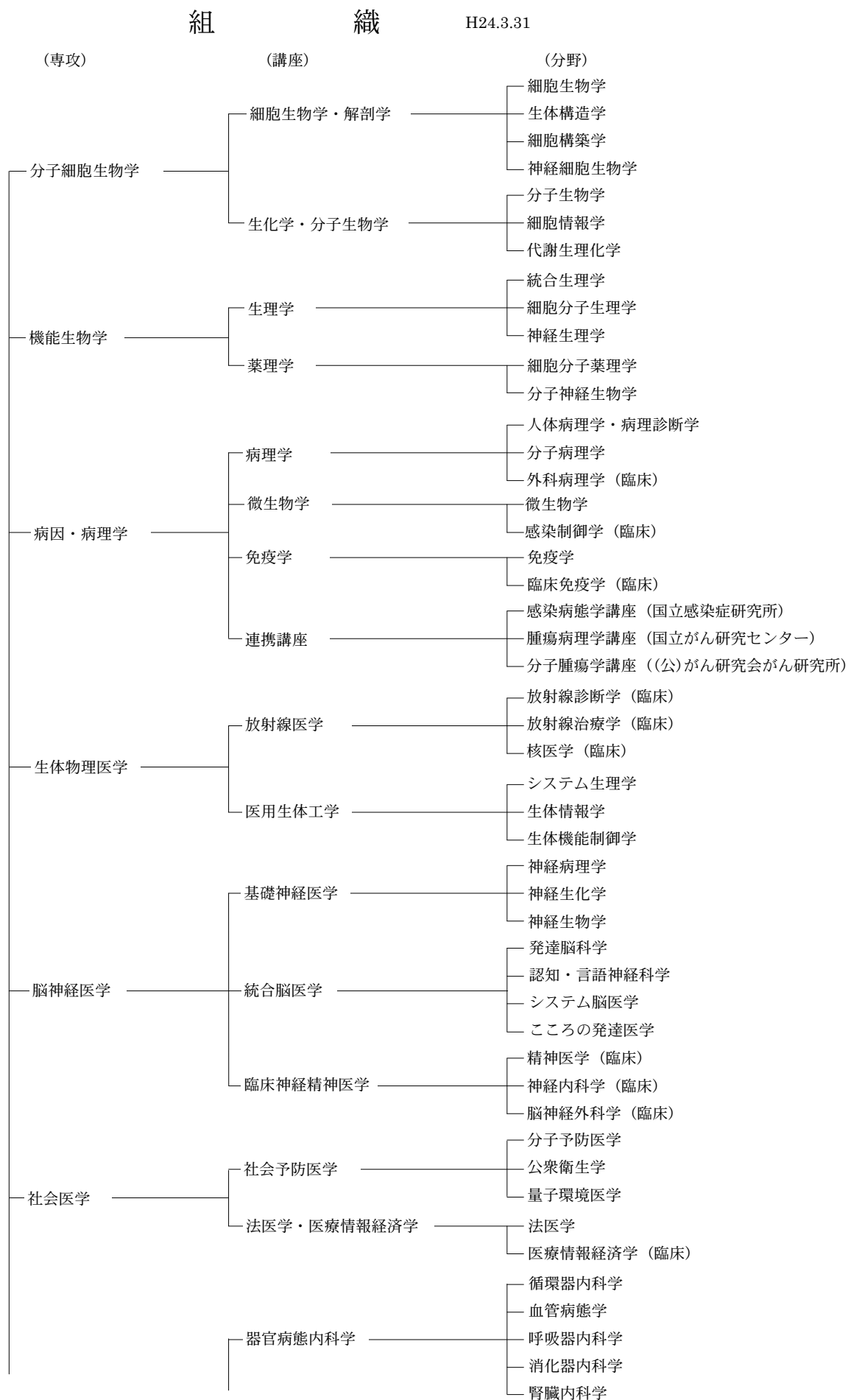
ティッシュ・エンジニアリング部	541
企画経営部	546
「こころの発達」診療部	549
緩和ケア診療部	553
がん相談支援センター	558
ゲノム医学センター	
臨床ゲノム情報部門	559
臨床ゲノム診療部門	561
臨床ゲノム解析部門	565
医工連携部	567
地域連携型高度医療人養成推進センター	576
疾患生命工学センター	
分子病態医科学部門	577
構造生理学部門	584
再生医療工学部門	587
臨床医工学部門	589
健康環境医工学部門	594
動物資源学部門	599
放射線分子医学部門	602
医学教育国際協力研究センター	605
東京医学会 第 2543 回～2571 回 集会一覧	607

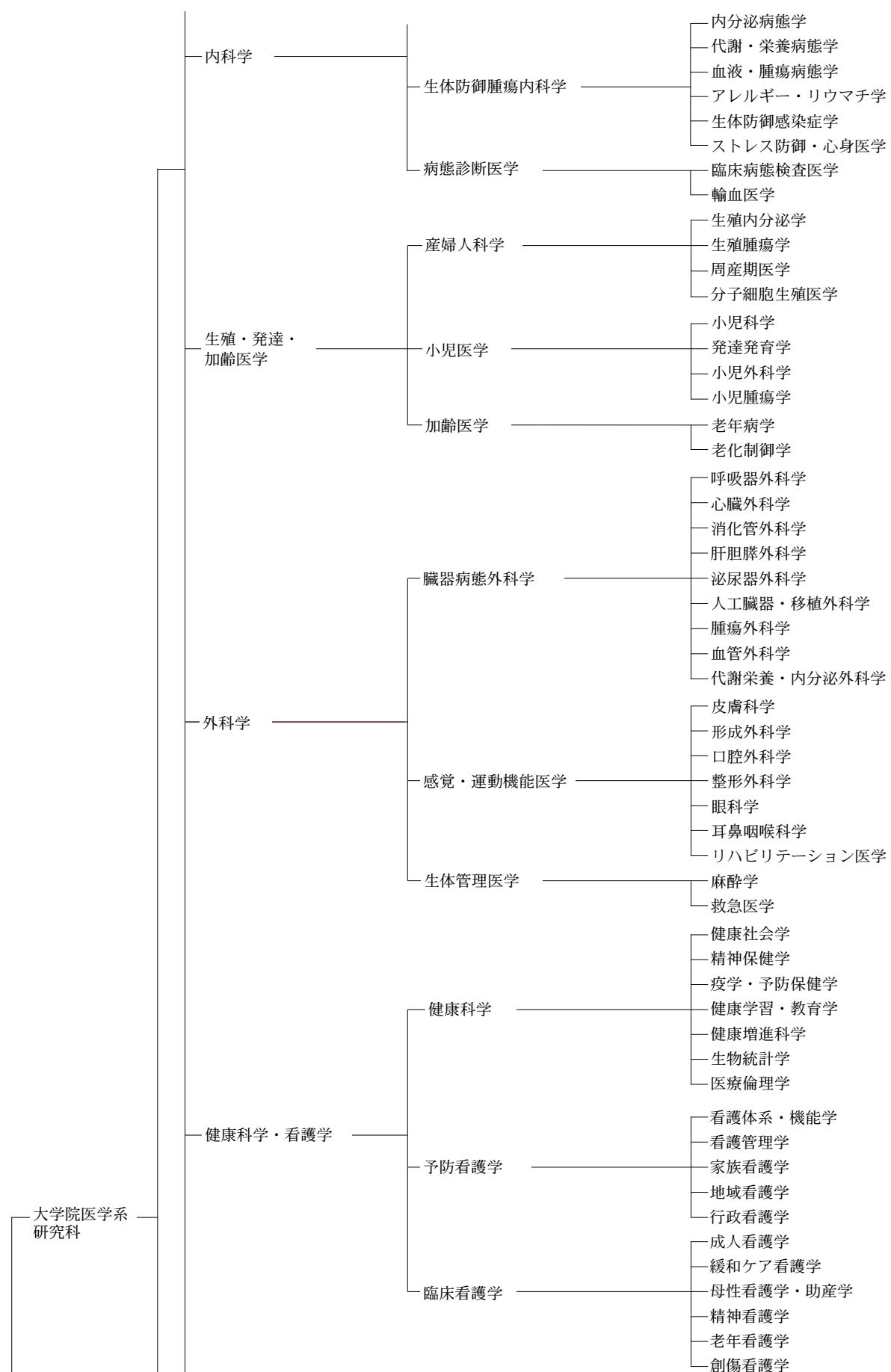
治 革

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。

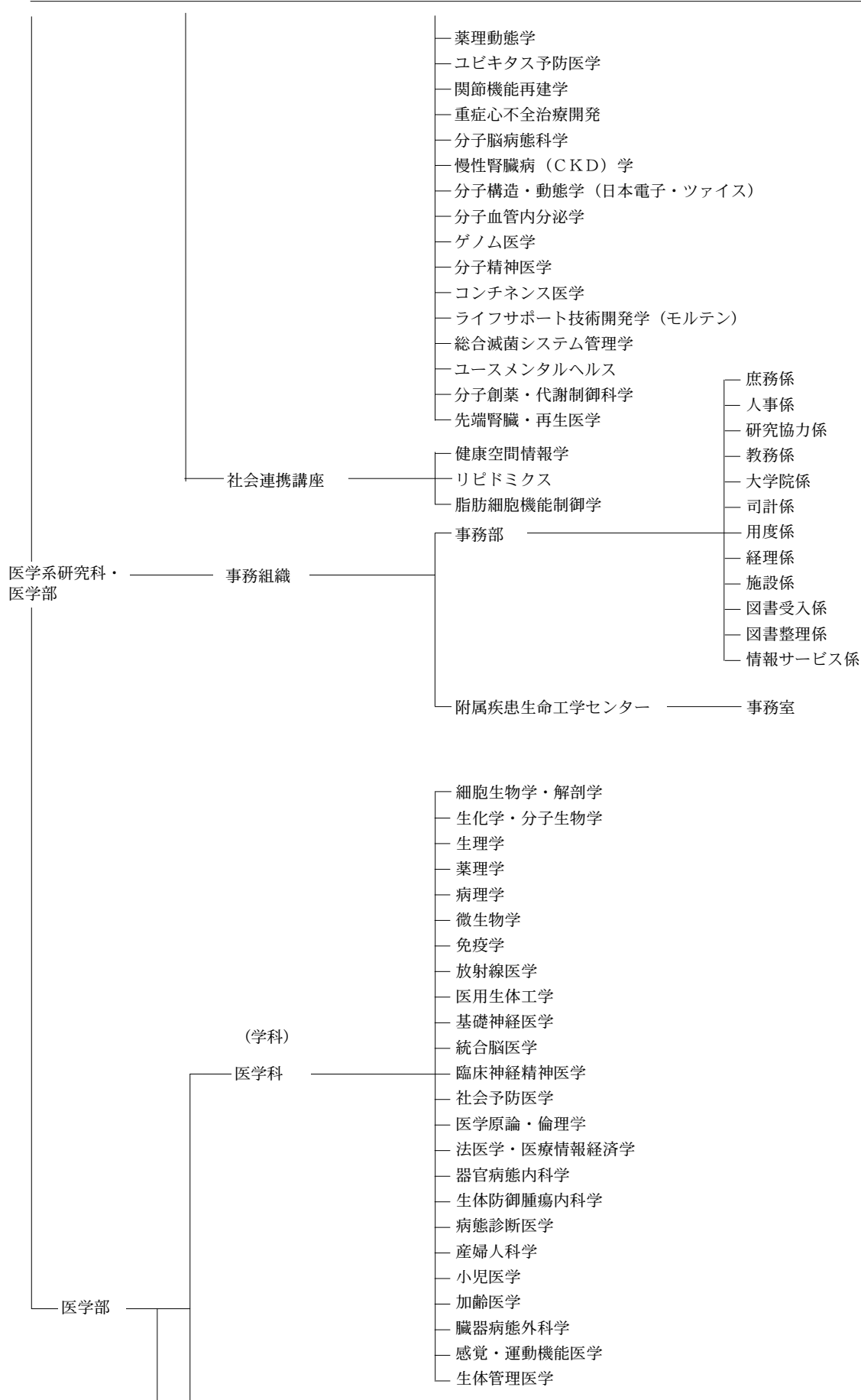
昭和33年(1958)	4月	医学部薬学科が、薬学部として独立の学部となった。
	5月	東京大学医学部創立百年記念式典が挙行された。
昭和36年(1961)	3月	医学部総合中央館(医学図書館)が、東京大学医学部創立百年記念事業の一つとして竣工した。
	4月	医学部附属医用電子研究施設が、設置された。
昭和40年(1965)	4月	医学部附属音声・言語医学研究施設が、設置された。
		衛生看護学科を改組し、保健学科が設置された。
		東京大学大学院が改組され、生物系研究科医学専門課程は医学系研究科となった。
		医学系研究科に保健学専門課程が、設置された。
昭和41年(1966)	9月	医学部3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16年(2004)	4月	東京大学は、国立大学法人東京大学となった。
平成19年(2007)	4月	医学系研究科に公衆衛生の専門職大学院(公共健康医学専攻)が設置された。

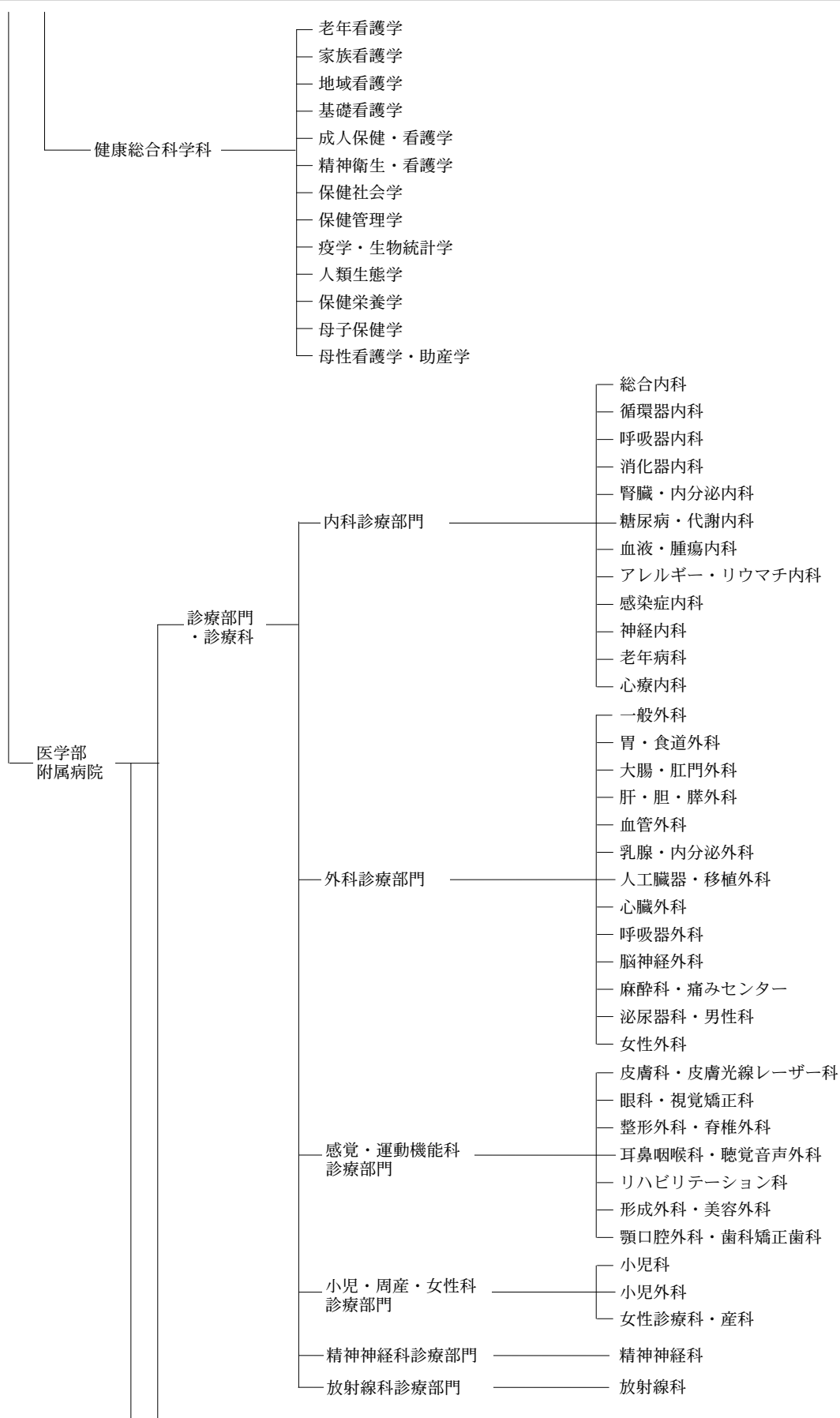
平成 20 年 (2008)	5 月	東京大学医学部・医学部附属病院創立百五十年記念式典が挙行された。
平成 22 年 (2010)	4 月	医学部健康科学・看護学科が、健康総合科学科となった。
平成 23 年 (2011)	1 月	医学系研究科に健康と医学の博物館が、設置された。

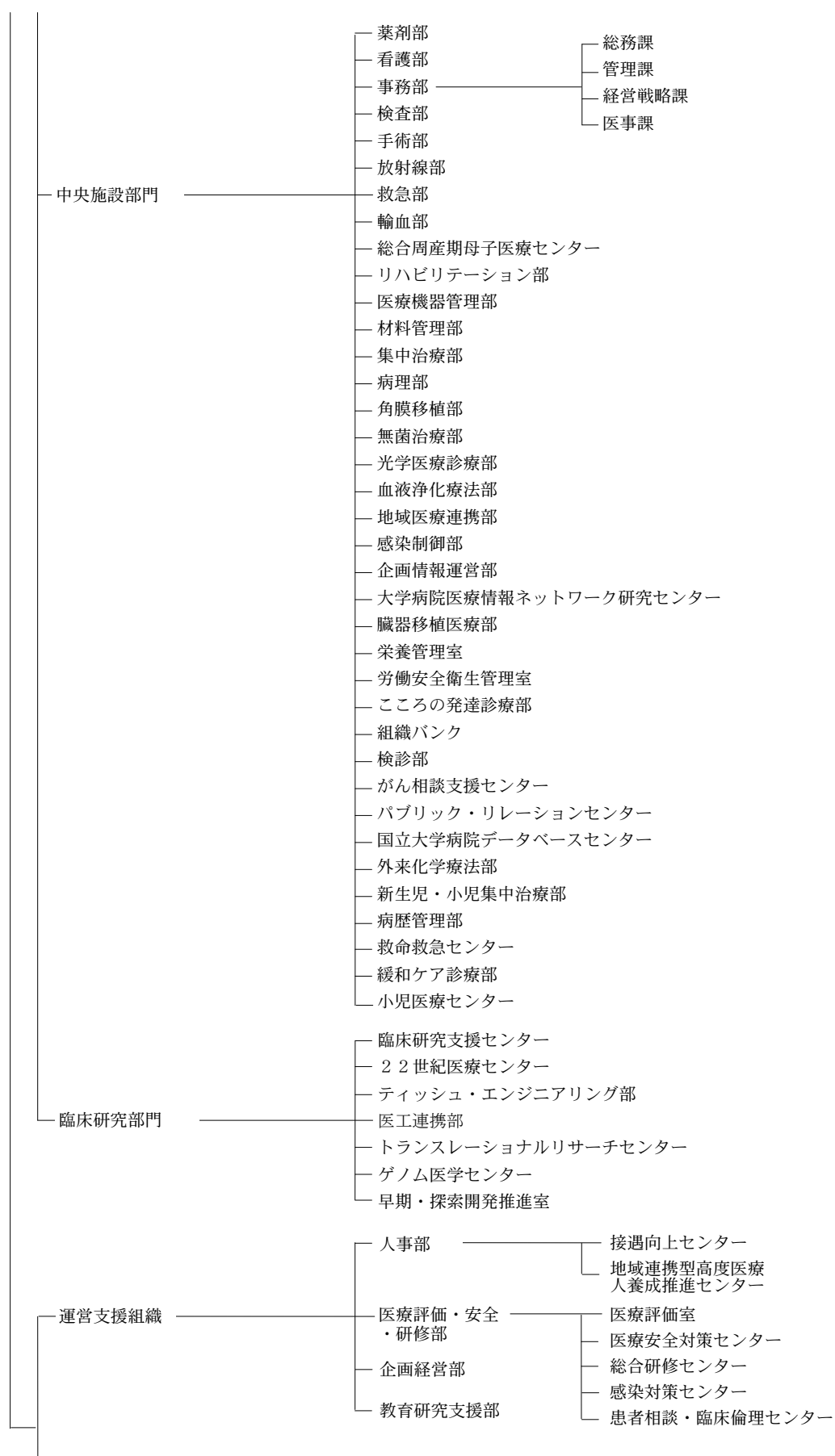


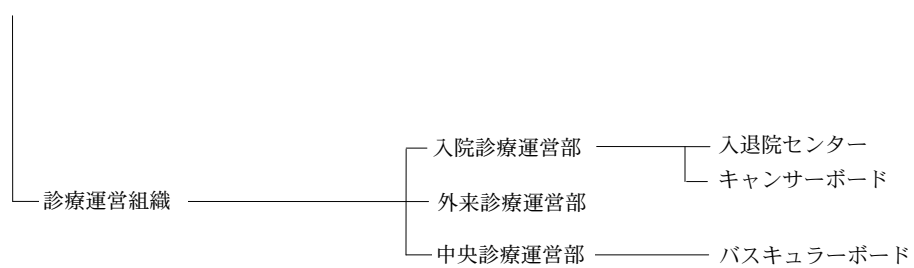












職 員 名 簿

平成24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	吉 川 雅 英	武 井 陽 介	八 木 俊 樹
生体構造学			本 間 典 子
細胞構築学	岡 部 繁 男	金 井 克 光	
神経細胞生物学			
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	(兼)清水孝雄	中 村 元 直	
代謝生理化学	栗 原 裕 基		栗 原 由 紀 子
機能生物学専攻			
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	喜 多 村 和 郎	
薬理学講座			
細胞分子薬理学	飯 野 正 光		大 久 保 洋 平
分子神経生物学	三 品 昌 美		吉 田 知 之
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	宇 於 崎 宏	柴 原 純 二
		石 川 俊 平	
分子病理学	宮 園 浩 平	渡 部 徹 郎	鯉 沼 代 造
外科病理学（臨床）			
微生物学講座			
微生物学	畠 山 昌 則		紙 谷 尚 子
感染制御学（臨床）	森 屋 恭 爾		
免疫学講座			
免疫学	谷 口 維 紹	本 田 賢 也	
臨床免疫学（臨床）			
連携講座			
感染病態学講座	(委嘱)渡邊治雄		
(国立感染症研究所)			
腫瘍病理学講座	(委嘱)中釜 齊		
(国立がん研究センター)			

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
分子腫瘍学講座 ((公)がん研究会がん研究所)	(客員)中村卓郎		
生体物理医学専攻			
放射線医学講座			
放射線診断学(臨床)	大 友 邦	國 松 聡	森 壘
放射線治療学(臨床)		中 川 恵 一	
核医学(臨床)		百 瀬 敏 光	
医用生体工学講座			
システム生理学			山 本 希 美 子
生体情報学	浦 野 泰 照		
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	廣 瀬 謙 造		
統合脳医学講座			
発達脳科学			
認知・言語神経科学		坂 井 克 之	
システム脳医学			
こころの発達医学		金 生 由 紀 子	
臨床神経精神医学講座			
精神医学(臨床)	笠 井 清 登	山 末 英 典	
		垣 内 千 尋	
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 合 謙 介	
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)	(東 尚 弘)	豊 川 智 之
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)		(新 谷 香)
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		絹 川 弘 一 郎
血管病態学			

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
呼吸器内科学	長 瀬 隆 英		大 石 展 也 幸 山 正
消化器内科学	小 池 和 彦		
腎臓内科学	(兼)藤田敏郎		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	山 内 敏 正
血液・腫瘍病態学	黒 川 峰 夫		熊 野 恵 城
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		四 柳 宏	
ストレス防御・心身医学	(兼)赤林 朗	吉 内 一 浩	
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			
分子細胞生殖医学	上 妻 志 郎	大 須 賀 穰	
小児医学講座			
小児科学	五 十 嵐 隆	井 田 孔 明	
発達発育学	(兼)五十嵐 隆	北 中 幸 子	三 牧 正 和
小児外科学	岩 中 督	小 室 広 昭	
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		山 本 寛
外科学専攻			
臓器病態外科学講座			
呼吸器外科学	中 島 淳		
心臓外科学	小 野 稔	村 上 新	
消化管外科学	瀬 戸 泰 之	野 村 幸 世	
肝胆膵外科学	國 土 典 宏	長 谷 川 潔	
泌尿器外科学	本 間 之 夫	久 米 春 喜	鈴 木 基 文
人工臓器・移植外科学		菅 原 寧 彦	阪 本 良 弘
腫瘍外科学	(客員)渡邊聡明	北 山 丈 二	須 並 英 二
血管外科学		宮 田 哲 郎	

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
代謝栄養・内分泌外科学		小 川 利 久	
感覚・運動機能医学講座			
皮膚科学	佐 藤 伸 一	門 野 岳 史 菅 谷 誠	
形成外科学	光 嶋 勲		
口腔外科学	高 戸 毅	須佐美 隆 史 森 良 之	
整形外科	田 中 栄	川 口 浩	竹 下 克 志
眼科学	天 野 史 郎	加 藤 聡 相 原 一	
耳鼻咽喉科学	山 唄 達 也	朝 蔭 孝 宏 岩 崎 真 一	
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		張 京 浩 伊 藤 伸 子
救急医学	矢 作 直 樹		
健康科学・看護学専攻			
健康科学講座			
健康社会学			
精神保健学	(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)		(岩 佐 一)
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		
看護管理学	菅 田 勝 也		
家族看護学		上 別 府 圭 子	
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	(委嘱)山本則子		
緩和ケア看護学	(兼)真田弘美		
母性看護学・助産学	(兼)村嶋幸代		春 名 め ぐ み 村 山 陵 子 宮 本 有 紀
精神看護学	(兼)川上憲人		

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
老年看護学	真 田 弘 美		仲 上 豪 二 朗
創傷看護学	(兼)真田弘美		
国際保健学専攻			
国際社会医学講座			
国際保健政策学	渋 谷 健 司		POUDEL KRISHNA CHANDRA
国際地域保健学	神 馬 征 峰		
国際生物医科学講座			
人類遺伝学	徳 永 勝 士	馬 淵 昭 彦	
発達医科学	水 口 雅	田 中 輝 幸	
人類生態学	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			
疫学保健学講座			
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		
医療コミュニケーション学 (臨床)	木 内 貴 弘	石 川 ひ ろ の	
行動社会医学講座			
精神保健学	川 上 憲 人	島 津 明 人	
健康教育・社会学			
老年社会科学	甲 斐 一 郎		岩 佐 一
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	東 尚 弘	
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		新 谷 香
附属疾患生命工学センター			
分子病態医科学部門	宮 崎 徹		新 井 郷 子
構造生理学部門	河 西 春 郎		高 橋 倫 子
再生医療工学部門	牛 田 多 加 志	伊 藤 大 知	秋 本 崇 之
臨床医工学部門	(兼)片岡一則	西 山 伸 宏	
健康環境医工学部門	遠 山 千 春	大 迫 誠 一 郎	
動物資源学部門	饗 場 篤	中 尾 和 貴	
放射線分子医学部門	宮 川 清		鈴 木 崇 彦
			細 谷 紀 子
研究基盤部門			

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
動物資源研究領域 放射線研究領域 医工情報研究領域 研究科内施設 医学図書館 国際交流室 MD 研究者育成プログラム室 健康と医学の博物館	(兼) 饗 場 篤 (兼) 宮 川 清 (館長・兼) 大江和彦 (室長・兼) 瀬戸泰之 (室長・兼) 吉川雅英 (館長・兼) 大江和彦	(兼) 中尾和貴	(兼) 鈴木崇彦 (兼) 細谷紀子 GREEN JOSEPH 丸 山 稔 之 HOLMES CHRISTOPHER 狩 野 光 伸

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 循環器内科 呼吸器内科 消化器内科 腎臓・内分泌内科 糖尿病・代謝内科 血液・腫瘍内科 アレルギー・リウマチ内科 感染症内科 神経内科 老年病科	(兼) 長瀬隆英 (兼) 永井良三 (兼) 長瀬隆英 (兼) 小池和彦 (兼) 藤田敏郎 (兼) 門脇 孝 (兼) 黒川峰夫 (兼) 山本一彦 (兼) 辻 省次 (兼) 大内尉義	(兼) 植木浩二郎 (兼) 四柳 宏 (兼) 郭 伸 (兼) 秋下雅弘	(兼) 絹川弘一郎 山 下 尋 史 渡 辺 昌 文 (兼) 大石展也 (兼) 幸山 正 吉 田 晴 彦 椎 名 秀 一 朗 多 田 稔 (兼) 藤乗嗣泰 福 本 誠 二 関 常 司 (兼) 山内敏正 (兼) 熊野恵城 市 川 幹 (兼) 竹内二士夫 本 田 善 一 郎 土 肥 眞 後 藤 順 清 水 潤 (兼) 山本 寛 小 川 純 人

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
心療内科	(兼)赤林 朗	(兼)吉内 一浩	山 口 泰 弘
外科診療部門			
一般外科	(兼)國土典宏		和 田 郁 雄
胃・食道外科	(兼)瀬戸泰之	(兼)野村幸世	(兼)須並英二
大腸・肛門外科		(兼)北山丈二	青 木 琢
肝・胆・膵外科	(兼)國土 典宏	(兼)長谷川 潔	重 松 邦 広
血管外科		(兼)宮田哲郎	多 田 敬 一 郎
乳腺・内分泌外科		(兼)小川利久	(兼)阪本良弘
人工臓器・移植外科	(兼)國土典宏	(兼)菅原寧彦	師 田 哲 郎
心臓外科	(兼)小野 稔	(兼)村 上 新	本 村 昇
呼吸器外科	(兼)中島 淳		村 川 知 弘
脳神経外科	(兼)齊藤延人	(兼)川合謙介	辛 正 廣
麻酔科・痛みセンター	(兼)山田芳嗣		中 富 浩 文
			(兼)張 京浩
			(兼)伊藤伸子
			折 井 亮
			内 田 寛 治
泌尿器科・男性科	(兼)本間之夫	(兼)久米春喜	(兼)鈴木基文
			榎 本 裕
			藤 村 哲 也
			西 松 寛 明
			福 原 浩
女性外科		(兼)矢野 哲	川 名 敬
		(兼)大須賀 穰	
感覚・運動機能科診療部門			
皮膚科・皮膚光線レーザー科	(兼)佐藤伸一	(兼)門野岳史	浅 野 善 英
		(兼)菅谷 誠	鑑 慎 司
眼科・視覚矯正科	(兼)天野史郎	(兼)加藤 聡	藤 田 英 樹
		(兼)相原 一	永 原 幸
			蕪 城 俊 克
			臼 井 智 彦
			柳 靖 雄
整形外科・脊椎外科	(兼)田中 栄	(兼)川口 浩	(兼)竹下克志
			河 野 博 隆
			中 川 匠
			三 浦 俊 樹

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	(兼)山 岨 達 也	(兼)朝 蔭 孝 宏 (兼)岩 崎 真 一	近 藤 健 二 柿 木 章 伸 二 藤 隆 春 坂 本 幸 士
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)森 良 之	吉 村 浩 太 郎 小 笠 原 徹 西 條 英 人 瀬 戸 一 郎
小児・周産・女性科診療部門 小児科	(兼)五十嵐 隆	(兼)北中幸子 (兼)井田孔明	(兼)三 牧 正 和 香 取 竜 生 張 田 豊 土 田 晋 也
小児外科 女性診療科・産科	(兼)岩 中 督 (兼)武 谷 雄 二	(兼)小 室 広 昭 (兼)藤 井 知 行 (兼)大 須 賀 穰	古 村 真 亀 井 良 政 山 下 隆 博
精神神経科診療部門 精神神経科	(兼)笠 井 清 登	(兼)山 末 英 典 (兼)垣 内 千 尋	梶 木 衛 神 出 誠 一 郎
放射線科診療部門 放射線科	(兼)大 友 邦	(兼)百 瀬 敏 光 (兼)中 川 恵 一 (兼)國 松 聡	(兼)森 壱 増 谷 佳 孝 井 垣 浩
中央診療施設等 薬剤部 検査部	鈴 木 洋 史 (兼)矢 富 裕	伊 藤 晃 成 (兼)池 田 均	竹 中 克 高 井 大 哉 下 澤 達 雄 湯 本 真 人 小 松 孝 美
手術部 放射線部 救急部 輸血部 総合周産期母子医療センター リハビリテーション部 医療機器管理部 材料管理部	安 原 洋 (兼)大 友 邦 (兼)矢 作 直 樹 (兼)高 橋 孝 喜 (兼)上 妻 志 郎 (兼)芳 賀 信 彦	深 柄 和 彦 赤 羽 正 章 高 橋 尚 人 (兼)深 柄 和 彦	津 野 寛 和 (兼)亀 井 良 政 緒 方 直 史 玉 井 久 義

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
集中治療部	(兼)矢作直樹		
病理部	(兼)深山正久	(兼)宇於崎 宏	高 澤 豊
角膜移植部		山 上 聡	
無菌治療部	(兼)黒川峰夫		滝 田 順 子
光学医療診療部		藤 城 光 弘	
血液浄化療法部	(兼)藤田敏郎	野 入 英 世	花 房 規 男
地域医療連携部	(兼)大内尉義		長 野 宏 一 朗
感染制御部	(兼)森屋恭爾		奥 川 周
企画情報運営部	(兼)大江和彦	小 池 創 一	美 代 賢 吾
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)石川ひろの	
臓器移植医療部	(兼)國土典宏	(兼)菅原寧彦	
労働安全衛生管理室		(兼)大西 真	
こころの発達診療部		(兼)金生由紀子	
組織バンク			(兼)本村 昇 (兼)田村純人
検診部			
がん相談支援センター		(兼)野村幸世	
パブリック・リレーションセンター	(兼)大江和彦		
外来化学療法部	(兼)國土典宏		
新生児・小児集中治療部		(兼)村 上 新	(兼)土田晋也
病歴管理部	(兼)大内尉義		
救命救急センター		中 島 勸	
緩和ケア診療部		(兼)中川恵一	
小児医療センター	(兼)五十嵐 隆		
臨床研究支援センター	(兼)齊藤延人	荒 川 義 弘	
22世紀医療センター	(兼)高戸 毅		
ティッシュ・エンジニアリング部	(兼)高戸 毅		
医工連携部		(兼)宮田哲郎	
トランスレーショナルリサーチセンター	(兼)永井良三		
ゲノム医学センター	(兼)辻 省次		
早期・探索開発推進室	(兼)岩坪 威		
人事部	(兼)岩中 督		
接遇向上センター	(兼)大内尉義		
地域連携型高度医療人養成推進センター		清 水 伸 幸	
医療評価・安全・研修部		(兼)大西 真	
医療評価室		大 西 真	
医療安全対策センター		(兼)中島 勸	門 野 夕 峰
総合研修センター	(兼)北村 聖		田 村 純 人

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
感染対策センター 患者相談・臨床倫理センター 企画経営部 教育研究支援部 入院診療運営部 入退院センター キャンサーボード 外来診療運営部 中央診療運営部 バスキュラーボード	(兼)山嵜達也 (兼)森屋恭爾 (兼)赤林 朗 (兼)齊藤延人 (兼)宮川 清 (兼)笠井清登 (兼)矢富 裕	 (兼)小池創一 (兼)大西 真 (兼)宮田哲郎	

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 医学教育国際協力事業企画調整・情報部門	北 村 聖		大 西 弘 高

寄付講座

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
薬剤疫学講座	久保田 潔	瀬戸口 聡子	
漢方生体防御機能学(ツムラ)講座		岡 部 哲 郎	
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		齋 藤 琢	
軟骨・骨再生医療(富士ソフト)講座		星 和 人	
臨床分子疫学(田辺三菱製薬)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	
腎疾患総合医療学講座		石 川 晃	
統合的分子代謝疾患科学講座		原 一 雄	
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		鈴木 淳 一 平 田 恭 信	
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		康 永 秀 生	
コンピュータ画像診断学/予防医学講座		林 直 人 宇 野 漢 成	
臨床運動器医学講座		阿久根 徹	
医療安全管理学(東京海上日動)講座	児 玉 安 司		
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		宮 田 裕 章	
抗加齢医学講座	井 上 聡		浦 野 友 彦
ニュートリプロテオミクス講座	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	

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
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	
重症心不全治療開発講座	許 俊 鋭	西 村 隆	
分子脳病態科学講座		岩 田 淳	
慢性腎臓病(CKD)学講座		長 瀬 美 樹	
分子構造・動態学(日本電子・ツァイス)講座	廣 川 信 隆		
分子血管内分泌学講座		一 色 政 志	
ゲノム医学講座	間 野 博 行	崔 永 林	河 津 正 人
分子精神医学講座		岩 本 和 也	
コンチネンス医学講座	井 川 靖 彦		
ライフサポート技術開発学(モルテン)講座		森 武 俊	
総合滅菌システム管理学講座		上 寺 祐 之	
ユースメンタルヘルス講座		荒 木 剛	
分子創薬・代謝制御科学講座		岡 崎 啓 明	
先端腎臓・再生医学講座		菱 川 慶 一	

社会連携講座

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
健康空間情報学講座		藤 田 英 雄	
リポドミクス講座	(兼)清水孝雄	北 芳 博	
脂肪細胞機能制御学講座		脇 裕 典	

地域産学官連携科学技術振興事業費補助金

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
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 西 村 智	

科学技術人材育成費補助金

イノベーション創出若手研究人材養成「グローバルヘルス政策人材養成講座」			我喜屋まり子
-------------------------------------	--	--	--------

研究開発施設共用等促進費補助金（ナショナルバイオリソースプロジェクト）

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			安 藤 剛

国家基幹研究開発推進事業（脳科学研究戦略推進プログラム）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
BMI を中心とした脳科学研究に対する倫理審査手法の開発			林 芳 紀
社会的行動の基盤となる脳機能の計測・支援のための先端的研究開発			中 澤 敬 信

研究拠点形成費補助金（グローバル COE プログラム）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点－メディカルサイエンスの未来を創造する医薬融合		眞 鍋 一 郎 河 崎 洋 志	
次世代型生命・医療倫理の教育研究拠点創成			島 内 明 文
学融合に基づく医療システムイノベーション		位 高 啓 史	

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
がんの大規模ゲノミクスによるオーダーメイドがん診療技術の開発		小 川 誠 司	
医療の高度化に対応した医療人養成推進・新規医療支援分野創成の教育プログラム開発事業		江 頭 正 人	

運営費交付金

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
外来化学療法部			石 神 浩 徳
糖尿病・代謝内科			高 橋 義 彦

東京大学国際化拠点整備事業（グローバル 30）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
人類生態学分野			Stickley Andrew Mark

先端研究助成基金助成金（内閣府 最先端研究開発支援プログラム）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
ナノバイオテクノロジーが先導する 診断・治療イノベーション			大 庭 伸 介
未解決のがんと心臓病を撲滅する最 適医療開発			橋 本 誠 一

寄附金

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
創傷看護学			長 瀬 敬 峰 松 建 夫

※平成24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 23 年 4 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日)

区 分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
採 用	山 上 聡	H23.4.1	東京大学医学部附属病院 角膜移植部准教授	東京女子医科大学東医療センター 眼科准教授
採 用	阪 本 良 弘	H23.4.1	東京大学大学院医学系研究科 人工臓器・移植外科学講師	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科医長
昇 任	中 島 淳	H23.4.1	東京大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学教授	東京大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学准教授
昇 任	大久保洋平	H23.4.1	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学講師	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学助教
昇 任	豊 川 智 之	H23.4.1	東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学講師	東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学助教
昇 任	鑑 慎 司	H23.4.1	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	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科助教
配 置 換	竹 下 克 志	H23.4.1	東京大学大学院医学系研究科 整形外科科学講師	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師
兼 務	清 水 孝 雄	H23.4.1	東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学教授	(現職：東京大学理事 (副学長))
辞 職	金 森 豊	H23.4.30	国立成育医療研究センター病院 臓器・運動器病態外科部医長	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学准教授
辞 職	荒 木 剛	H23.4.30	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授	東京大学医学部附属病院 精神神経科講師
昇 任	藤 田 英 樹	H23.5.1	東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学講師	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科助教
昇 任	門 野 夕 峰	H23.5.1	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 整形外科・脊椎外科助教
辞 職	中 村 耕 三	H23.5.31	国立障害者リハビリテーション センター自立支援局長	東京大学大学院医学系研究科 整形外科科学教授
辞 職	森 臨太郎	H23.5.31		東京大学大学院医学系研究科 国際保健政策学准教授
採 用	張 田 豊	H23.6.1	東京大学医学部附属病院 小児科講師	東京女子医科大学 臨床修練生
昇 任	三 浦 俊 樹	H23.6.1	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科助教
昇 任	奥 川 周	H23.6.1	東京大学医学部附属病院 感染制御部講師	東京大学医学部附属病院 感染制御部助教

区 分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
昇 任	田 村 純 人	H23.6.1	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 肝・胆・膵外科助教
辞 職	富 所 敦 男	H23.6.15	東中野とみどころ眼科 院長	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科講師
昇 任	臼 井 智 彦	H23.6.16	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
辞 職	久 具 宏 司	H23.6.30	東邦大学医療センター大橋病院 産科婦人科教授	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師
昇 任	紙 谷 尚 子	H23.7.1	東京大学大学院医学系研究科 微生物学講師	東京大学大学院医学系研究科 微生物学助教
昇 任	渡 辺 昌 文	H23.7.1	東京大学医学部附属病院 循環器内科講師	東京大学医学部附属病院 循環器内科助教
昇 任	内 田 寛 治	H23.7.1	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター講師	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター助教
配 置 換	絹 川 弘 一 郎	H23.7.1	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学講師	東京大学医学部附属病院 循環器内科講師
辞 職	原 田 一 樹	H23.7.31	防衛医科大学校 准教授	東京大学大学院医学系研究科 法医学・医事法学講師
昇 任	大 須 賀 穰	H23.10.16	東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生殖医学准教授	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師
昇 任	川 名 敬	H23.10.16	東京大学医学部附属病院 女性外科講師	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科助教
昇 任	山 下 隆 博	H23.10.16	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科助教
辞 職	福 田 敬	H23.10.31	国立保健医療科学院研究情報支援 研究センター上席主任研究官	東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学・経済学准教授
昇 任	飯 島 勝 矢	H23.11.1	東京大学高齢社会総合研究機構 准教授	東京大学大学院医学系研究科 老化制御学講師
採 用	小 室 広 昭	H23.12.1	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学准教授	筑波大学医学医療系 准教授
採 用	土 田 晋 也	H23.12.1	東京大学医学部附属病院 小児科講師	東京都立墨東病院 新生児科医長
配 置 換	藤 田 英 樹	H23.12.1	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	東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学講師
昇 任	山 本 寛	H23.12.16	東京大学大学院医学系研究科 老化制御学講師	東京大学医学部附属病院 老年病科助教
辞 職	玉 置 泰 裕	H23.12.31		東京大学大学院医学系研究科 眼科学准教授

区 分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
辞 職	錦 織 宏	H23.12.31	京都大学大学院医学研究科 医学教育推進センター准教授	東京大学医学教育国際協力研究セ ンター医学教育国際協力研究部門 講師
昇 任	田 中 栄	H24.1.1	東京大学大学院医学系研究科 整形外科科学教授	東京大学大学院医学系研究科 整形外科科学准教授
昇 任	相 原 一	H24.1.1	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
委 嘱	山 本 則 子	H24.1.1	東京大学大学院医学系研究科 成人看護学教授	(現職：東京医科歯科大学 大学院保健衛生学研究科 教授)
委 嘱	渡 邊 聡 明	H24.1.1	東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学教授	(現職：帝京大学医学部 主任教授)
昇 任	柳 靖 雄	H24.1.16	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
採 用	三 牧 正 和	H24.3.1	東京大学大学院医学系研究科 発達発育学講師	ラトロープ大学生化学教室 リサーチフェロー
昇 任	菅 谷 誠	H24.3.1	東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学准教授	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科講師
昇 任	本 間 典 子	H24.3.1	東京大学大学院医学系研究科 細胞構築学講師	東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学助教
昇 任	細 谷 紀 子	H24.3.1	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 放射線分子医学部門講師	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 放射線分子医学部門助教
採 用	高 橋 尚 人	H24.3.16	東京大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 准教授	自治医科大学 総合周産期母子医療センター 准教授
定 年	岡 山 博 人	H24.3.31		東京大学大学院医学系研究科 分子生物学教授
定 年	三 品 昌 美	H24.3.31	立命館大学総合科学技術研究機構 客員教授	東京大学大学院医学系研究科 分子神経生物学教授
定 年	谷 口 維 紹	H24.3.31	東京大学生産技術研究所 特任教授	東京大学大学院医学系研究科 免疫学教授
定 年	藤 田 敏 郎	H24.3.31	東京大学先端技術研究センター 特任教授	東京大学大学院医学系研究科 内分泌病態学教授
定 年	武 谷 雄 二	H24.3.31	労働者健康福祉機構 理事長	東京大学大学院医学系研究科 生殖内分泌学教授
任期満了	菅 田 勝 也	H24.3.31	藍野大学医療保健学部 学部長／教授	東京大学大学院医学系研究科 看護管理学教授

区 分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
任期満了	村 嶋 幸 代	H24.3.31	大分県立看護科学大学 理事長／学長	東京大学大学院医学系研究科 地域看護学教授
任期満了	甲 斐 一 郎	H24.3.31	東京大学大学院人文社会系研究科 客員研究員	東京大学大学院医学系研究科 老年社会科学教授
任期満了	郭 伸	H24.3.31	国際医療福祉大学 特任教授	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学准教授
任期満了	岩 佐 一	H24.3.31	東京都健康長寿医療センター 研究所非常勤研究員	東京大学大学院医学系研究科 老年社会科学講師
任期満了	竹 中 克	H24.3.31	東京葉業健康保険組合 健康開発センター非常勤医師	東京大学医学部附属病院 検査部講師
辞 職	永 井 良 三	H24.3.31	自治医科大学 学長	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学教授
辞 職	五十嵐 隆	H24.3.31	国立成育医療研究センター 理事長／総長	東京大学大学院医学系研究科 小児科学教授
辞 職	宇 於 崎 宏	H24.3.31	帝京大学医学部 教授	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学准教授
辞 職	絹川弘一郎	H24.3.31	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学講師
辞 職	榎 本 裕	H24.3.31	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師
辞 職	鑑 慎 司	H24.3.31	関東中央病院 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	中 川 匠	H24.3.31	帝京大学医学部 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	三 浦 俊 樹	H24.3.31	J R 東京総合病院 整形外科部長	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師
辞 職	香 取 竜 生	H24.3.31	関東中央病院 小児科統括部長	東京大学医学部附属病院 小児科講師
辞 職	本田善一郎	H24.3.31	お茶の水女子大学 保健管理センター教授	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科講師
配置換	村 山 陵 子	H24.3.31	東京大学医学部附属病院 看護部看護師長	東京大学大学院医学系研究科 母性看護学・助産学講師

平成 23 年度外国出張・海外研修

(延べ人数)

地 域	国 名	教 授	准 教 授
アジア・大洋州 中東	アラブ首長国連邦	2	1
	インド	2	1
	インドネシア共和国	8	0
	オーストラリア連邦	9	7
	カンボジア王国	3	0
	シンガポール共和国	6	1
	タイ王国	14	1
	大韓民国	27	16
	台湾	12	3
	中華人民共和国	20	13
	トルコ共和国	0	1
	ニュージーランド	0	1
	ネパール連邦民主共和国	1	0
	パプア・ニューギニア独立国	2	0
	バングラデシュ人民共和国	3	2
	フィリピン共和国	1	2
	ベトナム社会主義共和国	3	0
	香港	1	1
	マレーシア	1	2
	ヨルダン・ハシェミット王国	2	0
	ラオス人民民主共和国	3	2
北米・中南米	アメリカ合衆国	77	40
	エルサルバドル共和国	1	0
	カナダ	7	2
	ベネズエラ・ボリバル共和国	1	0
	メキシコ合衆国	5	2
ヨーロッパ	アイルランド	1	0
	アルバニア共和国	1	0
	イタリア共和国	9	5
	英国	7	5
	オーストリア共和国	1	7
	オランダ王国	3	1
	ギリシャ共和国	1	1
	クロアチア共和国	1	0
	スイス連邦	14	2
	スウェーデン王国	4	3
	スコットランド	2	0
	スペイン	4	1
	チェコ共和国	1	1
	ドイツ連邦共和国	14	3
	ノルウェー王国	1	1
	ハンガリー共和国	1	0
	フィンランド共和国	2	0
	フランス共和国	8	1
	ベルギー王国	3	0
	ポーランド	1	0
	ポルトガル共和国	0	1
	マルタ共和国	1	0
	ロシア連邦	1	0
アフリカ	エチオピア	1	0
	ガーナ共和国	3	0
	セネガル	1	0

医 学 図 書 館

館長

大江和彦

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

医学図書館は、本研究科・学部における教育・研究のための総合施設として、1961年11月に開館した。2007年度には耐震改修工事が行われ、2008年7月14日にリニューアルオープンした。これを機に内装も一新し、明るく心地よい空間を創出すると共に、次々に新規サービスを開始し、国内有数の医学専門図書館としてのさらなる発展を目指して努力を続けている。

当館は、本学関係者はもとより、学外者も簡単な手続きで入館することができる。館内は全面開架方式を採用しており、資料を自由に利用することができる。

本研究科・学部の教員・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や、所蔵資料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。さらに他大学図書館等からの当館所蔵資料の提供依頼に対しても迅速な対応に努めている。

近年、図書館をとりまく環境は激変し、図書館の機能が大幅に拡大している。中でも図書館情報の電子化によるサービスの進展は著しい。

医学図書館では、この電子化された医学情報を医学研究・教育に迅速に資するため、医学情報支援機能を充実させて非来館型利用サービスを全学

的に提供し、図書館に足を運ばなくても多数の情報が研究室等の端末から入手できるようにしている。

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

利用者向けの講習会にも力を入れ、学生・教職員向けの「医中誌Web講習会」や「医学系のためのRefWorks講習会」を実施、また、英語での解説によるデータベース検索や文献管理ツールの使い方などを行う留学生向けの「Global30共催講習会」、看護師向けの文献探索法などを行う「附属病院看護部共催講習会」などを行っている。

閲覧室には無線LANを敷設し、持ち込みPCによるインターネットの利用を可能としており、情報検索用端末、情報検索・ドキュメント作成用端末、プレゼンテーション資料作成用端末等を備えている。

2011年度には医学研究支援電算機システムの更新に伴い、各種端末を更新するとともに台数も計40台と増設し、さらに教育用計算機センター

端末 5 台も設置するなど、利用の便を図った。

さらに、学生の学習環境充実のため、図書館 1 階に限った無人での利用を午後 11 時半まで認める特別利用サービスを 10 月から開始した。

また、地震対策の一助として 1 階閲覧室にある書架の上段 2 段に落下対策を施した。

当館では、東西の古医学書や旧教員所蔵文庫・関係資料、解剖図卷子本、本学医学部創設期の文

書・資料など様々な貴重資料を所蔵しており、これらは医学図書館史料室で保存し整理作業を進めている。貴重な資料を広く利用に供するために、「医学図書館デジタル史料室」(<http://www.lib.m.u-tokyo.ac.jp/digital/index.html>) で目録や画像の公開に務めている。

現在の医学図書館における資料数、利用実績を別表に示す。

蔵書数 (平成 24 年 4 月 1 日)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	48,412	62,459	110,871	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	66,349	109,773	176,122	同 上
合計	114,761	172,232	286,993	同 上

受入冊数 (平成 23 年度)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	892	398	1,290	
雑誌 (製本)	990	1,461	2,451	
合計	1,882	1,859	3,741	

受入雑誌種類数 (平成 24 年 4 月 1 日現在)

	和 文	欧 文	計 (種類数)	備 考
購入	259	514	773	
寄贈・交換	488	61	549	
合計	747	575	1,322	

利用状況 (平成 23 年度)

1. 開館日数	277 日
2. 利用者総数	76,760 人
3. 一日平均利用者数	277 人／日
4. 貸出総冊数	12,579 冊
5. 一日平均貸出冊数	45 冊／日

医学系研究科・医学部 国際交流室

教授

瀬戸泰之

講師

Joseph Green、丸山稔之、Christopher Holmes

ホームページ <http://koryu.m.u-tokyo.ac.jp/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23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23年度の留学生総数は138名(35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23年度66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23年度は10名(米国1、ドイツ1、スウェーデン1、タイ2、英国1、台湾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8350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・学生の出席数は、平成23年度は約70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23年度は東大側から学生1名が研究実習に派遣された。平

成 14 年 12 月より米国・ジョンズホプキンス大学とも学術交流協定が締結され、平成 23 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 22 年度は東大側から学生 2 名が臨床実習に派遣された。平成 17 年 2 月よりドイツ・ミュンヘン大学とも学術交流協定が締結され、平成 22 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 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たが、平成 23 年度は東大側からの派遣者はいなかった。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、締結されたが、平成 23 年度は東大側からの派遣者はいなかった。

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、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 22 年度は、合計で約 6 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. 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 11 月から総額 1 億円/5 年間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事業であり、平成 23 年度は 7 名の若手研究者が派遣された。

3. 教育・研究活動

(1)教育

講師の Joseph Green 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、チュートリアル教育を担当した。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. Park MJ, Yamazaki Y, Yonekura Y, Yukawa K, Ishikawa H, Kiuchi T, Green J. Predicting complete loss to follow-up after a health-education program: number of absences and face-to-face contact with a researcher. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 27;11(1):145.
2. Suzukamo Y, Fukuhara S, Green J, Kosinski M, Gandek B, Ware JE. Validation testing of a three-component model of Short Form-36 scores. J Clin Epidemiol. 2011 Mar;64(3):301-8.

健康と医学の博物館

館長

大江和彦

特任専門職員

北出篤史

ホームページ <http://mhm.m.u-tokyo.ac.jp/>

沿革と概要

東京大学医学部・医学部附属病院は、安政5年（1858年）の神田お玉ヶ池種痘所の設立に起源を發し、平成20年に創立150周年を迎えた。「健康と医学の博物館」は、東京大学医学部・医学部附属病院の創立150周年記念事業の一環で計画されたものであるが、平成23年1月20日に開館した。創立150周年を迎えるにあたって掲げられた記念事業のテーマの一つには「社会に開かれた医学・医療の展開」があり、健康と医学の博物館は、その一つの柱となる企画である。

健康と医学の博物館の設立にあたっては、創立100周年記念事業で設立された医学部総合中央館（医学図書館）の一部を改修し、常設展示室 約70㎡、企画展示室 約230㎡など、全体で約400㎡を整備した。

本博物館の目的は、(1) 一般への健康・医学情報の提供、(2) 医学生や医療社会福祉系学校の学生等の教育、(3) 史料と器械・技術を通じた医学・医療史の研究、(4) 貴重な医学史料と器械等の保存と調査、である。

展示の特徴は、常設展示室で東京大学医学部・医学部附属病院に関連した業績を紹介し、近代から現代にわたるわが国の医学の発展における貢献を紹介すると共に、企画展示に大きなスペースを割り、一般に医学・医療の最新の進歩の理解を促

すための企画展を展開するということにある。常設展および企画展の企画および監修については、医学系研究科内の各教室の協力を受けており、さらに本学内の教室等、総合研究博物館、外部の専門家、関連企業、博物館等の協力によって展示が成立している。なお、企画展については、今後、年に数回の入れ替えを行う予定としている。

開館当初の常設展では、明治初期の医学書や医療器具、石原式色盲検査表、本学で開発された胃カメラなどを展示した。第1回企画展では、東京大学医学部・医学部附属病院の起源に因み、「感染症への挑戦」と題し、様々な病原体、天然痘に対する予防接種（種痘）の歴史、本学および本学出身者が明治時代以降に行ってきた感染症に関する研究、近年取り上げられる機会が多い感染症に関する知識を紹介した。9月15日からの第2回は「血管のひみつ」と題して循環器系を展示した。

2011年度の入場者数は、東日本大震災に伴う節電のため7-8月を休館としたが16878名、開館からの総数は20397名であった。今後は企画展の入れ替えを含め、前述の博物館の目的に沿って企画・運営を行う。

運営の概要

開館時間は10時～17時、休館日は毎週月曜日、年末年始としている（ただし、月曜が祝日の場合は開館）。入館料は無料である。

細胞生物学・細胞構築学

准教授

金井克光、武井陽介

助教・助手

岡田康志、田中庸介、仁田亮、本間典子、三木玄方、

ホームページ <http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/>

教 育

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

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

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

フリークォーターは、電子顕微鏡の基礎技法、

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

研 究

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

神経細胞や上皮細胞をはじめすべての細胞は、細胞の機能にとり必須の機能蛋白分子を合成後、様々な膜小器官あるいは蛋白複合体さらには mRNA 蛋白複合体として目的地へ適正な速度で輸送する必要がある。この細胞内の物質輸送は細胞の重要な機能、形作りそして生存のため必須である。私達は今までにこの輸送機構の主役である微小管をレールとしたキネシンスーパーファミリーモーター分子群（KIFs）を発見し哺乳類の全遺伝子 4 5 個を同定した。またこの KIFs が多様な機能分子を輸送するだけでなく脳の高次機能、神経回路網形成、左右の決定、腫瘍の抑制等に重要な役割を果たす事を明らかにして来た。このようにモーター分子群 KIFs は重要な細胞機能の根幹を担っていると同時に私達の体の様々な基本的生命現象に深く関わっておりこの研究は分子細胞生

物学、神経科学、発生生物学、生物物理学、臨床医学等の広範な学問分野に大きな学術的意義を有すると思われる。私達は今まで遺伝子群の発見、機能の解析、個体レベルの機能解析、作動原理等すべての課題について常に世界をリードする研究を行なって来た。しかしながら未知の多くの課題が存在しこれらを解く為世界に先駆けて研究を大きく発展させることを目的としている。本年度は以下の研究成果を得た。

1) KIFs の細胞内物質輸送における機能とその制御機構を神経細胞を主なモデル系として解明。

A) 未知の KIFs の機能の解明：機能の未知の KIFs のカーゴ（積荷）、カーゴの識別、結合・乖離の機構、またカーゴに含まれる蛋白群の解明。

a) KIF5A は、KIF5B, KIF5C とともに KIF5 subfamily に属するが、その特異なカーゴとして、GABA receptor A を含む小胞を GABA receptor associated protein(GABARAP)を介して結合し輸送する事を解明した (Nakajima et al. Neuron in press)。

B) 神経系で発現する KIFs の脳・神経活動依存性記憶・学習等の高次脳機能に果たす役割の解明と外部環境の変化等による神経活動依存性におこる KIFs の脳の発達・働きへの寄与を解明する。

a) KIF17 knockout mouse の作製とその分子細胞生物学、電気生理学、行動学的解析により KIF17 が、海馬神経樹状突起で NMDA 型グルタミン酸受容体 NR2B を含む小胞を輸送するだけでなく、転写因子 CREB のリン酸化を介して、KIF17 mRNA, NR2B mRNA の転写を制御し、NR2A の安定性を proteasome を介して制御し、記憶・学習等の高次脳機能を司っている事を解明した (Yin et al. Neuron 2011)。

b) KIF がカーゴを解離する主な機構として 私

達は、KIF17 を例として、KIF 尾部のリン酸化を解明した。KIF17 尾部、serine 1029 が CaMKII α によりリン酸化されると、KIF17 と Mint 1 の結合が解離する。これが生体内でも起こっているか及びその脳高次機能における役割を明らかにするため、KIF17 KO mouse に野生型 KIF17(S1029S), 脱リン酸化 mutant KIF17(S1029A), リン酸化 mutant KIF17(S1029D) を発現する Transgenic mouse を作製し、分子細胞生物学、電気生理学、行動学的に解析した結果、野生型 KIF17 では、KO の phenotype が、rescue され、脱リン酸化 mutant では、Mint 1-NR2B を含むカーゴが輸送されるが、乖離できず、リン酸化 mutant では、カーゴと結合できず従って輸送もされないもので、両者とも、海馬での LTP, LTD 及び記憶、学習が障害されることが明らかになった。従ってこの機構が生体内でも起こっている事が示された (Yin et al. J. Neurosci. 2012)

c) 刺激の多い環境下で生育したマウスでは、コントロールに比較しシナプス小胞前駆体を輸送する KIF1A の量が著明に増加し、海馬でのシナプス密度が増加、空間記憶などが向上する事を解明し、KIF1A が刺激依存性の脳の構造的発達と、高次脳機能の向上に大きな役割を持つことを解明した (Kondo et al. Neuron 2012)。

C) 特定 KIF によるレール微小管の識別機構と、それを基に軸索 vs 樹状突起等の方向性輸送機構の解明。

a) KIF の軸索 vs 樹状突起への方向性輸送の機構として、軸索微小管は GTP tubulin enriched microtubules であり、KIF5 モーター領域は GTP tubulin に親和性が強く、これが軸索方向への輸送の決定機構となることを解明した (Nakata et al. J. Cell Biol 2011)。

b) 従来、微小管を構成する GTP-tubulin と GDP-tubulin の構造及びそれを構成する α tubuli, β tubulin の違いは、解像度の限界より不明であった。Single particle analysis を応用した新しい algorithm を開発する事に成功し、GTP tubulin 及び、GDP tubulin からなる微小管の違い、それを構成する α tubuli, β tubulin の違いを、クライオ電顕を用いて解析し大きな構造変化を解明した。この結果、KIF5 モーター領域が、GTP tubulin enriched microtubules に affinity が高い根拠と軸索方向輸送の機構が明らかとなった (Yajima et al. J. Cell Biol, 2012)。

2) KIF の新しい機能

A) 私達は、中央モーター領域型の KIF2A を発見しこれが ATP 依存性に微小管の脱重合を促し、神経成長端の微小管の長さを制御する事により、軸索分枝を適正な長さに制御し、回路網形成に重要な役割を果たしている事を示したが、今回その KIF2A の活性制御の機構を明らかにした。KIF2A は、PIPK α と結合し、その微小管脱重合能が促進される。PIPK を介した、KIF2A 活性制御機構が神経回路形成に重要な役割を有する事が明らかになった (Noda et al. PNAS 2012)。

発表論文

1. Yin, X., Y. Takei, M. Kido and N. Hirokawa. Molecular motor KIF17 is fundamental for memory and learning via differential support of synaptic NR2A.2B levels. *Neuron* 70: 310-325, 2011
2. Nakata, T., S. Niwa, Y. Okada, F. Perez, and N. Hirokawa. Preferential binding of a kinesin-1 motor to GTP-tubulin-rich microtubules underlies polarized vesicle transport. *J Cell Biol* 194 : 245-255, 2011.
3. Hirokawa, N. From electron microscopy to molecular cell biology, molecular genetics and structural biology: intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: genes, structure, dynamics and functions. *J Electron Microscopy* 60 (Supplement 1) (60th Anniversary Issue: Biological): S63-S92, 2011.
4. Noda Y., S.Niwa, N.Homma, H. Fukuda, S. Imajo-Ohmib, and N. Hirokawa. Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase alpha (PIPK α) regulates neuronal microtubule depolymerase kinesin, KIF2A and suppresses elongation of axon branches. *Proc Natl Acad Sci, U.S.A* 109:1725-1730, 2012.
5. Hirokawa N., Y. Tanaka, and Y. Okada. Cilia, KIF3 Molecular Motor and Nodal Flow. *Curr Opi Cell Biol* 24:31-39, 2012.
6. Kondo, M., Y. Takei, and N. Hirokawa. Motor protein KIF1A is essential for hippocampal synaptogenesis and learning enhancement in an enriched environment. *Neuron* 73: 743-757, 2012.
7. Yin, X., X. Feng, Y. Takei, and N. Hirokawa. Regulation of NMDA Receptor Transport: A KIF17-cargo Binding/Releasing Underlies Synaptic Plasticity and Memory in vivo. *J Neurosci* 32: 5486-5499, 2012.
8. Yajima, H., T. Ogura, R. Nitta. Y. Okada, C.Sato, and N. Hirokawa. Conformational changes in tubulin in GMPCPP and GDP-taxol microtubules observed by cryoelectron microscopy. *J Cell Biol* 198: 315-322, 2012
9. Nakajima, K., X. Yin, Y. Takei, D-H. Seog, N. Homma, and N. Hirokawa. Molecular motor KIF5A is essential for GABA A receptor transport to neuronal surface and is involved in inhibitory transmission. *Neuron* in press, 2012

生体構造学

教授

吉川雅英

講師

八木俊樹

助教

小田賢幸、柳澤春明

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

沿革と組織の概要

生体構造学分野の前身は、東京大学医学部第二解剖学教室であり、1997年の大学院講座制への移行に伴い、細胞生物学・解剖学講座の一部門として、生体構造学分野が設置された。2009年5月16日に現教授である吉川雅英が着任し、2009年9月に研究室の移転作業を完了した。

生体構造学分野の現在の構成員は、教授(吉川雅英)、講師(八木俊樹)、助教二名(小田賢幸、柳澤春明)、博士研究員2名(栗尾仁之、Anindito Sen)、学生3名(佐野俊晴、谷侑磨、藤田 翔平)、技術補佐員1名(大坂谷)、秘書1名(木村有香)である。

教育

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

医学部医学科と理学部人類のM0(二年生)を対象に骨学、組織学総論・各論、細胞生物学、M1(三年生)を対象に肉眼解剖学を、他の三分野と協力して受け持っている。

大学院向けの講義は、医学部共通講義、細胞生

物学及び解剖学を担当している。医学部共通講義では、主に電子顕微鏡について講義をしている。

フリークォーターは、2012年には3名が参加し、学生の希望を取り入れて研究に参加して貰った。(1)工学部との共同研究で、泳いでいる細胞(具体的にはクラミドモナス)のオートフォーカスの開発、(2)クライオ電子顕微鏡像のらせん対称性を使った画像解析、(3)ダイニンの微小管結合ドメインの発現・精製など、各自にテーマが与えられ、研究の面白さを体験して貰えるようにしている。

研究

我々の研究室では、真核生物の繊毛・鞭毛を主な研究対象としている。繊毛・鞭毛は「プロペラ」と「アンテナ」の両方の機能を備えた太さ250nm程度、長さ数ミクロンから数十ミクロンの細胞器官で、最近の研究から様々な生命現象に関わる事が分かってきている。

本研究室では、この鞭毛を駆動するモーター分子であるダイニンを中心に、定量的なイメージング手法を駆使し、その構造と機能を解明しようとしている。

クライオ電子顕微鏡

クライオ電子顕微鏡は、生物試料を固定することなく、そのまま急速に凍結し、染色することなく観察する手法である。この方法で撮影された電子顕微鏡像には原子レベルでの情報が含まれており、コンピュータによる画像解析により分子複合体の三次元構造を高解像度で観察することが可能になる。これまでに、我々は独自の画像解析技術 Asymmetric Helical Reconstruction やソフトウェア Ruby-Helix 等を開発して来ている。

こうした新しい手法を駆使することで、微小管とダイニンの複合体、あるいは鞭毛の構成要素をナノメートルスケールで観察している。観察対象としては、ダイニン-微小管複合体、ダイニンの微小管結合部位(ダイニンストーク)-微小管複合体などが進行中である。

モデル生物による解析

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

神経細胞生物学

教授

岡部繁男

助教

岩崎広英、田中慎二

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

沿革と組織の概要

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

神経細胞生物学部門の現在の構成員は、教授（岡部繁男）、助教2名（岩崎広英、田中慎二）、特任助教1名（林宜亨）、特別研究員1名（南波英志）、特任研究員1名（林亜矢子）、大学院生8名（東誉人、李軍、戴晓婧、一色真明、柏木有太郎、小橋一喜、瀬川万里）、学部生2名（鈴木知之、守田啓悟、(MD研究者育成プログラム所属)）、技術職員4名（渡部禮子、西口隆雄、長南春史、漆戸知恵）、秘書2名（三瓶あゆ子、菊澤美佐）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10コマ、15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322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4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、組織学各論を教授が担当しており、細胞及び組織の構造を機能と関連づけて、遺伝子、分子のレベルから理解できるように配慮した研究の先端を取り入れ魅力ある講義となるよう努力している。実習は教授1名と助教2名が担当している。

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

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

研 究

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

シナプス後部構造の分子的理解

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

生体内におけるシナプス分子の動態

近年、二光子励起顕微鏡を使用することによって生きた動物の脳皮質浅層を観察する事が可能となっている。蛍光タンパク質を発現する遺伝子改変マウスや蛍光タンパク質融合型の PSD 蛋白を発現させたマウスを使用することで、生体内でのシナプス形成過程の解明にも取り組んでいる。また、様々な病態モデルマウスを利用することで、精神疾患に関連するシナプス動態異常の解明にも

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

出版物等

1. Kondo, S., Kohsaka, S., and S. Okabe.
Long-term changes of spine dynamics and microglia after transient peripheral immune response triggered by LPS in vivo.
Molecular Brain 4, 27, 2011.
2. Kusano K, Enomoto M, Hirai T, Wakabayashi Y, Itoh S, Ichinose S, Okabe S, Shinomiya K, and A. Okawa.
Enhancement of sciatic nerve regeneration by adenovirus-mediated expression of dominant negative RhoA and Rac1.
Neuroscience Letter 492, 64-69, 2011.

分子生物学

教授

岡山博人

准教授

神野茂樹

助教

山本華子、荒川志穂

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

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

沿革と組織の概要

当教室は、1893年医化学講座として創設された。1897年に生理学教室より分離独立、1927年には栄養学教室の創設に伴い生化学講座に、1974年には生化学第二講座の創設に伴い生化学第一講座に改名、更に1997年には医学部が医学系研究科に改組されたのに伴い生化学・分子生物学講座・分子生物学分野に改名され、現在に至る。当講座は、これまで日本の生化学の発展に多大な貢献をされた6名の歴代教授によって教室の運営がなされてきた。

本邦最初の生化学講座である医化学講座を創設した初代隈川宗雄教授は、明治15年東京大学を卒業後、同17年にベルリン大学のRudolf Virchow教授の病理学教室の化学部に留学、Ernst Salkowski教授の元で5年間の研鑽を重ねた。帰国後、帝国大学病理化学の講師を経て、教授に任ぜられた。1908年、現在では ω 酸化や一部の奇数脂肪酸の例外を除いて常識となっている、脂肪酸の糖原性欠如の発見、1906年C. Eijkmanにより発見された米糠に含まれる脚気予防因子（ビタミンB1）の抽出・精製、更に糖及び脂肪の定量法の考案等の業績を残した。更に、本邦の

生化学を担う幾多の人材を育成した。その中には、坂口反応として国際的にも広く使用されているアルギニン呈色反応を開発した坂口昌洋、化学発癌の佐々木隆興らがいる。

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

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

第四代の島蘭順雄教授は、昭和3年東京帝国大学を卒業後、生化学講座助手、講師を経て、前橋医学専門学校教授、新潟医科大学教授に任ぜられ、

昭和 27 年より本講座を担当した。ビタミン B1 とコカルボキシラーゼ、ケト酸代謝、ビタミン C に関連した六炭糖の代謝の研究で業績を上げた。

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

第六代の村松正實教授は、昭和 30 年東京大学医学部を卒業し、第一内科に入局し米国バイラー大学 H. Busch 教授の元に留学、帰国後、癌研究所生化学部に入り、昭和 46 年徳島大学医学部生化学教授、5 二年癌研生化学部長を歴任し、昭和 57 年より、本講座を担当した。留学時に開始したりボザーム RNA の研究に業績を残すとともにインターフェロンを初めシトクローム P-450 の遺伝子クローニングを世界に先駆けて成功した。

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、発癌の根底機構である足場依存性・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 2 名の助教と共に、COE 研究員 1 名、大学院博士課程学生 4 名で研究を進めた。

1. 足場シグナルの伝達経路－

Tsc1/2-Rheb-mTORC1 経路に繋ぐ因子の同定

昨年一部を報告したが、細胞外マトリックスタンパクを認識するインテグリン細胞膜タンパクから発せられた足場シグナルによる G1 期サイクリン依存性キナーゼの一つであり S 期開始に必要な Cdk4/Cdk6 の活性制御機構の全貌が判明した。G タンパクと共役した増殖因子受容体によって活性化された小 G タンパク RhoA は、足場依存性に ROCK を活性化する。活性化された ROCK はアクチン繊維の形成を促し、細胞の細胞外マトリックスタンパクへの接着を高める。活性化された ROCK は、他方、家族性結節性硬化症の原因因子である Tsc2 の Thr1203 をリン酸化し、その結果、Tsc1/Tsc2 の GAP 活性が抑制される。それによって、活性化された Rheb は mTORC1 複合体を活性化し、活性化された mTORC1 は、D 型サイクリンの安定化を促すとともに、Cdk4 および Cdk6 を活性化する。mTORC1 による Cdk4 および Cdk6 の活性化は、従来示唆されてきたサイクリン mRNA の翻訳効率の上昇では説明できず、まったく想定されていないあたらしい機構で行われているという可能性が浮かび上がっている。

2. 足場シグナルの伝達経路－ Cdk2 の活性化経路

従来 G1-S 遷移時における Cdk2 の活性制御は、主に、p27 CKI の発現や細胞内局在の制御によって行われると思われてきたが、今回まったく新しい機構によって行われていることを見出した。昨年度、G1 期細胞周期因子の高発現の組み合わせによって、ラット線維芽細胞にヒト癌細胞である HeLa 細胞とほぼ同じ速度で軟寒天培地中での足場非依存性増殖を誘導できることを報告したが、

この中で用いた Cdk6 とサイクリン D3 の高発現によって、Cdk2 が一過性ではあるが、活性化されることを見出した。詳細な解析を行った結果、以下の活性化機構の存在が明らかとなった。

Cdk6/CycD3 の高発現によって、マウス白血病ウイルスのゲノム挿入によって活性化されるがん遺伝子産物 Pim 1 タンパクが安定化されるとともに、前出の ROCK が足場非依存性に活性化される。安定化された Pim1 および活性化された ROCK は、遊離のおよび Cdk2 に結合した p27 の C-末端をリン酸化する。リン酸化された p27 が結合し不活化された Cdk2 を、当初複製前複合体形成に必須で後に p21 によって不活化された Cdk2 を活性化する能力を持つ Cdc6 が ATP の加水分解エネルギーを利用して、p27 を剥がし活性化する。この際は、Cdc6 は、p21 によって不活化された Cdk2 の活性化の場合と同様に、サイクリン結合モチーフ (Cy) を必要とする。

3. Cdc6 の第3の機能

これまで当研究室で、当初複製前複合体の形成を行う Cdc6 が、p21 および p27 で不活化された Cdk2 を活性化する第2の機能を持つことを明らかにしたが、今年度、更にアポトーシスを抑制する第3の機能を持つ可能性が明らかになった。

線維芽細胞を含む、臓器を形成するほとんど全ての細胞は、足場を消失するとアノイキスと呼ばれる細胞死に至る。足場シグナル伝達経路の探索の途中で、mTORC1 の活性化とともに Cdc6 を発現させると、ラット胎性線維芽細胞のアノイキスがほぼ完全に抑制されることが判明した。もしこのような条件が満たされていない場合、線維芽細胞は、FADD-依存性に活性化されたカスパーゼ8が執行カスパーゼであるカスパーゼ3を活性化し細胞死を引き起こす。mTORC1 が活性化された細胞では、足場が消失した状態でも Cdk4/Cdk6 が活性化され続け、その結果、E2F 転写因子が活

性を保ち、Cdc6 を含む S 期開始に常用な働きをする遺伝子とともにアポトゾームアッセンブリーに必須な Apaf1 遺伝子が活性化され、Apaf1 の発現が持続する。その結果、足場消失によってミトコンドリアから遊離したチトクローム C が Apaf1 を活性化し、活性化された Apaf1 はカスパーゼ9とアポトゾームを形成することによってカスパーゼ9を活性化し、その下流因子であるカスパーゼ3を活性化することが判明した。Cdc6 が十分に発現していると、Cdc6 は ATPase 依存性に、活性化された Apaf1 に結合し、アポトゾームの形成を抑制した。したがって、Cdc6 は、複製前複合体の形成、p21 あるいは p27 で不活化された Cdk2 の活性化、およびアポトゾーム形成の抑制を行う、3つの機能を持つ多機能 AAA+ ATPase であることが判明した。

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。

発表論文

Arakawa-Takeuchi, S., Kobayashi, K., Park, J.-H., Uranbileg, B., Yamamoto, H., Jinno, S., and Okayama, H. Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Signaling Opposes the Effects of Anchorage Loss, Leading to Activation of Cdk4 and Cdc6 Stabilization. 2010. FEBS Lett. 584, 2779-2785

細胞情報学

教授

清水孝雄

准教授

中村元直

助教

進藤英雄、柳田圭介

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 4 名のスタッフに加え、4 名の大学院生（3 人の博士課程学生と 1 人の医科学修士過程学生）と 7 人の医学部学生（フリークオーター、その他）、3 人のポストドク研究員が在籍している。また臨床教室や民間から受託研究員も受け入れている。医学部共通機器の管理と使用指導は、学部長室付きの高橋利枝助手、浜野文三江助教と技術職員である市原信二が担当している。教室には 1 名のアメリカからのポストドク研究員が在籍する。平成 21 年、教授の清水孝雄が日本学士院賞を受賞した。

教育

約 100 名の医学部学生と約 5 名の理学部人類学の学生への総計約 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。フリークオーターの学生は毎年受け入れており、2003-2011 年の間で約 30 名に達している。大学院生向けには、3 ヶ月にわたる講義と 1 週間の実習（受容体とシグナル伝達入門）、そして 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輸送や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。この経路はアラキドン酸カスケードと呼ばれ、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酵素が、カスケードの末端で直接の各脂質メディエーター産生に関わ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、2,000-5,000 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(島津社製 LCMS-IT-TOF、AXIMA、Performance、サーモフィッシャー社製 Exactive、TSQ 7000、TSQ Quantum Ultra、LCQ、AB Sciex 社製 4000 Q TRAP や JASCO 社製の

Q-TOF micro)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ルも紹介している。

5. リピドミクス社会連携講座との共同研究

2003 年から 8 年間、島津製作所と小野薬品の寄付によってメタボローム寄付講座が、そして 2011 年 6 月より両社との共同研究により新たにリピドミクス社会連携講座が発足した。この講座との深い連携により、私どもはこれまで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や病態時の脂質バイオマーカーの網羅的探索を進めている。例えば、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ことも 1 つの成果である。また、肺サーファクタント脂質合成酵素の単離にも成功した。これらの研究は、文部科学省科学研究費(特別推進研究、基盤研究 C、挑戦的萌芽研究、若手研究)、厚労省

科学研究費、東京大学ナノバイオ研究拠点、グローバルCOEプログラムなどでも支援されている。

出版物等

1. Taniguchi, M., Masuda, T., Mikami, Y., Kimura, M., Yoshida, T., Mishina, M., and Shimizu, T. Identification and characterization of a novel zebrafish semaphorin. *Neurosci. Lett.*, 2011; 488: 215-220
2. Jonson, F., Mancardi, DA., Kita, Y., Karasuyama, H., Iannascoli, B., Rooijen, NV., Shimizu, T., Daeron, M., and Bruhns, P. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J. Clin. Invest.*, 2011; 121: 1484-1496
3. Doi, K., Hamasaki, Y., Noiri, E., Nosaka, K., Suzuki, T., Toda, A., Shimizu, T., Fujita, T., Nakao, A. Role of leukotriene B4 in accelerated hyperlipidaemic renal injury. *Nephrology*, 2011; 16: 304-309
4. Tanaka, K., Yamamoto, Y., Ogino, K., Tsujimoto, S., Saito, M., Uozumi, N., Shimizu, T., Hisatome, I. Cytosolic Phospholipase A2{alpha} Contributes to Blood Pressure Increases and Endothelial Dysfunction Under Chronic NO Inhibition. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011; 31: 1133-1138
5. Soontrapa, K., Honda, T., Sakata, D., Yao, C., Hirata, T., Hori, S., Matsuoka, T., Kita, Y., Shimizu, T., Kabashima, K., Narumiya, S. Prostaglandin E2-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2011; 108: 6668-6673
6. Nakamura, M., and Shimizu, T. Leukotriene Receptors. *Chem. Rev.*, 2011; 111: 6231-6298
7. Koeberle, A., Shindou, H., Harayama, T., Yuki, K., Shimizu, T. Polyunsaturated fatty acids are incorporated into maturing male mouse germ cells by lysophosphatidic acid acyltransferase 3. *FASEB J.* 2011; 26: 169-180
8. Ueno, N., Taketomi, Y., Yamamoto, K., Hirabayashi, T., Kamei, D., Kita, Y., Shimizu, T., Shinzawa, K., Tsujimoto, Y., Ikeda, K., Taguchi, R., Murakami, M. Analysis of two major intracellular phospholipase A2s in mast cells reveals crucial contribution of cPLA2alpha, not iPLA2beta, to lipid mobilization in proximal mast cells and distal fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 37249-37263
9. Lopez-Vales, R., Ghasemlou, N., Redensek, A., Kerr, BJ., Barbayianni, E., Antonopoulou, G., Baskakis, C., Rathore, KI., Constantinou-Kokotou, V., Stephens, D., Shimizu, T., Dennis, EA., Kokotos, G., David, S. Phospholipase A2 superfamily members play divergent roles after spinal cord injury. *FASEB J.* 2011; 25: 4240-4252
10. Jonsson, F., Mancardi, DA., Zhao, W., Kita, Y., Iannascoli, B., Khun, H., van Rooijen, N., Shimizu, T., Schwartz, LB., Daeron, M., Bruhns, P. Human Fc γ RIIA induces anaphylactic and allergic reactions. *Blood* 2012; 119: 2533-2544
11. Saito, Y., Watanabe, K., Fujioka, D., Nakamura, T., Obata, J., Kawabata, K., Watanabe, Y., Mishina, H., Tamaru, S., Kita, Y., Shimizu, T., Kugiyama, K. Disruption of group IVA cytosolic phospholipase A2 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury partly through inhibition of TNF α -mediated pathway. *Heart Circ. Physiol.*, 2012; 302: H2018-H2030
12. Sasaki, F., Okuno, T., Saeki, K., Min, L., Onohara, N., Kato, H., Shimizu, T., Yokomizo, T. A high-affinity monoclonal antibody against the FLAG tag useful for G-protein-coupled receptor family. *Anal.*

-
- Biochem., 2012; 425: 157-165
13. Ishihara, K., Miyazaki, A., Nabe, T., Fushimi, H., Iriyama, N., Kanai, S., Sato, T., Uozumi, N., Shimizu, T. Beneficial effects of Group IVA phospholipase A2 deficiency on the progression of hepatic fibrosis. *FASEB J.*, 2012, in press
 14. Echigo, R., Shimohata, N., Karatsu, K., Yano, F., Kayasuga-Kariya, Y., Fujisawa, A., Ohto, T., Kita, Y., Nakamura, M., Suzuki, S., Mochizuki, M., Shimizu, T., Chung, U-i., and Sasaki, N. Trehalose treatment suppresses inflammation, oxidative stress, and vasospasm induced by experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Translational Medicine*, 2012 in press
 15. Koeberle, A., Shindou, H., Harayama, T., Shimizu, T. Palmitoleate is a mitogen, formed upon stimulation with growth factors, and converted to palmitoleoyl-phosphatidylinositol., *J. Biol. Chem.*, 2012 , in press

代謝生理化学

教授

栗原裕基

講師

栗原由紀子

助教

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>

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

沿革と組織の概要

代謝生理化学教室は昭和 27 年に栄養学教室として開設され、平成 9 年 4 月から大学院部局化に伴い、現在の名称となった。当教室には、上記スタッフをはじめ、ポストドクトラルフェロー2名、大学院生博士課程5名（臨床教室からの受入を含む）、修士課程1名、研究補佐員2名、事務補佐員1名が在籍している。また、非常勤講師として広島大学医学部の浅野知一郎教授を招聘し、研究指導や助言と学部学生への講義をお願いしている。

教 育

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

頭部神経堤細胞による鰓弓の形成は、脊椎動物に共通する顎顔面構造の原基として胚発生におい

て重要なステップである。当研究室ではこれまで、鰓弓形成におけるエンドセリンシグナルの重要性を明らかにしてきたが、最近そのメカニズムを明らかにするため、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た。これにより、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する分子スイッチであることを明らかにするとともに、Gq/11を介した受容体選択的シグナル機構を明らかにした。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

哺乳類では一般に、排卵から受精、着床に至る過程は外界から防御された低酸素状態で営まれるが、体外受精・培養時の好氣的環境下では、ミトコンドリアでの電子伝達系を介した ROS 産生が増加し、初期胚発生能を左右する重要な因子となっている。

NAD⁺依存性脱アセチル化酵素 Sirtuin は、エネルギー代謝と細胞機能との橋渡し因子として現在注目されている。哺乳類で同定されている *Sirt1-7* は全て初期胚で発現しており、このうち特にミトコンドリアに局在する *Sirt3* が、体外受精・培養に伴う酸化ストレスに対して防御的に機能し、初期胚発生の進行に寄与していることを RNAi やノックアウトマウス胚を用いた実験を通して示した。即ち、*Sirt3* の機能が低下した受精卵が好氣的環境下に曝されるとミトコンドリアが

ら過剰な ROS が産生され、その結果 p53 シグナル経路が誘導されて初期胚発生の停止を招くことが明らかになった。

(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) Kawamura Y, Uchijima Y, Horike N, Tonami K, Nishiyama K, Amano T, Asano T, Kurihara Y, Kurihara H. Sirt3 protects in vitro-fertilized mouse preimplantation embryos against oxidative stress-induced p53-mediated developmental arrest. *J. Clin. Invest.* 120: 2817-2828, 2010.
- (2) Asai R, Kurihara Y, Fujisawa K, Sato T, Kawamura Y, Kokubo H, Tonami K, Nishiyama K, Uchijima Y, Miyagawa-Tomita S, Kurihara H. Endothelin receptor type-A expression defines a distinct cardiac subdomain within the heart field, with a later implication of this signaling pathway in chamber myocardium formation. *Development* 137: 3823-3833, 2010.
- (3) Fujimoto C, Ozeki H, Uchijima Y, Suzukawa K, Mitani A, Fukuhara S,

- Nishiyama K, Kurihara Y, Kondo K, Aburatani H, Kaga K, Yamasoba T, Kurihara H. Establishment of mice expressing EGFP in the placode-derived inner ear sensory cell lineage and FACS-array analysis focused on the regional specificity of the otocyst. *J. Comp. Neurol.* 18: 4702-4722, 2010.
- (4) Heude E, Bouhali K, Kurihara Y, Kurihara H, Couly G, Janvier P, Levi G. Jaw muscularization requires Dlx expression by cranial neural crest cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107: 11441-11446, 2010.
- (5) Vieux-Rochas M, Mantero S, Heude E, Barbieri O, Astigiano S, Couly G, Kurihara H, Levi G, Merlo GR. Spatio-temporal dynamics of gene expression of the Edn1-Dlx5/6 pathway during development of the lower jaw. *Genesis* 48: 262-273, 2010.
- (6) Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyaama A, Ono H, Fujishiro M, Horike N, Yoneda M, Ohno H, Kamata H, Tahara H, Isobe T, Nishimura F, Katagiri H, Oka Y, Fukushima T, Takahashi SI, Kurihara H, Uchida T, Asano T. Pin1 associates with and induces translocation of CRT2 to the cytosol, thereby suppressing CRE transcriptional activity. *J. Biol. Chem.* 285: 33018-33027, 2010.
- (7) Cui X, Kushiyaama A, Yoneda M, Nakatsu Y, Guo Y, Zhang J, Ono H, Kanna M, Sakoda H, Ono H, Kikuchi T, Fujishiro M, Shiomi M, Kamata H, Kurihara H, Kikuchi M, Kawazu S, Nishimura F, Asano T. Macrophage foam cell formation is augmented in serum from patients with diabetic angiopathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 87: 57-63, 2010.
- (8) Tanaka A, Itoh F, Nishiyama K, Takezawa T, Kurihara H, Itoh S, Kato M. Inhibition of endothelial cell activation by bHLH protein E2-2 and its impairment of angiogenesis. *Blood* 115: 4138-4147, 2010.
- (9) Tonami K, Kurihara Y, Arima S, Nishiyama K, Uchijima Y, Asano T, Sorimachi H, Kurihara H. Calpain 6, a microtubule-stabilizing protein, regulates Rac1 activity and cell motility through interaction with GEF-H1. *J. Cell Sci.* 124: 1214-1223, 2011.
- (10) Kitazawa T, Sato T, Nishiyama K, Asai R, Arima Y, Uchijima Y, Kurihara Y, Kurihara H. Identification and developmental analysis of endothelin receptor type-A expressing cells in the mouse kidney. *Gene Expr. Patterns.* (in press).
- (11) Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyaama A, Zhang J, Ono H, Fujishiro M, Kikuchi T, Fukushima T, Yoneda M, Ohno H, Horike N, Kanna M, Tsuchiya Y, Kamata H, Nishimura F, Isobe T, Ogihara T, Katagiri H, Oka Y, Takahashi S, Kurihara H, Uchida T, Asano T. Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 associates with insulin receptor substrate-1 and enhances insulin actions and adipogenesis. *J. Biol. Chem.* 286:20812-20822, 2011.
- (12) Mishima T, Ito Y, Hosono K, Tamura Y, Uchida Y, Hirata M, Suzuki T, Amano H, Kato S, Kurihara Y, Kurihara H, Hayashi I, Watanabe M, Majima M. Calcitonin gene-related peptide facilitates revascularization during hindlimb ischemia in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 300: H431-H439, 2011.

統合生理学

教授

宮下保司

准教授

小西清貴

助教

平林敏行、竹田真己、長田貴宏

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

教 育

医学部医学科学生への教育は生理学講座の他の部門（細胞分子生理、神経生理）および疾患生命工学センター・構造生理学部門と一体となって行っており、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、現代医科学の統合的理解に導くよう努力している。

学生実習は、医学部1号館実習室にて生理学講座の他の部門と協力して、計7つのテーマのうち2テーマを分担している。学生自身が被験者になる人体生理のテーマが0.5コマ、動物実験が1.5コマ、である。細胞の信号伝達の基本実験は過去10年ほど継続している。心電図・血圧実験は、学生自身が施術者・被験者になる部分と動物実験を組み合わせ、臨床への橋渡しと基礎的細胞生理学的理解の統合をはかっている。学生実習で各自が必ず実験動物標本の作成を体験し、また被験者となる、手技体験重視のやり方は、好評のようである。

当教室のフリークォーターは、M0からM4に至るまで継続して課題に取り組む学生が多いのが特徴である。なかには、国際学会への発表・一流誌への英文論文発表に至る優れた成果を挙げる例もある。筆頭著者として英文論文を執筆・発表する経験は、学部段階からの研究者教育として重要である。現在も複数の学生達がフリークォーター期間終了後もMD研究者養成プログラムに沿って研究を続けている。フリークォーター経験者が臨床研修終了後に大学院生として教室に戻ることも

多く、フリークォーター経験者が M2 終了後 Ph.D.-M.D コース大学院生として当教室に入學したり、MD 研究者養成プログラム修了者が臨床研修を経ずに大学院博士課程へ進学して来たりと、将来の我が国の研究医・MD 研究者育成に、この制度が大きな役割を果たしていることは東京大学医学部の重要な特徴であると考えている。

大学院生を対象とした教育は毎週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、(4)上記(2)の分子機構を探る分子生物学的研究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)などの手段が開発されてきた。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、近年は大脳皮質 6 層構造が記憶神経回路において果たす機能的役割を解明しつつある。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、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、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示して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)(4)ヒト大脳認知機能の非侵襲的画像解析は重要なアプローチではあるが、近年発展の著しい分子細胞生物学的研究と直接の接点を見出すのは容易ではない。当教室では、高磁場(4.7 Tesla)の MRI 装置によるサルの fMRI 解析を導入することにより、上記(1)と(2)のギャップの橋渡しをする手法を開発した。4.7 Tesla MRI 装置により、通常の臨床用 1.5Tesla MRI 装置を遙かに凌ぐ高空間解像度を得ることができる。ヒトの認知課題と基本的に同型の高次課題を開発してサルのイメージングを行い、ヒトとの機能的ホモロジー関係を解析するとともに、動物実験にのみ許される侵襲的解析(微小電極による電気生理学、トレーサーによる形態学、分子生物学・遺伝学等)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) Takeuchi, D., Hirabayashi, T., Tamura, K. and Miyashita, Y. : Reversal of interlaminar signal between sensory and memory processing in monkey temporal cortex. *Science* **331**, 1443-1447, 2011.
- (2) Koyano, K.W., Machino, A., Takeda, M., Matsui, T., Fujimichi, R., Ohashi, Y. and Miyashita, Y. : In vivo visualization of single-unit recording sites using MRI-detectable elgiloy deposit marking. *J. Neurophysiol.* **105**, 1380-1392, 2011.
- (3) Matsui, T., Tamura, K., Koyano, K.W., Takeuchi, D., Adachi, Y., Osada, T. and

- Miyashita, Y. : Direct comparison of spontaneous functional connectivity and effective connectivity measured by intracortical microstimulation: an fMRI study in macaque monkeys. *Cereb. Cortex* 21, 2348-2356, 2011.
- (4) Konishi, S., Watanabe, T., Jimura, K., Chikazoe, J., Hirose, S., Kimura, H.M. and Miyashita, Y. : Role for presupplementary motor area in inhibition of cognitive set interference. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 737-745, 2011.
- (5) Ohashi, Y., Tsubota, T., Sato, A., Koyano, K.W., Tamura, K. and Miyashita, Y. : A bicistronic lentiviral vector-based method for differential transsynaptic tracing of neural circuits. *Mol. Cell. Neurosci.* 46, 136-147, 2011.
- (6) Watanabe, T., Hirose, S., Wada, H., Katsura, M., Chikazoe J., Jimura, K., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Prediction of Subsequent Recognition Performance Using Brain Activity in the Medial Temporal Lobe. *NeuroImage* 54, 3085-3092, 2011.
- (7) Tsubota, T., Ohashi, Y., Tamura, K., Sato, A., and Miyashita, Y. : Optogenetic manipulation of cerebellar Purkinje cell activity in vivo. *PLoS One* 6, e22400, 2011.
- (8) Kamigaki, T., Fukushima, T. and Miyashita, Y. : Neuronal signal dynamics during preparation and execution for behavioral shifting in Macaque posterior parietal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 2503-2520, 2011.
- (9) Yamane, T., Hanaoka, K., Muramatsu, Y., Tamura, K., Adachi, Y., Miyashita, Y., Hirata, Y. and Nagano, T. : Method for Enhancing Cell Penetration of Gd³⁺-based MRI Contrast Agents by Conjugation with Hydrophobic Fluorescent Dyes. *Bioconjug. Chem.* 22, 2227-2236, 2011.
- (10) Watanabe, T., Kimura, H. M., Hirose, S., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Miyashita, Y. and Konishi, K. : Functional Dissociation between Anterior and Posterior Temporal Cortical Regions during Retrieval of Remote Memory. *J. Neurosci.* 32, 9659-9670, 2012.
- (11) Tsubota, T., Ohashi, Y., Tamura, K. and Miyashita, Y. : Optogenetic inhibition of Purkinje cell activity reveals cerebellar control of blood pressure during postural alterations in anesthetized rats. *Neuroscience* 210, 137-144, 2012.
- (12) Hirose, S., Watanabe, T., Jimura, K., Katsura, M., Kunimatsu, A., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Local Signal Time-Series during Rest Used for Areal Boundary Mapping in Individual Human Brains. *PLoS One* 7, e36496, 2012.
- (13) Adachi, Y., Osada, T., Sporns, O., Watanabe, T., Matsui, T., Miyamoto, K. and Miyashita, Y. : Functional Connectivity between Anatomically Unconnected Areas Is Shaped by Collective Network-level Effects in the Macaque Cortex. *Cereb. Cortex* 22, 1586-1592, 2012.
- (14) Watanabe, T., Yahata, N., Abe, O., Kuwabara, H., Inoue, H., Takano, Y., Iwashiro, N., Natsubori, T., Aoki, Y., Takao, H., Sasaki, H., Gono, W., Murakami, M., Katsura, M., Kunimatsu, A., Kawakubo, Y., Matsuzaki, H., Tsuchiya, K.J., Kato, N., Kano, Y., Miyashita, Y., Kasai, K. and Yamasue, H. : Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information. *PLoS One* 7, e39561, 2012.
- (15) Hirose, S., Chikazoe, J., Watanabe, T., Jimura, K., Kunimatsu, A., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Efficiency of Go/No-Go Task Performance Implemented

in the Left Hemisphere.

J. Neurosci. **32**, 9059-9065, 2012.

- (16) Iwai, L., Ohashi, Y., van der List, D., Usrey, W.M., Miyashita, Y. and Kawasaki, H. : FoxP2 is a parvocellular-specific transcription factor in the visual thalamus of monkeys and ferrets. *Cereb. Cortex*, in press, 2012.
- (17) Tamura, K., Ohashi, Y., Tsubota, T., Takeuchi, D., Hirabayashi, T., Yaguchi, M., Matsuyama, M., Sekine, T. and Miyashita, Y. : A glass-coated tungsten microelectrode enclosing optical fibers for optogenetic exploration in primate deep brain structures. *J. Neurosci. Methods*, in press, 2012.
- (18) Hirose, S., Watanabe, T., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Functional Relevance of Micro-Modules in Human Association Cortex Delineated with High-Resolution fMRI. *Cereb. Cortex*, in press, 2012.
- (19) Miyamoto, K., Hirabayashi, T. and Miyashita, Y. : To bet, or not to bet: that is the question of SEF spikes *Neuron* in press, 2012.
- (20) Kamigaki, T., Fukushima, T., Tamura, K. and Miyashita, Y. : Neurodynamics of Cognitive Set Shifting in Monkey Frontal Cortex and Its Causal Impact on Behavioral Flexibility. *J. Cogn. Neurosci.* in press, 2012.

細胞分子生理学

教授

森憲作

講師

山口正洋

助教

柏谷英樹、眞部寛之

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1、博士研究員3、客員研究員2（臨床教室からの受け入れを含む）、大学院生6である。

教 育

細胞分子生理学教室では、学部学生を対象に、生理学の講義と実習を行っている。また、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。感覚生理学や脳神経系の細胞分子生理学に興味を持つ大学院生や学部学生に対しては、研究の実際に即した講義や指導を行っている。大学院生には、セミナー、研究報告、Journal Clubを恒常的に行っている。また大学院生は、毎月の他研究室との合同セミナー（機能生物学専攻セミナー、理化学研究所脳センター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、「において誘起される意欲・情動行動の神経回路機構」の解析をもとに、感覚情報を行動反応へと翻訳する神経回路メカニズムの解明を目指している。さらに、覚醒時探索行動中の嗅覚中枢神経系の機能解析とともに、覚醒行動後の睡眠時の嗅覚中枢神経系の再編と嗅覚記憶の長期固定化の神経メカニズムを探索し、嗅覚連合記憶における嗅皮質の神経回路再編の役割を探索している。

また我々は、成体においても新生し続ける嗅球の顆粒細胞に着目し、「摂食時の感覚入力経験の長期記憶と、食後の休息・睡眠時における感覚入力経験に依存した新生顆粒細胞の既存神経回路への組み込みや除去機構との関連」について研究を進めている。

具体的な研究項目としては、

- (1) 嗅球から嗅皮質への軸索投射様式の解析と嗅皮質各領野の機能解析

我々は、これまで進めてきた嗅球の「匂い受容体地図」の知識や匂い地図内の「領域別機能分化」の知識をもとに、嗅球の僧帽細胞や房飾細胞の嗅皮質への軸索投射様式を解析するとともに、嗅皮質の各領域の機能解析を進めている。

(1) - 1 : 嗅球から嗅皮質への2つの並列神経経路（僧帽細胞経路と房飾細胞経路）の嗅覚情報処理機能と軸索投射パターンの差異の解明

マウスを用いて「嗅球の糸球群の匂い応答の光学的測定法」、「応答糸球に属する僧帽細胞や房飾細胞からの単一細胞匂い応答記録法」、および「記録細胞へのトレーサー色素注入法」を組み合わせた実験手法を用い、機能を同定した僧帽細胞・房飾細胞の全軸索を染色出し、嗅皮質の各領域への軸索投射を3次元再構成することにより調べた。この結果、房飾細胞が呼吸の早い phase で応答するのに対し、僧帽細胞では遅い phase で応答し、両者の signal timing が明確に異なることが見出された。また、同じ匂いに応答する僧帽細胞と房飾細胞は、全く異なった軸索投射パターンをしめし、嗅皮質の異なった標的部位へと投射することが判明した。

(1) - 2 : 大脳の嗅皮質は、徐波睡眠時に特異的に、鋭波(Olfactory cortex sharp wave: OC-SPW)を発生し、OC-SPWに伴う嗅皮質ニューロンの同期活動は、Top-down 経路を介して嗅球へと伝わる。

嗅皮質は、覚醒中は外界の匂い情報を受け取りその情報処理を行うが、徐波睡眠中は感覚ゲーティングにより外界から遮断される。それでは、嗅皮質は徐波睡眠中はどのような働きをするのだろうか。我々は、自由行動下のラット嗅皮質から局所電場電位記録とニューロン活動記録を行った。その結果「嗅皮質は徐波睡眠中に鋭波(OC-SPW)を発生する

こと」および、「この OC-SPW 発生時には、多くの嗅皮質ニューロンの同期発射活動が起こること」を見出した。この嗅皮質鋭波は、海馬鋭波とはほぼ独立して発生し、前梨状皮質の錐体細胞の反回性軸索側枝（連合線維）が梨状皮質内でつくる興奮性シナプスが、嗅皮質鋭波の発生に関与していた。さらに嗅皮質 SPW に伴う前梨状皮質ニューロンの同期的活動は、Top-down 経路を通して嗅球の顆粒細胞に伝わり、顆粒細胞上のシナプスに可塑的变化を誘導することが分かった。これらの結果より、徐波睡眠中に、嗅皮質鋭波に伴う Top-down 入力嗅球へと伝わり、嗅球の神経回路の再編成に寄与していると推測した。

(1) - 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（顆粒細胞および傍糸球細胞）が既存の神経回路に組み込まれている。我々は、特定の臨界期に、新生顆粒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、新生顆粒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。また、臨界期の嗅覚経験が、新生顆粒細胞の生存に大きな役割を持つことが知られている。我々は「嗅球における新生顆粒細胞の除去が一日中いつでも起こるのではなく、食事後の睡眠時や休息時に顕著に増大すること」を見出した。さらに、鼻閉をして嗅覚入力を遮断すると新生顆粒細胞の細胞死が激増するが、この増大も食後の睡眠・休息時に選択的に起こることを見出した。これらの結果から、摂食など覚醒時の嗅覚経験を反映して、そののちの休息・睡眠時に嗅球において新生顆粒細胞の生死決定が行われることが明らかになった。この機構により匂い経験に即した嗅球の神経回路の再編（新生顆粒細胞の除去や組み込み）が食後の休息・睡眠時に効率よく

行われると推測される。

- (1) - 4 : 嗅球の顆粒細胞の特定のサブセットを選択的に除去すると、そのサブセットの新生顆粒細胞が優先的に補充される。

嗅球の神経回路において、既存の顆粒細胞の除去と新生顆粒細胞の組み込みが、成体においても常時大規模に起こっている。我々は、嗅球の特定の場所だけで顆粒細胞の特定のサブセットを選択的に Immunotoxin 法で除去すると、数週間後にはその場所でそのサブセットの新生顆粒細胞が優先的に組み込まれることを見出した。また除去をおこなった部位に組み込まれた顆粒細胞のスパインは、除去を行わなかった部位に組み込まれた顆粒細胞のスパインよりもサイズが有意に増大していた。これらの結果は、嗅球の神経回路は特定の顆粒細胞サブセットごとにその除去と組み込み補充を調整する機能を持つことを示す。

出版物等 (2011～)

1. Tsuboi, A., Imai, T., Kato, H.K., Matsumoto, H., Igarashi, K.M., Suzuki, M., Mori, K. and Sakano, H. Two highly homologous mouse odorant receptors encoded by tandemly-linked MOR29A and MOR29B genes differently respond to phenyl ethers. *European Journal of Neuroscience* 33(2): 205-213 (2011)
2. Mitsui, S., Igarashi, K.M., Mori, K. and Yoshihara, Y. Genetic visualization of the secondary olfactory pathway in Tbx21 transgenic mice. *Neural Systems and Circuits* 1: 5 (2011)
3. Mori, K. and Sakano, H. How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? *Annu. Rev. Neurosci.* 34: 467-499 (2011)
4. Sakamoto, M., Imayoshi, I., Ohtsuka, T., Yamaguchi, M., Mori, K. and Kageyama, R. Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108(20): 8479-8484 (2011)
5. Manabe, H., Kusumoto-Yoshida, I., Ota, M. and Mori, K. Olfactory cortex generates synchronized top-down inputs to the olfactory bulb during slow-wave sleep. *J. Neurosci.* 31(22): 8123-8133 (2011)
6. Murata, M., Imai, M., Nakanishi, S., Watanabe, D., Pastan, I., Kobayashi, K., Nihira, T., Mochizuki, H., Yamada, S., Mori, K. and Yamaguchi, M. Compensation of depleted neuronal subsets by new neurons in a local area of the adult olfactory bulb. *J. Neurosci.* 31(29):10540-10557 (2011)
7. Yokoyama, T.K., Mochimaru, D., Murata, K., Manabe, H., Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Sakano, H., Mori, K., and Yamaguchi, M. Elimination of adult-born neurons in the olfactory bulb is promoted during the postprandial period. *Neuron* 71:883-897 (2011).
8. Matsumoto, T., Saito, K., Nakamura, A., Saito, T., Nammoku, T., Ishikawa, M., and Mori, K. Dried-bonito aroma components enhance salivary hemodynamic responses to broth tastes detected by near-infrared spectroscopy. *J. Agric Food Chemistry* 60(3):805-811 (2012).
9. Yoshihara, S., Takahashi, H., Nishimura, N., Naritsuka, H., Shirao, T., Hirai, H., Yoshihara, Y., Mori, K., Stern, P.L., and Tsuboi, A. 5T4 glycoprotein regulates the sensory input-dependent development of a specific subtype of newborn interneurons in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 32(6):2217-2226 (2012).
10. Igarashi, K., Ieki, N., An, M., Yamaguchi, Y., Nagayama, S., Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Tanifuji, M., Sakano, H.,

-
- Chen, W., and Mori, K. Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex. *J. Neurosci.* 32(23):7970-7985 (2012).
11. Muzuguchi, R., Naritsuka, H., Mori, K., and Yoshihara, Y. Tbr2 deficiency in mitral and tufted cells disrupts excitatory-inhibitory balance of neural circuitry in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 32(26):8831-8844 (2012).

神経生理学

教授

狩野方伸

准教授

喜多村和郎

助教

上阪直史

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・生理学講座・神経生理学分野に改称された。平成19年9月に現教授である狩野方伸が着任し現在の体制になる。平成23年4月に中澤敬信特任講師が着任した。教室の現在の構成員は教授、准教授、特任講師、助教、特任助教(菅谷佑樹(MD研究者育成プログラム))、特任研究員7名(河村吉信(平成23年8月退職)、中山寿子(平成23年8月退職)、橋本谷祐輝(平成23年8月退職)、Barbara Cagniard(平成23年12月退職)、Esther Lai(平成23年8月着任)、加藤亜湖(平成24年1月着任)、藤金風(平成23年11月着任)、博士課程大学院生6名(三國貴康、橋爪幹、川田慎也、谷村あさみ、Jean-Marc Good、堤新一郎)、修士課程大学院生3名(日高直樹、佐野慶和、秋明貞)、学部生2名(多田真弓、清田正紘(MD研究者育成プログラム在籍))、研究生1名(高至輝)、技術専門職員1名(松山恭子)、学術支援職員4名(北亜衣子、菊池夕子、関口真理子、渡邊街香(平成23年10月着任))の総勢29人である。現在の研究スタッフの出身は医学部7名、他学部11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やイメージング実験を実際に体験してもらっている。また、研究室で毎週行っている抄読会に参加して、最先端の研究に触れることができるよう努めている。

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

いる。他に、神経細胞生物学分野、構造生理学部門、動物資源学部門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、行動解析法を駆使して研究を行っている。また、トランスジェニックマウスや遺伝子ノックアウトマウスの解析を積極的に行い、正常マウスとの比較により特定の機能分子の役割を追及している。現在の主な研究テーマは以下の3つである。

(1) 発達脳におけるシナプスの刈り込みと機能成熟：

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

登上線維が選択され、過剰な登上線維の刈り込みが起こるのかを追求している。

(2) 内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節：

私たちは、2001年にシナプス後部のニューロンから活動依存性にマリファナ類似物質(内因性カンナビノイド)が放出され、シナプス前終末のカンナビノイド受容体に逆行性に作用して、伝達物質放出を抑圧することを発見した。それ以来、そのメカニズムを研究してきたが、最近では、記憶・学習などの脳機能や嗜癖・依存症形成、ストレス反応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機構と情報統合：

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

出版物等(平成23年度)

- (1) Miyazaki T, Yamasaki M, Hashimoto K, Yamazaki M, Abe M, Usui H, Kano M, Sakimura K, Watanabe M: Cav2.1 in cerebellar Purkinje cells regulates competitive excitatory synaptic wiring, cell survival, and cerebellar biochemical compartmentalization. *J. Neurosci.* 32: 1311-28 (2012).
- (2) Takahashi N, Kitamura K, Matsuo N, Mayford M, Kano M, Matsuki N & Ikegaya Y: Locally synchronized synaptic inputs. *Science* 335: 353-356 (2012).
- (3) Ohno-Shosaku T, Tanimura A, Hashimoto Y, Kano M: Endocannabinoids and retrograde modulation of synaptic transmission. *Neuroscientist* 18:119-32 (2012).

- (4) Kano M, Hashimoto K: Activity-Dependent Maturation of Climbing Fiber to Purkinje Cell Synapses during Postnatal Cerebellar Development. *Cerebellum* 11: 449-50 (2011).
- (5) Watanabe M & Kano M: Climbing fiber synapse elimination in cerebellar Purkinje cells. *Eur. J. Neurosci.* 34: 1697-1710 (2011).
- (6) Ichikawa R, Yamasaki M, Miyazaki T, Konno K, Hashimoto K, Tatsumi H, Inoue Y, Kano M & Watanabe M: Developmental Switching of Perisomatic Innervation from Climbing Fibers to Basket Cell Fibers in Cerebellar Purkinje Cells. *J. Neurosci.* 31: 16916–16927 (2011).
- (7) Kano M & Watanabe M: Synaptogenesis and Synaptic elimination. In: *Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders*, Mario Manto, Donna Gruol, Jeremy Schmammann, Nori Koibuchi, Ferdinando Rossi, (eds), Springer, in press.
- (8) Kitamura K & Häusser M: Dendritic Calcium Signaling Triggered by Spontaneous and Sensory-Evoked Climbing Fiber Input to Cerebellar Purkinje Cells In Vivo. *J. Neurosci.* 31: 10847-10858 (2011).
- (9) Hashimoto K, Tsujita M, Miyazaki T, Kitamura K, Yamazaki M, Shin H-S, Watanabe M, Sakimura K, Kano M: Postsynaptic P/Q-type Ca^{2+} channel in Purkinje cell mediates synaptic competition and elimination in developing cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 9987-9992, (2011).
- (10) Uchigashima M, Yamazaki M, Yamasaki M, Tanimura A, Sakimura K, Kano M, Watanabe M: Molecular and morphological configuration for 2-arachidonoylglycerol-mediated retrograde signaling at mossy cell-granule cell synapses in the dentate gyrus. *J. Neurosci.* 31: 7700-7714 (2011).
- (11) Noguchi J, Nagaoka A, Watanabe S, Ellis-Davies GC, Kitamura K, Kano M, Matsuzaki M, Kasai H: In vivo two-photon uncaging of glutamate revealing the structure-function relationships of dendritic spines in the neocortex of adult mice. *J. Physiol.* 589: 2447-2457 (2011).
- (12) Miyata M, Kishimoto Y, Tanaka M, Hashimoto K, Hirashima N, Murata Y, Kano M, Takagishi Y: A role for myosin Va in cerebellar plasticity and motor learning: a possible mechanism underlying neurological disorder in myosin Va disease. *J Neurosci* 31: 6067-6078 (2011).

細胞分子薬理学

教授

飯野正光

講師

大久保洋平

助教

金丸和典、関谷敬

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、講師 1、助教 2、特任助教 1、ポストドク 2、MD 研究者育成プログラム学生 1、ラボラトリスタッフ 2 である。その他に、分子神経生物学教室と合わせて 8 名の非常勤講師が講義の一部を担当している（平成 23 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、 Ca^{2+} シグナル機構およびその関連シグナル機構を対象として、生理学、生化学および分子生物学的手法など必要なものは全て取り入れて、多角的に研究を展開している。その中でも、生命現象の可視化（イメージング）に重点を置く研究を展開している（後述）。このような研究を通して、 Ca^{2+} シグナルの多彩な機能の基本原理に迫りたいと考えている。特に、中枢神経系の機能に着目している。

1) Ca^{2+} シグナルの時空間制御機構解析

Ca^{2+} シグナルは、細胞内を波のように伝播する Ca^{2+} ウェーブや、周期的に振動する Ca^{2+} オシレーションといったダイナミックな時空間分布をとる。これが、 Ca^{2+} シグナルに多様な細胞機能を制御し得る能力を付与しているものと考えられている。イノシトール 1,4,5 三リン酸 (IP_3) 受容体は Ca^{2+} シグナル形成に極めて重要な細胞内 Ca^{2+} 放出チャネルであり、多種多様で重要な細胞機能制御に関わっている。 IP_3 受容体は単に細胞内 IP_3 濃度だけに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 IP_3 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) のインジケーターを、可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム結合領域を利用して作製した。これを用い、小脳スライス標本において、平行線維刺激に伴うプルキンエ細胞内 NO 濃度変化を可視化することに成功した。この結果、NO シグナルは活性化されたシナプスからの距離とともに急速に減衰することが明らかになるとともに、シナプス特異的な長期増強 (LTP) を惹起することを明確にした。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ーを 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した。これを用い、脳スライス標本において、シナプス間隙外部でのグルタミン酸動態を可視化することに成功した。この方法を用い、シナプス伝達に伴い、グルタミン酸がシナプス間隙を逃れてシナプス周囲に存在する代謝型グルタミン酸受容体などを活性化し得ることを明確にした。この成果は、様々な重要な脳機能に関与するシナプス外グルタミン酸伝達に関して、基盤となる知見を与えるものである。

3) Ca^{2+} シグナルにより制御される機能の探索

Ca^{2+} は多様な細胞機能を制御するが、 Ca^{2+} により制御される機能が全て明らかになっている

わけではない。当教室では、 Ca^{2+} シグナルにより制御される新たな細胞機能を探索する試みを続けている。

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

小脳平行線維→プルキンエ細胞間における代謝型グルタミン酸受容体刺激に引き続く IP_3 - Ca^{2+} シグナルの機能的意義を解析した結果、シナプス入力による IP_3 - Ca^{2+} シグナルの下流に脳由来神経栄養因子があり、これがシナプス前部のグルタミン酸放出能を制御していることを明らかにした。これは、活動依存的にシナプス強度を制御するメカニズムがあることを示唆している。すなわち、神経回路を使い続けることが、その維持に必要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 IP_3 - Ca^{2+} 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。また、小脳のアストロサイト (バグマングリア) 内の IP_3 - Ca^{2+} シグナルは、同細胞のグルタミン酸トランスポーターの発現量を調節して、シナプス間隙外のグルタミン酸濃度制御に関与することも明らかにしている。

上記の NO により LTP が惹起されるメカニズムをさらに追究した結果、NO が Ca^{2+} 放出チャネルであるリアノジン受容体を S-ニトロシル化して活性化し、神経細胞内で Ca^{2+} 動員を起こし、これが LTP を惹起することを明らかにした。これは、従来考えられてきたリアノジン受容体の活

性化機構とは異なる新たな Ca^{2+} シグナル機構が神経細胞に存在することを示す重要な結果である。しかも、この Ca^{2+} 動員機構には病態生理的意義もあり、脳虚血などに伴う NO 産生に引き続いてこの機構が活性化されると、神経細胞死が誘導されることも明らかになった。従って、脳虚血障害の治療標的としてこの機構を考えることが可能になった。

4) Ca^{2+} シグナルの細胞間不均一性の分子機構

クローン細胞であっても、個々の細胞が多様な表現型を示す現象が近年注目されている。我々はヒト由来の培養細胞株である HEK293 細胞を薬物（カフェイン）で刺激した場合に、約 40% の細胞だけが Ca^{2+} 応答を示し（ON 状態）、残りの細胞は全く応答を示さない（OFF 状態）、という表現型不均一性を見出し、その分子機構を解析した。これにより、 Ca^{2+} 放出と取り込みのわずかな活性の差が Ca^{2+} 放出機構の自己再生産的性質により増幅され、見かけ上の全か無かの反応が得られることが分った。さらに、この変化の時間経過を観測したところ、ON 状態と OFF 状態を数十時間毎に遷移していることが明らかになった。この研究は哺乳類細胞における表現型不均一性の研究の先駆けとなるものと期待される。

以上のように、当教室ではダイナミックな Ca^{2+} シグナルの基盤となる分子機構の追究を進めると共に、その生理的意義を中枢神経系に主眼において探索している。

出版物等

- (1) Kakizawa, S., Yamazawa, T., Chen, Y., Ito, A., Murayama, T., Oyamada, H., Kurebayashi, N., Sato, O., Watanabe, M., Mori, N., Oguchi, K., Sakurai, T., Takeshima, H., Saito, N. and Iino, M. Nitric oxide-induced calcium release via ryanodine receptors regulates neuronal function. *EMBO J.* 31, 417-428, 2012.
- (2) Okubo, Y., Kanemaru, K. and Iino, M. Imaging of Ca^{2+} and related signaling molecules and investigation of their functions in the brain. *Antioxid Redox Signal.* 14, 1303-1314, 2011.
- (3) Iino, M. Spatiotemporal dynamics of Ca^{2+} signaling and its physiological roles. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B-Phys. Biol. Sci.* 86: 244, 2010.
- (4) Okubo, Y., Sekiya, H., Namiki, S., Sakamoto, H., Iinuma, S., Yamasaki, M., Watanabe, M., Hirose, K. and Iino, M. Imaging extrasynaptic glutamate dynamics in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107: 6526, 2010.
- (5) Mashimo, M., Okubo, Y., Yamazawa, T., Yamasaki, M., Watanabe, M., Murayama, T. and Iino, M. Inositol 1,4,5-trisphosphate signaling maintains the activity of glutamate uptake in Bergmann glia. *Eur. J. Neurosci.* 32: 1668, 2010.
- (1) Kakizawa, S., Yamazawa, T., Chen, Y., Ito, A., Murayama, T., Oyamada, H., Kurebayashi, N., Sato, O., Watanabe, M., Mori, N., Oguchi, K., Sakurai, T., Takeshima, H., Saito, N. and Iino, M. Nitric oxide-induced calcium

分子神経生物学

教授

三品昌美

講師

吉田知之

助教

植村 健、安村美里、林 崇

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

沿革と組織の概要

分子神経生物学教室の現在の構成員は、教授（三品昌美）、講師（吉田知之）、助教3名（植村健、安村美里、林崇）、特任研究員1名（陳西貴）、大学院生4名（佐藤暢彦、李聖真、朱宰烈、池上賢）、秘書2名（中村美智子、中島由美子）、学術研究支援員2名（前田亜沙美、城島知子）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GRESS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 GluR δ を見出した。続いて、NMDA 受容体 GluR ϵ 1 (GluN2A) 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 GluR δ 2 (GluD2) 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。

記憶・学習の分子機構と制御機構を探るために、学習能力の高い C57BL/6 マウスの均一な遺伝的背景下において脳部位特異的遺伝子組換えや誘導可能な CrePR 組換え酵素を用いる時期特異的遺伝子組換えを行う系を開発した。記憶・学習に深く関与している海馬の CA3 領域は特徴的な反回性回路を有している。この反回性回路の同期発火は、ネットワークオシレーション、記憶形成、癲癇発作に関与していると考えられている。海馬 CA3 領域の NMDA 受容体は、反回性回路を形成する交連・連合線維シナプスに強く発現し、苔状線維シナプスには弱い発現しか認められない。そこで、NMDA 受容体を海馬 CA3 領域特異的に欠損したマウスを作成し、海馬 CA3 領域の反回性回路の活動を解析した。興味深いことに、低濃度のカイニン酸を投与すると、野生型マウスには影響を与えなかったが、海馬 CA3 領域特異的 NMDA 受容体欠損マウスでは痙攣発作が誘発された。高濃度のカイニン酸を投与すると、両マウスともに痙攣発作が観察されたが、欠損マウスでは発作誘発までの潜時が有意に短かった。さらに、神経活動をウレタン麻酔下で直接記録したところ、海馬 CA3 領域特異的 NMDA 受容体欠損マウスで大きな特徴的な electroencephalogram (EEG) spikes を観察した。一方、野生型マウスではこの特徴的な EEG spike はまったく観察されなかった。16 極のシリコン電極を用いた多点同時記録を行い、EEG spike を電流源密度解析すると、海馬 CA3 野および海馬 CA1 野の錐体細胞層に電流の吸い込みが認められたが、歯状回では電流の吸い込みは観察されなかった。したがって、この特徴

的な EEG spike は海馬 CA3 領域で生じ、海馬 CA1 領域に伝播したと考えられる。さらに海馬 CA3 領域にガラス電極を挿入し、個々の神経細胞の発火活動を記録したところ、この特徴的な EEG spike の出現に合致して multiple unit activity の頻度が大きく高まっていることを見出した。したがって、NMDA 受容体を欠損させた海馬 CA3 領域では、神経細胞の同期発火頻度が高まることにより特徴的な大きな EEG spike が生じたと推定される。すなわち、海馬 CA3 領域の NMDA 受容体は、神経細胞の発火頻度を抑制することにより反回性回路の興奮性を負に調節している可能性が示唆された。

音刺激恐怖条件付け学習による情動記憶の形成には扁桃体が中心的役割を担っており、文脈依存学習には海馬も重要であることはよく知られている。線条体 medium spiny neuron に選択的に発現する G タンパク質 $\gamma 7$ サブユニットをコードする遺伝子のプロモーター下に Cre 組換え酵素とプロゲステロン受容体のリガンド結合領域を融合させた CrePR 遺伝子を挿入し、 $G\gamma 7$ -mCrePR マウスを作成した。 $G\gamma 7$ -mCrePR マウスを Cre 依存的にジフテリア毒素 A を発現する Eno2-STOP-DTA マウスに掛け合わせ、6 週齢マウスにアンチプロゲステロン RU-486 を投与することにより CrePR の活性化を誘導した。投与後 14 日目には、神経細胞のマーカーである NeuN の免疫染色は線条体においてほぼ完全に消失した。この線条体特異的神経細胞除去マウスを用いて恐怖条件付けを行った。線条体ニューロンの選択的除去を誘導しても thin rod や rotarod 試験でマウスの協調運動に障害は認められなかった。また、音刺激恐怖条件付け学習にも障害は認められず、恐怖記憶に線条体は関与しないとの従来の研究と同様な結果が得られた。しかしながら、通常の電気ショックより弱いショックを用いた条件付けでは、1~3 時間後の記憶は正常に形成されるが、24

時間後の記憶が減弱した。また、条件付けの 24 時間後すなわち長期記憶が形成された後に線条体ニューロン除去を誘導すると記憶が減弱した。さらに、野生マウスを恐怖条件付けした後、線条体に NMDA 受容体阻害薬 APV あるいは蛋白質合成阻害薬アニソマイシンを注入したところ、通常の電気ショックによる記憶形成には影響しないが、弱いショックを用いた条件付けでは恐怖記憶の形成が障害された。これらの結果から、線条体は刺激強度が弱い条件下における情動記憶形成に重要な役割を担っており、音刺激恐怖条件付け学習には線条体依存性と非依存性の二種類があることが明らかとなった。

GluRδ2 に結合する PDZ 蛋白 Delphilin は GluRδ2 と同様な発現分布を示す。すなわち、小脳プルキニエ細胞に特異的に発現し、平行線維シナプスに局在する。Delphilin 欠損マウスでは、小脳回路は正常に形成されたが、平行線維シナプス LTD の誘導閾値が低下していることを見出した。この受容体に結合する分子として発見したデルフィリンもプルキニエ細胞の平行線維シナプスに局在する。デルフィリンを欠損させたマウスでは、シナプスの長期抑圧が起きやすくなっており、

縦縞模様のスクリーンの動きを追う眼球の動きの適応は正常マウスより速く起こることを見出した。すなわち、視運動性眼球運動の適応という運動学習能力が向上していることを明らかにした。眼球運動の制御を行う神経ネットワークの 1 カ所でシナプス可塑性を亢進させると運動学習が促進されることから、本研究は平行線維シナプスの可塑性が視運動性眼球運動の適応という運動学習において律速となっていることを示唆する。

一方、NMDA 受容体 GluRε2 (GluN2B) 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、GluRδ2 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。

グルタミン酸受容体 GluRδ2 は小脳プルキニエ細胞特異的に発現し、平行線維-プルキニエ細胞の後シナプス部位に局在している分子である。GluRδ2 はシナプス可塑性 (LTD)、シナプス形成と神経回路網形成及び整備に重要な役割を果たしている。小脳プルキニエ細胞特異的 GluRδ2-CrePR マウスと flox-GluRδ2 マウスを掛け合わせ、プロゲステロン受容体のアンタゴニストを投与することにより、成熟期において小脳プルキニエ細胞特異的に GluRδ2 を欠損させた。免疫電顕による解析から、成熟小脳でシナプス後部の GluRδ2 の減少に伴い、平行線維-プルキニエ細胞シナプスにおいてシナプス前部のアクティブゾーンが縮退し、シナプス後部の PSD が膨張する構造変化が引き起こされ、シナプス前部と後部の不一致が生じることを見いだした。さらに、GluRδ2 の消失は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 GluRδ2 が必須であることを示している。さらに、GluRδ2 を介する蛋白質相互作用によりがシナプス前部のアクティブゾーンが制御されていることが示唆された。実際に、GluRδ2 がそのアミノ末端領域 (NTD) を介してシナプス形成誘導能を示すことを、小脳顆粒細胞の初代培養を用いて明らかにした。さらに、GluRδ2 が Cbln1 を介してシナプス前部の Neurexin と結合し、シナプス形成を制御していることを見いだした。

GluRδ2 の C 末端 (T site) には PDZ ドメインを有する PSD-93、PTPMEG、Delphilin、nPIST、S-SCAM が結合する。GluRδ2 の T site を欠失した GluRδ2ΔT マウスは運動失調を示さず正常に発育した。GluRδ2ΔT 蛋白は野生型 GluRδ2 蛋白と同様に平行線維シナプスの後シナプス肥厚部に存在し、GluRδ2ΔT マウスにおけるシナプスの密

度、形態ともに野生型と比べ有為な差は認められなかった。しかしながら、GluRδ2ΔT マウスにおいては小脳 LTD 誘導の異常と運動学習の障害が観察された。さらに、GluRδ2ΔT マウスでは登上線維支配領域の遠位方向への拡大と遠位樹上突起において登上線維支配の異所転位が認められた。一方、発達に伴う近位樹上突起での過剰な登上線維の除去過程は正常におこなわれており、GluRδ2 が T site を介したシグナル伝達によりプルキンエ細胞における平行線維と登上線維シナプス形成の異種入力線維間競合を調整していることを示唆する。したがって、GluRδ2 の T site は小脳 LTD 誘導と登上線維支配領域の調整に重要であることが明らかとなった。

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。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) Uemura, T., Lee, S., Yasumura, M., Takeuchi, T., Yoshida, T., Ra, M., Taguchi, R., Sakimura, K. and Mishina, M.

Trans-synaptic interaction of GluRδ2 and neurexin through Cbln1 mediates synapse formation in the cerebellum. **Cell** 2010; 141, 1068-1079.

- (2) Mozhui, K., Karlsson, R.-M., Kash, T. L., Ihne, J., Norcross, M., Patel, S., Farrell, M. R., Hill, E., Martin, K., Camp, M., Fitzgerald, P. J., Ciobanu, D. C., Sprengel, R., Mishina, M., Wellman, C. L., Winder, D. G., Williams, R. W., and Holmes, A. Strain differences in stress responsivity are associated with divergent amygdala gene expression and glutamate-mediated neuronal excitability. **J. Neurosci.** 2010; 30, 5357-5367.
- (3) Ikeda, K., Fukushima, T., Ogura, H., Tsukui, T., Mishina, M., Muramatsu, M. and Inoue, S. Estrogen regulates the expression of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit epsilon 4 (*Grin2d*), that is essential for the normal sexual behavior in female mice. **FEBS Lett.** 2010; 584, 806-810.
- (4) Ohno, T., Maeda, H., Murabe, N., Kamiyama, T., Yoshioka, N., Mishina, M. and Sakurai, M. Specific involvement of postsynaptic GluR2B-containing NMDA receptors in the developmental elimination of corticospinal synapses. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 2010; 107, 15252-15257.
- (5) Hagino, Y., Kasai, S., Han, W., Yamamoto, H., Nabeshima, T., Mishina, M. and Ikeda, K. Essential role of NMDA receptor channel ε4 subunit (*GluN2D*) in the effects of phencyclidine, but not methamphetamine. **PLoS ONE** 2010; 5, e13722.
- (6) Miyazaki, T., Yamasaki, M., Takeuchi, T., Sakimura, K., Mishina, M. and Watanabe, M. Ablation of glutamate receptor GluRδ2 in adult Purkinje cells causes multiple innervation of climbing fibers by inducing

- aberrant invasion to parallel fiber innervation territory. **J. Neurosci.** 2010; 30, 15196-15209.
- (7) Mozhui, K., Karlsson, R-M., Kash, T., Ihne, J., Norcross, M., Patel, S., Farrell, M., Hill, E., Martin, K., Camp, M., Fitzgerald, P., Ciobanu, D., Sprengel, R., Mishina, M., Wellman, C., Winder, D., Williams, R. W., and Holmes, A. Strain differences in stress responsivity are associated with divergent amygdala gene expression and glutamate-mediated neuronal excitability. **J. Neurosci.** 2010; 30, 5357-5367.
- (8) Hayashi, R., Nakazato, Y., Takamori, S., Ebihara, S., Uematsu, M., Mishina, M., Miyazaki, J., Yokoyama, M., Konishi, S., Inoue, K., Fukuda, A., Fukumoto, M., Nakamura, K., Obata, K., and Yanagawa, Y. The physiological roles of vesicular GABA transporter during embryonic development: a study using knockout mice. **Mol. Brain** 2010; 3, 40.
- (9) Taniguchi, M. Masuda, T., Mikami, Y., Kimura, M., Yoshida, T., Mishina, M. and Shimizu, T. Identification and characterization of a novel zebrafish semaphorin. **Neurosci. Lett.** 2011; 488, 215-220.
- (10) Larsen, R. S., Corlew, R. J., Henson, M. A., Roberts, A. C., Mishina, M., Watanabe, M., Lipton, S. A., Nakanishi, N., Pérez-Otaño, I., Weinberg, R. J., and Philpot, B. D. NR3A-containing NMDA receptors promote neurotransmitter release and spike timing-dependent plasticity. **Nature Neurosci.** 2011; 14, 338-344.
- (11) Yamasaki, M., Miyazaki, T., Azechi, H., Abe, M., Natsume, R., Hagiwara, T., Aiba, A., Mishina, M., Sakimura, K. and Watanabe, M. Glutamate receptor $\delta 2$ is essential for input pathway-dependent regulation of synaptic AMPAR contents in cerebellar Purkinje cells. **J. Neurosci.** 2011; 31, 3362-3374.
- (12) Joo, J., Lee, S., Uemura, T., Yoshida, T., Yasumura, M., Watanabe, M. and Mishina, M. Differential interactions of cerebellin precursor protein (Cbln) subtypes and neurexin variants for synapse formation of cortical neurons. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 2011; 406, 627-632.
- (13) Kaneko, M., Yamaguchi, K., Eiraku, M., Sato, M., Takata, N., Kiyohara, Y., Mishina, M., Hirase, H., Hashikawa, T. and Kengaku, M. Remodeling of monopolar Purkinje cell dendrites during cerebellar circuit formation. **PLoS ONE** 2011; 6, e20108.
- (14) Biase, L. D., Kang, S., Potter, E., Fukaya, F., Pucak, M., Mishina, M., Calabresi, P. and Bergles, D. NMDA receptor signaling in oligodendrocyte progenitors is not required for oligodendrogenesis and myelination. **J. Neurosci.** 2011; in press.
- (15) Chen, X., Yoshida, T., Sagara, H., Mikami, Y. and Mishina, M., Protein tyrosine phosphatase σ regulates the synapse number of zebrafish olfactory sensory neurons. **J. Neurochem.** 2011; E-pub (29 August).
- (16) Yoshida, T., Yasumura, M., Uemura, T., Lee, S., Ra, M., Taguchi, R., Iwakura, Y. and Mishina, M., IL1RAPL1 associated with mental retardation and autism mediates synapse formation by trans-synaptic interaction with PTP δ . **J. Neurosci.** 2011; 31, 13485-13499.

人体病理学・病理診断学

教授

深山正久

准教授

宇於崎宏，石川俊平

講師

高澤豊（病理部），柴原純二（米国留学）

病院講師

牛久哲男

助教

日野るみ，篠崎綾，新谷裕加子，国田朱子（教室），池村雅子，前田大地，松坂恵介（病理部），森川鉄平（病理部，米国留学）
山内直子（グローバルCOE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、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、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23年度の海外留学生は柴原講師、森川助教（病理部）である。仲矢特任助教が東京医大病理学教室に移動した。新たに、国田助教がバーゼル大学より、松坂助教が都立駒込病院より赴任した。

大学院（博士課程）については、4名（日比谷、田中、孫、吉田）が修了し学位を取得した。新年度に5名の新入生を迎える予定で、平成24年度には計16名（留学生1名）が在籍することになる。

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。教育に関しては、M1の病理学総論を皮切りに、M2系統病理学、M3クリニカルクラクシップ、M4BSLに及ぶ医学部病理学教育、さらに大学院教育、臨床研修医教育を担当している。

なお、2011年3月11日東日本大震災という未曾有の災害が起こったが、規模を縮小した上で、復興の願いを込め4月28-30日第100回日本病理学会（横浜パシフィコ）（会長深山、副会長宮園浩平先生）を開催した。4月29日には常陸宮殿下の御臨席の下、日本病理学会100周年記念式典が執り行われた。

また、5月1日に開催予定であった市民公開講

座「医療安全と解剖」については、延期したものの9月23日に東京大学山上会館で開催することができた（内容は「医療の中の病理解剖」という小冊子にまとめた）。

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）。

生検・手術を扱う、いわゆる外科病理に関しては、胸部、肝臓・胆膵、泌尿器、婦人科、乳腺、整形外科の手術症例、ならびに腎臓、皮膚、消化管生検について、臨床各科と定期的にカンファランスを行っている。

病理解剖症例については毎月1回2例を取り上げ、病院CPCを継続的に行っている。毎週月曜日に開催している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なっている。平成22年度からCPCダイジェストを院内に公開すると共に、臨床研修医が自ら問題を解決して、CPCの内容を理解できるよう、CPC e-learningを作成した（高澤講師、池村助教）。

平成17年度から開始されている「診療行為に関連した死亡（診療関連死）」の死因究明のための解剖調査に、引き続き参加、協力している。

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、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1回、それぞれ計19回行われている。実習で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するとともに、実習に使用する病理組織標本は、すべてバーチャ

ルスライドとしてホームページ上で閲覧できるようになっている。

M3では病理部クリニカル・クラークシップ、M4ではBSLを実施している。BSLでは学生2名単位で1例の剖検症例をまとめる剖検病理演習、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は、ホームページで過去の問題を公開している。

博士課程では、がんプロフェッショナル養成プランに対応して、「腫瘍病理学概論」講義を設けている。

研 究

研究の第一の柱は、「慢性炎症と腫瘍」の病態解明であり、Epstein-Barrウイルス関連腫瘍（胃癌）を対象に研究を展開している（宇於崎准教授、牛久病院講師、日野、篠崎、松坂、国田助教）。EBウイルス関連胃癌で特徴的に認められるglobalなエピジェネティック異常、microRNA異常のメカニズムに着目して研究を進めている（Matsusaka et al. 文献16）。

研究の第二の柱は、トランスレーショナル・リサーチ病理学である。東京大学先端科学技術研究所と共同で、癌の網羅的トランスクリプトーム解析に基づき、モノクローナル抗体、組織マイクロアレイを用いた発現解析を行っている。また、グローバルCOE「疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点」事業の一環として、疾患鍵分子の発現異常の形態学的解析にも取り組んでいる（山内特任助教）。腫瘍特異的分子発現の検討（柴原講師、篠崎助教）から、とくに胆管、膵臓における上皮内腫瘍の段階から胃型 claudin18 が発現することを見出し、胃上皮化生ともいふべき状態が癌発生の母地になる可能性を指摘した（Shinozaki et al. 文献25、Tanaka et al. 文献29）。

石川准教授は、ゲノム情報を網羅的に解析する

手法の検討を進め、ゲノム病理学の構築を目指している。

研究の第三の柱は、従来の組織病理学的立場からの疾患概念、腫瘍概念の再検討である。牛久病院講師は胃癌の中に微小乳頭型の組織像を示す胃癌が存在し、リンパ節に高率に転移する亜型であることを見出した（文献32）。前田助教は卵巣腫瘍の中から特異な形態をとる微小嚢胞性間質腫瘍を見出し、beta-cateninの変異を伴っていることを報告した（文献16）。

なお、病理診断学に密接に関連した研究については病院病理部の項目で触れる。

出版物等（病理部を含む）

- (1) Abe H, Morikawa T, Araki A, Shima T, Nakatsu H, Fukayama M, Suzuki Y. IgG4-related periureteral fibrosis presenting as a unilateral ureteral mass. *Pathol Res Pract*. 2011; 207(11):712-4.
- (2) Fujiwara M, Kashima TG, Kunita A, Kii I, Komura D, Grigoriadis AE, Kudo A, Aburatani H, Fukayama M. Stable knockdown of S100A4 suppresses cell migration and metastasis of osteosarcoma, *Tumour Biol*. 2011; 32(3): 611-22.
- (3) Goto A, Li CP, Ota S, Niki T, Ohtsuki Y, Kitajima S, Yonezawa S, Koriyama C, Akiba S, Uchima H, Lin YM, Yeh KT, Koh JS, Kim CW, Kwon KY, Nga ME, Fukayama M. Human papillomavirus infection in lung and esophageal cancers: analysis of 485 Asian cases. *J Med Virol*. 2011; 83(8):1383-90.
- (4) Guan B, Mao TL, Panuganti PK, Kuhn E, Kurman RJ, Maeda D, Chen E, Jeng YM, Wang TL, Shih IeM. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(5): 625-32.
- (5) Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Onozato ML, Uozaki H, Fukayama M, Fujita T. Detection of myeloperoxidase in membranous nephropathy-like deposits in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol*. 2011; 42(5): 649-58.
- (6) Inoue H, Yamazaki S, Shimizu M, Uozaki H, Goto T, Ohnishi S, Koike K. Liver injury induced by the Japanese herbal drug kamishoyosan. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011; 7: 692-5.
- (7) Ishida M, Gonoi W, Hagiwara K, Takazawa Y, Akahane M, Fukayama M, Ohtomo K. Hypostasis in the heart and great vessels of non-traumatic in-hospital death cases on postmortem computed tomography: relationship to antemortem blood tests. *Leg Med (Tokyo)*. 2011; 13(6): 280-5.
- (8) Ishida M, Gonoi W, Hagiwara K, Takazawa Y, Akahane M, Fukayama M, Ohtomo K. Postmortem changes of the thyroid on computed tomography. *Leg Med (Tokyo)*. 2011; 13(6): 318-22.
- (9) Isagawa T, Nagae G, Shiraki N, Fujita T, Sato N, Ishikawa S, Kume S, Aburatani H. DNA methylation profiling of embryonic stem cell differentiation into the three germ layers. *PLoS One*. 2011; 6(10):e26052.
- (10) Kitano K, Watanabe K, Emoto N, Kage H, Hamano E, Nagase T, Sano A, Murakawa T, Nakajima J, Goto A, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. CpG island methylation of microRNAs is associated with tumor size and recurrence of non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2011; 102(12): 2126-31.
- (11) Kagoya Y, Takahashi T, Nannya Y, Shinozaki A, Ota S, Fukayama M, Kurokawa M. Hyperbilirubinemia after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of clinical and pathologic findings in 41 autopsied cases. *Clin Transplant*. 2011; 25(5): E552-7.
- (12) Kozu Y, Tsuta K, Kohno T, Sekine I, Yoshida

- A, Watanabe S, Tamura T, Yokota J, Suzuki K, Asamura H, Furuta K, Tsuda H. The usefulness of mutation-specific antibodies in detecting epidermal growth factor receptor mutations and in predicting response to tyrosine kinase inhibitor therapy in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2011;73(1): 45-50.
- (13) Kubota D, Orita H, Yoshida A, Gotoh M, Kanda T, Tsuda H, Hasegawa T, Katai H, Shimada Y, Kaneko K, Kawai A, Kondo T. Pftin as a prognostic biomarker for gastrointestinal stromal tumor: validation study in multiple clinical facilities. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(10): 1194-202.
- (14) Kunita A, Kashima TG, Ohazama A, Grigoriadis AE, Fukayama M. Podoplanin is regulated by AP-1 and promotes platelet aggregation and cell migration in osteosarcoma. *Am J Pathol*. 2011; 179(2): 1041-9.
- (15) Maeda D, Shibahara J, Sakuma T, Isobe M, Teshima S, Mori M, Oda K, Nakagawa S, Taketani Y, Ishikawa S, Fukayama M. β -catenin (CTNNB1) S33C mutation in ovarian microcystic stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(10): 1429-40.
- (16) Matsusaka K, Kaneda A, Nagae G, Ushiku T, Kikuchi Y, Hino R, Uozaki H, Seto Y, Takada K, Aburatani H, Fukayama M. Classification of Epstein-Barr virus positive gastric cancers by definition of DNA methylation Epigenotypes. *Cancer Res*. 2011; 71(23): 7187-97.
- (17) Mimae T, Tsuta K, Takahashi F, Yoshida A, Kondo T, Murakami Y, Okada M, Takeuchi M, Asamura H, Tsuda H. Steroid receptor expression in thymomas and thymic carcinomas. *Cancer*. 2011; 117(19): 4396-405.
- (18) Miyazaki H, Goto A, Hino R, Ota S, Okudaira R, Murakawa T, Nakajima J, Fukayama M. Pleural cavity angiosarcoma arising in chronic expanding hematoma after pneumonectomy. *Hum Pathol*. 2011; 42(10): 1576-9.
- (19) Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Meyerhardt JA, Shima K, Nosho K, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Association of CTNNB1 (beta-catenin) alterations, body mass index, and physical activity with survival in patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2011; 305(16): 1685-94.
- (20) Morita S, Goto A, Sakatani T, Ota S, Murakawa T, Nakajima J, Maeda E, Fukayama M. Multicystic mesothelioma of the pericardium. *Pathol Int*. 2011; 61(5): 319-21.
- (21) Nagae G, Isagawa T, Shiraki N, Fujita T, Yamamoto S, Tsutsumi S, Nonaka A, Yoshida S, Matsusaka K, Midorikawa Y, Ishikawa S, Soejima H, Fukayama M, Suemori H, Nakatsuji N, Kume S, Aburatani H. Tissue-specific demethylation in CpG-poor promoters during cellular differentiation. *Hum Mol Genet*. 2011; 20(14):2710-21.
- (22) Nishiyama T, Kii I, Kashima TG, Kikuchi Y, Ohazama A, Shimazaki M, Fukayama M, Kudo A. Delayed re-epithelialization in periostin-deficient mice during cutaneous wound healing. *PLoS One*. 2011; 6(4): e18410.
- (23) Ogura K, Hosono A, Yoshida A, Beppu Y, Kawai A. A retroperitoneal mass, systemic lymphadenopathy, and pulmonary nodules in a pregnant woman. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(5): 631-2, 657-8.
- (24) Shima K, Morikawa T, Yamauchi M, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. TGFBR2 and BAX mononucleotide tract mutations, microsatellite instability, and prognosis in 1072 colorectal cancers. *PLoS One*. 2011;

- 6(9): e25062.
- (25) Shinozaki A, Shibahara J, Noda N, Tanaka M, Aoki T, Kokudo N, Fukayama M. Claudin-18 in biliary neoplasms. Its significance in the classification of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Virchows Arch.* 2011; 459(1): 73-80.
 - (26) Shoji K, Oda K, Nakagawa S, Kawana K, Yasugi T, Ikeda Y, Takazawa Y, Kozuma S, Taketani Y. Aromatase inhibitor anastrozole as a second-line hormonal treatment to a recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma: a case report. *Med Oncol* 2011; 28(3):771-4.
 - (27) Sugaya M, Fujita H, Izutsu K, Oshima K, Takazawa Y, Ohmatsu H, Yoshimi A, Takahashi T, Kanda Y, Kurokawa M, Tamaki K, Sato S. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with leg involvement: a case report and review of 11 cases. *J Dermatol* 2011; 38(10):1009-12.
 - (28) Suehara Y, Tochigi N, Kubota D, Kikuta K, Nakayama R, Seki K, Yoshida A, Ichikawa H, Hasegawa T, Kaneko K, Chuman H, Beppu Y, Kawai A, Kondo T. Secernin-1 as a novel prognostic biomarker candidate of synovial sarcoma revealed by proteomics. *J Proteomics.* 2011; 74(6): 829-42.
 - (29) Tanaka M, Shibahara J, Fukushima N, Shinozaki A, Umeda M, Ishikawa S, Kokudo N, Fukayama M. Claudin-18 is an early-stage marker of pancreatic carcinogenesis. *J Histochem Cytochem.* 2011; 59(10): 942-52.
 - (30) Tsuta K, Tanabe Y, Yoshida A, Takahashi F, Maeshima AM, Asamura H, Tsuda H. Utility of 10 Immunohistochemical Markers Including Novel Markers (Desmocollin-3, Glypican 3, S100A2, S100A7, and Sox-2) for Differential Diagnosis of Squamous Cell Carcinoma from Adenocarcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(7): 1190-9.
 - (31) Totoki Y, Tatsuno K, Yamamoto S, Arai Y, Hosoda F, Ishikawa S, Tsutsumi S, Sonoda K, Totsuka H, Shirakihara T, Sakamoto H, Wang L, Ojima H, Shimada K, Kosuge T, Okusaka T, Kato K, Kusuda J, Yoshida T, Aburatani H, Shibata T. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nat Genet.* 2011; 43(5): 464-9.
 - (32) Ushiku T, Matsusaka K, Iwasaki Y, Tateishi Y, Funata N, Seto Y, Fukayama M. Gastric carcinoma with invasive micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Histopathology.* 2011; 59(6): 1081-9.
 - (33) Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Onozato ML, Uozaki H, Fukayama M, Fujita T. Detection of myeloperoxidase in membranous nephropathy-like deposits in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol.* 2011; 42(5):649-58.
 - (34) Watanabe A, Ogiwara H, Ehata S, Mukasa A, Ishikawa S, Maeda D, Ueki K, Ino Y, Todo T, Yamada Y, Fukayama M, Saito N, Miyazono K, Aburatani H. Homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(30): 12384-9.
 - (35) Yamauchi C, Fujii S, Kimura T, Kuwata T, Wada N, Mukai H, Matsumoto N, Fukayama M, Ochiai A. E-cadherin expression on human carcinoma cell affects trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity through killer cell lectin-like receptor G1 on natural killer cells. *Int J Cancer.* 2011; 128(9): 2125-37.
 - (36) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Yoshida H, Aoki T, Hasegawa K, Akahane M, Ohtomo K, Fukayama M, Koike K, Kokudo N. Diagnostic accuracy of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in screening for hepatocellular carcinoma in

- liver transplant candidates. *Hepatol Res.* 2011; 41(12): 1199-207.
- (37) Yamazaki S, Fujioka Y, Nakamura F, Ota S, Shinozaki A, Yamamoto G, Kamikubo Y, Nannya Y, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. Composite diffuse large B-cell lymphoma and CD20-positive peripheral T-cell lymphoma. *Pathol Int.* 2011; 61(11): 662-6.
- (38) Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Sekine I, Fukayama M, Tsuda H, Furuta K, Shibata T. Frequent *ALK* rearrangement and TTF-1/p63 co-expression of lung adenocarcinoma with signet-ring cell component. *Lung Cancer.* 2011; 72(3): 309-15.
- (39) Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Tkahashi F, Asamura H, Sekine I, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, Tsuda H. Comprehensive histologic analysis of *ALK*-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(8): 1226-34.
- (40) Yoshida A, Tsuta K, Nitta H, Hatanaka Y, Asamura H, Sekine I, Grogan TM, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, Kohno T, Tsuda H. Bright-field dual-color chromogenic in situ hybridization for diagnosing echinoderm microtubule -associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(10): 1677-86.
- (41) Yoshida Y, Inoh S, Murakawa T, Ota S, Fukayama M, Nakajima J. Preoperative localization of small peripheral pulmonary nodules by percutaneous marking under computed tomography guidance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 13(1): 25-8.

分子病理学

教授

宮園浩平

准教授

渡部徹郎

講師

狩野光伸、鯉沼代造

助教

江幡正悟、岩田 要

ホームページ <http://beta-lab.umin.ac.jp/>

沿革と組織の概要

分子病理学分野の現在の構成員は教授 1、准教授 1、講師 2、助教 2、特任助教 2 で、そのほか学術支援職員 3、事務補佐員 2、大学院生 11、ポストドクター 8、学外他施設からの研究者が 2 である。平成 12 年 8 月より宮園浩平教授が分子病理学分野を担当している。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分野が中心となって担当している。また大学院の共通講義、医科学修士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。

近年、医学部の講義の中で腫瘍学を系統立てて講義することの必要性が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。

研究室は医学系研究科基礎研究棟 11 階にある。一つのフロアーでほとんどすべての実験が行え、研究の効率が極めてよいことが特徴である。分子病理学教室では月 2 回の教室内のプロGRESSミーティング、月 1 回のマンデーセミナーのほか、准教授、講師、助教を中心としたグループミーティングを頻繁に行い、学生の研究指導を行っている。

平成 22 年度より新学術領域研究「がん微小環境ネットワークの統合的研究（領域代表：宮園浩平）」が採択され (<http://cancer-microenvironment.jp/>)、TGF- β ファミリーのがん微小環境に対する影響を中心に研究を進めている。

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。スウェーデン、オランダとの共同研究は平成 22 年より日本学術振興会先端研究拠点事業「TGF- β フ

ファミリーシグナル国際共同研究拠点」により支援を受けている (<http://c2ctgfb.umin.jp/>)。また毎年秋には Uppsala (スウェーデン) または Leiden (オランダ) 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。平成 23 年度は Uppsala で TGF- β meeting が開催され、6 名が参加した。さらに平成 24 年 1 月には第 1 回日本学術振興会先端研究拠点事業国際シンポジウムを東大理学部小柴ホールで開催し、大学院生 1 名が口頭発表、6 名がポスター発表を行った。

平成 19 年度よりグローバル COE「生体シグナルを基盤とする統合生命学」(<http://www.coe.s.u-tokyo.ac.jp/integr-life/index.htm>) によって大学院生の教育が支援され、毎年 1 回開かれるリトリートや海外でのリトリートへの参加をはじめ、大学院生の研究が様々な形で支援された。

研究

分子病理学分野は実験病理学を中心とした研究をこれまで目指してきた。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。

正常組織の幹細胞やがん幹細胞は FACS で解析すると SP (side population) 分画に見られ、SP 細胞と呼ばれる。しかしながら薬物の排泄に関わり、SP 細胞に典型的に発現されるトランスポーター ABCG2 の発現制御機構は十分には明らかとなっていない。江幡らは悪性度の高い胃がんであるび慢性胃がん細胞から SP 細胞を分離し、TGF- β の作用を調べた。び慢性胃がん患者 4 人から得られた細胞株を用いて検討したが、SP 細胞はそれぞれの細胞株において全体の 4%以下

であった。び慢性胃がん由来の SP 細胞は非 SP 細胞に比較して高い造腫瘍能を示した。TGF- β 刺激により Smad3 が ABCG2 のプロモーター／エンハンサー領域に直接結合してその発現を低下させた。さらに TGF- β は SP 細胞の数を減少させ、造腫瘍能を抑制した。しかし ABCG2 そのものは SP 細胞の造腫瘍能に直接の効果を示さなかった。以上から SP 細胞はび慢性胃がんの進展に重要な働きを持ち、TGF- β はび慢性胃がん幹細胞の維持の負の調節因子として重要な役割を有すると考えられた (Ehata et al., *Oncogene*, 2011)。

骨形成因子 (bone morphogenetic proteins, BMPs) は TGF- β ファミリーのメンバーで、多彩な作用を有する一群の因子である。白井らはび慢性胃がんに対する BMP の作用を検討した。BMP-2 や BMP-4 の I 型受容体である ALK-3 の活性欠損型変異体をび慢性胃がん細胞に発現させてマウスに移植すると腫瘍増殖の促進が見られた。BMP-4 は Smad 依存的に CDK 抑制因子 p21 の発現を上昇させることで細胞周期の進行を停止させた。さらに恒常的活性型 ALK-3 をび慢性胃がん細胞に発現させると *in vitro*、*in vivo* の双方で増殖抑制が見られた。これらのことから BMP-2 や BMP-4 はび慢性胃がんの腫瘍抑制因子として働く可能性が示唆された (Shirai et al., *Am. J. Pathol.*, 2011)。

血管内皮細胞 (EC) や肺動脈血管平滑筋細胞 (PASMC) における BMP シグナルの異常は遺伝性出血性毛細血管拡張症や肺高血圧症の原因として注目されている。森川らは BMP シグナル特異的 Smad である Smad1 と Smad5 の EC や PASMC における結合部位をゲノムワイドに検索した。Smad1/5 は主として既知の標的遺伝子のプロモーター領域の外で結合し、標的遺伝子の発現上昇に関わっていた。さらに Smad1/5 の結合モチーフとして GC-SBE (GC-rich Smad binding

element) を同定した。GC-SBE はすでに知られている SBE とは異なるモチーフであった。Smad の GC-SBE に対する親和性は比較的 low、GC-SBE と SBE の両者に結合することで Smad 複合体は高い親和性を示した。血管内皮細胞に特異的な Smad1/5 標的遺伝子には Notch シグナル経路に関連した遺伝子はいくつか見られた。とくに Notch リガンドの一つである JAG1 は BMP-Smad1/5 シグナル経路によって調節されており、BMP によって Notch シグナルが EC の周辺の細胞の働きを調節することが示唆された。これらの結果は BMP シグナルが血管細胞の機能を調節し、ある種の血管病に重要な働きをすることを示すものであると考えられた (Morikawa et al., *Nucleic Acids Res.*, 2011)。

マイクロ RNA (microRNA, miRNA) は遺伝子発現の多彩な調節因子であり、細胞内で複雑な成熟過程を経て産生される。しかしながら、この小さな RNA の安定化や抑制のメカニズムはほとんど分かっていないままである。鈴木洋らは、MCPIP1 (Zc3h12a) と呼ばれる RNA 切断酵素が miRNA の活性と生合成を広範に抑制し、miRNA 生合成における中心的な RNA 切断酵素である Dicer と拮抗することを見出した。MCPIP1 は miRNA 前駆体 (precursor miRNA, pre-miRNA) のターミナルループ部分を切断することにより miRNA の生合成を抑制する。さらに、鈴木らはヒトのがんにおける MCPIP1 と Dicer の潜在的な拮抗関係、および MCPIP1 による miR-155 とその標的である c-Maf によって構成されるシグナル経路の調節機構を見出した。これらの結果は、miRNA/miRNA 前駆体の産生と破壊を司る RNA 切断酵素のバランスが miRNA の生合成を調節し、各病態における miRNA の異常に関係するというコンセプトを提案するものである (Suzuki HI et al., *Mol. Cell*, 2011)。

Prox1 転写因子は血管内皮増殖因子受容体

(VEGFR3) などのリンパ管内皮細胞のマーカーの発現を誘導することで、胎生のリンパ管の発生ならびに成体のリンパ管の維持において重要な役割を果たしている。しかし、Prox1 による標的遺伝子の発現調節機構には未解明な部分が多く残されている。吉松らは Prox1 の機能を調節する候補因子として Ets-2 を同定した。Ets-2 は血管新生において重要な役割を果たすことは明らかになっていたものの、リンパ管新生における役割については報告がなかった。吉松らはリンパ管内皮細胞において内因性の Ets-2 が Prox1 と結合することを見出した。さらに慢性腹膜炎のマウスモデルを用いて、炎症性リンパ管新生が Ets-2 によって亢進し、Ets-1 のドミナントネガティブ変異体によって抑制されることが示された。また Ets-2 は Prox1 と協調してリンパ管内皮細胞における VEGFR3 の発現を誘導し、そのリガンドである VEGF-C への走化性を亢進した。さらに Prox1 と Ets-2 はともに VEGFR3 プロモーターに結合することが示された。これらの結果により、Ets ファミリーメンバーが Prox1 によるリンパ管新生を亢進する転写共役因子として機能していることが示唆された (Yoshimatsu et al., *J. Cell Sci.*, 2010)。

出版物等

1. Hoshino, Y., Katsuno, Y., Ehata, S., Miyazono, K. (2011) Autocrine TGF-beta protects breast cancer cells from apoptosis through reduction of BH3-only protein, Bim. *J Biochem.* 149 (1), 55-65.
2. Ehata, S., Johansson, E., Katayama, R., Koike, S., Watanabe, A., Hoshino, Y., Katsuno, Y., Komuro, A., Koinuma, D., Kano, M.R., Yashiro, M., Hirakawa, K., Aburatani, H., Fujita, N., Miyazono, K. (2011) Transforming growth factor-beta decreases the cancer-initiating cell population

- within diffuse-type gastric carcinoma cells. *Oncogene* 30 (14), 1693-1705.
3. Shirakihara, T., Horiguchi, K., Miyazawa, K., Ehata, S., Shibata, T., Morita, I., Miyazono, K., Saitoh, M. (2011) TGF-beta regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition. *EMBO J.* 30 (4), 783-795
 4. Mizutani, A., Koinuma, D., Tsutsumi, S., Kamimura, N., Morikawa, M., Suzuki, H.I., Imamura, T., Miyazono, K., Aburatani, H. (2011) Cell type-specific target selection by combinatorial binding of Smad2/3 proteins and hepatocyte nuclear factor 4alpha in HepG2 cells. *J Biol Chem.* 286 (34), 29848-29860.
 5. Watanabe, A., Ogiwara, H., Ehata, S., Mukasa, A., Ishikawa, S., Maeda, D., Ueki, K., Ino, Y., Todo, T., Yamada, Y., Fukayama, M., Saito, N., Miyazono, K., Aburatani, H. (2011) Homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108 (30), 12384-12389.
 6. Morikawa, M., Koinuma, D., Tsutsumi, S., Vasilaki, E., Kanki, Y., Heldin, C.H., Aburatani, H., Miyazono, K. (2011) ChIP-seq reveals cell type-specific binding patterns of BMP-specific Smads and a novel binding motif. *Nucleic Acids Res.* 39 (20), 8712-8727.
 7. Koinuma, D., Shinozaki, M., Nagano, Y., Ikushima, H., Horiguchi, K., Goto, K., Chano, T., Saitoh, M., Imamura, T., Miyazono, K., Miyazawa, K. (2011) RB1CC1 protein positively regulates transforming growth factor- beta signaling through the modulation of Arkadia E3 ubiquitin ligase activity. *J Biol Chem.* 286 (37), 32502-32512.
 8. Yoshimatsu, Y., Yamazaki, T., Mihira, H., Itoh, T., Suehiro, J., Yuki, K., Harada, K., Morikawa, M., Iwata, C., Minami, T., Morishita, Y., Kodama, T., Miyazono, K., Watabe, T. (2011) Ets family members induce lymphangiogenesis through physical and functional interaction with Prox1. *J Cell Sci.* 124 (16), 2753-2762.
 9. Ikushima, H., Todo, T., Ino, Y., Takahashi, M., Saito, N., Miyazawa, K., Miyazono, K. (2011) Glioma-initiating cells retain their tumorigenicity through integration of the Sox axis and Oct4 protein. *J Biol Chem.* 286 (48), 41434-41441.
 10. Shirai, Y.T., Ehata, S., Yashiro, M., Yanagihara, K., Hirakawa, K., Miyazono, K. (2011) Bone morphogenetic protein-2 and -4 play tumor suppressive roles in human diffuse-type gastric carcinoma. *Am J Pathol.* 179 (6), 2920-2930.
 11. Cabral, H., Matsumoto, Y., Mizuno, K., Chen, Q., Murakami, M., Kimura, M., Terada, Y., Kano, M.R., Miyazono, K., Uesaka, M., Nishiyama, N., Kataoka, K. (2011) Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size. *Nat Nanotechnol.* 6 (12), 815-823.
 12. Matsuyama, H., Suzuki, H.I., Nishimori, H., Noguchi, M., Yao, T., Komatsu, N., Mano, H., Sugimoto, K., Miyazono, K. (2011) miR-135b mediates NPM-ALK-driven oncogenicity and renders IL-17-producing immunophenotype to anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 118 (26), 6881-6892.
 13. Suzuki, H.I., Arase, M., Matsuyama, H., Choi, Y.L., Ueno, T., Mano, H., Sugimoto, K., Miyazono, K. (2011) MCPIP1 ribonuclease antagonizes Dicer and terminates microRNA biogenesis through precursor microRNA degradation. *Mol Cell.* 44 (3), 424-436.
 14. Ikushima, H., Miyazono, K. (2011) Biology of transforming growth factor-beta signaling. *Curr Pharm Biotechnol.* 12 (12), 2099-2107.
 15. Yoshimatsu, Y., Watabe, T. (2011) Roles of TGF-beta signals in endothelial-mesenchymal transition during cardiac fibrosis. *Int J Inflamm.* 2011: 724080.

微生物学

教授

畠山昌則

講師

紙谷尚子

助教

堤良平、齊藤康弘

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

沿革と組織の概要

平成21年3月まで当教室主任であった野本明男教授の定年退職に伴い、平成21年度より新たに畠山昌則教授が赴任し、新体制でのスタートを切った。現在、当教室の構成員は、教授1名（畠山）、講師1名（紙谷）、助教2名（堤、齊藤）に加え、博士号取得後研究員3名（張、高橋、武田）、学術支援職員5名（関口、諸橋、吉橋、柏葉、後藤）ならびに大学院生11名（藤井、山橋、林、Safari、鈴木、柳谷、菊地、長瀬、橋、備後、野田）の合計23名であり、日々研究・教育活動に励んでいる。

教育

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

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

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

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

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

研究

当教室では胃がんを中心とした感染がん発症機構の解明ならびにその成果を基にがんの革新的予防・治療法開発を目指し研究を進めている。胃がんは部位別がん死亡の第二位を占め、胃がん死亡者数は全世界がん死亡者総数の10.4%を占める。ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の感染は胃がん発症に深く関与していることが明らかとなり、なかでも *cagA* 遺伝子を保有するピロリ菌の持続感染は胃がん発症に決定的に重要な役割を演ずる。*cagA* 陽性ピロリ菌は IV 型分泌機構を介して CagA タンパク質を胃上皮細胞内に注入する。当教室ではこれまでの一連の研究を通して、*cagA* 陽性ピロリ菌が胃上皮細胞をがん化させる分子機構を明らかにしてきた。

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

1. チロシンホスファターゼ SHP2 による基質タンパク質 parafibromin/Cdc73 を介した Wnt 経路の活性化

ピロリ菌の CagA タンパク質は宿主細胞のチロシンリン酸化酵素によりチロシンリン酸化を受ける。チロシンリン酸化された CagA はチロシンホスファターゼ SHP2 に特異的に結合し、そのホスファターゼ活性を異常活性化する。SHP2 は体細胞に広く発現しており、細胞内では細胞質および核に存在する。細胞質において SHP2 は RAS-ERK 経路を活性化する分子として機能する一方、核における役割は不明である。

核における SHP2 の機能を解明するため、基質

捕捉・質量分析法を用いて SHP2 の基質タンパク質の網羅的な探索を行った。その結果、核に存在し転写調節ならびに転写後調節を担う RNA polymerase II-associated factor (PAF) 複合体の構成タンパク質の一つである parafibromin/Cdc73 を SHP2 の新規基質として同定した。核において parafibromin は β -カテニンと複合体を形成して Wnt 経路を活性化することが報告されている。parafibromin と SHP2 の複合体形成を調べたところ、SHP2 による parafibromin のチロシン脱リン酸化が β -カテニンとの複合体形成を促進した。加えて、parafibromin はチロシン脱リン酸化依存的に Wnt 経路の標的遺伝子 (c-Myc, サイクリン D1) の発現を誘導した。従って、SHP2 は parafibromin のチロシン脱リン酸化を介して、細胞増殖および細胞分化において重要な役割を担う Wnt 経路を活性化することが明らかになった。

β -カテニンは細胞質と核の間を行き来するタンパク質である一方、parafibromin は核にのみ存在する。SHP2 によりチロシン脱リン酸化された parafibromin は β -カテニンと強く相互作用する結果、 β -カテニンの核局在を誘導した。よって、SHP2 による Wnt 経路の活性化には SHP2 の核への移行が重要な役割を担っていることが考えられた。そこで、SHP2 の核局在の機構を解析したところ、RAS シグナルに代表される細胞増殖促進シグナルの活性化が SHP2 の核への移行を誘導することが示された。

本研究から、SHP2 は細胞質において RAS-ERK 経路を活性化するのみならず、核において Wnt 経路を活性化することが明らかになった。さらに、SHP2 の核への移行を介して、RAS-ERK 経路と Wnt 経路が連動して活性化することが見いだされた。

2. ピロリ菌 CagA の二量体形成による病原性の増強

CagA との複合体形成により異常活性化された SHP2 は RAS-ERK 経路を活性化し、細胞増殖を脱制御する。また、CagA により異常活性化された SHP2 は、細胞接着班のターンオーバーを制御する細胞接着班キナーゼ FAK (focal adhesion kinase) を不活性化する。その結果、CagA はハミングバード表現型と呼ばれる細胞質が著しく伸長した細胞形態変化を誘導する。

CagA はチロシンリン酸化非依存的にセリン/スレオニンキナーゼである partitioning-defective 1 (PAR1)/microtubule affinity-regulating kinase (MARK) に特異的に結合し、そのキナーゼ活性を抑制する結果、上皮細胞の密着結合 (タイトジャンクション) を破壊し上皮細胞極性を崩壊させる。CagA-PAR1 複合体形成に必要な CagA の責任領域は、16 アミノ酸から成る CM (CagA multimerization) 配列であり、CagA の二量体形成に必要な領域と一致した。PAR1 は細胞内でホモ二量体を形成していることから、2 分子の CagA が PAR1 との結合を介して間接的に二量体を形成し、チロシンリン酸化された後に SHP2 の 2 つの SH2 ドメインに結合すると考えられる。

CagA によるハミングバード表現型の誘導における CagA 二量体形成の役割を解明するため、化学的重合剤 coumermycin により人為的に CagA を二量体化する実験系を構築した。coumermycin の添加により CagA を二量体化させると CagA-SHP2 複合体形成が著しく亢進し、ハミングバード表現型が誘導された。さらに、siRNA を用いて PAR1 をノックダウンした条件下で CagA を二量体化させると、ハミングバード表現型の細胞伸長度が著しく亢進した。以上の結果から、完全なハミングバード表現型の誘導には CagA の CM 配列の 2 つの独立した機能 (1) Cag 二量体形成による SHP2 の脱制御、ならびに (2) PAR1

キナーゼ活性の抑制、が同時に必要であることが明らかになった。さらに、CagA 二量体形成を阻害することは、胃癌の予防に繋がる新規治療戦略となり得ることが示唆された。

3. ピロリ菌感染を成立させるための CagA の EPIYA モチーフを介した Pragmin-Csk 複合体形成の競合的阻害

ピロリ菌の IV 型分泌機構を介して胃上皮細胞内に侵入した CagA は、Src ファミリーキナーゼ (SFKs) および c-Abl キナーゼにより EPIYA モチーフにおいてチロシンリン酸化を受ける。最近の研究から、複数の病原性細菌 (アナプラズマ、病原性大腸菌、クラミジア等) もまた EPIYA モチーフあるいは EPIYA 様モチーフを含む病原性タンパク質を産生することが明らかになった。ピロリ菌 CagA と同様、宿主細胞のキナーゼによってチロシンリン酸化された「細菌性 EPIYA エフェクター」は、SH2 ドメインを保有する宿主タンパク質と結合することで細胞内シグナル伝達経路を脱制御すると推察される。よって、EPIYA モチーフは細菌の病原性発揮において重要な役割を担う。一方、哺乳動物では EPIYA モチーフ含有タンパク質に関する研究報告は無く、EPIYA モチーフの機能は不明である。

全米バイオテクノロジー情報センター (NCBI) に登録されたデータベースを解析したところ、ヒトでは 6 種の EPIYA モチーフ含有タンパク質が認められ、そのうちの 하나가 Pragmin (別名 SgK223) であることが判明した。Pragmin は細胞質に存在するシュードキナーゼであり、神経細胞に発現する Rho ファミリー GTPase である Rnd2 のエフェクター分子として機能することが知られている。ただし、Pragmin は神経系以外の細胞にも発現しており、この事実は Pragmin が未知の機能を持つことを示唆している。Pragmin の EPIYA モチーフは哺乳動物の Pragmin オルソ

ログ間で完全に保存されていることから、Pragmin の機能に必須であることが予想された。

Pragmin のリン酸化について解析した結果、Pragmin の EPIYA モチーフ中のチロシン残基が SFKs によりリン酸化されることを見いだした。チロシンリン酸化された Pragmin は、SFks を不活性化する役割を担う C-terminal Src kinase (Csk) の SH2 ドメインに特異的に結合した。通常、Csk は細胞質に局在する。一方、SFks はミリスチル化／パルミチル化修飾を受けて細胞膜に局在することから、SFks を不活性化するためには Csk が細胞膜に移行する必要がある。Pragmin-Csk 複合体形成により Csk の細胞質から細胞膜への移行が阻害される結果、SFks が持続的に活性化された。Pragmin の EPIYA モチーフは SFks によってチロシンリン酸化されることから、Pragmin-Csk 複合体形成は SFks のポジティブフィードバック機構として機能することが示唆された。

これまでに、ピロリ菌の CagA タンパク質は EPIYA モチーフのチロシンリン酸化依存的に Csk の SH2 ドメインに結合し、そのキナーゼ活性を亢進させることを見いだしている。さらに、CagA は細胞膜近傍に局在し、Csk を細胞質から細胞膜に移行させる結果、SFks を不活性化することを明らかにしている。そこで、Pragmin-Csk 複合体形成と CagA-Csk 複合体形成の関連性を解析した。結果、CagA は Csk との複合体形成を介して Pragmin-Csk 複合体形成を阻害した。上皮細胞では、SFks は defensins 等の抗菌ペプチド産生や NF- κ B 経路の活性化といった細菌感染に対する防御機構に必須である。従って、CagA は Pragmin の SFks 活性化機構を遮断することで、ピロリ菌の宿主細胞への感染を有利に成立させることが示唆された。

4. 極性制御キナーゼ PAR1b による RhoA 依存的なアクチン骨格系調節

哺乳動物の PAR1 は別名 MARKs と呼ばれ、微小管結合タンパク質をリン酸化し微小管動態を制御するキナーゼとして最初に同定された。哺乳動物では、4 つの PAR1/MARK キナーゼファミリー PAR1a/MARK3、PAR1b/MARK2、PAR1c/MARK1、PAR1d/MARK4 が存在する。特に、PAR1b は上皮細胞の極性形成と維持に必須の役割を担う。また、PAR1b はアクチン骨格の制御にも関与することが報告されているが、その分子機構は不明である。最近の研究から、PAR1b は RhoA 特異的なグアニンヌクレオチド交換因子 GEF-H1 と複合体を形成することが明らかになった。よって、PAR1b は GEF-H1 を介してアクチン骨格を制御することが期待された。

本研究において、PAR1b は RhoA 活性化分子である GEF-H1 のセリン 885 およびセリン 959 をリン酸化することを見いだした。さらに、PAR1b は GEF-H1 のセリンリン酸化を介して GEF-H1 の RhoA-GEF 活性を抑制した。その結果、RhoA 依存的に形成されるアクチン骨格であるストレスファバーの形成を抑制した。これらの結果から、PAR1b は微小管結合タンパク質のリン酸化を介して微小管動態を制御するだけではなく、GEF-H1 のリン酸化を介してアクチンストレスファバー形成を制御することが示された。

出版物等

1. Yamahashi Y, Saito Y, Murata-Kamiya N, Hatakeyama M. Polarity-regulating kinase partitioning-defective 1b (PAR1b) phosphorylates guanine nucleotide exchange factor H1 (GEF-H1) to regulate RhoA-dependent actin cytoskeletal reorganization. *J Biol Chem* 2011;286:44576-44584.
2. Safari F, Murata-Kamiya N, Saito Y, Hatakeyama M. Mammalian Pragmin regulates Src family

-
- kinases via the Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) motif that is exploited by bacterial effectors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:14938-14943.
3. Furuta Y, Yahara K, Hatakeyama M, Kobayashi I. Evolution of *cagA* oncogene of *Helicobacter pylori* through recombination. *PLoS One* 2011;6:e23499.
 4. Nagase L, Murata-Kamiya N, Hatakeyama M. Potentiation of *Helicobacter pylori* CagA protein virulence through homodimerization. *J Biol Chem* 2011;286: 33622-33631.
 5. Takahashi A, Tsutsumi R, Kikuchi I, Obuse C, Saito Y, Seidi A, Karisch R, Fernandez M, Cho T, Ohnishi N, Rozenblatt-Rosen O, Meyerson M, Neel BG, Hatakeyama M. SHP2 tyrosine phosphatase converts parafibromin/Cdc73 from a tumor suppressor to an oncogenic driver. *Mol Cell* 2011; 43:45-56.
 6. Hatakeyama M. Anthropological and clinical implications for the structural diversity of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Cancer Sci* 2011;102:36-43.

感染制御学

教授

森屋恭爾

助教

奥川 周 貫井陽子 龍野桂太 鈴木正志

ホームページ <http://www.cc.h.u-tokyo.ac.jp/mulins/kansen/index.html>

(病院内限定)

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

沿革と組織の概要

感染制御学教室の前身は、1991年1月23日に院内措置として設置した院内感染対策部である。これが1993年9月1日に感染制御部と改組になった後、1994年6月24日に感染制御学講座が開設した。院内措置であった感染制御部も、2002年に正規の部として承認された。当講座の構成は、教授1、助教4、技術補佐員1、事務補佐員1、検査技師11である。検査技師は、2001年に細菌検査室が検査部から感染制御部に移動したのに伴い、感染制御部所属となっている。講座の実際の業務運営には、看護部等の協力・援助に頼る所が多である。

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・看護師と相談したうえで問題解決を図る。

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

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

5) その他の伝染性感染症患者に対する治療および病棟での対処法に関する情報提供。結核、麻疹、水痘など感染力の強い空気感染性感染症発生時、伝染性角結膜炎や症瘰などの接触感染で感染力の強いものが発生した時などに、有効な防止法を指導する、また、病棟からコンサルトがあった場合、

また特殊な菌が分離された場合に、担当医に治療・対策について情報を提供する。

6) HIV 感染症患者の治療に関する情報提供：HIV 感染症の専門医の立場から、患者の治療および院内感染対策についての情報を提供している。

7) その他感染症全般の診療サポート

8) 水質検査：無菌室、手術室などの滅菌状況のモニタリング、クーリングタワー水のレジオネラの調査などを行っている。

9) 針刺し・血液曝露防止針刺し事故や血液・体液による皮膚・粘膜の曝露による職員の感染を防ぎ、安全な職場とするために、各種安全器材の導入や安全手技の指導を行っている。

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

教 育

当講座は、医学部医学科の M2 で感染制御学の系統講義と実習、を担当している。講義・実習は必ずしも感染制御学に関する内容だけではなく、臨床微生物学・感染症学を含めた広いスタンスで行うことを目標としている。したがって、病院感染防止対策に加え、病原微生物の基礎的・臨床的な知識・各臓器における感染症、抗生物質・ワクチンの使用法などの内容についても教育を行っている。卒業教育としては、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。薬学部、臨床各科との連携研究も開始している。

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

出版物等

- (1) Lipid metabolism and liver disease in hepatitis C viral infection. Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Oncology. 2010 Jul;78 Suppl 1:24-30. Epub 2010 Jul 8.
- (2) Hepatitis C virus core protein compromises iron-induced activation of antioxidants in mice and HepG2 cells. Moriya K, Miyoshi H, Shinzawa S, Tsutsumi T, Fujie H, Goto K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K. J Med Virol. 2010 May;82(5):776-92.
- (3) Animal models for hepatitis C and related liver disease. Koike K, Moriya K, Matsuura Y. Hepatol Res. 2010 Jan;40(1):69-82.
- (4) Inflammasome sensor Nlrp1b-dependent resistance to anthrax is mediated by

- caspase-1, IL-1 signaling and neutrophil recruitment. Moayeri M, Crown D, Newman ZL, Okugawa S, Eckhaus M, Cataisson C, Liu S, Sastalla I, Leppla SH. PLoS Pathog. 2010 Dec 9;6(12):e1001222.
- (5) Anthrax toxin targeting of myeloid cells through the CMG2 receptor is essential for establishment of *Bacillus anthracis* infections in mice. Liu S, Miller-Randolph S, Crown D, Moayeri M, Sastalla I, Okugawa S, Leppla SH. Cell Host Microbe. 2010 Nov 18;8(5):455-62.
- (6) MyD88-dependent signaling protects against anthrax lethal toxin-induced impairment of intestinal barrier function. Okugawa S, Moayeri M, Eckhaus MA, Crown D, Miller-Randolph S, Liu S, Akira S, Leppla SH. Infect Immun. 2011 Jan;79(1):118-24. Epub 2010 Oct 25.
- (7) *Cryptococcus gattii* genotype VGIIa infection in man, Japan, 2007. Okamoto K, Hatakeyama S, Itoyama S, Nukui Y, Yoshino Y, Kitazawa T, Yotsuyanagi H, Ikeda R, Sugita T, Koike K. Emerg Infect Dis. 2010 Jul;16(7):1155-7.
- (8) Cryptococcal pleuritis containing a high level of adenosine deaminase in a patient with AIDS: a case report. Yoshino Y, Kitazawa T, Tatsuno K, Ota Y, Koike K. Respiration. 2010;79(2):153-6. Epub 2009 Apr 29.
- (9) Defective membrane expression of the Na(+)-HCO₃(-) cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, Legius E, Riant F, De Jonghe P, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, Seki G. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Sep 7;107(36):15963-8. Epub 2010 Aug

免疫学

教授

谷口維紹

准教授

本田賢也

助教

柳井秀元、根岸英雄、新幸二、西尾純子

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、免疫系の負の制御に関する研究を重ねられ、国際免疫学連合副会長・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、自然免疫系を基軸としながら、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。また、最近では准教授の本田らによって腸管免疫

の制御に関する新しい研究分野を展開させている。

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きた。

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、大阪大学の坂口志文教授に加え The Rockefeller University の Jeffrey V. Ravetch 教授ら外国人3名に各論の一部を担当していただいた。

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た。

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。

まず IRF ファミリーに属する転写因子 IRF5 によるアポトーシス制御メカニズムについて解析を進めた。IRF5 欠損マウス由来細胞は野生型に比べアポトーシス誘導に対し抵抗性であることを明らかにし、またこの抵抗性は細胞や刺激の種類に依存する事を見いだした。すなわち我々の一連の研究結果によって、自然免疫シグナルの制御に重要な IRF5 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が明らかとなった。

更に、最近になって IRF5 が抗体産生のクラススイッチングに関与し、自己免疫疾患発症に関わっていることなども明らかになりつつある。

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。核酸認識に関わる自然免疫受容体には TLR3, 7, 9 といった TLRs 及び RIG-I/MDA5 (RIG-I-like receptors; RLRs) をはじめとする細胞質内受容体が関与するが、それらの経路から誘導される遺伝子発現プログラムの違いについて、免疫応答の方向付け、といった観点からの研究も行っている。これまでに、RLRs のシグナルが I 型インターフェロン (IFN- α/β) 遺伝子を強く誘導する一方、IL-12p40 遺伝子を抑制することを見いだしており、さらに TLR シグナルが IFN- α/β 遺伝子を誘導せず、IL-12p40 遺伝子を強く誘導することも明らかにしている。これらの結果は上記の異なったクラスの免疫受容体からのシグナルが免疫応答の方向性を指示していること示す知見である。この遺伝子発現の違いにより、RLRs 経路は Th2 応答、TLRs 経路では Th1/17 応答をより強く活性化することも明らかにしている。さらに背景にある分子メカニズムでは、転写因子 IRF3 が中心的な役割を果たしており、RLRs 経路下流で活性化された IRF3 は I 型 IFN 遺伝子の誘導を活性化すると同時に、IL12p40 遺伝子の転写を強力に抑制するというユニークな機能を持つことを明らかにした。この機構により、ウイルス感染は Th1/17 型の抗バクテリア応答を抑制し、バクテリア重感染に対する感受性を高めることも見出している。このような機構は、ウイルス感染による Th1/17 型自己免疫疾患や Th2 型アレルギー疾患の誘導に関与する可能性があることから、今後、アレルギー、自己免疫疾患との関係についても解析し、それら疾患の新たな制御法の開発に繋げていきたい。

また、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。近年私たちは、その細胞質内 DNA センサーの一つとして、DAI (DNA-mediated activator of IRFs) を発見した。さらに、細胞質内で免疫系を強く活性化する DNA 認識に関わる分子をスクリーニングしたところ、主要タンパクとして HMGB1 (High-mobility group box protein 1), 2, 3 が同定され、HMGB の DNA, RNA への結合が核酸認識 TLR や細胞質内核酸センサーによる自然免疫系惹起の開始となること、すなわち HMGB が “common sentinel” として機能していることを見出した。HMGB が核酸による免疫応答の根幹を担っていることから、核酸を介した炎症反応を抑制することで、発がんを制御することができる可能性も検討している。最近、それ自身では免疫原性のない、HMGB タンパク質に強く結合するオリゴ核酸 ISM ODN (oligodeoxynucleotide) が、免疫原性核酸による免疫系の活性化を阻害する知見を得ており、敗血症や自己免疫疾患のモデルにおいても ISM ODN がその症状を抑制することを見出している。今後、炎症、発がんの抑制について更なる検討を進めて行く予定である。

さらに、腸管免疫系の研究を推進し、消化管における常在細菌とそれに対する宿主応答について研究を行っている。消化管管腔内には数百菌種に及ぶ好気性・嫌気性細菌が存在し、それぞれがテリトリーを保ちつつ腸内細菌叢を形成している。即ち我々は、腸内細菌と一生涯、相互作用しながら共生している。腸内細菌は免疫担当細胞の分化や活性化に関与しているが、その詳細なメカニズムについては国際的にも重要な研究課題となっている。当教室では本田らが中心となり、特定の腸内細菌が T 細胞の分化を誘導する、などの研究を展開させている。消化管には T 細胞の中でも、特

に interleukin (IL)-17 を高産生する Th17 細胞と、IL-10 を高産生する制御性 T 細胞 (Treg 細胞) が恒常的に多数存在する。無菌マウス及びノトバイオートマウスを用いた研究により、これらはいずれも腸内細菌によって誘導されており、特にセグメント細菌が Th17 細胞を、クロストリジウム属細菌が Treg 細胞を特異的に誘導することを見出している。現在、これらの研究成果を、クローン病や潰瘍性大腸炎に応用すべく、研究を推進している。

出版物等

- (1) Taniguchi, T.; Aimez-vous Brahms? A story capriccioso from the discovery of a cytokine family and its regulators. (2009) *Nat. Immunol.*, 10, 447-449
- (2) Yanai, H., Savitsky, D., Tamura, T. and Taniguchi, T.; Regulation of the cytosolic DNA-sensing system in innate immunity: a current view. (2009) *Curr. Opin. Immunol.*, 1, 17-22
- (3) Suzuki, S., Nakasato, M., Shibue, T., Koshima, I. and Taniguchi, T.; Therapeutic potential of proapoptotic molecule Noxa in the selective elimination of tumor cells. (2009) *Cancer Sci.*, 100, 759-769
- (4) Chen, H.M., Tanaka, N., Mitani, Y., Oda, E., Nozawa, H., Chen, J.Z., Yanai, H., Negishi, H., Choi, M.K., Iwasaki, T., Yamamoto, H., Taniguchi, T. and Takaoka, A.; Critical role for constitutive type I interferon signaling in the prevention of cellular transformation. (2009) *Cancer Sci.*, 100, 449-456
- (5) Yanai, H., Savitsky, D., Tamura, T. and Taniguchi, T.; Regulation of the cytosolic DNA-sensing system in innate immunity: a current view. (2009) *Curr. Opin. Immunol.*, 1, 17-22
- (6) Taniguchi, T.; Aimez-vous Brahms? A story capriccioso from the discovery of a cytokine

- family and its regulators. (2009) *Nat. Immunol.* 10, 447-449
- (7) Nakajima A, Nishimura K, Nakaima Y, Oh T, Noguchi S, Taniguchi T, Tamura T. Cell type-dependent proapoptotic role of Bcl2L12 revealed by a mutation concomitant with the disruption of the juxtaposed *Irf3* gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 12448-12452 (2009).
- (8) Choi MK, Wang Z, Ban T, Yanai H, Lu Y, Koshiba R, Nakaima Y, Hangai S, Savitsky D, Nakasato M, Negishi H, Takeuchi O, Honda K, Akira S, Tamura T, and Taniguchi T. A selective contribution of the RIG-I-like receptor pathway to type I interferon responses activated by cytosolic DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 17870-17875 (2009).
- (9) Yanai H, Ban T, Wang Z, Choi MK, Kawamura T, Negishi H, Nakasato M, Lu Y, Hangai S, Koshiba R, Savitsky D, Ronfani R, Akira S, Bianchi ME, Honda K, Tamura T, Kodama T, and Taniguchi T. HMGB proteins function as universal sentinels for nucleic acid-mediated innate immune responses. *Nature* 462, 99-103 (2009).
- (10) Savitsky D, Tamura T, Yanai H, and Taniguchi T. Regulation of immunity and oncogenesis by the IRF transcription factor family. *Cancer Immunol. Immunother.* 59, 489-510 (2010).
- (11) Savitsky D, Yanai H, Tamura T, Taniguchi T and Honda K. Contribution of IRF5 in B cells to the development of murine SLE-like disease through its transcriptional control of the IgG2a locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 10154-10159 (2010).
- (12) Yanai H, Chiba S, Ban T, Nakaima Y, Onoe T, Honda K, Ohdan H. and Taniguchi T. Suppression of immune responses by nonimmunogenic oligodeoxynucleotides with high affinity for high-mobility group box proteins (HMGBs). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 11542-11547 (2011)
- (13) Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K and Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 331, 337-341 (2011)
- (14) Matsuda A., Ogawa M., Yanai H., Naka D., Goto A., Ao T., Tanno Y., Takeda K., Watanabe Y., Honda K. and Taniguchi T. Generation of mice deficient in RNA-binding motif protein 3 (RBM3) and characterization of its role in innate immune responses and cell growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 411, 7-13 (2011)
- (15) Yanai H., Ban T. and Taniguchi T. Essential role of high-mobility group box proteins in nucleic acid-mediated innate immune responses. *J. Intern. Med.* 270, 301-308 (2011)
- (16) Tsushima K., Osawa T., Yanai H., Nakajima A., Takaoka A., Manabe I., Imai Y., Taniguchi T. and Nagai R. IRF3 regulates cardiac fibrosis but not hypertrophy in mice during angiotensin II-induced hypertension. *FASEB J.* 25, 1531-1543 (2011)
- (17) Negishi H., Yanai H., Nakajima A., Koshiba R., Atarashi K., Matsuda A., Matsuki K., Miki S., Doi T., Aderem A., Nishio J., Smale ST., Honda K and Taniguchi T. Cross-interference of RLR and TLR signaling pathways modulates antibacterial T cell responses. *Nat. Immunol.* 13, 659-666 (2012)

放射線医学

教授

大友 邦

准教授

百瀬敏光、中川恵一、赤羽正章、國松聡

講師

増谷佳孝、井垣浩、森 壘

助教

能城毅、白石憲史郎、山下英臣、佐藤次郎、佐々木弘喜
渡谷岳行、高橋美和子、赤井宏行

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

沿革と組織の概要

放射線医学講座の歴史は古く、1932年に開設された。大学院重点化により従来の放射線医学教室は放射線診断学、放射線治療学、核医学の3専攻分野に分割されたが、実際には一体となって放射線医学に関する診療・教育・研究を行っている。現在の構成員は教授1、准教授3、講師3、助教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（准教授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）、放射線健康管理室（助教1）、コンピュータ画像診断学／予防医学（ハイメディック・GE横河メディカルシステム）（客員准教授1、教員2）および統合画像情報学（富士フイルム）（客員准教授1、教員1）と相互の協力体制を敷いている。放射線診断学分野は中央診療棟1階と中央診療棟2地下1階MRI室、放射線治療学分野は中央診療棟2地下3階治療外来と入院棟A9階南、核医学分野は中央診療棟地下1階で診療と臨床研究を行っている。なお、医局、研究室及び図書室は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。検査実績については放射線部の項を参照されたい。近年、多列検出器型CT、3.0テスラMRIや多目的血管造影装置などが相次いで導入されており、最近の放射線部における撮影件数はいずれの検査も増加傾向にある。
- 2) 放射線治療：ライナック3台、イリジウム小線源治療装置、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。放射線治療実績については放射線部の項を参照されたい。

3) 核医学：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。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いる。核医学検査実績については放射線部の項を参照されたい。

教 育

卒前教育：放射線医学系統講義（12 コマ）と臨床診断学（正常画像解剖）講義（6 コマ）、M3 および M4 において各班 1-2 週間ずつの臨床教育（BSL）、12 週間の Clinical Clerkship を担当している。M2 の系統講義では放射線医学総論、PACS、神経・腹部放射線診断、IVR、造影剤、放射線治療等の各分野において最新の話題を中心に学生の興味を引き出せるようなテーマを絞って取り上げている。さらに M2 の時点で、各科での臨床診断学実習が始まる準備として、画像から見た正常人体解剖についても講義を行っている。M3 の BSL では放射線診断学（CT・MRI・血管造影の見学、全身の CT・中枢神経系の MRI の読影）に重点をおき、読影に必要な正常解剖を復習した後に、それをビデオ学習で補充し、その後、各学生が実際に教育的症例を読影しスタッフと討論する方式を採用している。M4 の学生には放射線治療（放射線治療総論・各論、治療計画演習、放射線医学総合研究所での重粒子線治療見学、緩和医療）と核医学（腫瘍核医学、中枢神経核医学）に関する臨床

実習を行っている。M3 の Clinical Clerkship では、学生希望に応じて画像診断または放射線治療学に関する 4 週間の実習を計 2 期行う。その際にはより実践的な画像診断報告書作成や放射線治療計画を遂行し、スタッフからマンツーマン指導を受ける。

卒後教育：初期研修としては 2 年目で当科希望研修医を受け入れており、2011 年度に当科で研修した初期研修医は延べ約 100 ヶ月と比較的多人数で、初期研修医の希望に応じた、多彩な研修が可能である。3 年目以降の専門研修では本院または指導体制の整った関連大学・病院において放射線診断学、放射線治療学、核医学の各分野で研修を行い、放射線専門医（旧認定医/一次試験）取得を目指す。その後は、各分野の専門グループに所属し診療に従事するとともに研究活動を行う。この間に放射線診断専門医・治療専門医（旧専門医/二次試験）を取得するとともに学位論文の完成をめざす。また大学院へは卒後 2 年終了時以降随時入学が可能で、入学時の臨床経験と本人の希望によって診療と研究に従事する時間配分が決定される。

研 究

1) 放射線診断学

各種画像診断の診断精度の向上・適応の確立・医療経済の面から見た最適化と IVR の適応拡大が大きなテーマとなっている。CT・MRI のハード・ソフトの進歩による新しい展開を先取りし、新たに得られる画像情報が臨床に与えるインパクトを正しく評価・報告することを目指している。具体的には CT では縦方向に多数の検出器（最大 320 列）を配列した multidetector CT の導入により、3 次元画像の臨床的有用性の評価が急務となっている。新たな 3 次元画像作成法の開発にも精力的に取り組み、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、拡散強調画像を用いて diffusion tensor 画像解析を行うプログラムを独自に開発し、その臨床評価を行っている。さらに、診断技術を治療に応用したいいわゆる IVR (interventional radiology) はその裾野を拡大しつつある。

2) 放射線治療学

放射線治療における線量分布の最適化等の物理工学的研究とその臨床応用、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変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. Akai H, Kiryu S, Matsuda I, Satou J, Takao H, Tajima T, Watanabe Y, Imamura H, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K. Detection of hepatocellular carcinoma by Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI: comparison with triple phase 64 detector row helical CT. *Eur J Radiol* 80(2): 310-5, 2011
2. Akai H, Matsuda I, Kiryu S, Tajima T, Takao H, Watanabe Y, Imamura H, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K. Fate of hypointense lesions on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*: Epub ahead of print, 2012
3. Bedayat A, Rybicki FJ, Kumamaru KK, Powers SL, Signorelli J, Steigner ML, Steveson C, Soga S, Adams K, Mitsouras D, Clouse ME, Mather RT. Reduced exposure using asymmetric cone

- beam processing for wide area detector cardiac CT.
Int J Cardiovasc Imaging 28(2): 381-8, 2011
4. Fatima Z, Ichikawa T, Motosugi U, Muhi A, Sano K, Sou H, Haradome H, Kiryu S, Araki T.
Magnetic resonance diffusion-weighted imaging in the characterization of pancreatic mucinous cystic lesions.
Clin Radiol 66(2): 108-11, 2011
 5. Gonoi W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, Yoshikawa T, Tada M, Uno K, Ohtsu H, Koike K, Ohtomo K.
Pancreas divisum as a predisposing factor for chronic and recurrent idiopathic pancreatitis: initial in vivo survey.
Gut 60(8): 1103-8, 2011
 6. Gonoi W, Akahane M, Akai H, Hagiwara K, Kiryu S, Hayashi N, Ohtomo K.
Retroportal main pancreatic duct with circumportal pancreas: radiographic visualization.
Clin Imaging 35(6): 442-6, 2011
 7. Goto M, Abe O, Miyati T, Inano S, Hayashi N, Aoki S, Mori H, Kabasawa H, Ino K, Yano K, Iida K, Mima K, Ohtomo K.
3 Tesla MRI detects accelerated hippocampal volume reduction in postmenopausal women.
J Magn Reson Imaging 33(1): 48-53, 2011
 8. Goto M, Abe O, Miyati T, Inano S, Hayashi N, Aoki S, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Iida K, Yano K, Ohtomo K.
Accelerated hippocampal volume reduction in post-menopausal women: an additional study with Atlas-based method.
Radiol Phys Technol 4(2): 185-8, 2011
 9. Goto M, Abe O, Miyati T, Yoshikawa T, Hayashi N, Takao H, Inano S, Kabasawa H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Iida K, Yano K, Ohtomo K.
Entorhinal cortex volume measured with 3T MRI is positively correlated with the Wechsler Memory Scale-Revised logical/verbal memory score for healthy subjects.
Neuroradiology 53(8): 617-22, 2011
 10. Goto M, Miyati T, Abe O, Takao H, Kurosu T, Hayashi N, Aoki S, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K.
Repeatability of measured brain volume by atlas-based method using T1-weighted image.
J Digit Imaging 25(1): 173-8, 2012
 11. Hashimoto M, Uematsu M, Ito M, Hama Y, Inomata T, Fujii M, Nishio T, Nakamura, N, Nakagawa K.
Investigation of the feasibility of a simple method for verifying the motion of a binary multileaf collimator synchronized with the rotation of the gantry for helical tomotherapy.
J Appl Clin Med Phys 13(1): 3700, 2012
 12. Hata S, Imamura H, Aoki T, Hashimoto T, Akahane M, Hasegawa K, Bekku Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N.
Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography during hepatic resection for liver metastases of colorectal carcinoma.
World J Surg 35(12): 2779-87, 2011
 13. Inano S, Takao H, Hayashi N, Abe O, Ohtomo K.
Effects of age and gender on white matter integrity.
AJNR Am J Neuroradiol 32(11): 2103-9, 2011
 14. Inoue Y, Watanabe M, Kiryu S, Ohtomo K.
Quantitative effect of reducing body thickness on visualizing murine deep abdominal lymph nodes by in vivo fluorescence reflectance imaging.
J Fluoresc 21(4): 1325-9, 2011
 15. Inoue Y, Masutani Y, Kiryu S, Haishi T, Yoshikawa K, Watanabe M, Shimada M, Ohtomo K.
Integrated lymphography using fluorescence imaging and magnetic resonance imaging in

- intact mice.
Mol Imaging 10(5): 317-26, 2011
16. Inoue Y, Sheng F, Kiryu S, Watanabe M, Ratanakanit H, Izawa K, Tojo A, Ohtomo K. Gaussia luciferase for bioluminescence tumor monitoring in comparison with firefly luciferase.
Mol Imaging 10(5): 377-85, 2011
17. Ishida M, Gonoi W, Hagiwara K, Takazawa Y, Akahane M, Fukayama M, Ohtomo K. Intravascular gas distribution in the upper abdomen of non-traumatic in-hospital death cases on postmortem computed tomography.
Leg Med 13(4): 174-9, 2011
18. Ishida M, Gonoi W, Hagiwara K, Takazawa Y, Akahane M, Fukayama M, Ohtomo K. Hypostasis in the heart and great vessels of non-traumatic in-hospital death cases on postmortem computed tomography: relationship to antemortem blood tests.
Leg Med 13(6): 280-5, 2011
19. Ishida M, Gonoi W, Hagiwara K, Takazawa Y, Akahane M, Fukayama M, Ohtomo K. Postmortem changes of the thyroid on computed tomography.
Leg Med 13(6): 318-22, 2011
20. Ishihara S, Watanabe T, Akahane T, Shimada R, Horiuchi A, Shibuya H, Hayama T, Yamada H, Nozawa K, Igaki H, Matsuda K. Prognostic significance of adverse events associated with preoperative radiotherapy for rectal cancer.
Int J Colorectal Dis 26(7): 911-7, 2011
21. Iwashiro N, Suga M, Takano Y, Inoue H, Natsubori T, Satomura Y, Koike S, Yahata N, Murakami M, Katsura M, Gonoi W, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia.
Schizophr Res: Epub ahead of print, 2012
22. Jia L, Kiryu S, Watadani T, Akai H, Yamashita H, Akahane M, Ohtomo K. Prognosis of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: assessment based on clinical and computer tomography characteristics.
Acta Med Okayama 66(2): 131-41, 2012
23. Kagaya H, Miyata T, Koshina K, Kimura H, Okamoto H, Shigematsu K, Akahane M, Nagawa H. Long-term results of endovascular treatment for splenic artery aneurysms.
Int Angiol 30(4): 359-65, 2011
24. Kakimi K, Isobe M, Uenaka A, Wada H, Sato H, Doki Y, Nakajima J, Seto Y, Yamatsuji T, Naomoto Y, Shiraishi K, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Oka M, Pan L, Hoffman EW, Old LJ, Nakayama E. A phase I study of vaccination with NY-ESO-1f peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen.
Int J Cancer 129(12): 2836-46, 2011
25. Kaneko M, Nozawa H, Kitayama J, Sunami E, Akahane M, Yamauchi N, Furukawa Y, Nagawa H. A case of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) with multiple polyps arising in the cecum and appendix.
Acta Gastroenterol Belg 74(2): 352-4, 2011
26. Katsura M, Morita A, Horiuchi H, Ohtomo K, Machida T. IgG4-related inflammatory pseudotumor of the trigeminal nerve: another component of IgG4-related sclerosing disease?
AJNR Am J Neuroradiol 32(8): e150-2, 2011
27. Katsura M, Mori H, Kunitatsu A, Sasaki H, Abe O, Machida T, Ohtomo K. Radiological features of IgG4-related disease in the head, neck, and brain.

- Neuroradiology: Epub ahead of print, 2012
28. Kida S, Saotome N, Masutani Y, Yamashita H, Ohtomo K, Nakagawa K, Sakumi A, Haga A.
4D-CBCT reconstruction using MV portal imaging during volumetric modulated arc therapy.
Radiother Oncol 100(3): 380-5, 2011
 29. Kin T, Shin M, Oyama H, Kamada K, Kunimatsu A, Momose T, Saito N.
Impact of multiorgan fusion imaging and interactive three-dimensional visualization for intraventricular neuroendoscopic surgery.
Neurosurgery 69(1 Suppl Operative): 40-8, 2011
 30. Kiryu S, Inoue Y, Masutani Y, Haishi T, Yoshikawa K, Watanabe M, Ohtomo K.
Distortion correction in whole-body imaging of live mice using a 1-Tesla compact magnetic resonance imaging system.
Jpn J Radiol 29(5): 353-60, 2011
 31. Kiryu S, Inoue Y, Watanabe M, Ohtomo K.
Effect of isoflurane anesthesia and hypothermia on the hepatic kinetics of Gd-EOB-DTPA: evaluation using MRI of conscious mice.
J Magn Reson Imaging 34(2): 354-60, 2011
 32. Kiryu S, Inoue Y, Sheng F, Watanabe M, Yoshikawa K, Shimada M, Ohtomo K.
Interstitial magnetic resonance lymphography in Mice: comparative study of gadofluorine 8, gadofluorine M, and gadofluorine P.
Magn Reson Med Sci: in press, 2012
 33. Koga T, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Shin M, Itoh D, Kunii N, Ino K, Terahara A, Aoki S, Masutani Y, Saito N.
Outcomes of diffusion tensor tractography-integrated stereotactic radiosurgery.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(2): 799-802, 2012
 34. Kumamaru KK, Hunsaker AR, Bedayat A, Soga S, Signorelli J, Adams K, Wake N, Lu MT, Rybicki FJ.
Subjective assessment of right ventricle enlargement from computed tomography pulmonary angiography images.
Int J Cardiovasc Imaging: Epub ahead of print, 2011
 35. Kumamaru KK, Steigner ML, Soga S, Signorelli J, Bedayat A, Adams K, Mitsouras D, Rybicki FJ.
Coronary enhancement for prospective ECG-gated single R-R axial 320-MDCT angiography: comparison of 60- and 80-mL iopamidol 370 injection.
AJR Am J Roentgenol 197(4): 844-50, 2011
 36. Kumamaru KK, Hunsaker AR, Wake N, Lu MT, Signorelli J, Bedayat A, Rybicki FJ.
The Variability in Prognostic Values of Right Ventricular-to-Left Ventricular Diameter Ratios Derived From Different Measurement Methods on Computed Tomography Pulmonary Angiography: A Patient Outcome Study.
J Thorac Imaging: Epub ahead of print, 2011
 37. Kumamaru KK, Steigner ML, Soga S, Signorelli J, Bedayat A, Adams K, Mitsouras D, and Rybicki FJ.
Coronary enhancement for prospective ECG-gated single R-R axial 320-detector row coronary computed tomography angiography: comparison of 60 and 80 ml Iopamidol-370 contrast medium injection.
AJR Am J Roentgenol 197(4): 844-50, 2011
 38. Kunimatsu N, Aoki S, Kunimatsu A, Abe O, Yamada H, Masutani Y, Kasai K, Yamasue H, Ohtomo K.
Tract-specific analysis of white matter integrity disruption in schizophrenia.
Psychiatry Res 201(2): 136-43, 2012
 39. Maeda E, Yoshikawa T, Hayashi N, Akai H, Hanaoka S, Sasaki H, Matsuda I, Yoshioka N, Ohtomo K.

- Radiology reading-caused fatigue and measurement of eye strain with critical flicker fusion frequency.
Jpn J Radiol 29(7): 483-7, 2011
40. Maeda E, Akahane M, Yoshioka N, Takao H, Matsuda I, Kamiya K, Hirano K, Tada M, Ohtsu H, Fukushima N, Ohtomo K.
Comparison of CT findings of biliary tract changes with autoimmune pancreatitis and extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma.
Jpn J Radiol: Epub ahead of print, 2011
 41. Matsuda I, Akahane M, Sato J, Katsura M, Kiryu S, Yoshioka N, Kunimatsu A, Ino K, Ohtomo K.
Precision of the measurement of CT numbers: comparison of dual-energy CT spectral imaging with fast kVp switching and conventional CT with phantoms.
Jpn J Radiol 30(1): 34-9, 2012
 42. Miyazaki M, Akahane M.
Non-contrast enhanced MR angiography: established techniques.
J Magn Reson Imaging. 35(1): 1-19, 2012
 43. Mori H, Kunimatsu A, Abe O, Sasaki H, Takao H, Nojo T, Kawai K, Saito N, Ohtomo K.
Diagnostic ability of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging for detection of remnant or recurrent meningiomas after resection.
The Neuroradiol J 25(2): 163-71, 2012
 44. Morita S, Goto A, Sakatani T, Ota S, Murakawa T, Nakajima J, Maeda E, Fukayama M.
Multicystic mesothelioma of the pericardium.
Pathol Int 61(5): 319-21, 2011
 45. Murakami M, Takao H, Abe O, Yamasue H, Sasaki H, Gonoi W, Takano Y, Takei K, Kasai K, Ohtomo K.
Cortical thickness, gray matter volume, and white matter anisotropy and diffusivity in schizophrenia.
Neuroradiology 53(11): 859-66, 2011
 46. Nakagawa K, Ohkuma K, Yamashita H, Masuda M, Matsumoto Y, Gotoh T.
Radiation therapy did not alleviate complete paralysis due to metastasis of lung adenocarcinoma to thoracic vertebrae until four months later.
Acta Oncol 50(4): 606-8, 2011
 47. Nakamura N, Shikama N, Takahashi O, Sekiguchi K, Hama Y, Akahane K, Nakagawa K.
The relationship between the bladder volume and optimal treatment planning in definitive radiotherapy for localized prostate cancer.
Acta Oncol: Epub ahead of print, 2011
 48. Nobusawa S, Yokoo H, Hirato J, Kakita A, Takahashi H, Sugino T, Tasaki K, Itoh H, Hatori T, Shimoyama Y, Nakazawa A, Nishizawa S, Kishimoto H, Matsuoka K, Nakayama M, Okura N, Nakazato Y.
Analysis of chromosome 19q13.42 amplification in embryonal brain tumors with ependymoblastic brain tumors with ependymoblastic multilayered rosettes.
Brain Pathol: Epub ahead of print, 2012
 49. Okuma K, Yamashita H, Niibe Y, Hayakawa K, Nakagawa K.
Abscopal effect of radiation on lung metastases of hepatocellular carcinoma: a case report.
J Med Case Reports 5: 111, 2011
 50. Okura N, Mori K, Morishita Y, Oda T, Tanoi T, Minami M.
Inflammatory pseudotumor of the intrapancreatic accessory spleen: computed tomography and magnetic resonance imaging findings.
Jpn J Radiol 30(2): 171-5, 2012
 51. Ota T, Kamada K, Kawai K, Yumoto M, Aoki S, Saito N.
Refined analysis of complex language representations by non-invasive

- neuroimaging techniques.
Br J Neurosurg 25(2): 197-202, 2011
52. Sakumi A, Haga A, Kida S, Saotome N, Okano Y, Shiraishi K, Onoe T, Yoda K, Ohtomo K, Nakagawa K.
First in-situ dose calculation report using in-treatment kilovoltage cone-beam CT and in-treatment linac parameters during volumetric modulated arc therapy.
J Radiat Res 52(4): 536-7, 2011
 53. Sakumi A, Shiraishi K, Onoe T, Yamamoto K, Haga A, Yoda K, Nakagawa K, Ohtomo K.
Single-arc volumetric modulated arc therapy planning for left breast cancer and regional nodes.
J Radiat Res 53(1): 151-3, 2012
 54. Sato J, Akahane M, Inano S, Terasaki M, Akai H, Katsura M, Matsuda I, Kunimatsu A, Ohtomo K.
Effect of radiation dose and adaptive statistical iterative reconstruction on image quality of pulmonary computed tomography.
Jpn J Radiol 30(2): 146-53, 2012
 55. Sheng F, Inoue Y, Kiryu S, Watanabe M, Ohtomo K.
Long-term assessment of contrast effects of gadofluorine M and gadofluorine P in magnetic resonance imaging of mice.
Jpn J Radiol 30(1): 86-91, 2012
 56. Shibata K, Arai M, Matsuura M, Uno K, Yoshida T, Momose T, Ohtomo K.
Relationship of detection rate of PET cancer screening examinees and risk factors: analysis of background of examinees.
Ann Nucl Med 25(4): 261-7, 2011
 57. Shindoh J, Akahane M, Satou S, Aoki T, Beck Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Ohtomo K, Kokudo N.
Vascular architecture in anomalous right-sided ligamentum teres: three-dimensional analyses in 35 patients.
HPB (Oxford) 14(1): 32-41, 2012
 58. Soga S, Pomahac B, Mitsouras D, Kumamaru K, Sara LP, Prior RF, Signorelli J, Bueno EM, Steigner ML, Rybicki FJ.
Preoperative vascular mapping for facial allotransplantation: four-dimensional computer tomographic angiography versus magnetic resonance angiography.
Plast Reconstr Surg 128(4): 883-91, 2011
 59. Soma T, Momose T, Takahashi M, Koyama K, Kawai K, Murase K, Ohtomo K.
Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using inter-ictal FGD-PET in mesial temporal lobe epilepsy.
Ann Nucl Med: Epub ahead of print, 2012
 60. Takao H, Hayashi N, Inano S, Ohtomo K.
Effect of head size on diffusion tensor imaging.
Neuroimage 57(3): 958-67, 2011
 61. Takao H, Hayashi N, Ohtomo K.
Effect of scanner in longitudinal studies of brain volume changes.
J Magn Reson Imaging 34(2): 428-44, 2011
 62. Takahashi W, Yamashita H, Saotome N, Iwai Y, Sakumi A, Haga A, Nakagawa K.
Evaluation of heterogeneity dose distributions for Stereotactic Radiotherapy (SRT): comparison of commercially available Monte Carlo dose calculation with other algorithms.
Radiat Oncol 7(1): 20, 2012
 63. Takao H, Hayashi N, Kabasawa H, Ohtomo K.
Effect of scanner in longitudinal diffusion tensor imaging studies.
Hum Brain Mapp 33(2): 466-77, 2012
 64. Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Sasaki H, Kasai K, Yoshioka N, Ohtomo K.
Gray and white matter asymmetries in healthy individuals aged 21-29 years: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study.

- Hum Brain Mapp 32(10): 1762-73, 2011
65. Tomizawa N, Komatsu S, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K.
Relationship between beat to beat coronary artery motion and image quality in prospectively ECG-gated two heart beat 320-detector row coronary CT angiography.
Int J Cardiovasc Imaging 28(1): 139-46, 2012
66. Tomizawa N, Komatsu S, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K.
Influence of hemodynamic parameters on coronary artery attenuation with 320-detector coronary CT angiography.
Eur J Radiol 81(2): 230-3, 2012
67. Tomizawa N, Nojo T, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K.
Prediction of the attenuation of the ascending aorta using bolus-tracking parameters and heart rate in coronary computed tomography angiography.
Eur J Radiol: Epub ahead of print, 2012
68. Ueta T, Mori H, Kunimatsu A, Yamaguchi T, Tamaki Y, Yanagi Y.
Stroke and Anti-VEGF Therapy.
Ophthalmology 118(10): 2093, 2011
69. Watanabe T, Hirose S, Wada H, Katsura M, Chikazoe J, Jimura K, Imai Y, Machida T, Shirouzu I, Miyashita Y, Konishi S.
Prediction of subsequent recognition performance using brain activity in the medial temporal lobe.
Neuroimage 54(4): 3085-92, 2011
70. Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Yoshida H, Aoki T, Hasegawa K, Akahane M, Ohtomo K, Fukayama M, Koike K, Kokudo N.
Diagnostic accuracy of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in screening for hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates.
Hepatol Res 41(12): 1199-207, 2011
71. Yamashita H, Nakagawa K, Okuma K, Sakumi A, Haga A, Kobayashi R, Ohtomo K.
Correlation between bladder volume and irradiated dose of small bowel in CT-based planning of intracavitary brachytherapy for cervical cancer.
Jpn J Clin Oncol 42(4): 302-8, 2012
72. Yamasue H, Suga M, Yahata N, Inoue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Rogers MA, Takei K, Yamada H, Aoki S, Sasaki T, Kasai K.
Reply to: Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extended limbic system of healthy caucasian adults.
Biol Psychiatry 70(9): e41-2, 2011
73. Yoda K, Nakagawa K.
Extension of Van Herk's treatment margin model for anisotropic systematic positioning errors in cartesian coordinate systems.
Med Phys 38(7): 3913-4, 2011

生体情報学

教授

浦野泰照

助教

神谷真子

ホームページ <http://cbmi.m.u-tokyo.ac.jp/>

沿革と組織の概要

当教室は、生体物理医学専攻医用生体工学講座の一教室で、医学部三号館別棟2, 3, 6階にその研究室がある。前任は上野照剛先生で、上野先生時代の生体情報学では、磁気的手法によるバイオイメージングや脳機能ダイナミクスの研究をされていた。上野先生が2006年3月に退官され、しばらく空き講座となっていたが、2010年1月1日付けで浦野が着任し、新生生体情報学教室がスタートした。その後2010年5月16日付けで、助教の神谷が着任し、2011年度末現在、博士研究員2名、医学博士課程学生1名、医科学修士課程学生2名、学術支援専門職員1名が在籍している。

教育

講義は、医学部M1学生向け医用工学基礎論、医科学修士課程学生向けの医科学概論Ⅲ医療工学(蛍光イメージング)、大学院学生向けの医学共通講義Ⅵ医用生体工学入門の一部を担当している。フリークォーターの学生も毎年受け入れていく予定であり、本年度はM1学生2名を約3週間受け入れて、化学合成や各種イメージング技術の指導を行った。

研究

1. 蛍光イメージングプローブの開発

2010年度末までに、当教室には有機化合物の合成・精製・構造決定を行う一通りの環境が整備された。具体的には、ケミカルフード4台、エバポレーター4台、化合物自動クロマト精製装置2台、HPLCシステム2台、400 MHz NMR、ESI-TOF質量分析装置などが導入され、分子設計から、化合物の合成、精製、構造決定までを、当研究室内で行うことができる状態にある。さらに2011年度に有機合成環境を持つ部屋をもう一つ立ち上げ、ケミカルフード2台、エバポレータ2台、大分取HPLCシステム1台などを導入した。また各種分光機器も、吸光光度計、蛍光光度計は複数台が常に稼働している。

これらの装置を活用し、生細胞や動物個体内で起こる様々なイベントを可視化する蛍光プローブの開発を、現在精力的に行っている。これまでに当研究室では、光誘起電子移動に基づく蛍光精密制御法を確立してきたが、2011年度はこれに加えて、分子内環化平衡に基づく蛍光制御法に関する知見を拡大し、新たな分子プローブ設計法を確立することに成功した。

2. 蛍光プローブの精密設計による、細胞機能イメージング、in vivo がんイメージング

当研究室には、様々なイメージング機器が導入済みである。2011年度末現在、白色レーザー励起

共焦点蛍光顕微鏡、ワイドフィールド蛍光顕微鏡2台、蛍光セルアナライザーFACS、in vivo 波長分解型蛍光イメージャー、in vivo 高感度発光イメージャー、可動型 in vivo 蛍光イメージャー、蛍光内視鏡システム等が整備されている。また、細胞培養環境、DNA 実験環境も整備されており、各種がん細胞を維持している。

これらの装置を活用して、前項で設計・開発した新規プローブ類を生細胞、モデル動物へと適用した蛍光ライブイメージング実験を行い、生きているがん細胞の特徴の顕在化と、これを捉えて可視化するプローブの開発を精力的に行っている。2011年度において、各種加水分解酵素活性のがん細胞と正常細胞での比較を行い、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ活性が両者で大きく異なることが見出され、これらの酵素活性を検知するプローブの適用により、がんモデルマウス中の微小がんの検出が可能であることが明らかとなった。本成果は Science Translational Medicine 誌に発表され、多くのテレビ、新聞、雑誌等で紹介された。現在、これらのプローブの摘出ヒトがんサンプルへの適用を開始し、その効果の検討を行っている。

出版物等

1. Sasaki H, Hanaoka K, Urano Y, Terai T, Nagano T: Design and synthesis of a novel fluorescence probe for Zn^{2+} based on the spirolactam ring-opening process of rhodamine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 19(3): 1072-1078, Feb, 2011.
2. Koide Y, Urano Y, Hanaoka K, Terai T, Nagano T: Development of an Si-rhodamine-based far-red to near-infrared fluorescence probe selective for hypochlorous acid and applications for biological imaging. *J. Am. Chem. Soc.*, 133(15): 5680-5682, Apr, 2011.
3. Matsumoto T, Urano Y, Takahashi Y, Mori Y, Terai T, Nagano T: In situ evaluation of kinetic resolution catalysts for nitroaldol by using a rationally designed fluorescence probe. *J. Org. Chem.*, 76(10): 3616-3625, May, 2011.
4. Komatsu T, Johnsson K, Okuno H, Bito H, Inoue T, Nagano T, Urano Y: Real-time measurements of protein dynamics using fluorescence activation-coupled protein labeling method. *J. Am. Chem. Soc.*, 133(17): 6745-6751, May, 2011.
5. Koide Y, Urano Y, Hanaoka K, Terai T, Nagano T: Evolution of group 14 rhodamines as platforms for near-infrared fluorescence probes utilizing photoinduced electron transfer. *ACS Chem. Biol.*, 6(6): 600-608, Jun, 2011.
6. Takakura H, Kojima R, Urano Y, Terai T, Hanaoka K, Nagano T: Aminoluciferins as functional bioluminogenic substrates of firefly luciferase. *Chem. Asian J.*, 6(7): 1800-1810, Jul, 2011.
7. Abo M, Urano Y, Hanaoka K, Terai T, Komatsu T, Nagano T: Development of a Highly Sensitive Fluorescence Probe for Hydrogen Peroxide. *J. Am. Chem. Soc.*, 133(27): 10629-10637, Jul, 2011.
8. Kamiya M, Asanuma D, Kuranaga E, Takeishi A, Sakabe M, Miura M, Nagano T, Urano Y: β -Galactosidase Fluorescence Probe with Improved Cellular Accumulation Based on Spirocyclized Rhodol Scaffold. *J. Am. Chem. Soc.*, 133(33):12960-12963, Aug, 2011.
9. Komatsu T, Oushiki D, Takeda A, Miyamura M, Ueno T, Terai T, Hanaoka K, Urano Y, Mineno T, Nagano T: Rational Design of Boron Dipyrromethene (BODIPY)-based Photobleaching-resistant Fluorophore Applicable to Protein Dynamics Study. *Chem. Comm.*, 47: 10055-10057, Sep, 2011.
10. Urano Y, Sakabe M, Kosaka N, Ogawa M, Mitsunaga M, Asanuma D, Kamiya M, Young MR, Nagano T, Choyke PL, Kobayashi H:

- Rapid Cancer Detection by Topically Spraying a Gamma-glutamyl-transpeptidase-activated Fluorescent Probe. *Sci. Transl. Med.*, 3:110ra119, Nov, 2011.
11. McCann TE, Kosaka N, Koide Y, Mitsunaga M, Choyke PL, Nagano T, Urano Y, Kobayashi H: Activatable Optical Imaging with a Silica-Rhodamine Based Near Infrared (SiR700) Fluorophore: A comparison with cyanine based dyes. *Bioconjugate Chem.*, 22(12): 2531-2538, Dec, 2011.
 12. 浦野泰照: 新たな細胞機能イメージングを実現する小分子蛍光プローブの開発 *実験医学* 29: 2612-2617, 2011.
 13. 浦野泰照: 蛍光プローブ開発に基づく in vivo 微小がんイメージングの実現 *呼吸と循環* 59: 1189-1198, 2011.
 14. 浦野泰照: 蛍光プローブの精密設計による高精度 in vivo がんイメージング *最新医学* 66: 2314-2320, 2011.
 15. 浦野泰照: 合成小分子蛍光プローブの精密分子設計による in vivo 微小がんイメージング *化学と生物* 49: 630-638, 2011.
 16. 畠清彦、佐谷秀行、浦野泰照: イメージング技術と分子標的治療 *がん分子標的治療* 9: 218-227, 2011.

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

生体機能制御学分野の現在の構成員は、准教授1、講師1、大学院生3、名誉教授1、特任研究員2、客員研究員16、技術専門員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用工学領域の学際研究を行っているために、学部の枠を越えて内外の多くの研究室と共同研究を行っている。なお、当研究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）を指導教員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、生体情報学分野、システム生理学分野および疾患生命工学センター再生医療工学部門と分担して担当しており、当研究室は、ME

診断治療技術の基礎、特に学部を卒業して臨床医となったときに最低限必要な電気の知識を含めたME機器の原理と安全、および現代の医療に必要な不可欠となっている人工臓器に関する総論の講義を行っている。また、フリークォーターで学部学生数名を引き受け、もの作りをキーワードに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、医学共通講義の「医用生体工学入門」を、同様に生体情報学分野、システム生理学分野および疾患生命工学センター再生医療工学部門と分担して行っており、当研究室は、先端ME診断治療技術の研究と開発に関する講義を行っている。医科学修士課程に対しては、講義「人工臓器」を担当しており、最先端の研究も含めた人工臓器の総合的な講義を行っている。この他、国際保健学専攻の講義「環境工学・人間工学」の一部を分担しており、ここでは臨床工学も含めた包括的な講義を行っている。

当研究室の大学院生に対する研究教育指導は、オンザジョブトレーニングを主とした実地指導であり、日常研究の遂行の中で教育指導を行っている。特に、大型動物（ヤギ）を用いた人工心臓の慢性動物実験を通して、大型実験動物の術前管理、術前処置、麻酔、手術、術後管理、術後処置、感染対策、データ採取方法、データ処理方法、病理

解剖、組織標本作製、動物実験倫理などを学び、実験動物の状態や対処方法に関して自ら考え実行する力を養う。修士課程の学生には、研究室のメインテーマである人工臓器に関連した研究を中心として、ある程度の絞った研究テーマを選択して遂行するように教育指導を行っている。また、博士課程の学生は、人工臓器の研究開発に縛られることなく、先端 ME 診断治療技術の広い領域をカバーして自由な発想で自ら研究テーマを見出し、自ら研究のための機器を創造し、自らそれを設計製作し、自ら研究を遂行できるように教育指導を行っている。

スタッフ全員と学生は、毎週火曜日に行われる論文抄読会（ゼミ）および研究ミーティング（ゼミ）に参加する義務を有する。研究ミーティング（ゼミ）では、研究内容や研究計画に関する詳細な討論、新しい技術や情報の紹介等を行っており、外部研究者の参加も自由である。

研究

研究の中心は先端 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）の研究と開発を中心として、種々の新しい技術の研究と開発を行っている。ME 診断治療技術は、科学技術の進歩に伴い常に進歩しなければならない重要な技術であり、特に近年は、コンピュータ技術の画期的な進歩により急速に発展している技術である。

人工臓器研究の中でも人工心臓の研究は、東京大学が世界のパイオニアとして 50 年以上の歴史を持っており、当研究室を中心として学内外の多くの研究者が参加して研究チームを組み積極的に研究と開発を推進している。人工心臓には、心臓を切除して置換する完全人工心臓（Total artificial heart）と、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（Ventricular assist

device）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、完全人工心臓を中心として総合的な研究と開発を行っている。その内容は駆動機構・血液ポンプ・カニューレ・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、波動ポンプを用いた完全人工心臓（波動型完全人工心臓）で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ようになった。次世代の人工心臓としては、ポンプ内に螺旋状流路をもつ回転式連続流ポンプである螺旋流ポンプという新しい血液ポンプを用いた完全人工心臓（螺旋流完全人工心臓）の研究と開発を行っている。螺旋流ポンプは、動圧軸受けを用いて血液を潤滑液としてインペラーが非接触で浮上回転するポンプであり、小型高性能化と優れた耐久性を両立できると期待している。現在、螺旋流完全人工心臓 1 次モデルが開発途上にあり、ヤギへの埋め込み実験を開始した。螺旋流完全人工心臓では、自然心臓の最高性能に迫る性能を実現しており、拍動流での駆動も可能であるため、波動型完全人工心臓の後継機種として、精力的に研究と開発を進めている。

完全人工心臓の場合、時々刻々と変化する必要心拍出量をどのように判断し、駆出するかという制御（生理的制御）が非常に重要である。生理的制御としては、コンダクタンス（ $1/R$ ：末梢血管抵抗の逆数）並列回路モデルを用いて作成した $1/R$ 制御がある。 $1/R$ 制御は、当研究室において、長い年月をかけて慢性動物実験により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、軽度の貧血、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、また自然心臓のごとく代謝に

応じて自動的に心拍出量が変動する。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としては現在でも世界最長生存記録）の実績がある。

次世代の完全人工心臓を開発する上で、性能、効率および耐久性のいずれを考慮しても連続流ポンプの使用は必須となるが、連続流ポンプを用いた場合、どの程度の拍動流が必要とされるかは重要な研究課題である。また、1/R 制御を連続流ポンプベースの完全人工心臓に適応するには種々のパラメーター変換が必要である。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ている。新しいモデルを用いた研究では、1/R 制御下では、拍動流から無拍動流に切り換えても実験動物の一般状態、臓器機能や循環動態に変化は無いが、無拍動流では心房のサッキングが発生しやすいため、生理的な循環動態を維持するためには、ある程度の拍動流が必要であることが示唆されている。

バイオマテリアルの研究は、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。最近では、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を型に入れて皮下に埋め込むことにより、生体内で生体組織が入り込みハイブリッド化され、人工臓器のパーツを作成する新しい方法を開発した。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。現在、この方法を用いて、血栓の好発部位である補助人工心臓用心尖脱血カニューレ先端部を開発中である。このカニューレ先端部は、

核となる人工材料を型に入れ、ヤギの皮下に埋め込んでおくと、型の中に生体組織が侵入して人工材料が生体組織とハイブリッド化する。一定期間後に摘出し、脱細胞処理を施してから、凍結乾燥し、滅菌処理して使用する。この方法は、植え込み型人工臓器の様々なパーツ製作に応用できるため、生体適合性に優れた新しいバイオマテリアルの製作方法として期待している。

生体計測技術の研究では、血管新生観察プローブの研究開発を行っている。これは、従来から研究開発を進めてきた 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キャッフールドを固定した CMOS カメラを皮下に埋め込み、スキャ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キャ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。また、スキャッフールドに皮下組織の培養細胞を播種したものとしていないものを比較すると、培養細胞を播種したものの方が組織や血管の新生速度が速いことが分かった。微小循環や血管新生の生体内実時間観察は、植え込み型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り、画期的な方法として期待している。

新しい医療機器としては、バッテリー駆動によるハンディタイプの緊急生命維持装置の開発を行っている。これは、人工心臓の技術を応用して、血液ポンプに膜型人工肺を一体化して著しい小型化をはかり、救命救急外来で簡便に使用できることはもとより、救急車やドクターヘリコプターに搭載可能で病院外での緊急使用も可能なシステムを開発するものである。24 時間使用の試作器の開発は終了し、*in vitro* 試験ではよい結果を得ている。現在、1 ヶ月使用できるモデルを開発するために、新しい血液ポンプの開発を行っている。最

最終的には、直径 180mm、長さ 390mm、重さ 20kg 程度のデバイスとなる予定である。

IT 医療の研究では、在宅患者と在宅支援診療所を結ぶ診断システムのインフラ開発に関する研究を行っている。現在までに、在宅患者に超小型ワイヤレス心電図モニター装置を装着し、患者宅に設置したパソコンでこの心電図モニター情報を受信し、さらにこのパソコンからモバイルネットワークを利用して大学のデータサーバーに心電図情報を送り、在宅支援診療所の複数のクライアントコンピュータ（電子カルテやモバイルコンピュータ）でリアルタイムに心電図波形を観察できるシステムを開発した。開発したシステムは、在宅支援診療所との共同研究で試験的に運用しており、有用性を確認した。実用化に向け、さらなる研究開発および実証実験を行っているところである。

大学院情報理工学系研究科システム情報学（満洲邦彦教授）では、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マシ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植え込み型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いる。

出版物等

1. Abe Y, Isoyama T, Saito I, Shi W, Inoue Y, Ishii K, Nakagawa H, Ono T, Ono M, Imachi K. Results of animal experiments with the fourth model of the undulation pump total artificial heart in goat. *Artif Organs* 2011; 35(8):781-90
2. Shi W, Saito I, Isoyama T, Nakagawa H, Inoue Y, Ono T, Kouno A, Imachi K, Abe Y. Automatic calibration of the inlet pressure sensor for the implantable continuous-flow ventricular assist device. *J Artif Organs* 2011;14: 81-8
3. Hoshino T, Saito I, Kometani R, Samejima K, Matsui S, Suzuki T, Mabuchi K, Kato YX. Improvement of neuronal cell adhesiveness on parylene with oxygen plasma treatment. *J Bioscience and Bioengineering* 2011; 113(3): 395-98

神経病理学

教授

岩坪 威

助教

橋本唯史

伊藤弦太

若林朋子

沿革と組織の概要

神経病理学は、神経疾患の病因・病態解明の基礎的側面と、神経病理診断学・治療法開発への貢献などの臨床的側面を合わせ持つ疾患科学として、時代に即応した発展を遂げてきた。本分野の前身である脳研究施設・脳病理学部門の初代教授・白木博次博士は本邦の臨床神経病理学の礎を築き、第二代教授の山本達也博士は脳炎の実験病理学の分野を拓いた。第三代教授の朝長正徳博士は現代的な神経病理形態学を基礎として老年性神経疾患の研究を推進し、第四代教授の井原康夫博士はアルツハイマー病の病理生化学の分野において世界トップレベルの研究を推進するとともに、本邦のアルツハイマー病研究を世界水準に育成した。平成19年4月より、第五代教授として、岩坪威が神経変性疾患、とくに脳の老化過程と密接な関係を有するアルツハイマー病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。MD研究者養成プログラム一期生を含む4名

の学部生に研究を指導している。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。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、薬学系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。最近このような手法を駆使して γ -secretase修飾薬の結合部位をプレセニリン1第1膜貫通部位に同定した。

3. アルツハイマー脳アミロイド非 β 蛋白成分CLACに関する研究

老人斑アミロイドの主成分はA β であるが、他にもいくつかの蛋白性構成成分が同定されており、アミロイド線維の形成やアルツハイマー病発症への関与が考えられている。アルツハイマー脳アミロイドを抗原として作製したモノクローナル抗体を手掛かりに、老人斑アミロイドを構成する50/100 kDa蛋白を分離し、構造を解析したとこ

ろ、細胞外部分に反復するコラーゲン様配列を持つ新規の一回膜貫通型蛋白の細胞外部分からなることを見出し、CLAC (collagenous Alzheimer amyloid plaque component)ならびにCLAC precursor (CLAC-P)と命名した。CLACがアミロイド形成過程の"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。CLAC-Pの正常機能解明を目指し、ノックアウトマウスの解析にも注力している。

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

Lewy小体はパーキンソン病、ならびにアルツハイマー病について頻度の高い変性型痴呆症である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 の自己リン酸化部位を同定、その病原性基質蛋白の同定、活性制御機構の解明に取り組んでいる。

5. アルツハイマー病治療薬開発のためのサロゲートバイオマーカー同定のための大規模臨床研究

γ セクレターゼ阻害薬、A β 免疫療法などのアルツハイマー病根本治療法の実現、すなわち臨床試験の成功を導くためには、アルツハイマー病の発症過程を反映する画像、体液等のバイオマーカーを確立することが必須である。全国38臨床施設からなる Japanese ADNI 臨床研究プロジェクト(J-ADNI)の主任研究者として、2008 年度より本格的な臨床研究を展開、指揮をとっている。

出版物等

- 1) Takasugi N, Sasaki T, Suzuki K, Osawa S, Isshiki H, Hori Y, Shimada N, Higo T, Yokoshima S, Fukuyama T, Lee VM, Trojanowski JQ, Tomita T, Iwatsubo T: BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate. *J Neurosci* 31: 6850-6857, 2011
- 2) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:280-292, 2011
- 3) Fujiyoshi M, Tachikawa M, Ohtsuki S, Ito S, Uchida Y, Akanuma S-i, Kamiie J, Hashimoto T, Hosoya K-i, Iwatsubo T, Terasaki T: Amyloid- β peptide(1-40) elimination from cerebrospinal fluid involves low-density lipoprotein receptor-related protein 1 at the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J Neurochem* 118:407-415, 2011
- 4) Miyashita H, Maruyama Y, Isshiki H, Ogura T, Mio K, Sato C, Tomita T, Iwatsubo T: Three-dimensional structure of the signal peptide peptidase. *J Biol Chem* 286: 26188-26197, 2011
- 5) Ohki Y, Higo T, Uemura K, Shimada N, Osawa S, Berezovska O, Yokoshima S, Fukuyama T, Tomita T, Iwatsubo T: Phenylpiperidine-type γ -secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1. *EMBO J* 30:4815-4824, 2011
- 6) Tamura T, Sone M, Iwatsubo T, Tagawa K, Wanker EE, Okazawa H: Ku70 alleviates neurodegeneration in Drosophila models of Huntington's disease. *PLoS One* 6:e27408, 2011
- 7) Yonemura Y, Futai E, Yagishita S, Suo S, Tomita T, Iwatsubo T, Ishiura S: Comparison of presenilin1 and presenilin 2 γ -secretase activities using a yeast reconstitution system. *J Biol Chem* 286:44569-44575, 2011

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。平成15年度より新教室の整備が進み、脳神経医学専攻における先端研究および専門教育の一端を担う体制を確立するとともに、これまでに21世紀COE「脳神経医学の融合的研究拠点」やGCOE「疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点」の事業をも担当している。平成24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）、特任助教2、研究員3、大学院生6、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、GCOE「疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点」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ている。

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

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

研究

神経回路は、神経細胞の結合と機能的なシステ

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

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

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

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

具体的には現在、当教室では、

- 1) 長期記憶の成立に関与する転写因子 CREB の分子制御機構やシナプスから核へと核からシナプスへのシグナリングに関する研究、
- 2) 神経回路形成・シナプス形成を制御する分子機構に関する研究、
- 3) 神経活動依存的アクチン細胞骨格制御・調節機構に関する研究

を中心に研究活動を推進している。

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

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

我々は、これまで、CaMKK-CaMKIV カスケードが興奮性海馬 CA1 錐体細胞における主要な活動依存的 CREB リン酸化経路であり、シナプス長期可塑性の発現に必要であることを世界に先駆けて示し、同時に CREB のリン酸化そのものよりも CREB リン酸化の持続性が神経活動パターンによって制御されることが下流の遺伝子発現に必須であることを証明した (Bito et al., *Cell* 1996; Deisseroth, Bito et al., *Neuron*, 1996; Bito et al., *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1997; Bito, *Cell Calcium* 1998; Redondo et al., *J Neurosci.* 2010)。

さらに、NMDA 受容体ならびにカルシウム電位依存性カルシウムチャンネルの中でもL型カルシウムチャンネル活性化が、CaMKIV 活性化による CREB リン酸化に重要であることを解明した (Mermelstein, Bito et al., *J. Neurosci.*, 2000)。

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

このようなデータにより、CaMKIV による CREB リン酸化制御が、海馬錐体細胞における長期可塑性の発現以外にも、数多くの生理的意義を有していることを初めて明らかにしたものである。ほぼ同時期に、一部の遺伝性変性疾患の病因における CREB 転写阻害の重要性が示されたこともあり、本発見は、CaMKIV による CREB リン酸化機構が、生存制御により脳高次機能を司る神経回路網の長期的維持にも関与している可能性を示唆するものである (図 1) (Bito and Takemoto-Kimura, *Cell Calcium*, 2003)。

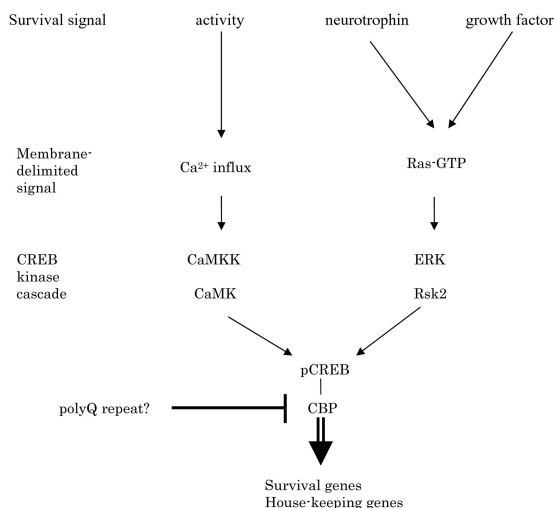


図 1: CaMK シグナルの神経生存における役割の模式図

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)。この新たなシグナル経路が「シナプス Ca^{2+} 流入 → CaMKIV 活性化 → CREB リン酸化」に匹敵するシナプスから核へのシグナルルートなのか、CREB 転写制御にどのような修飾をもたらすのか、その生理的意義は如何、などを探索中である。

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

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

2) 神経回路形成・シナプス形成を制御する分子機構に関する研究

シナプス伝達受容は、シナプス後肥厚部に存在

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

我々は、興奮性伝達の主要な伝達物質であるグルタミン酸受容体のひとつである NMDA 受容体の足場蛋白である PSD-95 蛋白に低分子量G蛋白 Rho 関連蛋白 Citron が結合することを見出し、シナプス膜の神経伝達物質受容体とアクチン細胞骨格を制御する Rho シグナル伝達系の間の密接な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。

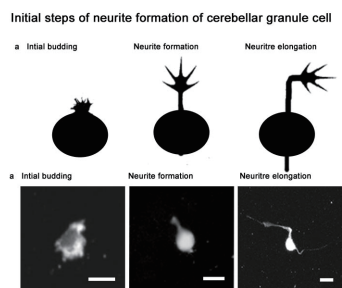


図2：小脳顆粒細胞の突起進展機構

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)。

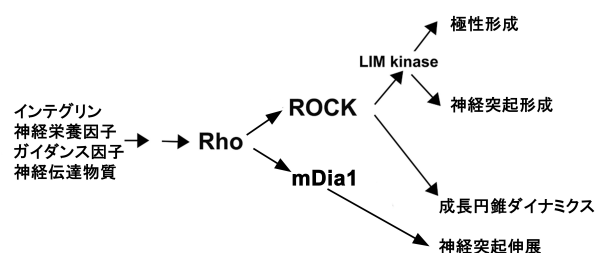


図3：ROCKとmDia1の協調による突起伸展

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 のクラスターリング不全とともに、スパイン形態成熟不全が共存することが明らかとなった (Nonaka et al., *J. Neurosci.*, 2006)。すなわち、morphogenesis の分子機構・シナプス蛋白局在の stoichiometry・スパイン成熟との間に、強い連関があることが確認された。

このような神経回路形成・シナプス形成に関わる遺伝子産物の機能障害が、ヒトの認知や脳高次機能の破綻に関与していることが最近提唱されている。従って、このような研究を推進し、得られた知見を基盤に一般原理が解明されれば、将来、分化神経細胞を目的部位に移動させ、軸索伸展やシナプス形成を自在に促進させるという、生理的分子機序に基づく機能的な神経回路再構築という新たな治療戦略が期待できるかもしれない。

3) 神経活動依存的アクチン細胞骨格制御・調節機構に関する研究

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

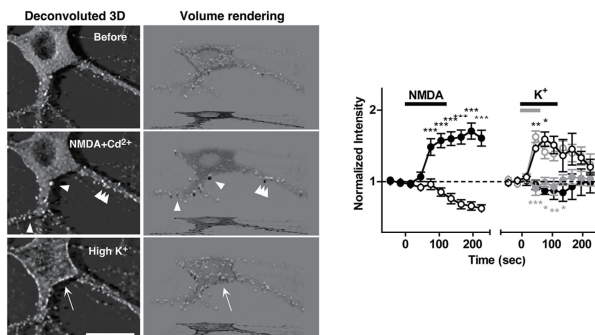


図4: NMDA刺激依存的アクチン集積のスパインへの誘導の可視化

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

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

CLICK-III は、膜局在シグナルであるC末端

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

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

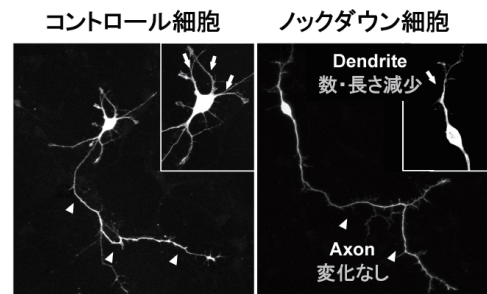
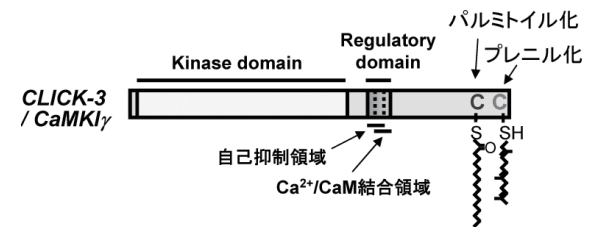


図5: CLICK-IIIノックダウン細胞で観察される樹状突起形成異常

興味深いことに、類似の機構が軸索伸展制御においても見出されている (Ageta-Ishihara et al. J. Neurosci. 2009)。これらの知見は、神経細胞において、膜やカルシウム動員箇所の近傍におけるカルシウム動態が、細胞内部位特異的に特定のカルシウム・カルモデュリン依存性キナーゼを活性化させ、excitation-transcription coupling のみならず、excitation-morphogenesis coupling によっても、長期的に神経回路機能を調節するという新たな可能性を示唆するものである (Takemoto-

Kimura et al. *Eur. J. Neurosci.* 2010)。

今後の展望

CREB・Arc シグナリング伝達機構の全貌解明と機能解読とともに、活動依存的なアクチン細胞骨格シグナリング機構の解明に向け、in vitro ならびに in vivo レベルでの研究が急速に進展している。活動依存的な転写や神経形態変化により、神経ネットワーク機能の修飾がいかに行われるのか、その分子機構と生理的意義を今後とも検討していきたい。これらの実験から、脳高次機能形成の根本的な分子原理の一端を明らかにし、記憶障害・認知症・精神疾患等の予防・進行阻害のための新たな創薬標的探索の端緒となることを期待したい。

教室員による出版物等

(2011年1月～2011年12月)

1. Komatsu T, Johnsson K, Okuno H, Bito H, Inoue T, Nagano T, Urano Y. Real-time measurements of protein dynamics using fluorescence activation-coupled protein labeling method. *J Am Chem Soc.*, 133: 6745-6751, 2011.
2. Tse D, Takeuchi T, Kakeyama M, Kajii Y, Okuno H, Tohyama C, Bito H, Morris RG. Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science*. 333:891-895, 2011
3. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, Takayanagi H. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nat Med.*, 17:1473-1480, 2011.
4. Yoshida K, Ono M, Bito H, Mikami T, Sawada H. Plasmodium induced by SU6656, an Src family kinase inhibitor, is accompanied by a contractile ring defect. *Cell Biochem Funct.*, 30: 33-40, 2011.

神経生物学

教授

廣瀬謙造

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

沿革と組織の概要

神経生物学分野の前身は旧医学部附属脳研究施設の心理学部門である。1984年に神経生物学部門に改組され、高橋國太郎が初代教授となった。1997年の大学院講座化に伴い、脳神経医学専攻に所属することになった。2008年に現教授である廣瀬謙造が名古屋大学医学系研究科細胞生理学分野より着任（兼担）し、2009年2月に医学部3号館6階への研究室の移転作業を完了した。順次、研究設備の整備を進め、日常の研究、教育活動が軌道に乗ってきている段階である。2011年度の構成は教授以下、助教2名、研究員3名、博士課程大学院生6名、秘書1名である。

教 育

医学部医学科のM1, M2を対象としたフリークォーター、教養学部1年を対象とした「全学体験ゼミナール：医学に接する」で学生の受け入れ、指導を行っている。

大学院教育では、医科学専攻修士課程のローテーションで大学院生の受け入れを行っている。また、研究室内のセミナーとして、月1回ずつの研究報告会とレビューセミナー、週1回ずつのジャーナルクラブを行っている。さらに学外の講師を招聘して研究室内セミナーと研究室内でのディスカッションを随時実施している。

研 究

本研究室では、独自のユニークな技術を開発し、駆使することで中枢神経系を中心とした生理機能の制御機構の解明を目指している。現在は細胞機能の可視化解析のための新規の基盤技術の開発と新規RNAi技術の開発を行っている。また、これらの技術を細胞機能の制御機構を明らかにする研究に応用することで、従来の方法論では到達できなかった細胞機能の統合的な理解を目指している。

新規技術による細胞機能の可視化解析の開発

生体内分子の可視化のための蛍光可視化プローブを効率的に作製する方法論の開発を行っている。リガンド結合タンパク質と蛍光色素との複合体からなる蛍光可視化プローブはリガンドの結合によって蛍光特性が変化するが、蛍光色素の種類とリガンド結合タンパク質における位置の組み合わせの探索が不可欠である。そこで、蛍光色素の種類およびリガンド結合タンパク質における位置の最適な組み合わせを網羅的かつ迅速に探索するハイスループットスクリーニングシステムを確立した。この新規技術によって、迅速かつ網羅的に高性能な蛍光プローブを開発することが可能になった。また、これらの研究を通じて蛍光プローブ機能の制御原理を見出しており、今後の効率的な蛍光プローブ開発の促進が期待されている。今後は、このハイスループットスクリーニングシステムを活用し、生体内情報伝達物質の時空間動態

の可視化解析に用いる事ができる蛍光プローブの開発を推進していく予定である。

グルタミン酸イメージングによる中枢神経シナプスのグルタミン酸放出様式の解明

上記のハイスループットスクリーニングシステムを用いて作製した高性能グルタミン酸プローブを用いて、中枢神経系でのグルタミン酸の可視化解析を行っている。グルタミン酸蛍光プローブを用いて培養海馬神経細胞や脳スライス標本においてシナプスからのグルタミン酸放出を有効に測定する系を確立した。海馬培養細胞において電気刺激を与えて活動電位を惹起し、その結果放出されるグルタミン酸放出のイメージングに成功した。その結果、単一シナプスレベルでグルタミン酸放出の動態の定量的解析が可能であることが示された。現在、さらに実験、解析を進めて、プレシナプス終末からの開口放出によるグルタミン酸の放出様式や、シナプス可塑性の制御機構の解明を進めている。特に超解像顕微鏡を用いた高精細な細胞イメージングによって、シナプス毎のシナプス分子の特徴的な空間配置のシナプス機能制御への意義の解明を目指している。これらの研究を通じて、脳の高次機能を担うシナプス機能の可塑的な制御を担う分子基盤についての理解を目指している。

細胞運動における Rho ファミリータンパク質の時空間動態の意義への可視化解析によるアプローチ

低分子量 G タンパク質である Rho ファミリータンパク質(Rho, Rac, Cdc42)は細胞運動の分子機構で、重要な役割を担っていると考えられる。そこで Rho ファミリータンパク質の活性化を高感度でモニターすることができる高性能プローブを開発した。このプローブを 293T 細胞や HT1080 細胞に発現させ、Rho ファミリータンパク質の活

性化によるプローブの応答の変化を調べた結果、活性化因子の発現により有意に FRET 効率の変化が確認され、Rho ファミリータンパク質の活性化レベルを細胞内でモニターできることが示された。現在、さらに詳細に細胞運動や神経細胞の刺激依存的な形態変化と Rho ファミリータンパク質活性化の時空間パターンとの因果関係についての解析を進めている。

高性能 RNAi ライブラリーを用いた機能分子探索

近年、RNAi による遺伝子発現の抑制技術が生物学の広い範囲で利用されている。特に哺乳類細胞では siRNA と呼ばれる 20bp 程度の短い RNA 断片を用いられている。しかしながら、どのような配列の siRNA を用いれば効果的な遺伝子発現抑制を実現できるかを予測する為の確立した技術は存在していない。本研究室では、このような予測技術を必要としない新規 RNAi ライブラリーの作製技術 (EPRIL 法) を確立している。現在、この技術を発展させることによって、ゲノム規模 (2~3 万遺伝子) の遺伝子を対象とした高性能 RNAi ライブラリーを作製することを視野に入れている。そのためにハイスループットかつ低コストでゲノム規模の遺伝子を扱えるように EPRIL 法の改良に取り組んだ。

最近、EPRIL 法によって作製した高性能 RNAi ライブラリーを用いて、細胞機能を制御する機能分子の探索を開始した。特に中枢神経系でのシナプス伝達機構に関与する分子探索を行っている。機能分子探索は、蛍光イメージングによる神経細胞の受容体の局在変化や伝達物質の放出過程の変化の定量的解析と RNAi ライブラリーを組み合わせで行っており、現在までのスクリーニングによって神経機能の制御に関与すると考えられる複数の有望な候補分子を得ている。

出版物等

1. Sugao K, Hirose K. Enzymatic production of RNAi libraries from cDNAs and high-throughput selection of effective shRNA expression constructs. *Methods Mol Biol.* 729, 123-39 (2011)

認知・言語神経科学分野

准教授

坂井克之

助教

梅田和昌

森田賢治

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

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

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「神経科学入門」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が参加し

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. Morishima Y, Okuda J, Sakai K. Reactive mechanism of cognitive control system. *Cerebral Cortex*. 20: 2675-2683, 2010.
2. Akaishi R, Morishima Y, Rajeswaren VP, Aoki

S, Sakai K. Stimulation of the frontal eye field reveals persistent effective connectivity after controlled behavior. *Journal of Neuroscience* 30: 4295-4305, 2010.

こころの発達医学

准教授

金生由紀子

助教

桑原 齊、川久保友紀

ホームページ <http://childpsy.umin.jp/>

沿革と組織の概要

近年、子どものこころやこころの発達の問題が増大し続けており、児童精神科医をはじめとする専門家の不足とその育成の必要性が叫ばれてきた。特に、諸外国と比べて児童精神医学の立ち遅れている我が国の状況を考えると、研究を推進すると共にそれに基づいて診療の質的向上を図れるような人材の育成が強く求められている。このようなニーズにこたえるため、2010年4月に医学系研究科脳神経医学専攻統合脳医学講座にこころの発達医学分野が開設された。医学系で児童精神科医が主任を務める児童精神医学教室としては我が国で最初と言える。精神神経科小児部、さらに2005年4月からはこころの発達診療部として診療と臨床家の育成に加えて臨床に根ざした研究を積み重ねてきた実績を踏まえつつ、新たな活動を展開している。教員3名はこころの発達診療部も兼務してその運営の中心となっており、こころの発達診療部が臨床研究のフィールドとしての機能も発揮するようにしている。

教育

2011年度には精神医学分野から転籍した2年生を含めて4名の博士課程大学院生が在籍して、その研究指導を担当した。

研究

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

2011年度に実施したり具体的な準備を進めたりしてきた主な研究プロジェクトは以下の通りである。

- ・トゥレット症候群、児童思春期OCDの臨床評価、神経心理、遺伝要因、認知行動療法の検討
- ・トゥレット症候群、児童思春期OCDにおけるチック、強迫症状、それらに先立つ衝動などを評価して相互の関連を検討すると共に、それらの治療や支援の実態を調査してガイドラインの改良を行っている。また、トゥレット症候群の神経心理課題の検討、遺伝子解析用サンプルの収集、チックに対する包括的行動介入（Comprehensive Behavioral Intervention for Tics: CBIT）の予備的实施を開始している。

・ASD、ADHD、トゥレット症候群に関する MRI、fMRI、NIRS を用いた脳画像解析

ADHD 成人、トゥレット症候群成人を対象にして遅延報酬課題を行って fMRI を計測したり、ASD 児童及び ADHD 児童を対象にして NIRS を計測したりしている。

・ASD の遺伝・環境要因の検討

両親の年齢や生殖補助医療が ASD の発症に及ぼす影響を医療機関ベースで調査している。ASD の多発家系についてエクソンシーケンスによる解析を進めている。

・ADHD に対する薬物療法及びペアレントトレーニングの効果予測指標の開発

ADHD 小児に対するメチルフェニデートの効果が臨床指標、神経心理検査、NIRS で予測できるか、またペアレントトレーニングは養育者および ADHD 児のどのような側面に影響を及ぼすかを検討している。

・ASD の治療教育及び集団認知行動療法の効果の検証

ASD 幼児を対象にする治療教育（グループ療育及び個別療育）の効果を検討している。また、高機能 ASD 成人を対象にして集団認知行動療法を実施して効果を検討している。

Matsumoto H, Hashimoto O, Jinde S, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe K, Kano Y, Kato N: The NADH-ubiquinone oxidoreductase 1 alpha subcomplex 5 (NDUFA5) gene variants are associated with autism. *Acta Psychiatr Scand.* 123(2):118-124, 2011.

4. Sumiyoshi C, Kawakubo Y, Suga M, Sumiyoshi T, Kasai K: Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings. *Neurosci Res.* 69:252-257, 2011.
5. Iwanami A, Okajima Y, Ota H, Tani M, Yamada T, Hashimoto R, Kanai C, Watanabe H, Yamasue H, Kawakubo Y, Kato N: Task dependent prefrontal dysfunction in persons with Asperger's disorder investigated with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(3): 1187-1193, 2011.
6. Kuroda M, Wakabayashi A, Uchiyama T, Yoshida Y, Koyama T, Kamio Y: Determining differences in social cognition between high-functioning autistic disorder and other pervasive developmental disorders using new advanced "mind-reading" tasks. *Research in Autism Spectrum Disorders* 5, 554-561, 2011.

出版物等

1. Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K: Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity. *PLoS ONE.* 6(10): e24929, 2011.
2. Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K: Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults. *PLoS ONE* 6(10): e25944, 2011.
3. Marui T, Funatogawa I, Koishi S, Yamamoto K,

精神医学

教授

笠井清澄

准教授

山末英典、垣内千尋

講師

神出誠一郎、栃木衛

助教

西田拓司、管心、滝沢龍、寺井淳一、蒲谷洋平、藤川慎也、牧野貴郁、永井達哉、金田渉

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、統合失調症のみでなく、ストレス性精神障害の病

因解明と治療法の開発、広汎性発達障害の診断と治療法の開発などで大きな成果を挙げている。2008年6月に、外来・病棟の診療統合後の入局世代である笠井清澄教授が就任し、精神医学・医療への更なる貢献を目指して新たな体制作りが進んでいる。

診療

外来：2011年4月から2012年3月までのデータによると、新来患者数は計1011名であり、一日平均外来患者数は150.3人であった。「こころの検査入院」の開始に伴い初診枠の一部を入院前検討枠として開始し、多数の予約を受けている。また地域連携枠への参加も継続している。

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。平均在院日数は着実に短縮化してきており、30日前後となっている。

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・無けいれん電気けいれん療法（ECT）に加え、作業療法士・臨床心理士の協力も得て、回復期にある患者を対象として精神科作業療法も行っている。

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。疾患構成は、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。毎週木曜午後1時から、教授回診があり、回診の後に新患紹介・退院経過報告の会、4時より医局症例検討会ないし発達回診が行われている。月曜午後2からは看護スタッフを交えた実践的小症例検討会を行っている。

本年度は成人の発達障害の診断を目的とする「発達障害検査入院プログラム」を開始した。講演会での案内などもあり、問い合わせ、入院以来が増加している。前年度正式に開始した「こころの検査入院プログラム」は順調に運営されており2011年度は115名を受け入れ、一般入院での測定を含めると計160名にNIRSを実施した。

リエゾン：コンサルテーション・リエゾンは、リエゾン専門のチーム制を導入し、神出講師が統括を行っている。2011年度の対応件数は年間964件、月平均80件であった。また、救急部との連携においては、リエゾンチームが救急カンファへの出席するなどして精神科的対処の必要な患者への対応体制を強化した。

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。平成22年度に、大学院講座こころの発達医学分野が設置され、診療部門である「こころの発達」診療部と連携して、引き続き精神神経科（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活動を展開している。

教 育

（1）M2：系統講義

今年度も引き続き社会的に重要性が増している児童精神医学、司法精神医学、リエゾン精神医学、非薬物的療法として精神分析にかかわって主流となっている認知行動療法の講義も行っている。学生の理解を助けるためにレジュメを完全配布するとともに、継続的質の改善のためのアンケートを全講義で実施しており、今後も反映させていく。

（2）M3：BSL（臨床実習）

昨年に引き続き、病棟、外来、外部病院で、セミナーを交え行い、学生からのアンケートをもとに、適宜改善を行っている。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）Mental Health Research Course

臨床研究者育成プログラムの一環として、基礎、臨床8教室の参加によりMental Health Research Courseが前年度より開始されたが、引き続き継続している。学生の要望を反映させ、毎月のJournal Club、教育的講演、ラボツアーなど行った。

研 究

これまで、神経画像・臨床生理学的手法を用いて、統合失調症、自閉症、心的外傷後ストレス性障害などの脳病態解明で成果を挙げてきた。笠井清登教授は自らが経験した米国ハーバード大学における精神科臨床研究体制をもとに、帰国後、医療機器メーカーとの産学協同研究や放射線科・臨床検査部との共同によるマルチモダリティ神経画像計測を加え、精神科臨床研究ラボを育てた。臨床試験やコホート研究によるバイオマーカーや治療介入法の開発を通じた当事者の利益に結実させる研究を目標とし、統合失調症の前駆状態から初発統合失調症に至る時期の縦断研究（Integrated Neuroimaging studies in Schizophrenia

Targeting Early intervention and Prevention; IN-STEP; <http://plaza.umin.ac.jp/arms-ut/>）、双生児を対象とした総合的研究（Todai Twin Project with Integrative Neuroimaging; Todai-TWIN; <http://npsy.umin.jp/study/exam.html>）、発達障害の総合的研究、医療機器を薬剤選択・薬効予測の臨床検査法として確立するための臨床試験などを、10年、20年という長期的視野にたって展開している。前年度に引き続き、さまざまな基礎系研究者との連携を強め生物学的側面を強化しており、特に分子精神医学講座とは協力講座として密接に共同研究を行っている。またこれまでの生物学的精神医学と社会精神医学の融合による新たな社会精神医学の構築を目したユースメンタルヘルス講座も開講され、同講座とも協力講座として密接な共同研究を進めている。脳と精神の関係をもう一度捉えなおし、精神の障害とその修復を本質的に解明するような分野横断的な学問領域を提唱し、精神医学のアイデンティティを再構築するという意識をもち、日々、努力している。現在の当科における研究内容は次の通りである。

- ① 統合失調症の初期診断と発症予防に関する臨床研究
- ② 内因性精神疾患、小児の疾患を対象とした脳画像研究
- ③ 脳磁図、誘発電位トポグラフィーなどの手法を用いた統合失調症の認知神経心理学的研究
- ④ 統合失調症など内因性精神疾患の分子遺伝学的研究
- ⑤ NIRS（近赤外分光法）、MRS（磁気共鳴スペクトロスコピー）などによる脳代謝研究
- ⑥ 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
- ⑦ モデル動物を用いた精神疾患病態の研究

出版物等

- (1) Arai M, Koike S, Oshima N, Takizawa R, Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, Itokawa M: Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at risk mental state. *Psychiatry Clin Neurosci* 65: 606-607, 2011 Oct (letter to the editor).
- (2) Suga M, Uetsuki M, Takizawa R, Araki T, Kasai K: Phonological fluency is uniquely impaired in Japanese-speaking schizophrenia: a confirmation study. *Psychiatry Clin Neurosci* 65: 672-675, 2011 Oct.
- (3) Otowa T, Tochigi M, Umekage T, Ebisawa T, Kasai K, Kato N, Sasaki T: No association between CLOCK gene 3111C/T polymorphism and personality traits in Japanese healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 65: 604, 2011.
- (4) Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, Kuwabara H, Ishii A, Kasai K: Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults. *PLoS ONE* 6: e25944, 2011 Oct.
- (5) Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K: Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity. *PLoS ONE* 6: e24929, 2011 Oct.
- (6) Orikabe L, Yamasue H, Inoue H, Takayanagi Y, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K: Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr Res* 132: 183-189, 2011 Nov.
- (7) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Kamino K, Ikezawa K, Azechi M, Iwase M, Kazui H, Kasai K, Takeda M: The SIGMAR1 gene is associated with a risk of schizophrenia and

- activation of the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 1309-1315, 2011 Jul 1.
- (8) Otowa T, Shimada T, Kawamura Y, Sugaya N, Yoshida E, Inoue K, Yasuda S, Liu X, Minato T, Tochigi M, Umekage T, Kasai K, Tani H, Okazaki Y, Kaiya H, Sasaki T: Association analysis of RGS2 variants with panic disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B: 430-434, 2011.
 - (9) Murakami M, Takao H, Abe O, Yamasue H, Sasaki H, Gono W, Takano Y, Takei K, Kasai K, Ohtomo K: Cortical thickness, gray matter volume, and white matter anisotropy and diffusivity in schizophrenia. *Neuroradiology* 53: 859-866, 2011 Nov.
 - (10) Yamasue H, Suga M, Yahata N, Inoue H, Tochigi M, Abe O, Xiaoxi Liu, Kawamura Y, Mark A Rogers, Takei K, Yamada H, Aoki S, Sasaki T, Kasai K: Reply to "Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extended limbic system of healthy Caucasian adults". *Biol Psychiatry* 70: e41-42, 2011. (correspondence).
 - (11) Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Suzuki M: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS One* 6: e21047, 2011.
 - (12) Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K: Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res* 132: 54-61, 2011.
 - (13) Koike S, Nishida A, Yamasaki S, Ichihashi K, Maegawa S, Natsubori T, Harima H, Fujita I, Harada M, Okazaki Y, Kasai K: Comprehensive early intervention for patients with first-episode psychosis in Japan (J-CAP), study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 12: 156, 2011.
 - (14) Tamiya H, Okamura T, Iwashiro N, Ishiki K, Yamasue H, Kasai K: Case of alfacalcidol-induced hypercalcemia presenting as bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 65: 536-537, 2011. (letter)
 - (15) Yoshida T, Suga M, Arima K, Muranaka Y, Tanaka T, Eguchi S, Lin C, Yoshida S, Ishikawa M, Higuchi Y, Seo T, Ueoka Y, Tomotake M, Kaneda Y, Darby D, Maruff P, Iyo M, Kasai K, Higuchi T, Sumiyoshi T, Ohmori T, Takahashi K, Hashimoto K: Criterion and construct validity of the CogState schizophrenia battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS ONE* 6: e20469, 2011.
 - (16) Nishimura Y, Takizawa R, Muroi M, Marumo K, Kinou M, Kasai K: Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia. *Brain Res* 1370: 194-203, 2011 Jan 25.
 - (17) Sumiyoshi C, Kawakubo Y, Suga M, Sumiyoshi T, Kasai K: Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings. *Neurosci Res* 69: 252-257, 2011 Mar.
 - (18) Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Sasaki H, Kasai K, Yoshioka N, Ohtomo K: Gray and white matter asymmetries in healthy individuals aged 21-29 years: A voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp* 32: 1762-1773, 2011.
 - (19) Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers M, Kasai

-
- K: Association between severer dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 122: 1533-1540, 2011.
- (20) Marui T, Funatogawa I, Koishi S, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Jinde S, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe K, Kano Y, Kato N: The NADH-ubiquinone oxidoreductase 1 alpha subcomplex 5 (NDUFA5) gene variants are associated with autism. *Acta Psychiatr Scand* 123: 118-124, 2011.

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ズスにより実践的知識の習得に配慮している。フリークォーターでは、できるだけ多くの機会を学生に提供するようにしており、常時 2・3 名の学生が研究室に参加している。

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

神経内科専門医の養成については、神経内科の診療、神経生理学、神経病理学の研修、東大病院全体のコンサルテーションへの対応、総合内科への参加、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年度より実施された21世紀COEプログラム「脳神経医学の融合的研究拠点」に引き続き、内科学専攻、脳神経医学専攻、薬学系研究科が参加するグローバルCOEプログラム「疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点」において、大学院教育、研究活動を推進している。

研究

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

分子遺伝学の面からは、ゲノム医学センターを開設し、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析拠点を開設した。網羅的なゲノム解析に基づき、遺伝性神経疾患の病因遺伝子の解明はもちろん、孤発性神経疾患の疾患関連遺伝子の解明を目指している。その研究成果として、近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー (Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement, HMSN-P) の病因遺伝子の解明に成功した。多施設共同研究体制に基づく多系統萎縮症の自然歴の把握、次世代シーケンサーを駆使した網羅的ゲノム配列解析に基づく疾患関連遺伝子

の同定を進めた。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、高橋祐二、市川弥生子、伊達英俊、鈴木一詩、三井 純、石浦浩之、松川敬志、平良摩紀子、橋本茜)

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、これが RNA 編集酵素 ADAR2 活性低下に依ること、を明らかにした。さらに、ADAR2 コンディショナルノックアウトマウスを作成し、この分子変化が運動ニューロン死の直接原因になることを明らかにした。この分子異常のメカニズムの解明及びこの分子異常を正常化することによる孤発性 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、症状の変化を定量的に評価する方法を開発するために、腕時計型加速度計による連続記録の解析法を検討している。恣意的な、症状の点数表示に依らない、客観的指標を得ることで、治療効果をより鋭敏に評価するためのツールを開発している。(郭 伸、日出山拓人、山下雄也、寺本さやか、八賀康祐、金子さおり、蔡慧玲)

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、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、これまでになく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・脳磁図、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、代田悠一郎、大南伸也、堤涼介、松田俊一)

末梢神経・筋疾患に対するブローチとしては、年間約 130 例の末梢神経・筋疾患の生検症例に対して病理診断を提供している。また、免疫性神経疾患の診断補助となる血清中の抗糖脂質抗体、筋炎特異抗体、傍腫瘍神経抗体の測定をおこなっている。

研究分野では、炎症性筋疾患に関して、臨牀像、筋炎自己抗体、サイトカインやケモカイン、筋病理所見の関連解析をおこない、多発筋炎、皮膚筋炎、癌合併筋炎、膠原病合併筋炎、自己抗体陽性筋炎などの筋炎のグループごとの特徴に注目することで筋炎の病態機序解明をめざしている。(清水潤、肥田あゆみ、鷺島通子、時村直子、西澤雅子)

寄附講座(分子脳病態科学)では、臨床研究としては J-ADNI への参加を引き続き行いつつ独自の研究として、認知症性疾患を有する高齢者における日常生活動作の定量的測定法の開発を行って

いる。

分子生物学的手法を用いた実験では、細胞核において機能する新規ユビキチンリガーゼ UHRF-2 を発見し、またポリグルタミンタンパク質を修飾する FAT10 を発見した。さらに、パーキンソン病におけるエピジェネティクスの関与を明らかにした。臨床面では無セルロプラスミン血症の新規遺伝子異常を発見した。(岩田淳、林俊宏)

出版物等

1. Bomprezzi R, Powers JM, Shimizu J, Tsuji S, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. IFN β -1b may severely exacerbate Japanese opticospinal MS in neuromyelitis optica spectrum: Japanese optic-spinal MS: Is it MS or neuromyelitis optica and does the answer dictate treatment? *Neurol.* 77:195-6, 2011.
2. Doi H, Yoshida, K, Yasuda T, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, Matsumoto N. Exome Sequencing Reveals a Homozygous SYT14 Mutation in Adult-Onset, Autosomal-Recessive Spinocerebellar Ataxia with Psychomotor Retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 89: 320-327, 2011
3. Hanajima R, Terao Y, Nakatani-Enomoto S, Okabe S, Shirota Y, Oominami S, Matsumoto H, Tsuji S, and Ugawa Y. Triad stimulation frequency for cortical facilitation in cortical myoclonus. *Mov. Disord.* 26: 685-90, 2011.
4. Hideyama T, Kwak S: When does ALS start? ADAR2-GluA2 hypothesis for the etiology of sporadic ALS. *Fron.t Mol. Neurosci.* 4:33, 2011.
5. Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, Nagashima Y, Uesugi H, Terao Y, Ugawa Y, Stålberg E, Tsuji S. Evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy by the Clustering Index method. *Muscle Nerve* 44:539-46, 2011
6. Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M,

- Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum. Mol. Genet.* 20:3684-3692, 2011
7. Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T, Tsuji S. Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa in a Japanese family with a novel mutation in FLVCR1. *Neurogenet.* 12:117-21, 2011.
 8. Kagoya R, Iwasaki S, Chihara Y, Ushio M, Murofushi T, Tsuji S, and Yamasoba T. Cephalic tetanus presenting as acute vertigo with bilateral vestibulopathy. *Acta Oto-Laryngologica* 131: 334-336, 2011.
 9. Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, Goto J, Suzuki Y, Shimozaawa N, Takano H, Onodera O, Nishizawa M, Aubourg P and Tsuji S. Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3 and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes. *Neurogenet.* 12: 41-50, 2011.
 10. Matsukawa T, Wang X, Liu R, Onuki Y, Kubota A, Hida A, Kowa H, Fukuda Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Aoki S, Takizawa T, Shimizu J, Goto J, Proud CG and Tsuji S. Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5. *Neurogenet.* 12:259-61, 2011
 11. Nagashima Y, Suzuki T, Terada S, Tsuji S and Misawa K. In-vivo molecular labeling of halogenated volatile anesthetics via intrinsic molecular vibrations using nonlinear Raman spectroscopy. *J. Chem. Physics* 134: 024525, 2011.
 12. Nagashima Y, Kowa H, Tsuji S, Iwata A. FAT10 binds to polyglutamine proteins and modulates their solubility. *J. Biol. Chem.* 286: 29594-29600
 13. Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. *Am. J. Cardiol.* 108: 1801-1807, 2011
 14. Pan W, Kwak S, Lu Y, Fang Z, Zhu X, Yamamoto Y: Traditional Chinese medicine improves nocturnal activity with nighttime in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 12:307-308, 2011.
 15. Pan W, Yamamoto Y, Kwak S: Objective evaluation of the severity of parkinsonism using power-law temporal autocorrelation of activity. In *Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease*, Ed Dushanova J, InTech, Croatia. ISBN 979-953-307-247-9. pp. 225-238, 2011.
 16. Saigoh K, Izumikawa T, Koike T, Shimizu J, Kitagawa H, Kusunoki S. Chondroitin beta-1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase-1 missense mutations are associated with neuropathies. *J. Hum. Genet.* 56:143-6, 2011.
 17. Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, St George-Hyslop P, Goto J and STsuji S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J. Hum. Genet.* 56:671-675, 2011
 18. Shirota Y, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Tsutsumi R, Ohminami S, Furubayashi T, Ugawa Y. Inter-individual variation in the efficient stimulation site for magnetic brainstem stimulation. *Clin Neurophysiol.* 122:2044-8, 2011.
 19. Soga T, Sugimoto M, Honma M, Mori M, Igarashi K, Kashikura K, Ikeda S, Hirayama A, Yamamoto T, Yoshida H, Otsuka M, Tsuji S, Yatomi Y, Sakuragawa T, Watanabe H, Nihei K, Saito T, Kawata S, Suzuki H, Tomita M, and Suematsu M. Serum Metabolomics Reveals -Glutamyl Dipeptides as Biomarkers for Discrimination among Different Forms of Liver Disease. *J. Hepatol.*

- 896-905, 2011
20. Terao Y, Fukuda H, Yugeta A, Hikosaka O, Nomura Y, Segawa M, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y. Initiation and inhibitory control of saccades with the progression of Parkinson's disease - changes in three major drives converging on the superior colliculus. *Neuropsychologia*. 49:1794-806, 2011.
 21. Yokoseki A, Ishihara T, Koyama A, Shiga A, Yamada M, Suzuki C, Sekijima Y, Maruta K, Tsuchiya M, Date H, Sato T, Tada M, Ikeuchi T, Tsuji S, Nishizawa M and Onodera O. Genotype-phenotype correlations in early onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminaemia. *Brain* 134:1387-99, 2011.
 22. Yoshikado T, Takada T, Yamamoto T, Yamaji H, Ito K, Santa T, Yokota H, Yatomi Y, Yoshida H, Goto J, Tsuji S and Suzuki H. Itraconazole-induced cholestasis: involvement of the inhibition of bile canalicular phospholipid translocator MDR3/ABCB4. *Mol. Pharmacol.* 79: 241-250, 2011.
 23. Fujisawa T, Homma K, Yamaguchi N, Kadowaki H, Tsuburaya N, Naguro I, Matsuzawa A, Takeda K, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Nishitoh H, and Ichijo H. A novel monoclonal antibody reveals a conformational alteration shared by amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants. *Ann. Neurol.* (in press)
 24. Hashimoto Maeda M, Mitsui J, Soong B-W, Takahashi Y, Ishiura H, Hayashi S, Shirota Y, Ichikawa Y, Matsumoto H, Arai M, Okamoto T, Miyama S, Shimizu J, Inazawa J, Goto J and Tsuji S. Increased gene dosage of myelin protein zero causes Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol.* 71:84-92, 2012
 25. Hashimoto Maeda M, Tsuji S. and Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain* 135: 1767-1777, 2012
 26. Hida A, Ishiura H, Arai N, Fukuoka H, Kurono H, Hasuo K, Shimizu K, Goto J, Uesaka Y, Tsuji S and Takeuchi S. Title: Adult-onset Alexander disease with a novel R66Q mutation of GFAP gene presenting severe vocal cord paralysis during sleep. *J. Neurol.* (in press)
 27. Hideyama T, Yamashita T, Aizawa H, Tsuji S, Kakita A, Takahashi H, Kwak S: Profound downregulation of the RNA editing enzyme ADAR2 in ALS spinal motor neurons. *Neurobiol. Dis.* 45 : 1121-28, 2012.
 28. Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, Yonekura J, Miyakawa S, Endo M, Hamada J, Kan S, Mochizuki H, Momose Y, Tsuji S, Sakai F. Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 83: 205-212, 2012
 29. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, Yoshida S, Kihira T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ranum LPW, Tamaoki T, Ichikawa Y, Date H, Goto J, and Tsuji S. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch. Neurol.* (in press)
 30. Kiyono K, Hoyano J, Kwak S, Watanabe E, Yamamoto Y: Non-Gaussianity of low frequency heart rate variability and sympathetic activation: lack of increases in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Front. Comput. Physiol. Med.* (in press).
 31. Kubota A, Shimizu J, Iwata A, Tsuji S. Aberrant expression of myogenin in inclusion body myositis: Immunohistochemical studies of transcription factors regulating myogenesis in inflammatory myopathies. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* (in press)
 32. Lee Y-C, Durr A, Majczenko K, Huang Y-H, Liu Y-C, Lien C-C, Ichikawa Y, Goto J, Monin M-L, Li JZ, Chung M-Y, Mundwiller E, Dell'Orco J, Shakkottai V, Liu T-T, Tesson C, Lu Y-C, Tsai P-C, Brice A, Tsuji S, Burmeister A, Stevanin G, Soong B-W. Mutations in KCND3 cause spinocerebellar ataxia type 22. *Ann. Neurol.* (in press)
 33. Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EGP, Waite A, Rollinson S, Chi? A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pampillet R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, Morrison KE, Pall H, Talbot K, Ansorge O, The Chromosome 9-ALS/FTD Consortium, The French research

- network on FTL/FTLD/ALS, The ITALSGEN Consortium, Hernandez DG, Arepalli S, Sabatelli M, Mora G, Corbo M, Giannini F, Calvo A, Englund E, Borghero G, Floris GL, Remes AM, Laaksovirta H, McCluskey L, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Schellenberg GD, Nalls MA, Drory VE, Lu C-S, Yeh T-H, Ishiura H, Takahashi Y, Tsuji S, Ber IL, Brice A, Drepper C, Williams N, Kirby J, Shaw P, Hardy J, Tienari PJ, Heutink P, Morris HR, Pickering-Brown S, *Traynor BJ. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in sporadic ALS and FTD around the world. *Lancet Neurol.* 11: 323-30, 2012
34. Martins S, Soong, B-W. Wong VCN, Giunti P, Brice A, Ranum LPW, Sasaki H, Riess O, Tsuji S, Coutinho P, Amorim A, Sequeiros J, Nicholson GA. Mutational Origin of Machado-Joseph Disease in the Australian Aboriginal Communities of Groote Eylandt and Yirrkala. *Arch. Neurol.* 69: 746-751, 2012.
 35. Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Higasa K, Yoshimura J, Saito TL, Ahsan B, Takahashi Y, Goto J, Iwata A, Niimi Y, Riku Y, Goto Y, Mano K, Yoshida M, Morishita M, and Tsuji S. CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy. *Amer. J. Med. Genet. Neuropsych. Genet.* (in press)
 36. Montenegro G, Rebelo AP, Connell J, Allison R, Babalini C, D'Aloia M, Montieri P, Sch?le-Freyer R, Ishiura H, Price J, Strickland A, Gonzalez MA, Baumbach-Reardon L, Deconinck T, Huang J, Bernardi G, Vance JM, Rogers MT, Tsuji S, de Jonghe P, Pericak-Vance MA, Sch?ls L, Orlacchio A, Reid E, and Z?chner S. Mutations in human Reticulon2 cause axonal degeneration in Hereditary Spastic Paraplegia type 12. *J. Clin. Invest.* 122: 538-544, 2012
 37. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S and Goto J. Mutational Analysis of Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis with OPTN Mutations in Japanese Population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 13: 562-566, 2012.
 38. Saito N, Hida A, Koide Y, Ooka T, Ichikawa Y, Shimizu J, Mukasa A, Nakatomi H, Hatakeyama S, Hayashi and Tsuji S. Culture-negative brain abscess with *Streptococcus intermedius* infection whose diagnosis was established by direct nucleotide sequence analysis of the 16S ribosomal RNA gene. *Int. Med.* 51: 211-216, 2012
 39. Suzuki K, Zhou J, Sato T, Takao K, Miyagawa T, Oyake M, Yamada M, Takahashi H, Takahashi Y, Goto J, and Tsuji S. DRPLA transgenic mouse substrains carrying single copy of full-length mutant human DRPLA gene with variable sizes of expanded CAG repeats exhibit CAG repeat length- and age-dependent changes in behavioral abnormalities and gene expression profiles. *Neurobiol. Dis.* 46: 336-350, 2012
 40. Tsuji S. Neurogenomics view of neurological diseases. *Arch. Neurol.* (in press)
 41. Yamashita T, Hideyama T, Teramoto S, Kwak S: Abnormal processing of TDP-43 does not regulate ADAR2 activity in cultured cell lines. *Neurosci. Res.* 73:153-160, 2012.
 42. Yamashita T, Tadami C, Nishimoto Y, Hideyama T, Kimura D, Suzuki T, Kwak S: RNA editing of the Q/R site of GluA2 in different cultured cell lines that constitutively express different levels of RNA editing enzyme ADAR2. *Neurosci. Res.* 73:42-48, 2012.

脳神経外科学

教授

斉藤延人

准教授

川合謙介

講師

中冨浩文、辛正廣

特任講師（病院）

今井英明、武笠晃丈

助教

石井一彦、庄島正明、伊藤明博、鈴木康隆、金太一、越智崇、齊藤邦昭、
花北俊哉

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。その後高倉公明教授、桐野高明教授が教室および脳神経外科学の発展に尽力され現在に至っている。

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

現在、大学には教授 1、准教授 1、講師 2、特任講師 2、助教 8 の 14 名のスタッフに加え、医員

5 名、後期研修医 4 名、大学院生 12 名、留学生 1 名が在籍している。また、国外へ留学中の医師が 6 名いる。(2012 年 4 月時点)

東京大学 脳神経外科は約 350 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、月曜日から金曜日まで一般外来（新患、再来）を行い、さらに月・水・金に専門外来を行っている。専門外来には脳腫瘍外来、脳血管・動脈瘤外来、血管内治療外来、脊髄外来、てんかん外来およびガンマナイフ外来等がある。平成 22 年度の外来患者数は延べ 15,791 名であった。

入院診療は、主に 7 階南病棟と 4 階第 1 第 2

ICU および 2 階南小児病棟等で行っている。病棟では、スタッフ以外に 5 名の医員、4 名の後期研修医、1～2 名の初期研修医が入院診療を担当している。月・水・金の朝 8 時からクリニカルカンファレンスと教授回診が行われている。カンファレンスには、放射線診断医や放射線治療医も参加し、金曜日には地域医療連携部との合同カンファレンスも行っている。

入院患者数は平成 22 年 874 例、平成 23 年 854 例であった。手術件数は平成 22 年 426 件、平成 23 年 482 件であり、この他にガンマナイフ治療例が各々 138 件、126 件であった。平成 23 年の手術の内訳は、脳腫瘍 128 件、脳血管障害 61 件、頭部外傷 29 件、脳脊髄奇形 1 件、水頭症 46 件、脊髄脊椎疾患 6 件、機能的疾患 87 件、血管内手術 61 件、その他 63 件である。

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

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

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

教 育

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

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

東大病院における初期研修プログラムでは、1 年目は外科研修の一環として 1.5 ヶ月の研修が脳神経外科で行われることがある。また、2 年目は希望すれば最大 8 ヶ月の研修を脳神経外科で受けることができる。平成 23 年度は 1 年目 6 名、2 年目 3 名が脳神経外科にて初期研修を受けてくれた。日本脳神経外科学会関東支部学術集会や各種カンファレンスにおいて症例発表の機会を与えている。

平成 22 年度は 6 名の後期研修医（本学出身者 2 名 他大学出身者 4 名）、平成 23 年度は 14 名（本学出身者 4 名 他大学出身者 10 名）、平成 24 年度は 6 名の後期研修医（本学出身者 0 名 他大学出身者 6 名）の後期研修医を受け入れた。平成 23 年からは日本脳神経外科学会の新しい専門医制度での研修が始まっている。大学病院や連携教育施設において研修を行い、卒後 7 年目に脳神経外科専門医の取得を目指す。この専門医試験と前後し

て大学院への進学を受け入れる。その後の研修として、得意領域を強化した専門家をを目指すサブスペシャリティー修練コースを設けている。これら後期研修プログラムについては、教室のホームページに詳しく掲載してある。

研 究

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

虚血性神経細胞死に関する研究

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

脳虚血後の神経再生の研究

成体脳における神経幹細胞の存在が明らかになってから、これらの細胞を用いて神経細胞の再生を試みる治療法が研究課題となって来た。当研究室では、成長因子投与によって内因性神経幹細胞を賦活化し、脳虚血によって死滅した海馬の神経細胞を 40% 再生させることに動物モデルにて世界に先駆けて成功した。現在、海馬以外の部位での神経再生にも有る程度成功している。また、霊長類での研究にも着手して基礎研究を続け、将来的な臨床応用への可能性を探っている。また、

成体の各部位に幹細胞が存在し、その一部は神経細胞に分化し得ることも分かってきた。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。

血管内治療用ステントの開発

本邦では動脈硬化性疾患を原因とする心疾患や脳血管障害による死亡が多く、1990 年代より血管内治療、とくに血管の狭窄・閉塞部位へのステント留置術が盛んに行われている。しかしステント留置後の再狭窄や血栓症などの合併症は現在でも重要な課題であり克服されていない。医工産学連携のステント開発プロジェクトとして、新規開発ステントの製品化を目標に前臨床試験を行っている。連携する工学部が開発した新規コーティング材は、抗血栓性や抗炎症性などの生体適合性を有する。本研究はその新規コーティングステントを生体内に応用し、従来品と比較した有効性試験である。ヒトと血管サイズや走行、血液学的組成が類似しているミニブタを使用し、ステント留置後の変化を経時的に観察し、ステント留置後の再狭窄や血栓形成などの変化を詳細に検討している。

悪性脳腫瘍に対する新規治療法の開発

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。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を利用した免疫療法の臨床研究を施行中である。

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

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遺伝子変異のシーケンズ解析

(IDH 遺伝子、TP53) や、1p, 19q, 10q の LOH 解析、Methylation specific PCR 法による MGMT プロモーターのメチル化解析を行い、結果に基づいた治療の最適化に生かすとともに、網羅的遺伝子発現・メチル化解析を加えた、新たな分子マーカーや治療標的の同定のための研究を行っている。また、von Hippel-Lindau 病 (VHL 病) や NF2 などの家族性脳腫瘍や原発性脳腫瘍を対象として種々の遺伝子異常を検索し、その結果を患者の病歴などと照合を行うことで、これらの関連性を明らかにするための研究を行っている。

さらに、基礎の研究室と共同で、脳腫瘍の術中の同定を容易にし適出度を向上させるための、新たな蛍光プローブの開発研究を行っている。

難治性てんかんに対する機能温存的・低侵襲的治療法の開発と評価

抗てんかん薬で発作を抑制できない薬性抵抗性の難治性てんかんのうち、側頭葉てんかんなど一部の患者には、既に標準化された外科治療法が存在するが、多くの患者には根本的な治療法が存在しない。これまで積極的治療の対象外だった難治度の高いてんかんを対象としてその治療法の開発や評価、標準化を目的とした研究を行っている。本邦未承認の迷走神経刺激療法は、国内最多の症例数を生かし、他施設に先駆けて有効性と安全性の検証を行った。現在、確実な手術のための術中モニタリング法を確立しつつある。また同時に、ラット VNS モデルを用いた基礎研究も展開している。機能温存的手術手技として開発された軟膜下皮質多切術や海馬多切術は、国内・国外とも一部のてんかん治療施設で導入されているが、評価は定まっていない。手術器具の開発とともに、豊富な症例数を生かした有効性の評価を目指している。また、難治性てんかんの治療におけるガンマナイフの応用について、基礎的・臨床的研究を行ってきている。てんかん焦点局在診断の精度向上やてんかん原性機構の解明を目指して、次世代型

頭蓋内電極の開発研究も行っている。

非侵襲的・侵襲的検査による脳機能の解明

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

脳神経外科手術における脳機能画像の応用と3次元手術シミュレーション

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

ガンマナイフ

ガンマナイフは病変に対し一回で大線量の放射線を照射する定位放射線治療装置の一種で、脳腫瘍、脳血管疾患、脳機能性疾患といった幅広い

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

出版物等 (2011)

1. Hanakita S, Ishikawa O, Iijima A, Kamada K, Saito N: Treatment of Cervical Carotid Pseudoaneurysm that Occurred Years After Laryngectomy and Irradiation of a Neck Tumor: A Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51: 588-591, 2011
2. Hoya K, Yoshimoto Y, Shin M: Rupture of an internal carotid artery aneurysm within a clinoidal meningioma following stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 153: 1995-1996, 2011
3. Ikushima H, Todo T, Ino Y, Takahashi M, Saito N, Miyazawa K, Miyazono K: Glioma-initiating cells retain their tumorigenicity through integration of the Sox axis and Oct4 protein. *J Biol Chem* 286: 41434-41441, 2011
4. Indo M, Tsutsumi K, Shin M: The practice of knots untying technique using a 10-0 nylon suture and gauze to cope with technical difficulties of microvascular anastomosis. *World Neurosurg* 75: 87-89, 2011
5. Ishii Y, Harada K, Kuroda R, Nagai H, Nakajima M, Saito N, Ogata K, Yoshida KI: Bilateral thalamic hemorrhage and intracranial injuries related to alcohol-induced thrombocytopenia. *J Clin Pathol* 64: 1034-1035, 2011
6. Kakizawa S, Yamazawa T, Chen Y, Ito A, Murayama T, Oyamada H, Kurebayashi N, Sato O, Watanabe M, Mori N, Oguchi K, Sakurai T, Takeshima H, Saito N, Iino M: Nitric oxide-induced calcium release via ryanodine receptors regulates neuronal function. *EMBO J* 31: 417-428, 2011
7. Kin T, Shin M, Oyama H, Kmada K, Kunimatsu A, Momose T, Saito N: Impact of multiorgan fusion imaging and interactive three-dimensional visualization for intraventricular neuroendoscopic surgery. *Neurosurgery* 69: 40-48, 2011
8. Kobayashi K, Nakao K, Kawai K, Ito K, Hukamoto S, Asakage T, Oota S, Motoi R: Tumor-induced osteomalacia originating from the temporal bone: A case report. *Head Neck* 33: 1072-5, 2011
9. Koga T, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Kawamoto S, Saito N: Contribution of technological progress, inter-operator difference and experience of operators in gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 153: 879-882, 2011
10. Koga T, Shin M, Terahara A, Saito N: Outcomes of radiosurgery for brain stem arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 6: 45-52, 2011
11. Koizumi S, Kawai K, Asano S, Ueki K, Suzuki I, Saito N: Familial lateral temporal lobe epilepsy confirmed with intracranial electroencephalography and successfully treated by surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51: 604-610, 2011

12. Kunii N, Kamada K, Ota T, Kawai K, Saito N: A detailed analysis of functional magnetic resonance imaging in the frontal language area: a comparative study with extraoperative electrocortical stimulation. *Neurosurgery* 69: 590-596, 2011
13. Kunii N, Ota T, Kin T, Kamada K, Morita A, Kawahara N, Saito N: Angiographic classification of tumor attachment of meningiomas at the cerebellopontine angle. *World Neurosurg* 75: 114-121, 2011
14. Li M, Mukasa A, Inda MM, Zhang J, Chin L, Cavenee WK, Furnari F: Guanylate binding protein-1 is a novel effector of EGFR-driven invasion in glioblastoma. *J Exp Med* 208: 2657-73, 2011
15. Matsuo T, Kawasaki K, Osada T, Sawahata H, Suzuki T, Shibata M, Miyakawa N, Nakahara K, Sato N, Kawai K, Saito N, Hasegawa I: Intracal electrocorticography in macaque monkeys with minimally invasive neurosurgical protocols. *Front Syst Neurosci* 5: 1-9, 2011
16. Nakagawa D, Ota T, Iijima A, Saito N: Diagnosis of Eagle Syndrome with 3-Dimensional angiography and near-infrared spectroscopy. *Neurosurgery* 68: 837-838, 2011
17. Nakamizo A, Suzuki SO, Saito N, Shono T, Matsumoto K, Onaka S, Mizoguchi M, Sasaki T: Clinicopathological study on chronic encapsulated expanding hematoma associated with incompletely obliterated AVM after stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 153: 883-893, 2011
18. Nakatomi H, Saito N: Current concept of cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. *World Neurosurg* 74: 441-443, 2011
19. Nomura M, Shin M, Ohta M, Nukui Y, Ohkusu K, Saito N: Atypical osteomyelitis of the skull base and craniovertebral junction caused by *Actinomyces* infection-- case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51: 64-66, 2011
20. Ono H, Shin M, Takai K, Oya S, Mukasa A, Saito N: Spontaneous regression of germinoma in the pineal region before endoscopic surgery: A pitfall of modern strategy for pineal germ cell tumors. *J Neurooncol* 103: 755-758, 2011
21. Ota T, Kamada K, Kawai K, Yumoto M, Aoki S, Saito N: Refined analysis of complex language representation by non-invasive neuroimaging techniques. *Br J Neurosurg* 25: 197-202, 2011
22. Saito N, Imai H: Insights on the revascularization mechanism for treatment of Moyamoya disease based on the histopathologic concept of angiogenesis and arteriogenesis. *World Neurosurg* 75: 204-205, 2011
23. Saito N: Great hospitals of asia: The university of tokyo hospital. *World Neurosurg* 75: 364-368, 2011
24. Saito N: Keiji SANO, MD, PhD, 1920-2011. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51: 335-336, 2011
25. Saito N: Treatment of complex internal carotid artery aneurysms. *World Neurosurg* 75: 412-413, 2011
26. Shin M, Jan C, Jacquard C, Jarraya B, Callebort J, Launay JM, Palfi S, Brouillet E: Chronic systemic treatment with high dose proteasome inhibitor in mice produces akinesia unrelated to nigro-striatal degeneration. *Neurobiol of Aging* 32: 2100-2102, 2011
27. Shinoura N, Yamada R, Tabei Y, Saito K, Suzuki Y, Yagi K: Advantages and disadvantages of awake surgery for brain tumours in the primary motor cortex: institutional experience and review of literature. *Br J Neurosurg.* 25: 218-24, 2011.
28. Shinozaki M, Takahashi Y, Mukaino M, Saito N, Toyama Y, Okano H, Nakamura M: Novel concept of motor functional analysis for spinal cord injury in adult mice. *J Biomed Biotechnol* 2011: 157458, 2011

-
29. Shojima M, Saito N: Has the introduction of coiling improved therapeutic outcomes for subarachnoid hemorrhage? A report from the Japanese PRESAT Group. *World Neurosurg* 76: 394-395, 2011
 30. Takai K, Kin T, Oyama H, Iijima A, Shojima M, Nishido H, Saito N: The use of 3D computer graphics in the diagnosis and treatment of spinal vascular malformations. *J Neurosurg Spine* 15: 654-659, 2011
 31. Tanaka S, Kabayama H, Enomoto M, Saito N, Mikoshiba K: Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor interacts with the SNARE domain of syntaxin 1B. *J Physiol Sci* 61: 221-229, 2011
 32. Uno T, Kawai K, Kunii N, Fukumoto S, Shibahara J, Motoi T, Saito N: Osteomalacia caused by skull base tumors: report of 2 cases. *Neurosurgery* 69: E239-244, 2011
 33. Usami K, Saito N: Prophylactic anticonvulsants after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 75: 214, 2011
 34. Watanabe A, Ogiwara H, Ehata S, Mukasa A, Ishikawa S, Maeda D, Ueki K, Ino Y, Todo T, Yamada Y, Fukayama M, Saito N, Miyazono M, Aburatani H: A homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 12384-12389, 2011.
 35. Yamaguchi R, Hosaka M, Torii S, Hou N, Saito N, Yoshimoto Y, Imai H, Takeuchi T: Cyclophilin c-associated protein regulation of phagocytic functions via nfat activation in macrophages. *Brain Res* 1397: 55-65, 2011
 36. Yamaguchi T, Shojima M, Delashaw JB, Jr., Watanabe E: Wada test using secobarbital sodium (Ional) to determine language dominance. *Br J Neurosurg* 25:203-209, 2011.
 37. Yoshida K, Saito N, Iriki A, Isoda M: Representation of others' action by neurons in monkey medial frontal cortex. *Curr Biol* 21: 249-53, 2011

分子予防医学

教授

松島綱治

准教授

石川 昌

助教

上羽悟史、島岡猛士

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、次世代遺伝子解析技術などを用いた広範な遺伝子発現プロファイル、エピジェネティクス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。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30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礎として、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ている。

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頂き、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、生体侵襲による疾患の発症機序の

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・免疫反応に伴う白血球の生体内移動制御において極めて重要な役割を果たしている。さらに、近年ではケモカインが生理的な条件下での免疫組織の構築、臓器発生、血管新生、癌の転移、HIV感染を制御することも明らかになってきた。

過剰なケモカイン産生や異所性ケモカインの発現は様々な病的状態の原因ともなるが、一方でケモカインを標的とした白血球遊走制御は、新たな疾患治療・ワクチン開発戦略ともなり得る。そこで当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、癌、移植片対宿主病、自己免疫疾患、アレルギー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。とくに、種々の免疫応答を時間軸、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新規疾患治療戦略や癌・感染症ワクチンの開発を通じた難病克服応用を目指している。具体的には、次の5点に着目した研究を展開している。

- ・慢性炎症に伴う臓器線維化の病態形成機序
肺線維症や肝硬変、腎線維症などに代表される

臓器線維化は、組織傷害後の再生過程でI型コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスが過剰沈着することで引き起こされる病態であり、慢性炎症に共通する終末像である。現在、臓器線維化に対する効果的治療法は存在せず、また罹患者が多いことから莫大な医療費の一端を担う疾患群であり、臓器線維化の治療法確立は社会医学的・医療経済的に喫緊の課題となっている。私たちは、次項に述べる遺伝子発現技術をはじめ多様な解析方法を駆使することで、臓器線維化のエフェクター細胞とされる筋線維芽細胞の起源と分化・活性化の分子機序の解明を目指した研究を行っている。

・免疫メモリーの樹立・維持メカニズム

細胞傷害性T細胞は病原性微生物や腫瘍の排除に重要な役割を果たしている。その免疫メモリーが樹立・維持されるメカニズムについて、次項に述べる遺伝子解析技術を駆使した分子基盤と、メモリー樹立・維持に関わるケモカインを介した生体内移動制御の解明を目指した研究を行っている。

・移植片対宿主病に伴う免疫不全

同種造血幹細胞移植患者において、移植片対宿主病との相関をもって顕現する免疫不全は、患者の生存予後に大きな影響を与える。移植片対宿主病が宿主の造血組織、リンパ組織に及ぼす影響と、そのメカニズムの解明を通じて、同種造血幹細胞移植後の免疫不全を克服すべく研究を行っている。

・腫瘍免疫に関わる白血球動態

マクロファージ、好中球、樹状細胞などの腫瘍浸潤白血球は、血管新生、組織再構築および抗腫瘍免疫応答の制御を通じて腫瘍の増殖および転移に重要な役割を果たしている。ケモカインによる白血球の生体内移動制御という観点から、新規癌治療戦略の確立を目指し研究を行っている。

・免疫応答の足場形成

免疫組織における免疫応答の誘導には、適切な応答の足場の形成が必要になる。炎症に伴う免疫組織構築のリモデリングに着目し、応答の足場の

形成、ならびに形成された足場への免疫細胞の移動のメカニズムを解明することで、免疫抑制やワクチンなど人為的な免疫応答制御の新たな方策を提供することを目指して研究を行っている。

b. 遺伝子解析

遺伝子発現解析／トランスクリプトーム解析は生物の形質、及び病態を理解する上で大変重要である。解剖学的、時間的、状況的に変化する転写産物を解析することで生命現象を統合的に理解できる。トランスクリプトームではゲノムレベルの塩基配列情報から mRNA 発現プロファイルへ、さらにタンパク質発現プロファイルに情報が伝達される。mRNA 発現変化によってタンパク質群が制御されており、さらに、タンパク質による制御が mRNA の発現を変化させていることから、包括的な mRNA 発現変化を理解することで細胞の増殖、分化、環境因子・薬物による影響、疾病による細胞／組織の変化を解明することができる。近年、ゲノムの解析が進むとともに、Serial Analysis of Gene Expression (SAGE)や DNA アレイなど数千～数万の発現遺伝子の包括的な解析法が開発されている。現在、生体組織全体の総遺伝子数に関してはゲノムの塩基配列の決定をもとに SAGE data の統合や、tiling array data また coding RNAs, non-coding RNAs を含めた 5'-end tag の収集などにより正確な数が明らかになりつつある。

ここ数年の新しいゲノム配列決定技術の発展が目覚ましく、ヒトゲノムをわずか 1000 ドルで読めるようにするため、激しい競争が進められ、ランニングコストも従来のキャピラリーシーケンサーの 100 分 1 以下の大規模並列処理配列決定法による超高速 DNA シーケンサーが開発された。これらの次世代型シーケンサーは低コストで高速に大量の塩基配列を決定できることから DNA 塩基配列解析に革命をもたらしたと言っても過言でない。我々は次世代の遺伝子配列解析技術であ

る次世代型シーケンサーと 5'-SAGE 法を組合せ、数百万の転写開始点を含んだ遺伝子発現情報を定量的に観察できる方法を開発した。この方法によって今まで検出できなかった遺伝子を 1 分子に近いレベルまで検出できると考えられる。我々は現在この次世代シーケンサーを用い癌、免疫細胞における低頻度の遺伝子を含めた全ての発現遺伝子、加えて今まで観察出来なかったゲノムワイドでのエピジェネティックな変化を正確に測定することを行なっている。この研究により複雑な発生、癌化、免疫システムを理解出来ると考えている。

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) Esaki K, Terashima Y, Toda E, Yoshinaga S, Araki N, Matsushima K, Terasawa H. Expression and purification of human FROUNT, a common cytosolic regulator of CCR2 and CCR5. *Protein Expr Purif*. 2011; 77(1):86-91.
- (2) Ueha S, Shand FH, Matsushima K. Myeloid cell population dynamics in healthy and tumor-bearing mice. *Int Immunopharmacol*. 2011; 11(7):783-8.
- (3) Toda M, Wang L, Ogura S, Torii M, Kurachi M, Kakimi K, Nishikawa H, Matsushima K, Shiku H, Kuribayashi K, Kato T. UV

- irradiation of immunized mice induces type 1 regulatory T cells that suppress tumor antigen specific cytotoxic T lymphocyte responses. *Int J Cancer*. 2011; 129(5):1126-36.
- (4) Kurachi M, Kurachi J, Suenaga F, Tsukui T, Abe J, Ueha S, Tomura M, Sugihara K, Takamura S, Kakimi K, Matsushima K. Chemokine receptor CXCR3 facilitates CD8(+) T cell differentiation into short-lived effector cells leading to memory degeneration. *J Exp Med*. 2011; 208(8):1605-20.
- (5) Ogoshi K, Hashimoto S, Nakatani Y, Qu W, Oshima K, Tokunaga K, Sugano S, Hattori M, Morishita S, Matsushima K. Genome-wide profiling of DNA methylation in human cancer cells. *Genomics*. 2011; 98(4):280-7.
- (6) Kaneko K, Miyabe Y, Takayasu A, Fukuda S, Miyabe C, Ebisawa M, Yokoyama W, Watanabe K, Imai T, Muramoto K, Terashima Y, Sugihara T, Matsushima K, Miyasaka N, Nanki T. Chemerin activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(5):R158.
- (7) Matsushima K, Nagai S. Unraveling the mystery of the hygiene hypothesis through *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest*. 2012; 122(3):801-4.
- (8) Abe J, Ueha S, Yoneyama H, Shono Y, Kurachi M, Goto A, Fukayama M, Tomura M, Kakimi K, Matsushima K. B cells regulate antibody responses through the medullary remodeling of inflamed lymph nodes. *Int Immunol*. 2012; 24(1):17-27.
- (9) Furuichi K, Shintani H, Sakai Y, Ochiya T, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. Effects of adipose-derived mesenchymal cells on ischemia-reperfusion injury in kidney. *Clin Exp Nephrol*. 2012 (in press)

公衆衛生学／健康医療政策学

教授

小林 廉毅

准教授

東 尚弘

講師

豊川 智之

助教

富尾 淳

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

沿革と組織の概要

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

第二次世界大戦後、日本国憲法第 25 条に、国の責務として公衆衛生の向上と増進が謳われるようになり、米国の医学教育と公衆衛生システムをモデルとした 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 (専門職学位課程) 設置に伴って公共健康医学専攻健康医療政策学分野となり、元の社会医学専攻公衆衛生学分野も兼担し、現在に至っている。

2011 (平成 23) 年度の構成員は、教員 4 (上記)、

特任研究員 1、事務補佐員 3、大学院生 12 (医博 8、専門職 4)、研究生 1、非常勤講師 16、客員研究員 13 である。

教 育

(1) 医学部医学科ほか：医学科における公衆衛生学の教育は M2 (第 4 学年)、M3 (第 5 学年)、M4 (第 6 学年) を対象に行われる。M2 冬学期の公衆衛生学系統講義では、当該分野の体系的理解と基礎的方法論の習得を目的とした講義を計 18 コマ行った。内容は、公衆衛生学総論、健康管理論、疫学、医療経済、へき地包括ケア、在宅医療、高齢者医療・福祉、感染症・結核対策、精神保健、人類生態学、国際保健、医療政策・行政、診療の質などである。とりわけ行政、地域医療等について、現場の行政官、医師などを非常勤講師として招いて講義を実施した。M3 の 7 月 (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 (22 班) に分かれて実施した。

M4 の秋に、公衆衛生学・保健医療論や産業・環境医学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、医学科のフリークォーター、教養学部（駒場生）小人数ゼミナール「医学に接する」、健康科学・看護学科「産業保健・看護」を分担した。

（2）公共健康医学専攻（専門職学位課程）：健康医療政策学（講義）、健康危機管理学（講義）、保健行政・健康危機管理学実習（実習）、課題研究指導（研究室配属）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、外部講師を招いて活発な議論が展開された。上記以外に、疫学調査等のフィールド活動、事業所等における健康管理、学部授業補助などを通して、公衆衛生学分野の研究者・教育者としてのトレーニングを実施した。

研 究

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

（1）健康政策・医療政策に関する研究：予防・医療全般における様々な問題を制度・政策論的及び医療経済学的な視点から分析している。具体的には、1) 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傷病の頻度推計や医療の質（がん・糖尿病・骨粗鬆症などの診療の質など）の評価、3) わが国の医療従事者の将来需給や医師の地理的・診療科別分布、住民の医療アクセスに関する研究、4) 社会格差の健康への影響、5) 途上国における

HIV/AIDS の医療費及び社会的費用の推計などである。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) 院内がん登録の匿名化方法の検討に関する研究、2) 医療の質に関する報道評価研究、3) 地域住民および保健医療機関の災害対策に関する研究、4) セーフコミュニティ・モデルの有効性の評価に関する研究、5) 感染症・災害等の健康危機発生時のリスク・コミュニケーションのあり方に関する研究、6) 院外心停止患者に対する救急搬送・処置の評価に関する研究、7) アフガニスタンにおける医療アクセスに関する研究などを行っている。8) 脳性麻痺児の予後に関する研究などである。これらの研究を通じて、根拠に基づく健康医療政策形成のあり方を検討している。

（4）シンポジウム開催：本年（2011 年）12 月 22 日、公共健康医学専攻の全分野と共同して、第 3 回 PeSeTo 公衆衛生大学院会議（The Third PeSeTo Conference on Public Health）を鉄門記念講堂において開催した。なお、PeSeTo は北京大学、ソウル国立大学、東京大学の 3 大学を表す。

出版物等

1. Araki Y, Matsuyama Y, Kobayashi Y, Toyokawa S, Inoue K, Suzuki S, Makimoto A: Secondary neoplasms after retinoblastoma treatment: retrospective cohort study of 754 patients in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 41(3): 373-379, 2011.
2. You X, Kobayashi Y: Determinants of out-of-pocket health expenditure in China: analysis using China Health and Nutrition Survey data. *Applied Health Economics & Health Policy* 9(1): 39-49, 2011.

3. Shakubo M, Takegami M, Shibata A, Kuzumaki M, Higashi T, Hayashino Y, Suzukamo Y, Motira S, Katsuki M, Fukuhara S: Effect of feedback in promoting adherence to an exercise programme: a randomized controlled trial. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 17 (1): 7-11, 2011.
4. Ohura T, Ishizaki T, Higashi T, Konishi K, Ishiguro R, Nakanishi K, Shah S, Nakayama T: Reliability and validity tests of an evaluation tool based on the modified Barthel Index. *International Journal of Therapy and Rehabilitation* 18(8): 422-428, 2011.
5. Higashi T, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, Sobue T: Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry. *Hepatology Research* 41(12): 1208-1215, 2011.
6. Ono R, Higashi T, Takahashi O, Tokuda Y, Shimbo T, Endo H, Hinohara S, Fukui T, Fukuhara S: Sex differences in the change in health-related quality of life associated with low back pain. *Quality of Life Research* 2011 Dec 20. (Epub ahead of print)
7. Sabawoon W, Sato H, Kobayashi Y, Pardis A: Regional differences in delay to tuberculosis treatment in Afghanistan: a cross-sectional study. *Applied Geography* 31 (3): 1123-1131, 2011.
8. Tanihara S, Kobayashi Y, Une H, Kawachi I: Urbanization and physician maldistribution: a longitudinal study in Japan. *BMC Health Services Research* 11 (260): doi: 10.1186/1427-6963-11-260, 2011.
9. Ikegami N, Yoo BK, Hashimoto H, Matsumoto M, Ogata H, Babazono A, Watanabe R, Shibuya K, Yang BM, Reich MR, Kobayashi Y: Japan: Universal Health Care at 50 Years 2: Japanese universal health coverage: evolution, achievements, and challenges. *Lancet* 378 (9796): 1106-1115, 2011.
10. Tomio J, Sato H, Mizumura H: Desparity in disaster preparedness among rheumatoid arthritis patients with various general health, functional, and disability conditions. *Environmental Health and Preventiv Medicine* 2011 Dec 21. (Epub ahead of print).
11. Tomio J, Sato H, Mizumura H: Impact of natural disasters on the functional and health status of patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* 21(4): 381-390, 2011.
12. Nishi A, Kondo K, Hirai H, Kawachi I: Cohort profile: the AGES 2003 cohort study in Aichi, Japan. *Journal of Epidemiology* 21 (2): 151-157, 2011.
13. 相崎扶友、田宮菜奈子、東尚弘、柏木聖代: ヘルスサービスリサーチ-チャイルドヘルスサービスリサーチ. *日本公衆衛生雑誌* 58(3): 202-208, 2011.
14. 東尚弘、祖父江友孝、西本寛: 臓器がん登録の現状-臓器がん登録の実態についての調査報告一. *外科治療* 104(2): 169-176, 2011.
15. 東尚弘、中村文明、祖父江友孝: がん診療における Quality Indicator. *医薬ジャーナル* 47(9): 89-92, 2011.
16. 東尚弘: がんの診療の質を測定する Quality Indicator-がん診療の質を改善するために-. *medicina* 48(13): 2156-2159, 2011.
17. 重度脳性麻痺児の予後に関する医学的調査プロジェクトチーム (小林廉毅、當山潤、當山真弓、豊川智之): 重度脳性麻痺児の予後に関する医学的調査報告書. 公益財団法人日本医療機能評価機構, 2011.

法医学

教授

吉田 謙一

講師

新谷 香

助教

永井恒志

辻村貴子

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）に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）に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べきという趣旨で、明治 24 年（1891）、裁判医学を法医学と改称し、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。六代教授石山昱夫は法医病理学の普及に加えて、DNA フィンガープリント法、PCR 法を法医学実務に導入した。七代教授高取健彦は死体現象の生化学的解明を進め、地下鉄サリン事件では、生化学技術を駆使して被害者からサリンを検出した。

1999 年より八代教授吉田謙一が、虚血による心筋病変、心理ストレスが心臓性突然死を引き起こすメカニズム、睡眠時無呼吸症候群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、先進的な研究を行なっている。

現在、教室の構成員は教授 1、講師 1、助教 2、専門技術職員 2、博士課程 4、PhD.MD コース 1、MD 研究者育成コース 1、研究員 4、非常勤職員 4 である。医師は、教官 2、院生 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。

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120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23年12月までの司法解剖総数は11240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(平成23年12月までの総数19件)。加えて、全国の検視官の解剖講習も行っている。従来の犯罪死体、変死体の解剖から、入院時心肺停止例、過労死や入院中の突然死、乳幼児の突然死など多様化する解剖の範囲に、さらに社会的貢献ができるような法医学を目指している。

教 育

医学科学生の卒前教育では、M1・2のフリークォーター、M2の講義、M3のクリニカルクラークシップを担当している。M1・2のフリークォーターでは中毒・血液型・法医病理学実習を行っている。M2の講義では、法医学の知識は全ての医師が医療行為を行う上で必要不可欠なものであるという考えから、臨床現場で遭遇するような事例を中心とした講義を行っている。M3のクリニカルクラークシップでは、司法解剖の事例をもとに鑑定の流れを体験してもらうほか、東京都監察医の現場における検案に立ち会って、異状死の実態を体験してもらっている。法学部、法科大学院、公衆衛生大学院の講義・演習を担当しており、これまでも増して、法医学の医療現場や社会への普及を目指した教育に取り組んでいる。解剖見学に加えて、裁判所見学・懇談も行なっている。健康科学保健学科の解剖示説や医科学修士の学生に対する解剖見学を通じた解剖教育にも貢献している。

研 究

私達は異状死の法医学的死因究明を使命とし、法医解剖や検査に従事している。また、異状死・診療関連死の調査制度にかかる法・制度の問題点を解明し、改善に努めている。さらに、死因究明の質の向上、調査制度の改善のため、心血管系の基礎研究に加え、社会(法)医学、法医病理学、中毒学、DNA多型学を含む多角的な研究を行っている。研究テーマを紹介する。

1. 虚血・再灌流による心筋病変生成機構

法医学実務上、事故、事件、身体拘束、医療行為の最中や直後、心臓突然死する事例が少なくない。短時間虚血による心筋障害や情動ストレスによる不整脈が死に寄与していると考えられている。しかし、診断は難しく、分子機序は未解明の点が多い。私達は、虚血等の病態の分子機構をラット冠動脈結紮モデル、摘出灌流心、培養心筋を用いて、循環器生理学、生化学、組織学、および分子生物学の方法を用いて研究している。

心臓突然死に多い心筋収縮帯が短時間虚血後再灌流早期にGap Junction(GJ)を通じて伝播すること、心筋梗塞の進展に小胞体カルシウムハンドリング異常やミトコンドリアpermeability transition pore(mPTP)が関与することを見出した。これらに加えて、カルシウム依存性プロテアーゼ(カルパイン)が心筋障害や心筋梗塞の進展に寄与していることを見い出している。これらの知見を生かし、突然死症例について虚血性心疾患や心臓突然死と診断できる方法の開発を目指している。

2. 情動ストレス、心筋症、覚醒剤中毒による不整脈死の研究

GJ伝導能が低下している心筋梗塞や心肥大の人が、特に興奮時、拘束されると突然死することがある。GJ阻害剤を投与したラットを拘束すると、致死性の不整脈が誘導されること、

代償性に GJ 機能が亢進することを見出した。ラットの身体拘束は、情動ストレスの心血管系生理反応を研究するよく知られたモデルである。さらに、覚醒剤中毒者、および拡張型心筋症患者の不整脈死や心筋障害について、動物モデルで研究を進めようとしている。虚血性心疾患や心臓突然死を中心とする病態研究に係る吉田の英文論文は 100 報、引用件数は約 2900 件に及ぶ。

3. 睡眠時無呼吸 (SAS) モデルにおける心血管系リスクと突然死の研究

この課題は、循環器領域で注目されているが、動物モデルの作成が難しい。私達は、これに成功し、SAS における高血圧・心肥大・肺高血圧の病態に関して多施設共同研究を行っており、平成 23 年度科学研究費基盤 A に採択された。この分野において、当教室から、新しい知見が次々に得られており、これまで、実験上のエビデンスが少なかった SAS と心血管疾患・突然死の関連性に関する研究分野の進展に大きく貢献することが期待されている。

4. 脳外傷モデルにおける病変の伝播

ラットの脳に局所的損傷（挫傷）を作成し、カルパインが損傷病変生成に寄与しているか、神経細胞死が GJ を通じて、特異的な領域に拡大するメカニズムについて研究している。

5. 死因究明・医療安全・裁判にかかる法・制度の調査

司法解剖には、情報開示と遺族対応に関する制限より、紛争化する例があり、事故の再発防止に利用できない等の欠点がある。また、臓器・血液等を研究・教育に利用するには、倫理上の問題がある。関係者に対するアンケート調査等から倫理的な対応および司法解剖遺族へのより良い遺族対応への取り組みを研究ベースとして行っている。

全国の救急科専門医に対して解剖情報を臨床

医にフィードバックすることに関する意識を調査した。この結果に基づいて、救急医療を経て司法解剖された事例について、救急医と法医が月例事例検討会において、解剖・診療情報の相互提供の利点、画像診断と剖検診断の比較より、解剖情報の提供の必要性を検証する研究を行っている。これらの結果を基に、司法解剖情報を利用した事故の再発防止、医療の質向上、関係者の安心につながる研究、さらに死因究明制度全般の改革につながる研究を展開している。

6. 法医検査技術の改良

事例への対応を通じて、①新しい薬毒物分析技術の開発、②プランクトン（溺死）の河川流域分布に関する研究等、新しい技術の開発に努めている。そして検査の経験を活かして実務研究の英語論文を多数発表している（5 の法・制度の調査研究に関する論文 6 編を含む 21 編、被引用件数 133 件）。例えば、輸入やせ薬事例では、当教室の技術官が工夫を凝らして得た薬物分析情報を、法医学英文誌に発表するとともに、厚生労働省に伝え、危険情報として発表した。

7. 法医病理学的研究

臨床医学と関連した稀有な事例、診療関連死の事例の報告を行っている。（法医）解剖第一例や新しい疾患単位と認められた 3 例の症例報告がある。大学院生や若手医師のトレーニングとして積極的に症例報告を発表しており、病理・臨床系の英文誌（J Clin Pathol, BMJ case report, Int J Cardiol 等）8 編を含む 26 編（被引用数 85 件）がある。

出版物等

1. Shintani-Ishida K, Yoshida K. Ischemia induces phospholamban dephosphorylation via activation of calcineurin, PKC- α , and protein phosphatase 1, thereby inducing

- calcium overload in reperfusion. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1812:743-751.
2. Ishii Y, Harada K, Kuroda R, Nagai H, Nakajima M, Saito N, Ogata K, Yoshida K. Bilateral thalamic haemorrhage and intracranial injuries related to alcohol-induced thrombocytopenia. *J. Clin. Pathol*. 2011;64(11):1034-1035.
 3. Kuroda R, Harada K, Kobayashi T, Nagai H, Nakajima M, Saito N, Ogata K, Yoshida K. Sudden cardiac death caused by the administration of a β_2 -agonist for asthma attack. *Int. J. Cardiol*. 2011;153:e56-e58.
 4. Ueyama T, Yamamoto T, Ueda K, Kawabe T, Hano T, Ito T, Tsuruo Y, Ichinose M, Yoshida K. Cardiac and vascular gene profiles in an animal model of takotsubo cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2011;26:321-337.
 5. Unuma K, Harada K, Furutani M, Furutani Y, Nakajima M, Nakanishi T, Matsuoka R, Yoshida K. Multiple stenotic arteriopathy in a 72-year-old female with Williams syndrome. *J. Clin. Pathol*. 2011;64:368-370.
 6. 辻村(伊藤)貴子, 吉田謙一. 英国における解剖研究倫理の発展から学ぶこと—我が国の法医学領域における人体試料の適正な取り扱いのために—. *安全医学*. 2011;7:66-75.
 7. 吉田謙一. 新“事故調”のあり方 診療関連死モデル事業から 諸外国にみる医師の自律的管理制度と裁判外紛争処理制度. *医学のあゆみ*. 2011;236:881-884.
 8. 辻村(伊藤)貴子. 司法解剖をめぐる遺族の苦悩と対応のあり方. *トラウマティック・ストレス*. 2011;9:199-207.

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。病院の組織としては、東京大学医学部附属病院企画情報運営部となっており、これは平成15年3月末まであった中央医療情報部と院内措置で設置されていた新病院整備企画室とが統合し、平成15年4月1日に新たに設置された組織である。

教 育

本務を当大学院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小池創一准教授1名、美代賢吾講師1名、当教室が協力講座となっている健康空間情報学講座の藤田英雄特任准教授（2009.10～）と医療経営政策学寄附講座の康永特任准教授（2008.4～）、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担教員として大学院教育を担当しているほか、疾患生命工学センター医工情報基盤部門の今井健助

教、本学知の構造化センターの荒牧英治講師らの協力を得ている。

医療情報経済学分野では、医学博士課程（4年制）、公共健康医学専攻医療情報システム学を担当し、医療情報システム学講義 15 コマ 2 単位、同実習 30 コマ 1 単位を担当し選択学生が毎年約数名履修している。一方、健康科学・看護学専攻の保健医療情報学協力講座でもあり、同講座では、健康科学・看護修士課程（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。また希望があれば、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教育体制をとっており、在籍する大学院生は 2011 年度：医博課程 1 名、公共健康医学専攻医療情報システム学課程 1 名である。

研 究

2011 年度の研究スタッフは病院企画情報運営部スタッフを含めて次のようなメンバーで構成されている。

教授：大江和彦、准教授：小池創一、講師：美代賢吾、特任講師（病院）：渡辺宏樹、助教：田中勝弥、新秀直、横田慎一郎、プロジェクト特任教員／研究員 10 名。

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) 臨床研究用情報システム基盤研究、6) 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、7) 医療資源の現状分析と適正配置、8) 医師のキャリアパス分析などを行ってきた。これらのなかでも代表的な

研究テーマは以下のとおりである。

1) 医療情報システムのための医療知識基盤データベース開発研究（厚生労働省受託事業、2010 年度－2012 年度）

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、2 度目の 3 年事業で大阪大学、千葉大学などと共同で 2007 年から実施している。

2) 臨床研究用標準 IT 基盤の研究開発（内閣府最先端研究開発支援プログラム、2009 年度・2013 年度）

多施設での日常診療で蓄積される臨床情報、医事情報を匿名化・標準化された形で個々の患者の同意有無や同意範囲情報とともに収集でき、臨床データの大規模蓄積と同意の範囲内での安全な疫学的活用を実現する IT 技術と基盤ソフトウェア群を開発し、それを利用した多施設データベースを公的保健統計から地域データなどを集約した地域医療資源データベースと併せて構築できる共通基盤を研究開発し社会に提供する。また、臨床・薬剤疫学的分析や医療経済的技術評価を行うためのソフトウェアを併せて開発し、これらの成果をクラウドコンピューティングサービスとしても提供するとともに、標準的な“臨床研究や疫学研究で使える基盤データベースと IT 基盤技術”として社会に提供すること、また、これにより、循環器疾患やがんをターゲットとする多施設臨床デー

データベースを極めて効率良く構築する基礎を確立することを目的としている。最先端研究開発支援プログラム「未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発（中心研究者 永井良三）」のサブテーマとして分担しており、2010年3月から開始した。

3) 医療文書の自然言語処理に関する研究（富士ゼロックス株式会社との産学連携共同研究2007-2011）：電子カルテの文書データに対して自然言語処理技術を適用することにより、時系列臨床的事象の抽出や副作用情報の抽出を試みる研究を実施している。

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（医療情報標準化会議、ICD 専門委員会）、日本医学会用語管理委員会、社会保険診療報酬支払基金標準傷病名マスター検討委員会、国際標準化機構 ISO/TC215（医療情報標準化委員会）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. Ogawa T, Akahane M, Koike S, Tanabe S, Mizoguchi T, Imamura T, Outcomes of chest compression-only CPR versus conventional CPR: a nationwide, population-based, observational study of bystander-witnessed out-of-hospital cardiopulmonary arrest cases. *British Medical Journal*, 342,c7106,2011.
2. Akahane M, Ogawa T, Koike S, Tanabe S, Horiguchi H, Mizoguchi T, Yasunaga H, Imamura T, The effects of sex on out-of-hospital cardiac arrest outcomes., *American Journal of Medicine*, 124(4), 325-333,2011.
3. Koike S, Tanabe S, Ogawa T, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsumoto S, Imamura T, Effect of time and day of admission on 1-month survival and neurologically favourable 1-month outcome in out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients, *Resuscitation*, 82(7),863-868,2011.
4. Koike S, Tanabe S, Ogawa T, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsumoto S, Imamura T, Immediate defibrillation or defibrillation after cardiopulmonary resuscitation, *Prehospital Emergency Care* 15(3),393-400,2011.
5. Yasunaga H, Miyata H, Horiguchi H, Tanabe S, Akahane M, Ogawa T, Koike S, Imamura T, Population density, call-response interval, and survival of out-of-hospital cardiac arrest, *International Journal of Health Geographics*, 10,26,2011.
6. Koike S, Ogawa T, Tanabe S, Matsumoto S, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, Imamura T, Collapse-to-emergency medical service cardiopulmonary resuscitation interval and outcomes of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a nationwide observational study, *Critical Care*, 15(3), R120,2011.
7. Tanaka K, Atarashi H, Yamaguchi I, Watanabe H, Yamamoto R, Ohe K. Wireless LAN Security Management with Location Detection Capability in Hospitals. *Methods Inf Med*,50(3),2011.
8. Otake H, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsutani N, Matsuda S, Ohe K. Impact of hospital volume on chest tube duration, length of stay, and mortality after lobectomy. *Ann Thorac Surg*, 92(3): 1069-74,2011.

循環器内科学

教授

永井良三（2012年3月末まで）

小室一成（2012年8月より）

特任准教授

平田恭信、絹川弘一郎

講師

山下尋史、渡辺昌文、真鍋一郎

特任講師

今井靖

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1998年6月に5つの旧内科講座から循環器診療を志す内科医により再編された。それまで各講座で個別に行っていた診療を合同で行うようになり、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 矢崎義雄教授、第二代 永井良三教授に続き、2012年8月、第三代 小室一成教授が就任した。循環器内科の現在の構成員は、教授1（小室一成）、講師3、特任講師1、助教17、医員8、大学院生35、国外留学生2などであり、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

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。

循環器内科外来は平日の午前、午後に行っており、受診者は一日平均約220人である。午前中に

初診外来、午後に外科系診療科からの術前コンサルトのための専門外来（術前外来）を毎日開いている。他の内科部門と協力し総合内科の外来も担当している。さらに、専門外来として、マルファン外来・肺高血圧外来・成人先天性外来が設置されている。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。

病床数は約50床であるが、平均稼働床は55.0床で、入院患者は状態に応じて Coronary Care Unit (CCU) で治療をうけている。2011年度の新入院患者数は1,423名であり、虚血性心疾患が多かった。心臓カテーテル検査は2,236件施行し、そのうち627件に経皮的冠動脈インターベンションを施行した。冠動脈CT数は360件、心血管MRIは49件であった。また不整脈部門ではペースメーカ植え込み99件、カテーテルアブレーション68件、植え込み型除細動器植え込み23件、除細動器付き心臓再同期療法（CRTD）30件が施行された。当院は心臓移植認定施設に指定され、

重症心不全例の入院が増えており、常時、左室補助装置 (LVAD) の装着患者が 3~4 例入院している。2006 年に当科の患者が心臓外科によって当院最初の心移植手術を受けて以来、2011 年にも 6 例の心臓移植手術 (計 21 例) が行われた。移植後の生検のための定期的な入院・外来、埋め込み式人工心臓の患者の外来管理などは当科の特徴である。専門外来設置に伴い、肺高血圧・先天性心疾患の入院患者数も増えている。なお、当科における入院患者の平均在院日数は 14.1 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。内科系統統合講義では、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、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。

- 慢性炎症における臓器細胞分子間連関の解明
- 心肥大と心不全:病態機構の解析と新しい治療法 (遺伝子治療など) の開発
- 心血管系の発生および循環器疾患における遺伝子転写調節機構の解明
- 血管平滑筋細胞の分化機構の解明と臨床応用 (動脈硬化、血管形成術後再狭窄)
- 心血管病における NO と血管内皮機能の研究
- 血管作動物質の心腎保護への臨床応用

- 心血管病における再生治療の開発
- 動脈硬化の遺伝的危険因子の解析
- 心臓シュミレーターによる最適医療の開発
- データベース構築による診療情報活用と、研究への連携
- 重症心不全患者の病態解析と新規治療法の開発 (心臓移植、CRTD など)
- 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
- マルファン症候群の診断法と治療法の開発
- 肺高血圧症・成人先天性心疾患の病態解析と新規治療の開発
- 糖尿病網膜症と虚血性心疾患の連関に関する研究
- 心肺運動負荷および心臓リハビリテーションの研究
- 循環器疾患の画像診断の研究 (心エコー図、MRI、CT、核医学など)

出版物等

英 文 論 文

【2011 年】

- 1) Fujita H, Nagai R. Glycemic control is another target of PCI in diabetic patients. *Circ J.* 2011;75:773-4.
- 2) Fujiu K, Manabe I, Nagai R. Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *J Clin Invest.* 2011;121: 3425-41.
- 3) Hasumi E, Iwata H, Saito K, Fujiu K, Ando J, Imai Y, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Diagnostic efficacy of coronary CT angiography as a follow-up modality for procedure-related coronary dissection. *Int Heart J.* 2011;52:240-2.
- 4) Hatano M, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Hisagi M, Nishimura T, Yao A, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Less frequent opening of the aortic valve and a

- continuous flow pump are risk factors for postoperative onset of aortic insufficiency in patients with a left ventricular assist device. *Circ J.* 2011;75:1147-55.
- 5) Hatano M, Yao A, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Acute effect of sildenafil is maintained in pulmonary arterial hypertension patients chronically treated with bosentan. *Int Heart J.* 2011;52:233-9.
- 6) Ikutomi M, Matsumura T, Iwata H, Nishimura G, Ishizaka N, Hirata Y, Ono M, Nagai R. Giant tumorous lesions surrounding the right coronary artery associated with immunoglobulin-G4-related systemic disease. *Cardiology.* 2011;120:22-6.
- 7) Ishizaka N, Sakamoto A, Fujishiro M, Nagai R, Koike K. Gastrointestinal malignancies and cardiovascular diseases-non-negligible comorbidity in an era of multi-antithrombotic drug use. *J Cardiol.* 2011;58:199-207.
- 8) Kamo T, Matsumura T, Hirata Y, Nagai R. Multiple pulmonary artery fistulas causing partial lung edema. *Intern Med.* 2011;50:1259-60.
- 9) Kato N, Kinugawa K, Seki S, Shiga T, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Kazuma K, Nagai R. Quality of life as an independent predictor for cardiac events and death in patients with heart failure. *Circ J.* 2011;75:1661-9.
- 10) Kimura K, Takenaka K, Pan XF, Ebihara A, Uno K, Fukuda N, Kohro T, Morita H, Yatomi Y, Nagai R. Prediction of coronary artery stenosis using strain imaging diastolic index at rest in patients with preserved ejection fraction. *J Cardiol.* 2011;57: 311-5.
- 11) Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Uno K, Iwata H, Sata M, Kohro T, Morita H, Yatomi Y, Nagai R. Reproducibility and diagnostic accuracy of three-layer speckle tracking echocardiography in a swine chronic ischemia model. *Echocardiography.* 2011;28:1148-55.
- 12) Kinugawa K. How to treat stage D heart failure? - When to implant left ventricular assist devices in the era of continuous flow pumps? *Circ J.* 2011; 75:2038-45.
- 13) Kiyosue A, Nagata D, Myojo M, Sato T, Takahashi M, Satonaka H, Nagai R, Hirata Y. Aldosterone-induced osteopontin gene transcription in vascular smooth muscle cells involves glucocorticoid response element. *Hypertens Res.* 2011;34:1283-7.
- 14) Kobayashi N, Ueki K, Okazaki Y, Iwane A, Kubota N, Ohsugi M, Awazawa M, Kobayashi M, Sasako T, Kaneko K, Suzuki M, Nishikawa Y, Hara K, Yoshimura K, Koshima I, Goyama S, Murakami K, Sasaki J, Nagai R, Kurokawa M, Sasaki T, Kadowaki T. Blockade of class IB phosphoinositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:5753-8.
- 15) Kohro T, Yamazaki T, Izumi T, Daida H, Kurabayashi M, Miyauchi K, Tojo T, Nagai R, on behalf of the JCAD II Investigators. Intensively lowering both low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure does not reduce cardiovascular risk in Japanese coronary artery disease patients. *Circ J.* 2011;75:2062-70.
- 16) Maki H, Yao A, Inaba T, Shiga T, Hatano M, Kinugawa K, Yamashita T, Aizawa T, Nagai R. Initial and programmed combination therapy with oral drugs for severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J.* 2011;52:323-6.
- 17) Matsubara TJ, Iwata H, Shiga T, Hatano M, Yao A, Ono M, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Progressive coronary artery-pulmonary artery fistula after size-mismatch cardiac transplantation. *Asaio J.* 2011;57:346-7.
- 18) Matsumoto K, Ogawa M, Suzuki J, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Regulatory T lymphocytes attenuate myocardial infarction-induced ventricular remodeling in mice. *Int Heart J.*

- 2011;52:382-7.
- 19) Morita H, Nagai R. Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;365:1448; author reply 1450.
 - 20) Ngoc PB, Suzuki J, Ogawa M, Hishikari K, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. The anti-inflammatory mechanism of prostaglandin E2 receptor 4 activation in rat experimental autoimmune myocarditis. *J Cardiovasc Pharm.* 2011;57:365-72.
 - 21) Ochiai R, Yao A, Kinugawa K, Nagai R, Shiraishi I, Niwa K. Status and future needs of regional adult congenital heart disease centers in Japan. *Circ J.* 2011;75:2220-7.
 - 22) Ogawa M, Suzuki J, Yamaguchi Y, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. The effects of pharmacologic plasminogen activator inhibitor-1 inhibition in acute and chronic rejection in murine cardiac allografts. *Transplantation.* 2011;91:21-6.
 - 23) Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. *Am J Cardiol.* 2011;108:1801-7.
 - 24) Saito T, Watanabe M, Kojima T, Matsumura T, Fujita H, Kiyosue A, Takahashi M, Takeda N, Maemura K, Yamashita H, Hirata Y, Komatsu S, Ohtomo K, Nagai R. Successful blood sampling through azygos continuation with interrupted inferior vena cava. *Int Heart J.* 2011;52:327-30.
 - 25) Shiga T, Kinugawa T, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Endo M, Kato N, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Age and preoperative total bilirubin level can stratify prognosis after TOYOBO left ventricular assist device implantation. *Circ J.* 2011; 75: 121-8.
 - 26) Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. Effects of specific chemical suppressors of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiovascular diseases. *Expert Opin Inv Drug.* 2011;20:255-64.
 - 27) Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Morishita R, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Autoimmune giant cell myocarditis- clinical characteristics, experimental models and future treatments-. *Expert Opin Ther Targets.* 2011;15:1163-72.
 - 28) Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Isobe M, Hirata Y, Nagai R. Novel I κ B kinase inhibitors for treatment of nuclear factor- κ B-related diseases. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20:395-405.
 - 29) Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Roles of prostaglandin E2 in cardiovascular diseases: focus on the potential use of a novel selective EP4 receptor agonist. *Int Heart J.* 2011;52: 266-9.
 - 30) Suzuki T, Yamazaki T, Ogawa S, Nagai R, Yamashita T, and the J-RHYTHM II investigators. Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: Results from the Japanese rhythm management trial II (J-RHYTHM II) for atrial fibrillation study. *Heart Rhythm.* 2011; 8:1831-6.
 - 31) Takahashi M, Shimizu T, Inajima T, Hosoya Y, Takeda N, Ishizaka N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R. A case of localized IgG4-related thoracic periarteritis and recurrent nerve palsy. *Am J Med Sci.* 2011;341:166-9.
 - 32) Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2011;57: 249-56.
 - 33) Tamaki Z, Asano Y, Hatano M, Yao A, Kawashima T, Tomita M, Kinugawa K, Nagai

- R, Sato S. Efficacy of low-dose imatinib mesylate for cutaneous involvement in systemic sclerosis: a preliminary report of three cases. *Mod Rheumatol*. 2011;22:94-9.
- 34) Tanaka T, Ikeda K, Yamamoto Y, Iida H, Kikuchi H, Morita T, Yamasoba T, Nagai R, Nakajima T. Effects of serum amyloid A and lysophosphatidylcholine on intracellular calcium concentration in human coronary smooth muscle cells. *Int Heart J*. 2011;52:185-93.
- 35) Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagai R, Sata M. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011;215:366-73.
- 36) Tsushima K, Osawa T, Yanai H, Nakajima A, Takaoka A, Manabe I, Ohba Y, Imai Y, Taniguchi T, Nagai R. IRF3 regulates cardiac fibrosis but not hypertrophy in mice during angiotensin II-induced hypertension. *FASEB J*. 2011;25:1531-43.
- 37) Watanabe R, Nakajima T, Ogawa M, Suzuki J, Muto S, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Effects of pharmacological suppression of plasminogen activator inhibitor-1 in myocardial remodeling after ischemia reperfusion injury. *Int Heart J*. 2011;52:388-92.
- 38) Watanabe R, Nakajima T, Ogawa M, Suzuki J, Muto S, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M, Ikutomi M, Matsumura T, Iwata H, Nishimura G, Ishizaka N, Hirata Y, Ono M, Nagai R. Giant tumorous lesions surrounding the right coronary artery associated with immunoglobulin-G4-related systemic disease. *Cardiology*. 2011;120:22-6.
- 39) Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, Shiba T, Kitazato H, Iwamoto Y, Akanuma Y, Kadowaki T, for the J-PREDICT study investigators. Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int*. 2011;2:134-40.

呼吸器内科学

教授

長瀬隆英

講師

大石展也、幸山 正

助教

出崎真志、河崎 伸、高見和孝、田中 剛、城 大祐、奥平玲子、後藤 悌

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 7 名を含め約 55 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。

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入院棟 A13 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、自然気胸、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、1990 年代後半から、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、5 年前から開始された院内の各領域の Cancer Board におけるモデル的カンファレンスとして評価されている。現在でも、各領域の Cancer Board の中で、この呼吸器 Cancer Board が最も数多く開催されている。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。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。

＊2011年度の年間入院症例数：

1. 原発性肺癌	372
2. 呼吸器感染症	76
3. 間質性肺炎	71
4. 慢性閉塞性肺疾患	33
5. 自然気胸	26
6. 気管支喘息	18

＊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、放射線診断部、放射線治療部の先生方も参加されるカンファレンスを呼吸器 Cancer Board として毎週火曜日夕方に開催しており、悪性腫瘍だけでなくその他の呼吸疾患についても、診断法や治療方針について集学的に話し合い、一人一人の患者さん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

卒前教育では、第4学年の系統講義で、呼吸器内科学の基本的事項・疾患についての概念・病態生理・診断・治療法などの修得を目標として、8単位の講義を行っている。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、身体診察、血液ガス分析、呼吸機能検査、そして胸部レントゲン写真読影などについて、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学年と第6学年に行う臨床統合講義では、代表的呼吸器疾患として原発性肺癌と気胸をとり上げ、呼吸器外科と協力して、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。また、必修セミナーとして、胸部レントゲン写真読影を取り入れており、学生から好評を博している。

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、呼吸器内科指導医・研修医と共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。いくつかの主要なテーマについてのセミナーの他に、症例提示や自己学習型の問題解決を重視している。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、市中の第一線の基幹病院での実習も組み入れており、各病院の呼吸器内科専門医の先生方から御指導頂いている。

卒後教育では、呼吸器内科医（若手担当医・助教）が研修医と共にチームを組み、様々な呼吸器疾患症例について共に診療しながら、呼吸器疾患の診断・治療に必要な知識・技能が習得できるよう研修医を指導している、また、肺癌の薬物療法、胸部画像診断、肺炎、COPD などに関するセミナーも定期的に行っている。

研 究

肺癌、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、間質性肺炎、呼吸器感染症などの疾患を主な対象として、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、気道上皮細胞・線維芽細胞・平滑筋細胞などを用いた細胞レベルでの研究、遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルでの

研究など、多方面に及んでおり、方法論も疫学的、臨床病理学的手法から分子細胞生物学的方法までを駆使して、精力的に行われている。その成果は、日本呼吸器学会・日本癌学会・ATS・AACRなどの内外の関連学会において発表され、また国際誌に掲載されている。主な研究テーマは、以下の通りである。

呼吸器疾患の疾患感受性遺伝子の検索

遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルの解析

肺癌における DNA のメチル化および miRNA の解析とその臨床応用

肺癌における新規発癌性融合キナーゼの検索

気管支喘息・COPD における気道上皮細胞・線維芽細胞の創傷治癒・リモデリングにおける機能変化、特に上皮間葉転換、の解明

喫煙モデルマウスを用いた喫煙による肺癌その他の呼吸疾患発症機構の解明

肺癌を中心とした癌化学療法における効果予測因子の探索

なお、教室の長瀬は

GOLD National Leader

APSR, Chair of Central Congress Committee

Program Officer, Research Center for Science

Systems, JSPS (JSPS研究システムセンター専門研究員)

としても国内外において活躍している。

出版物等

1. Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, Tsuchiya T, Ito H, Tokunaga K, Ohashi J, Homma S, Kobashi Y, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, Keicho N. Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Hum Genet* 2011; 129: 117-128.
2. Horie M, Saito A, Mikami Y, Ohshima M, Morishita Y, Nakajima J, Kohyama T, Nagase T. Characterization of human lung cancer-associated fibroblasts in three-dimensional in vitro co-culture model. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 423: 158-63.
3. Kage H, Sugimoto K, Sano A, Kitagawa H, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Suppression of Tgfb1 in lung alveolar epithelium-derived cells using adeno-associated virus type 2/5 vectors to carry short hairpin RNA. *Exp Lung Res* 2011; 37: 175-85.
4. Kamitani S, Yamauchi Y, Kawasaki S, Takami K, Takizawa H, Nagase T, Kohyama T. Simultaneous stimulation with TGF- β 1 and TNF- α induces epithelial mesenchymal transition in bronchial epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 119-28.
5. Kawakami M, Narumoto O, Matsuo Y, Horiguchi K, Horiguchi S, Yamashita N, Sakaguchi M, Lipp M, Nagase T, Yamashita N. The role of CCR7 in allergic airway inflammation induced by house dust mite exposure. *Cell Immunol* 2012; 275: 24-32.
6. Kitagawa H., Watanabe K., Kage H., Inoh S., Goto A., Fukayama M., Nagase T., Ohishi N. and Takai D. Pulmonary venous invasion, determined by chest computed tomographic scan, as a potential early indicator of zygomycosis infection: a case series. *J Thorac Imaging*, 2011; Sep 9, Epub ahead of print.
7. Kitano K, Watanabe K, Emoto N, Kage H, Hamano E, Nagase T, Sano A, Murakawa T, Nakajima J, Goto A, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. CpG island methylation of microRNAs is associated with tumor size and the recurrence of non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 2126-31.
8. Narumoto O, Matsuo Y, Sakaguchi M, Shoji S, Yamashita N, Schubert D, Abe K, Horiguchi K, Nagase T, Yamashita N. Suppressive effects of a pyrazole derivative of curcumin on

- airway inflammation and remodeling. *Exp Mol Pathol* 2012; 93: 18-25.
9. Risse PA, Jo T, Suarez F, Hirota N, Tolloczko B, Ferraro P, Grutter P, Martin JG. Interleukin-13 inhibits proliferation and enhances contractility of human airway smooth muscle cells without change in contractile phenotype. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300: L958-66.
 10. Sunohara M, Kawakami M, Kage H, Watanabe K, Emoto N, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Polymerase reaction without primers throughout for the reconstruction of full-length cDNA from products of rapid amplification of cDNA ends (RACE). *Biotechnol Lett* 2011; 33: 1301-7.
 11. Tanaka G, Aminuddin F, Akhabir L, He JQ, Shumansky K, Connett JE, Anthonisen NR, Abboud RT, Pare PD, Sandford AJ. Effect of heme oxygenase-1 polymorphisms on lung function and gene expression. *BMC Med Genet* 2011; 12: 117.
 12. Tanioka M, Nokihara H, Yamamoto N, Yamada Y, Yamada K, Goto Y, Fujimoto T, Sekiguchi R, Uenaka K, Callies S, Tamura T. Phase I study of LY2181308, an antisense oligonucleotide against survivin, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 505-11.
 13. Venkatesan N, Siddiqui S, Jo T, Martin JG, Ludwig MS. Allergen-induced airway remodeling in brown norway rats: structural and metabolic changes in glycosaminoglycans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46: 96-105.
 14. Watanabe K, Emoto N, Hamano E, Sunohara M, Kawakami M, Kage H, Kitano K, Nakajima J, Goto A, Fukayama M, Nagase T, Yatomi Y, Ohishi N, and Takai D. Genome structure-based screening identified epigenetically silenced microRNA associated with invasiveness in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 2012; 130: 2580-90.
 15. Yamauchi Y, Kohyama T, Jo T, Nagase T. Dynamic change in respiratory resistance during inspiratory and expiratory phases of tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 259-6.

消化器内科学

教授

小池 和彦

講師

吉田 晴彦、椎名 秀一郎、多田 稔

助教

金森 博（特任講師）、富谷 智明（特任講師）、山地 裕（特任講師）、
新谷良澄（特任講師）、伊佐山 浩通、立石 敬介、伊地知 秀明、
五藤 忠、平田 喜裕、大塚 基之、笹平 直樹、建石 良介、
平野 賢二、山道 信毅、山本 夏代、浅岡 良成、近藤 祐嗣、
花尻 和幸、小田島 慎也、佐々木 隆、山田 篤生

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

沿革と組織の概要

平成 10（1998）年度に消化器内科として発足し、現在肝胆膵及び消化管領域の診療、教育及び研究を行っている。平成 24 年 3 月現在の構成員は教授 1、講師 3、助教 21、特任臨床医 15、大学院生 54、研究生および留学生など 5 名であり、その他に、多数の国内外出張者がいる。消化器内科病床は、A 棟 11 階北・南をコアとして、B 棟 4、5、6 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平均約 98 名、年間では延べ約 3,000 名である。平均在院日数は 12.3 日であり、一週間に約 110 名の入退院患者がある。外来患者数は月約 5,500 名、うち 140 名は新患である。月、水曜日午前に教授回診、各専門グループによる症例検討会も毎週月曜に行われている。

疾患別入院患者数では肝細胞癌が最も多く、

2011 年度は延べ約 1,000 名の入院があった。肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法を中心とした、経皮的局所療法はおよそ年間 900 症例を数え、世界最多の経験を有する。最近では転移性肝癌に対するラジオ波焼灼療法施行例数の増加も目立ち、2011 年度は延べ 50 名の入院症例があった。その他にも積極的に肝疾患診療・治療に新機軸の導入を図っている。たとえば従来慢性肝疾患の進行度は肝生検に依っていたが、Fibroscan という超音波を利用して肝臓の硬さを測る機械を導入したことにより、非侵襲的な評価を可能とした。日々の外来診療においても肝炎患者に対するインターフェロン治療をはじめとして多くの患者診療に携わっている。

胆膵領域の診療においても ERCP は年間 1000 例を超え、内視鏡的乳頭バルーン拡張術 EPBD を用いた総胆管結石除去は 1,000 症例を超える実績で世界最多である。閉塞性黄疸に対するドレナージ術は年間約 700 例、また悪性胆道閉塞に対する金属ステント挿入の経験も年間約 60 例以上と豊

富で、Covered Metallic Stent の通算留置症例数は 800 例近く、やはり世界最多である。他にも慢性膵炎に対する膵管ステント・膵石除去治療も行っている。一方では超音波内視鏡 EUS 下での診断・治療にも力を入れ、EUS-FNA による病理診断のみならず EUS 下での膿瘍ドレナージ、神経ブロックなど広く胆膵疾患に対し応用している。また上記の減黄処置を併用した手術不能癌症例の化学療法にも力を注いでおり、多施設共同のプロジェクトにも積極的に参加しながら新たな治療レジメンの有効性を国内外に発表している。

消化管領域でも、悪性腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection, ESD）は年間約 200 例を数え、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 80 例）など上下部を合わせた緊急内視鏡処置は年間 400 例を超える。また特筆すべき進歩として、最近まで不可能であった全小腸の内視がダブルバルーン内視鏡及びカプセル内視鏡により可能となり、今年度当科では年間 300 例の経験を蓄積した。またこれら内視鏡治療のみならず、一方では分子標的治療薬を取り入れた化学療法による難治癌の治療にも力を入れている。

外来での検査数は、腹部超音波は年間 15,000 件、上部消化管内視鏡は年間 8,200 件、大腸内視鏡検査は年間約 4,200 件行われている。これに伴い年間約 240 例の胃腫瘍と 250 例の大腸腫瘍を経験している。その約 40%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、M4 の臨床統合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 2 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学として多数の大学院生（現在 54 名在籍）を受け入れている。

研 究

消化器内科領域の研究テーマは基礎、臨床ともに多岐に渡っている。現在当科で行われている研究の一部を紹介すると、各種消化器癌の発癌に関する分子医学的検討、ウイルス肝炎における代謝性肝病態の解明、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、*Helicobacter pylori* 感染の病原性発現機構の解析などが挙げられる。miRNA 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。臨床観察に根ざした基礎研究が求められている。

臨床面では、極めて活発な臨床活動のデータを多数集積かつ分析し、エビデンス作りを行なっている。さらに、代謝性因子の肝発癌への影響、大腸癌肝転移に対するラジオ波治療の有用性の検証、

また薬剤治験として、進行肝臓に対する種々の血管増殖阻害剤の効果、インターフェロン/リバビリン併用療法時の貧血対策としてのエリスロポエチンの有用性、膵臓に対するジェムシタビン/TS-1併用化学療法、膵臓/胆道癌に対する TS-1 化学療法、ジェムシタビン/シスプラチン併用化学療法、ERCP 後膵炎予防の為に新規薬剤についての検証、胃食道逆流症治療におけるモサプリド追加の有用性、カプセル内視鏡を用いた NSAID 性小腸潰瘍の探索と新規治療薬の検証など、臨床試験のプロトコル作成から実施まで一連の流れを作って実施して、治療効果の検証を行っている。

おわりに

東京大学医学部消化器内科では、「病気だけでなく患者さん全体を診て、熟練した技術と正確な知識で、より良い医療を実践する」の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。

業績（英語論文）

- 1) Goto T, Yoshida H, Tateishi R, Enooku K, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Shiina S, Koike K, Omata M. Influence of serum HBV DNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency ablation. *Hepatol Int* 2011;5(3):767-773.
- 2) Yamamichi N, Shimamoto T, Minatsuki C, Yoshida Y, Fujishiro M, Kodashima S, Kato J, Goto O, Ono S, Niimi K, Takahashi Y, Konno-Shimizu M, Ichinose M, Koike K. Postprandial fullness correlates with rapid inflow of gastric content into duodenum but not with chronic gastritis. *BMC Gastroenterol* 2011 Dec 21;11(1):140.
- 3) Kogure H, Tsujino T, Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Nakai Y, Hirano K, Sasahira N, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M, Harada S, Ota Y, Koike K. Fever-based antibiotic therapy for acute cholangitis following successful endoscopic biliary drainage. *J Gastroenterol* 2011;46(12):1411-1417.
- 4) Tsujino T, Ito Y, Yoshida H, Ikushima S, Takemura T, Nakata R, Koike K. Duodenal mass in a patient with weight loss and liver dysfunction. *Gut* 2011;60(12):1659-1660.
- 5) Hirano K, Tada M, Mizuno S, Isayama H, Takahara N, Nagano R, Hamada T, Miyabayashi K, Ito Y, Mohri D, Kawakubo K, Sasaki T, Kogure H, Yamamoto N, Sasahira N, Yamashiki N, Sugawara Y, Kokudo N, Toda N, Koike K. Lower incidence of biliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and high serum levels of immunoglobulin E. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(1):79-83.
- 6) Ishizaka N, Sakamoto A, Fujishiro M, Nagai R, Koike K. Gastrointestinal malignancies and cardiovascular diseases-Non-negligible comorbidity in an era of multi-antithrombotic drug use. *J Cardiol* 2011;58:199-207.
- 7) Taguwa S, Kambara H, Fujita N, Noda T, Yoshimori T, Koike K, Moriishi K, Matsuura Y. Dysfunction of autophagy participates in vacuole formation and cell death in cells replicating hepatitis C virus. *J Virol* 2011;85:13185-13194.
- 8) Kudo Y, Tanaka Y, Tateishi K, Yamamoto K, Yamamoto S, Mohri D, Isomura Y, Seto M, Nakagawa H, Asaoka Y, Tada M, Ohta M, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Ikenoue T, Maeda S, Shiina S, Yoshida H, Nakajima O, Kanai F, Omata M, Koike K. Altered composition of fatty acids exacerbates hepatotumorigenesis during activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Hepatol* 2011;55(6):1400-1408.
- 9) Ishizaka N, Hongo M, Sakamoto A, Saito K, Furuta K, Koike K. Liver lipid content is reduced in rat given 7-day administration of angiotensin II. *J Renin Angiotensin*

- Aldosterone Syst 2011;12(4):462-468.
- 10) Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol* 2011;21(12):2584-2596.
- 11) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Yoshida H, Aoki T, Hasegawa K, Akahane M, Ohtomo K, Fukayama M, Koike K, Kokudo N. Diagnostic accuracy of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in screening for hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Hepatol Res* 2011;41(12):1199-1207.
- 12) Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. *Oncology* 2011;81 Suppl 1:11-7. Epub 2011 Dec 22.
- 13) Yashima Y, Isayama H, Tsujino T, Nagano R, Yamamoto K, Mizuno S, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Hirano K, Sasahira N, Tada M, Kawabe T, Koike K, Omata M. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011;46(10):1213-1218.
- 14) Ikeda H, Tateishi R, Enoku K, Yoshida H, Nakagawa H, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Kume Y, Tomiya T, Inoue Y, Nishikawa T, Ohtomo N, Tanoue Y, Ono T, Koike K, Yatomi Y. Prediction of hepatocellular carcinoma development by plasma ADAMTS13 in chronic hepatitis B and C. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(10):2204-2211.
- 15) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Mizuno S, Yamamoto K, Yagioka H, Yashima Y, Kawakubo K, Kogure H, Togawa O, Matsubara S, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tada M, Omata M, Koike K. Feasibility study of gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy for patients with refractory biliary tract cancer. *Invest New Drugs* 2011;29(6):1488-93.
- 16) Nakata W, Hayakawa Y, Nakagawa H, Sakamoto K, Kinoshita H, Takahashi R, Hirata Y, Maeda S, Koike K. Anti-tumor activity of the proteasome inhibitor bortezomib in gastric cancer. *Int J Oncol* 2011;39(6):1529-1536.
- 17) Ijichi H, Chytil A, Gorska AE, Aakre ME, Bieri B, Tada M, Mohri D, Miyabayashi K, Asaoka Y, Maeda S, Ikenoue T, Tateishi K, Wright CV, Koike K, Omata M, Moses HL. Inhibiting Cxcr2 disrupts tumor-stromal interactions and improves survival in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2011;121(10):4106-4117.
- 18) Nakai Y, Isayama H, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Kogure H, Sasaki T, Kawakubo K, Yagioka H, Yashima Y, Mizuno S, Yamamoto K, Arizumi T, Togawa O, Matsubara S, Yamamoto N, Tada M, Omata M, Koike K. Impact of Introduction of Wire-guided Cannulation in Therapeutic Biliary ERCP. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(10):1552-1558.
- 19) Sakitani K, Hirata Y, Watabe H, Yamada A, Sugimoto T, Yamaji Y, Yoshida H, Maeda S, Omata M, Koike K. Gastric cancer risk according to the distribution of intestinal metaplasia and neutrophil infiltration. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(10):1570-1575.
- 20) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M; PERFECT Study Group. Cancer preventive effect of pegylated interferon α -2b plus ribavirin in a real-life clinical setting in Japan: PERFECT interim analysis. *Hepatol Res* 2011;41(10):955-964.
- 21) Otsuka M, Takata A, Yoshikawa T, Kojima K, Kishikawa T, Shibata C, Takekawa M,

- Yoshida H, Omata M, Koike K. Receptor for Activated Protein Kinase C: Requirement for Efficient MicroRNA Function and Reduced Expression in Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One*. 2011;6(9):e24359. Epub 2011 Sep 15. PubMed PMID: 21935400.
- 22) Hamada T, Tsujino T, Sasahira N, Kogure H, Isayama H, Hirano K, Yamamoto N, Tada M, Koike K. Percutaneous transhepatic cholangioscopy with an ultraslim video upper endoscope with CO(2) insufflation: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2011;74(3):696-699.
- 23) Ono S, Fujishiro M, Kanzaki H, Uedo N, Yokoi C, Akiyama J, Sugawara M, Oda I, Suzuki S, Fujita Y, Tsubata S, Hirano M, Fukuzawa M, Kataoka M, Kamoshida T, Hirai S, Sumiyoshi T, Kondo H, Yamamoto Y, Okada K, Morita Y, Fujiwara S, Morishita S, Matsumoto M, Koike K. Conflicting clinical environment about the management of antithrombotic agents during the periendoscopic period in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(9):1434-1440.
- 24) Kawakubo K, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Sasahira N, Kogure H, Sasaki T, Matsubara S, Yamamoto N, Hirano K, Tsujino T, Toda N, Tada M, Omata M, Koike K. Efficacy and safety of covered self-expandable metal stents for management of distal malignant biliary obstruction due to lymph node metastases. *Surg Endosc* 2011;25(9):3094-3100.
- 25) Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: Clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117(19):4475-4483.
- 26) Hamada T, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Kogure H, Kawakubo K, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Yamamoto N, Arizumi T, Ito Y, Matsubara S, Sasaki T, Yagioka H, Yashima Y, Mohri D, Miyabayashi K, Mizuno S, Nagano R, Takahara N, Toda N, Tada M, Omata M, Koike K. Duodenal invasion is a risk factor for the early dysfunction of biliary metal stents in unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2011;74(3):696-699.
- 27) Miyamoto H, Miura T, Isayama H, Masuzaki R, Koike K, Ohe T. Stiffness of the first annular pulley in normal and trigger fingers. *J Hand Surg Am* 2011;36:1486-1491.
- 28) Hamada T, Nakai Y, Matsubara S, Isayama H, Narita A, Watanabe K, Koike Y, Matsukawa S, Kawase T, Koike K. Anchor-wire technique for multiple plastic biliary stents to prevent stent dislocation. *World J Gastroenterol*. 2011;17 (28):3366-3368. PubMed PMID: 21876627.
- 29) Takata A, Otsuka M, Kojima K, Yoshikawa T, Kishikawa T, Yoshida H, Koike K. MicroRNA-22 and microRNA-140 suppress NF- κ B activity by regulating the expression of NF- κ B coactivators. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;411(4):826-831.
- 30) Kurano M, Iso-O N, Hara M, Ishizaka N, Moriya K, Koike K, Tsukamoto K. LXR agonist increases apoE secretion from HepG2 spheroid, together with an increased production of VLDL and apoE-rich large HDL. *Lipids Health Dis* 2011;10(1):134.
- 31) Kawakubo K, Tada M, Isayama H, Sasahira N, Nakai Y, Yamamoto K, Kogure H, Sasaki T, Hirano K, Ijichi H, Tateishi K, Yoshida H, Koike K. Incidence of extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011;60(9):1249-1253.
- 32) Gono W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, Yoshikawa T, Tada M, Uno K, Ohtsu H, Koike K, Ohtomo K. Pancreas divisum as a predisposing factor for chronic and recurrent idiopathic pancreatitis: initial in vivo survey. *Gut* 2011;60(8):1103-1108.
- 33) Goto O, Mitsui T, Fujishiro M, Wada I,

- Shimizu N, Seto Y, Koike K. New method of endoscopic full-thickness resection: a pilot study of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery in an ex vivo porcine model. *Gastric Cancer* 2011;14(2):183-187.
- 34) Wakita T, Suzuki T, Evans MJ, Shimotohno K, Chayama K, Matsuura Y, Hijikata M, Moriishi K, Seya T, Enomoto N, Koike K, Kato N, Kanto T, Hotta H. Will There Be an HCV Meeting in 2020? Summary of the 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. *Gastroenterology* 2011 Jul;141(1):e1-5.
- 35) Isayama H, Nakai Y, Kawakubo K, Kogure H, Togawa O, Hamada T, Ito Y, Sasaki T, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tada M, Koike K. Covered metallic stenting for malignant distal biliary obstruction: clinical results according to stent type. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18(5):673-677.
- 36) Kojima K, Takata A, Vadnais C, Otsuka M, Yoshikawa T, Akanuma M, Kondo Y, Kang YJ, Kishikawa T, Kato N, Xie Z, Zhang WJ, Yoshida H, Omata M, Nepveu A, Koike K. MicroRNA122 is a key regulator of α -fetoprotein expression and biologically aggressive behavior of hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2011 Jun 7;2:338. doi: 10.1038/ncomms1345. PubMed PMID: 21654638.
- 37) Isayama H, Nakai Y, Yamamoto K, Sasaki T, Mizuno S, Yagioka H, Yashima Y, Kawakubo K, Kogure H, Arizumi T, Togawa O, Ito Y, Matsubara S, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tada M, Omata M, Koike K. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for patients with refractory pancreatic cancer. *Oncology* 2011;80(1-2):97-101.
- 38) Hirano K, Tada M, Isayama H, Sasahira N, Koike K. Significance of measuring igg and igg4 during follow-up of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2011;40(5):788-791.
- 39) Isayama H, Nakai Y, Tsujino T, Togawa O, Kogure H, Koike K. Covered biliary metal stent: which are worse-the concepts, current models, or insertion methods? *Gastrointest Endosc* 2011;73(6):1329-1330.
- 40) Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tachikawa N, Morisawa Y, Okugawa S, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S, Yatomi Y, Makuuchi M, Kokudo N, Koike K. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: Experience in a Single Center. *Transplantation* 2011;91(11):1261-1264.
- 41) Koshiyama A, Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Yazawa I, Imai K. Liquid chromatographic separation of proteins derivatized with a fluorogenic reagent at cysteinyl residues on a non-porous column for differential proteomics analysis. *J Chromatogr A* 2011;1218(22):3447-3452.
- 42) Nakai Y, Ikeda H, Nakamura K, Kume Y, Fujishiro M, Sasahira N, Hirano K, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Komatsu Y, Omata M, Aoki J, Koike K, Yatomi Y. Specific increase in serum autotaxin activity in patients with pancreatic cancer. *Clin Biochem* 2011;44(8-9):576-581.
- 43) Kumar V, Kato N, Urabe Y, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otuska M, Tateishi R, Omata M, Nakagawa H, Koike K, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2011;43(5):455-458.
- 44) Tada M, Nakai Y, Sasaki T, Hamada T, Nagano R, Mohri D, Miyabayashi K, Yamamoto K, Kogure H, Kawakubo K, Ito Y, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Ijichi H, Tateishi K, Isayama H, Omata M, Koike K.

- Recent progress and limitations of chemotherapy for pancreatic and biliary tract cancers. *World J Clin Oncol* 2011;2(3):158-163.
- 45) Nakagawa H, Ikeda H, Nakamura K, Ohkawa R, Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Watanabe N, Tejima K, Kume Y, Iwai T, Suzuki A, Tomiya T, Inoue Y, Nishikawa T, Ohtomo N, Tanoue Y, Omata M, Igarashi K, Aoki J, Koike K, Yatomi Y. Autotaxin as a novel serum marker of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2011;412(13-14):1201-1206.
 - 46) Kershenobich K, Razavi HA, Cooper CL, Alberti A, Dusheiko GM, Pol S, Zuckerman E, Koike K, Han K-H, Wallace CM, Zeuzem S, Negro F. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int* 31(S2):4-17, 2011.
 - 47) Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, AlOmair A, Amarapurkar D, Chen C-H, Dou X, El Khayat H, elShazly M, Esmat G, Guan R, Han K-H, Koike K, Largen A, McCaughan G, Mogawer S, Monis A, Nawaz A, Piratvisuth T, Sanai FM, Sharara AI, Sibbel S, Sood A, Suh DJ, Wallace C, Young K, Negro F. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int* 31(S2):61-80, 2011.
 - 48) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T; The Japan NASH Study Group, The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(5):428-433.
 - 49) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Kogure H, Ito Y, Yamamoto K, Mizuno S, Yagioka H, Yashima Y, Kawakubo K, Arizumi T, Matsubara S, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Toda N, Tada M, Omata M, Koike K. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(4): 847-853.
 - 50) Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sugioka Y, Kondo Y, Goto T, Ikeda H, Omata M, Koike K. Utility of contrast enhanced ultrasonography with sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 (4):759-764.
 - 51) Kawakubo K, Isayama H, Sasahira N, Nakai Y, Kogure H, Sasaki T, Hirano K, Tada M, Koike K. Endoscopic transpapillary gallbladder drainage with replacement of a covered self-expandable metal stent. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3:46-48.
 - 52) Miyoshi H, Moriya K, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Fujinaga H, Goto K, Todoroki T, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y, Yotsuyanagi H, Koike K. Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: polyunsaturated fatty acids counteract lipid alterations induced by the core protein. *J Hepatol* 2011;54:432-438.
 - 53) Hayakawa Y, Hirata Y, Nakagawa H, Sakamoto K, Hikiba Y, Kinoshita H, Nakata W, Takahashi R, Tateishi K, Tada M, Akanuma M, Yoshida H, Takeda K, Ichijo H, Omata M, Maeda S, Koike K. Apoptosis signal-regulating kinase 1 and cyclin D1 compose a positive feedback loop contributing to tumor growth in gastric cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:780-785.
 - 54) Kondo Y, Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Goto E, Nakagawa H, Masuzaki R, Asaoka Y, Fujie H, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Intrahepatic bile duct dilatation after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: impact on patient's prognosis. *Liver Int* 2011;31:197-205.

-
- 55) Kogure H, Isayama H, Nakai Y, Tsujino T, Ito Y, Yamamoto K, Mizuno S, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Hirano K, Sasahira N, Tada M, Omata M, Koike K. Newly designed large cell Niti-S stent for malignant hilar biliary obstruction: a pilot study. *Surg Endosc* 2011;25:463-467.
- 56) Isayama H, Kogure H, Koike K. Endoscopic transgastric pure NOTES cholecystectomy with naso-gallbladder drainage tube placement and injection of a hyaluronic acid mixture (with Video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:106-111.
- 57) Nakai Y, Isayama H, Togawa O, Kogure H, Tsujino T, Yagioka H, Yashima Y, Sasaki T, Ito Y, Matsubara S, Hirano K, Sasahira N, Toda N, Tada M, Kawabe T, Omata M, Koike K. New method of covered wallstents for distal malignant biliary obstruction to reduce early stent-related complications based on characteristics. *Dig Endosc* 2011;23:49-55.

腎臓学・内分泌病態学

教授

藤田敏郎

准教授

野入英世

講師

福本誠二、関常司、藤乗嗣泰、花房規男

特任講師

飯利太郎、高野幸路、南学正臣

助教

高橋克敏、大庭成喜、榎田紀子、平橋淳一、山田秀臣、和田健彦、
田口学、大瀬貴元

ホームページ <http://www.todai-jinnai.com>

組織の概要

腎臓・内分泌内科学教室の構成員は教授 1、准教授 1、講師 4、特任講師 3、助教 8、医員 2、大学院生など約 35 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。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、入院棟 B を中心に、常時 25～30 名程度の入院患者の診療を行っている。入院患者の内訳は、糸球体腎炎、ネフローゼ、高血圧（内分泌性も含む）、保存期腎不全、糖尿病

性腎症、透析導入患者、急性腎不全、間脳下垂体疾患、副腎疾患、甲状腺疾患、副甲状腺疾患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、コンサルトチームを組んで積極的に診療にかかわっている。

診療体制としては、研修医、病棟指導医（担当医）、専門指導医（主治医）、管理医がチームを組み、それぞれの研修医に対して責任を持つ指導医が決まっており、遺漏の無いよう留意されている。診療方針は、腎臓カンファ、内分泌カンファを経て、最終的に回診前のプレゼンテーションでチェックされる。診療手技としては、腎生検、各種内分泌負荷試験、超音波診断、血液透析の準備施行などがある。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、放射線科と共同してバセドウ病に対する放射性ヨード治療を行っている。また、間脳下垂体疾患、副腎疾患、甲状腺クリーゼ、甲状腺腫瘍、副甲状腺腫瘍等に対しては、脳神経外科・泌尿器科・乳腺内分泌外科等と緊密な関係を取りつつ診療に当たっている。

教 育

卒前教育として、診断学、内科系統講義、内科臨床講義と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。また、糖尿病代謝内科・循環器内科・老年病科との合同で臨床研究者育成プログラムのMetabolism Research Courseを推進している。

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

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

研 究

大きく腎臓と内分泌に分かれるが、高血圧などではオーバーラップする面もある。

（腎臓）

1. 慢性腎臓病の進行機序の解明と治療法の開発（低酸素、酸化ストレス、小胞体ストレス、カルボニルストレス、エピジェネティックスなどの観点から）
2. 進行性腎障害におけるエピジェネティック異常に関する研究
3. 抗好中球細胞質抗体関連血管炎の新規治療法の開発
4. 食塩感受性高血圧のエピジェネティック制御機構の解明
5. 食塩感受性高血圧におけるミネラルコルチコイド受容体とRac1 GTPaseの機能の解析
6. 尿蛋白の機序とpodocyte NADPH oxidase抑制による治療（免疫電顕法）
7. 腎組織所見と治療法による長期予後の検討
8. 体液量調節および高血圧発症における腎近位尿細管輸送の意義
9. Na-HCO₃共輸送体NBCe1の生理的病態的意義

（内分泌）

1. ミネラル・骨代謝異常症の病因の検討
2. Gタンパク質共役受容体を介する情報伝達と疾患の分子メカニズムの解析
3. Gタンパク質共役受容体を標的とする新しい薬剤・制御法のデザイン
4. 下垂体ホルモン分泌制御機構に関する研究。

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

血液浄化療法部

はじめに

本部門は本院中央診療施設の一つとして平成12年に設置、稼働するようになったもので、東京大学医学部附属病院としては比較的新しい部門の一つである。従来、腎不全は各科でそれぞれ対応してきたが、このような対応は設備・人的資源の面から非効率的であるため、関係各科の連携を企図して設立された。平成18年12月より中央診療棟2での診療を新たに開始し、現在の血液浄化療法室では圧コントロール可能な個室1床を含む12床を稼働している。当院の特殊性にフルに対応したシステムを開発し、血液透析のみならず、血漿交換療法、免疫吸着療法等の浄化療法を網羅的に実施する過程で、器械情報・生体情報・会計情報を電子情報として確保し、当院の院内システム HIS へと情報のリンクを可能とした。同時に当部門が業務担当している ICU 透析、持続透析、血漿交換等の器械情報・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濾過療法、血漿交換、DFPP、LCAP、GCAPなどの特殊治療における病態の把握と処方決め方を実践的に教え、

これらをアフェレシス療法ポケットマニュアル（第二版）・CRRT ポケットマニュアルの2部構成にマニュアル化した。また、救急部・集中治療部との合同で臨床研究者育成プログラムに Critical care nephrology コースを推進している。

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)、ADQI(Acute Dialysis Quality Initiative)に参加している。

③ 研 究

当院の特殊性を生かして、肝移植後に血漿交換療法を行った症例における予後を決める因子の解明を移植外科の協力の下に行った。また、パルスフォトメトリー法を用いた無侵襲ヘモグロビンメーターの開発を行い、開発を進めている。更に、ネフローゼ症候群感受性遺伝子に関与する Genome wide association study 及びその機能解析、関連解析が進行している。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、疫学研究、更には尿バイオマーカーによる国際協力を広く行っている。

出版物等

- (1) Shibata S, Mu S, Kawarazaki H, Muraoka K, Ishizawa K, Yoshida S, Kawarazaki W, Takeuchi M, Ayuzawa N, Miyoshi J, Takai Y, Ishikawa A, Shimosawa T, Ando K, Nagase M, Fujita T. Rac1 GTPase in rodent kidneys is essential for salt-sensitive hypertension via a mineralocorticoid receptor-dependent pathway. *J Clin Invest*. 2011; 121(8):3233-43.
- (2) Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F, Marumo T, Yatomi Y, Geller DS, Tanaka H, Fujita T. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nat Med*. 2011;17(5): 573-80.
- (3) Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Onozato ML, Uozaki H, Fukayama M, Fujita T. Detection of myeloperoxidase in membranous nephropathy-like deposits in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Human Pathology* 2011; 42: 649-58.
- (4) Kinugasa S, Tojo A, Sakai T, Tsumura H, Takahashi M, Hirata Y, Fujita T. Selective albuminuria via podocyte albumin transport in puromycin nephrotic rats is attenuated by an inhibitor of NADPH oxidase. *Kidney Int* 2011; 80: 1328-38.
- (5) Lo Y, BS, Yang S, Seki G, Yamada H, Horita S, Yamazaki O, Fujita T, MD, Usui T, Tsai J, Yu I, PhD, Lin S, Lin S: Severe Metabolic Acidosis Causes Early Lethality in NBC1 W516X Knock-in Mice as a Model of Human Isolated Proximal Renal Tubular Acidosis. *Kidney Int* 2011;79:730-41
- (6) Yamada H, Horita S, Suzuki M, Fujita F, Seki G: Functional role of a putative carbonic anhydrase II-binding domain in the electrogenic $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ cotransporter NBCe1 expressed in *Xenopus* oocytes. *Channels* 2011;5:2:1-4
- (7) Yamazaki O, Yamada H, Suzuki M, Horita S, Shirai A, Nakamura M, Seki G, Fujita T: Functional characterization of nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in the electrogenic $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ cotransporter NBCe1A. *Pflügers Arch* 2011;461: 249-59
- (8) Yong D, Li Q, So I, Huang CL, Ando H, Mizutani A, Seki G, Mikoshiba K, Thomas PJ, Muallem S: IRBIT governs murine epithelial secretion by antagonizing the function of the WNK/SPAK kinases pathway. *J Clin Invest* 2011;121: 956-65
- (9) Tanaka M, Seki G, Someya T, Nagata M, Fujita T: Aberrantly glycosylated IgA1 as a factor in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:470803.
- (10) Horita S, Seki G, Yamada H, Suzuki M, Koike K, Fujita T: Insulin resistance, obesity, hypertension and renal sodium transport. *Int J Hypertension* Volume 2011; 2011:391762
- (11) Endo Y, Suzuki M, Yamada H, Horita S, Kunimi M, Yamazaki O, Shirai A, Nakamura M, Iso-O N, Li Y, Hara M, Tsukamoto K, Moriyama N, Kudo A, Kawakami H, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Kume H, Enomoto Y, Homma Y, Seki G, Fujita T: Thiazolidinediones enhance sodium-coupled bicarbonate absorption from renal proximal tubules via PPAR γ -dependent non-genomic signaling. *Cell Metab* 2011;13: 550-61
- (12) Seki G, Yamada H, Horita S, Suzuki M, Yamazaki O, Van Paesschen W, Yang S, Lin S: Physiological and pathophysiological roles of the electrogenic $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ cotransporter NBCe1. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology* 2011; 1: 9-16
- (13) Ikeda Y, Inagi R, Miyata T, Nagai R, Arai M, Miyashita M, Itokawa M, Fujita T, Nangaku M. Glyoxalase I retards renal senescence. *Am J Pathol* 2011;179: 2810-21
- (14) Chiang CK, Tanaka T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest* 2011;91: 1564-71
- (15) Nishi H, Inagi R, Kawada N, Yoshizato K, Mimura I, Fujita T, Nangaku M. Cytooglobin, a novel member of the globin family, protects kidney fibroblasts

- against oxidative stress under ischemic conditions. *Am J Pathol* 2011;178:128-39
- (16) Tanaka T, Nangaku M, Nishiyama A: The role of incretins and salt-sensitive hypertension; a potential role for DPP-IV inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20: 476-81
- (17) Mimura I, Tanaka T, Wada Y, Kodama T, Nangaku M. Epigenetic regulation for hypoxic response via HIF and histone demethylase. *J Pharmacol Sci* 2011; 115: 453-8
- (18) Tanaka T, Nangaku M: Pathogenesis of tubular interstitial nephritis. *Contrib Nephrol* 2011;169: 297-310
- (19) Nangaku M, Akizawa T: Diary of a Japanese nephrologist during the present disaster: Part II. *Kidney Int* 2011;80:3-5
- (20) Nangaku M, Akizawa T: Diary of a Japanese nephrologist during the present disaster. *Kidney Int* 2011;79:1037-39
- (21) Nangaku M, Nishiyama A: Frontiers in Research: Chronic Kidney Disease Introduction: hearing footsteps of the future. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:388-90
- (22) Edited by Toshio Miyata, Kai-Uwe Eckardt, and Masaomi Nangaku : Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice: Studies on Renal Disorders. The Humana Press / Springer Science 2011
- (23) Aono Y, Hasegawa H, Yamazaki Y, Shimada T, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S: Anti-FGF23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of Hyp mice. *J Bone Miner Res* 2011;26:803-10
- (24) Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Ando K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Fukagawa M, Teraoka S: Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation: a one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial* 2011;15:481-87
- (25) Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Fukagawa M, Teraoka S: The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney transplantation: a 1-year prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2691-95
- (26) Saito T, Shimizu Y, Hori M, Taguchi M, Igarashi T, Fukumoto S, Fujita T: A patient with hypophosphatemic rickets and ossification of posterior longitudinal ligament caused by a novel homozygous mutation in ENPP1 gene. *Bone* 2011; 49:913-16
- (27) Fukumoto S, Shimizu Y: Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. *J Bone Miner Metab* 2011;29:507-14
- (28) Hori M, Shimizu Y, Fukumoto S: Minireview: Fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and bone metabolism. *Endocrinology* 2011;152:4-10
- (29) Makita N, Isojima T, Hiwatari M, Kitanaka S, Ida K and Iiri T. Painful Thyroiditis and Subacute Atrophic Hypothyroidism after Cord Blood Transfusion. *Thyroid*. 2011;21:1157-58
- (30) Honda K, Okamoto K, Mochida Y, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Ikee R, Moriya H, Hidaka S, Ohtake T, Doi K, Fujita T, Kobayashi S, Noiri E: A novel mechanism in maggot debridement therapy: protease in excretion/secretion promotes hepatocyte growth factor production. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;301:C1423-30
- (31) Okamoto K, Tokunaga K, Doi K, Fujita T, Suzuki H, Katoh T, Watanabe T, Nishida N, Mabuchi A, Takahashi A, Kubo M, Maeda S, Nakamura E, Noiri E: Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2011;43: 459-63
- (32) Doi K, Negishi K, Ishizu T, Katagiri D, Fujita T, Matsubara T, Yahagi N, Sugaya T, Noiri E: Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in mixed ICU. *Crit Care Med* , 2011;39: 2464-9
- (33) Doi K, Hamasaki Y, Noiri E, Nosaka K, Suzuki T, Toda A, Shimizu T, Fujita T, Nakao A: Role of

leukotriene B4 in accelerated hyperlipidaemic renal injury. *Nephrology* 2011;16:304-9

- (34) Ishii T, Ohtake T, Okamoto K, Mochida Y, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Ikee R, Moriya H, Hidaka S, Doi K, Noiri E, Fujita T, Kobayashi S: Serum biological antioxidant potential predicts the prognosis of hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 117:c230-6, 2011
- (35) Doi K, Ishizu T, Fujita T, Noiri E: Lung injury following acute kidney injury: kidney-lung crosstalk. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:464-70
- (36) Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, Yahagi N, Fujita T, Suzuki H: Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5804-12

代謝・栄養病態学

教授

門脇孝

准教授

植木浩二郎

講師

山内敏正

特任講師

高橋義彦

助教

鈴木亮、迫田秀之、藤城緑、飯塚陽子、庄嶋伸浩、
岡崎由希子、羽田裕亮、栗澤元晴、泉田欣彦

ホームページ <http://dm.umin.jp/>

沿革と組織の概要

1998年の内科再編に伴い、当時のナンバー内科から糖尿病・代謝病学を専門とする医師が集まり、代謝栄養病態学講座、糖尿病・代謝内科学講座が設立された。初代教授は木村哲、2代目教授は藤田敏郎、そして現教授（初代専任教授）は門脇孝である。現在の教室員は上記スタッフに加え、医員・研究員4、大学院生23、その他計70名であり、糖尿病・代謝内科として糖尿病を中心とした代謝疾患全般にわたる診療、教育、研究に携わっている。また、統合的分子代謝疾患科学寄付講座特任准教授1（原一雄）、同講座特任助教1（岩部真人）、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）、同講座特任助教2（高本偉碩、笹子敬洋）、社会連携講座脂肪細胞機能制御学特任准教授1（脇裕典）、同講座特任助教1（亀井望）、分子創薬・代謝制御科学寄付講座特任准教授1（岡崎啓明）、同講座特任助教1（岩部美紀）、医療安全管理学講座特任助教1（原田賢治）、

疾患生命工学センター疾患生命科学部門講師1（高橋倫子）、臨床知識基盤プロジェクト特任助教1（脇嘉代）、東京大学保健・健康推進本部助教1（高梨幹生）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、脂質異常症、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、眼疾患など）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190人であ

り、6,500 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。胃・食道外科とも連携し、当科での入院治療も含めた肥満の内科・外科的治療にも取り組んでいる。足外来を開設し、糖尿病療養指導士資格を持つ看護師が中心になって患者のフットケアを担当している。

入院診療では入院棟 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・2 名、主治医 3 名、担当医 3・4 名を配置し、さらに他科からの依頼に対応するコンサルトチーム主治医 3 名、担当医 3・4 名を置く体制で、基準病床割り当ては 33 床である。稼働率は良好で今年度の年間入院患者数は 513 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・栄養管理室と連携を図り、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、糖尿病専門医による往診を毎日行っている。

教育

医学部学生に対して他の内科学教室と分担し、臨床診断学実習、内科系統講義、統合臨床講義、臨床実習を行っている。臨床診断学実習では診断の基本的な手技から指導し、系統講義では糖尿病など代謝学の基礎的事項を、統合臨床講義では実際の症例をもとに代謝疾患の講義をしている。臨床実習において、助教が中心となって、患者に対する医療面接や身体所見の取り方など実際の患者との接触を通じて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つき、チャートラウンド、回診、カンファランスを通じて、糖尿病・代謝疾患を中心に患者の全身に目を配った全人的治療を行えるように内科医としての基本教育を行うとともに、内科セミナー・グランドカンファランスによる専門教育も行っている。また研修医が日本内科学会などの地方会で症例報告を行うよう指導している。

研究

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

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

各臓器でのインスリンやアディポカインの情報伝達経路とその生理的役割、さらにはインスリン分泌機構の解明、および 2 型糖尿病や肥満によるそれらの異常の分子メカニズムを発生工学的手法を用いてモデル動物を作製し解析している。また、ヒト患者全ゲノム解析により 2 型糖尿病の遺伝素因解明に取り組んでいる。糖尿病モデル動物や培養細胞におけるインスリン抵抗性の機序を解析す

ることによって、糖尿病の病態解明や新規治療法の確立を試みている。特にアディポネクチンなど脂肪細胞から分泌されるアディポカインの病態生理学的役割、あるいは我々が同定したアディポネクチン受容体 AdipoR を介する作用機構の解明、および β 細胞の増殖期機構、食欲調節機構と全身のエネルギー代謝に及ぼす影響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) 動脈硬化症及び脂質代謝

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

出版物等

1. Kadowaki, T. and Yamauchi, T. Adiponectin receptor signaling: a new layer to the current model. *Cell Metab.* 13, 123-124, 2011.
2. Ueki, K. and Kadowaki, T. The other sweet face of XBP-1. *Nat. Med.* 17, 563-572, 2011.
3. Kubota, T., Kubota, N., Kumagai, H., Yamaguchi, S., Kozono, H., Takahashi, T., Inoue, M., Itoh, S., Takamoto, I., Sasako, T., Kumagai, K., Kawai, T., Hashimoto, S., Kobayashi, T., Sato, M., Tokuyama, K., Nishimura, S., Tsunoda, M., Ide, T., Murakami, K., Yamazaki, T., Ezaki, O., Kawamura, K., Masuda, H., Moroi, M., Sugi, K., Oike, Y., Shimokawa, H., Yanagihara, N., Tsutsui, M., Terauchi, Y., Tobe, K., Nagai, R., Kamata, K., Inoue, K., Kodama, T., Ueki, K., and Kadowaki, T. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metab.* 13, 294-307, 2011.
4. Awazawa, M., Ueki, K., Inabe, K., Yamauchi, T., Kubota, N., Kaneko, K., Kobayashi, M., Iwane, A., Sasako, T., Okazaki, Y., Ohsugi, M., Takamoto, I., Yamashita, S., Asahara, H., Akira, S., Kasuga, M., and Kadowaki, T. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab.* 13, 401-412, 2011.
5. Kobayashi, N., Ueki, K., Okazaki, Y., Iwane, A., Kubota, N., Ohsugi, M., Awazawa, M., Kobayashi, M., Sasako, T., Kaneko, K., Suzuki, M., Nishikawa, Y., Hara, K., Yoshimura, K., Koshima, I., Goyama, S., Murakami, K., Sasaki, J., Nagai, R., Kurokawa, M., Sasaki, T., and Kadowaki, T. Blockade of class IB phosphoinositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 5753-5758, 2011.
6. Waki, H., Nakamura, M., Yamauchi, T., Wakabayashi, K., Yu, J., Hirose-Yotsuya, L., Take, K., Sun, W., Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., Fujita, T., Aoyama, T., Tsutsumi, S., Ueki, K., Kodama, T., Sakai, J., Aburatani, H., and Kadowaki, T. Global mapping of cell type-specific open chromatin by FAIRE-seq reveals the regulatory role of the NFI family in adipocyte differentiation. *PLoS Genet.* 7, e1002311, 2011.
7. Cho, Y.S., Chen, C.H., Hu, C., Long, J., Ong, R.T., Sim, X., Takeuchi, F., Wu, Y., Go, M.J., Yamauchi, T., Chang, Y.C., Kwak, S.H., Ma, R.C., Yamamoto, K., Adair, L.S., Aung, T., Cai, Q., Chang, L.C., Chen, Y.T., Gao, Y., Hu, F.B., Kim, H.L., Kim, S., Kim, Y.J., Lee, J.J., Lee, N.R., Li, Y., Liu, J.J., Lu, W., Nakamura, J., Nakashima, E., Ng, D.P., Tay, W.T., Tsai, F.J., Wong, T.Y., Yokota, M., Zheng, W., Zhang, R., Wang, C., So, W.Y., Ohnaka, K., Ikegami, H., Hara, K., Cho, Y.M., Cho, N.H., Chang, T.J., Bao, Y., Hedman, Å.K., Morris, A.P., McCarthy,

- M.I.; DIAGRAM Consortium; MuTHER Consortium, Takayanagi, R., Park, K.S., Jia, W., Chuang, L.M., Chan, J.C., Maeda, S., Kadowaki, T., Lee, J.Y., Wu, J.Y., Teo, Y.Y., Tai, E.S., Shu, X.O., Mohlke, K.L., Kato, N., Han, B.G., and Seielstad, M. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nat. Genet.* **44**, 67-72, 2011.
8. Endo, Y., Suzuki, M., Yamada, H., Horita, S., Kunimi, M., Yamazaki, O., Shirai, A., Nakamura, M., Iso-O, N., Li, Y., Hara, M., Tsukamoto, K., Moriyama, N., Kudo, A., Kawakami, H., Yamauchi, T., Kubota, N., Kadowaki, T., Kume, H., Enomoto, Y., Homma, Y., Seki, G., and Fujita, T. Thiazolidinediones enhance sodium-coupled bicarbonate absorption from renal proximal tubules via PPAR γ -dependent nongenomic signaling. *Cell Metab.* **13**, 550-561, 2011.
 9. Mutoh, M., Teraoka, N., Takasu, S., Takahashi, M., Onuma, K., Yamamoto, M., Kubota, N., Iseki, T., Kadowaki, T., Sugimura, T., and Wakabayashi, K. Loss of adiponectin promotes intestinal carcinogenesis in Min and wild-type mice. *Gastroenterology* **140**, 2000-2008, 2011.
 10. Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Kakuta, S., Iwakura, Y., Takayama, N., Ooehara, J., Otsu, M., Kamiya, A., Petrich, B.G., Urano, T., Kadono, T., Sato, S., Aiba, A., Yamashita, H., Sugiura, S., Kadowaki, T., Nakauchi, H., Eto, K., and Nagai, R. In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood* **119**, e45-56, 2011.
 11. Kurokawa, J., Nagano, H., Ohara, O., Kubota, N., Kadowaki, T., Arai, S., and Miyazaki, T. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 12072-12077, 2011.
 12. Grarup, N., Overvad, M., Sparsø, T., Witte, D.R., Pisinger, C., Jørgensen, T., Yamauchi, T., Hara, K., Maeda, S., Kadowaki, T., Hansen, T., and Pedersen, O. The diabetogenic VPS13C/C2CD4A/C2CD4B rs7172432 variant impairs glucose-stimulated insulin response in 5,722 non-diabetic Danish individuals. *Diabetologia* **54**, 789-794, 2011.
 13. Muraoka, T., Aoki, K., Iwasaki, T., Shinoda, K., Nakamura, A., Aburatani, H., Mori, S., Tokuyama, K., Kubota, N., Kadowaki, T., and Terauchi, Y. Ezetimibe decreases SREBP-1c expression in liver and reverses hepatic insulin resistance in mice fed a high-fat diet. *Metabolism* **60**, 617-628, 2011.
 14. Sakoda, H., Ito, S., Kanda, H., Fujishiro, M., Osuga, J., Tsukamoto, K., Ueki, K., and Kadowaki, T. Association between type 1 diabetes mellitus and remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: a case report. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **91**, e43-44, 2011.
 15. Ohta, K., Sekiya, M., Uozaki, H., Igarashi, M., Takase, S., Kumagai, M., Takanashi, M., Takeuchi, Y., Izumida, Y., Kubota, M., Nishi, M., Okazaki, H., Iizuka, Y., Yahagi, N., Yagyu, H., Fukayama, M., Kadowaki, T., Ohashi, K., Ishibashi, S., and Osuga, J. Abrogation of neutral cholesterol ester hydrolytic activity causes adrenal enlargement. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **404**, 254-260, 2011.
 16. Kumagai, K., Kubota, N., Saito, T.I., Sasako, T., Takizawa, R., Sudo, K., Kurokawa, M., and Kadowaki, T. Generation of transgenic mice on an NOD/SCID background using the conventional microinjection technique. *Biol. Reprod.* **84**, 682-688, 2011.
 17. Kawashima, D., Ohno, T., Kinoshita, O., Motomura, N., Kiyosue, A., Fujita, H., Ando, J., Ohtomo, K., Shigeeda, T., Kato, S., Kadowaki,

- T., Nagai, R., Takamoto, S., and Ono, M. Prevalence of vitreous hemorrhage following coronary revascularization in patients with diabetic retinopathy. *Circ. J.* 75, 329-335, 2011.
18. Waki, K., Sugawara, Y., Mizuta, K., Fujita, H., Kadowaki, T., and Kokudo, N. Living-donor liver transplantation at the University of Tokyo, 1996-2011: the impact of HLA matching and a positive crossmatch on long-term survival and tolerance. *Clin. Transpl.* 223-235, 2011.
 19. Nagase, T., Sanada, H., Takehara, K., Oe, M., Iizaka, S., Ohashi, Y., Oba, M., Kadowaki, T., and Nakagami, G. Variations of plantar thermographic patterns in normal controls and non-ulcer diabetic patients: novel classification using angiosome concept. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 64, 860-866, 2011.
 20. Kurano, M., Iso-O, N., Hara, M., Noiri, E., Koike, K., Kadowaki, T., and Tsukamoto, K. Plant sterols increased IL-6 and TNF- α secretion from macrophages, but to a lesser extent than cholesterol. *J. Atheroscler. Thromb.* 18, 373-383, 2011.
 21. Takehara, K., Oe, M., Tsunemi, Y., Nagase, T., Ohashi, Y., Iizaka, S., Ueki, K., Tsukamoto, K., Kadowaki, T., and Sanada, H. Factors associated with presence and severity of toenail onychomycosis in patients with diabetes: a cross-sectional study. *Int. J. Nurs. Stud.* 48, 1101-1108, 2011.
 22. Takamoto, I. and Kadowaki, T. [Treatment of diabetes mellitus with oral hypoglycemic agents]. *Nihon Rinsho* 69, 563-572, 2011.
 23. Waki, K., Hayashi, A., Ikeda, S., Ikeda, S., Nagatsuka, K., Honma, Y., Kadowaki, T., and Yoshinoya, S. Measuring platelet aggregation in dialysis patients with a whole blood aggregometer by the screen filtration pressure method. *Ther. Apher. Dial.* 15, 203-206, 2011.
 24. Kukimoto-Niino M, Yoshikawa S, Takagi T, Ohsawa N, Tomabechi Y, Terada T, Shirouzu M, Suzuki A, Lee S, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Kadowaki T, Minokoshi Y, and Yokoyama S. Crystal structure of the Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase in complex with the inhibitor STO-609. *J. Biol. Chem.* 286, 22570-22579, 2011.
 25. Waki, H., Yamauchi, T., and Kadowaki, T. [Adipocytes and bone metabolism]. *Clin. Calcium* 21, 703-708, 2011.
 26. Handa, N., Takagi, T., Saijo, S., Kishishita, S., Takaya, D., Toyama, M., Terada, T., Shirouzu, M., Suzuki, A., Lee, S., Yamauchi, T., Okada-Iwabu, M., Iwabu, M., Kadowaki, T., Minokoshi, Y., and Yokoyama, S. Structural basis for compound C inhibition of the human AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ subunit kinase domain. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 67 (Pt 5), 480-487, 2011.
 27. Iizuka, Y., Ohashi, K., Tsukamoto, K., and Kadowaki, T. Education and management of diabetes at The University of Tokyo Hospital. *J. Diabetes* 3, 104-108, 2011.
 28. Kadowaki, T. [Obesity: Progress in diagnosis and treatment; Topics, III. Obesity and its complications; 1. Obesity and diabetes]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 100, 939-944, 2011.
 29. Kitajima, K., Miura, S., Yamauchi, T., Uehara, Y., Kiya, Y., Rye, K.A., Kadowaki, T., and Saku, K. Possibility of increasing cholesterol efflux by adiponectin and its receptors through the ATP binding cassette transporter A1 in HEK293T cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 411, 305-311, 2011.
 30. Cheng, C., Nakamura, A., Minamimoto, R., Shinoda, K., Tateishi, U., Goto, A., Kadowaki, T., Terauchi, Y., and Inoue, T. Evaluation of organ-specific glucose metabolism by ¹⁸F-FDG in insulin receptor substrate-1 (IRS-1) knockout mice as a model of insulin resistance. *Ann. Nucl. Med.* 25, 755-761, 2011.
 31. Waki, K., Sugawara, Y., Tamura, S., Mieno, M.N., Yamashiki, N., Kadowaki, T., and Kokudo, N. Outcome of liver transplantation for

- recipients with hepatitis B and hepatitis C virus coinfection: analysis of the UNOS data. *Transplantation* 15, 809-814, 2011.
32. Hakuno, F., Yamauchi, Y., Kaneko, G., Yoneyama, Y., Nakae, J., Chida, K., Kadowaki, T., Yamanouchi, K., Nishihara, M., and Takahashi, S. Constitutive expression of insulin receptor substrate (IRS)-1 inhibits myogenic differentiation through nuclear exclusion of Foxo1 in L6 myoblasts. *PLoS One* 6, e25655, 2011.
33. Ohshige, T., Iwata, M., Omori, S., Tanaka, Y., Hirose, H., Kaku, K., Maegawa, H., Watada, H., Kashiwagi, A., Kawamori, R., Tobe, K., Kadowaki, T., Nakamura, Y., and Maeda, S. Association of new loci identified in European genome-wide association studies with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese. *PLoS One* 6, e26911, 2011.
34. Mita, T., Azuma, K., Goto, H., Jin, W.L., Arakawa, M., Nomiya, T., Suzuki, R., Kubota, N., Tobe, K., Kadowaki, T., Fujitani, Y., Hirose, T., Kawamori, R., Watada, H. IRS-2 deficiency in macrophages promotes their accumulation in the vascular wall. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 415, 545-550, 2011.
35. Kataoka, K., Sato, T., Yoshimi, A., Goyama, S., Tsuruta, T., Kobayashi, H., Shimabe, M., Arai, S., Nakagawa, M., Imai, Y., Kumano, K., Kumagai, K., Kubota, N., Kadowaki, T., and Kurokawa, M. Evf1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity. *J. Exp. Med.* 208, 2403-2416, 2011.
36. Kadowaki, T. [108th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: invited lecture: 4. Molecular mechanism and treatment strategy of type 2 diabetes]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 100, 2437-2446, 2011.
37. Kadowaki, T., Yamauchi, T., Waki, H., Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., and Nakamura, M. Adiponectin, adiponectin receptors, and epigenetic regulation of adipogenesis. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 76, 257-265, 2011.
38. Waki, K. and Kadowaki, T. [Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in diabetes and impaired glucose tolerance]. *Nihon Rinsho* 69 Suppl. 7, 573-578, 2011.
39. Wan, M., Easton, R.M., Gleason, C.E., Monks, B.R., Ueki, K., Kahn, C.R., and Birnbaum, M.J. Loss of Akt1 in mice increases energy expenditure and protects against diet-induced obesity. *Mol. Cell. Biol.* epub. 2011 Oct 28.
40. Ueki, K. [Development of the treatment of metabolic syndrome by targeting modification of signaling molecules]. *Nihon Rinsho* 69 Suppl. 1, 700-704, 2011.
41. Ueki, K. [A compounding agent of alogliptin and pioglitazone]. *Nihon Rinsho* 69, 877-882, 2011.
42. Bezy, O., Tran, T.T., Pihlajamäki, J., Suzuki, R., Emanuelli, B., Winnay, J., Mori, M.A., Haas, J., Biddinger, S.B., Leitges, M., Goldfine, A.B., Patti, M.E., King, G.L., and Kahn, C.R. PKC δ regulates hepatic insulin sensitivity and hepatosteatosis in mice and humans. *J. Clin. Invest.* 121, 2504-2517, 2011.
43. Villanueva, C.J., Waki, H., Godio, C., Nielsen, R., Chou, W.L., Vargas, L., Wroblewski, K., Schmedt, C., Chao, L.C., Boyadjian, R., Mandrup, S., Hevener, A., Saez, E., and Tontonoz, P. TLE3 is a dual-function transcriptional coregulator of adipogenesis. *Cell Metab.* 13, 413-427, 2011.
44. Amemiya-Kudo, M., Oka, J., Takeuchi, Y., Okazaki, H., Yamamoto, T., Yahagi, N., Matsuzaka, K., Okazaki, S., Osuga, J., Yamada, N., Murase, T., and Shimano, H. Suppression of the pancreatic duodenal homeodomain transcription factor-1 (Pdx-1) promoter by sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c). *J. Biol. Chem.* 286, 27902-27914, 2011.

血液・腫瘍病態学

教授

黒川峰夫

講師

熊野恵城、市川幹

特任講師（病院）

南谷泰仁

助教

中村文彦、篠原明仁、西本菜穂子、荒井俊也、吉識由実子、植田航希、
細井雅孝

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

沿革と組織の概要

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

血液・腫瘍内科は多岐にわたる血液疾患の外来・入院診療を行うとともに、医学部教育、血液・腫瘍病態学専攻の大学院教育、血液専門医の育成などの教育活動を行っています。さらに血液・腫瘍疾患克服のためのさまざまな基礎的・臨床的研究を行っています。血液・腫瘍内科に所属する教室員が全員で協力して、これらの広範な活動に取り組んでいます。血液・腫瘍内科のスタッフの数は、教授1、講師2、特任講師1、助教7、医員・大学院生・約30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60～70人です。

週3回のモーニングカンファランス、週1回のチャートラウンド・回診を通して、科全体で症例検討を行い、最適な治療方針を決定します。また主要な疾患ごとの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。さらに特徴的あるいは教育的症例を詳細に検討し、疾患に関する知識を深めるクリニカルカンファランスを月2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を開催し、医局員が参加しています。さらに、月1回、臨床研究の提案・進捗状況の報告を行う臨床研究カンファが開催されています。

外来では月曜日から金曜日の午前午後3ブースずつを担当し、のべ患者数は年間約14,730人です。初診枠による初診の患者様の診療も月・水・金の午後に行われています。外来診療でも個々の症例について上級医を交えた検討を行っています。平成16年に開設された外来化学療法室を活用し外来で施行可能な化学療法を施行するとともに、その運営にも積極的に参加しています。

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

血液領域の診断では、分子生物学的手法による疾患関連遺伝子の同定・定量が、診療に不可欠なものとなっています。当院では最新の知見に基づき、様々な遺伝子の変異解析を導入し、診断・治療法の選択に役立てています。また、治療後の経過観察において微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集学的治療とQOL重視の全人的医療を行っています。

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。高齢者の移植においても、倫理委員会の承認を得て、55・60歳以上の高齢者に対する同種造血幹細胞移植を積極的に行っており、疾患予後の改善を目指しています。また、自家造血幹細胞移植後の多発性骨髄腫に対する維持療法の臨床研究も、倫理委員会の承認を得て、行っております。

さらに、悪性リンパ腫の的確な診断・治療方針の決定のために、病理診断・細胞表面形質解析・染色体検査・CT検査・PETなどの種々の検査結果を総合して個々の症例に最適な治療方針の決定に役立てています。治療についても放射線同位元素標識抗体などの最新の抗体治療も含めた様々な治療法を患者の状態に応じて選択し行っています。

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。

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

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

研 究

造血器疾患の発症機構、診断および治療に関する基礎的・臨床的研究を、分子生物学、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
- ・白血病原因遺伝子を用いた白血病モデルマウスの解析
- ・造血器腫瘍におけるゲノム・遺伝子異常
- ・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
- ・リプログラミング技術を用いた造血器腫瘍細胞のiPS細胞化

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

出版物等

- (1) Arai S, Yoshimi A, Shimabe M, Ichikawa M, Nakagawa M, Imai Y, Goyama S, Kurokawa M. Evi-1 is a transcriptional target of mixed-lineage leukemia oncoproteins in hematopoietic stem cells. *Blood*. 2011 Jun; 117(23):6304-14.
- (2) Kagoya Y, Kataoka K, Nannya Y, Kurokawa M. Pretransplant predictors and posttransplant sequels of acute kidney injury after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Mar;17(3):394-400.
- (3) Kagoya Y, Takahashi T, Yoshimoto T, Ichikawa M, Hangaishi A, Fukayama M, Kurokawa M. Recurrent pericardial effusion after treatment for primary effusion lymphoma-like lymphoma: an autopsied case. *Ann Hematol*. 2011 Feb;90(2):219-20.
- (4) Kagoya Y, Takahashi T, Nannya Y, Shinozaki A, Ota S, Fukayama M, Kurokawa M. Hyperbilirubinemia after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of clinical and pathologic findings in 41 autopsied cases. *Clin Transplant*. 2011 Sep-Oct;25(5):E552-7.
- (5) Kataoka K, Sato T, Yoshimi A, Goyama S, Tsuruta T, Kobayashi H, Shimabe M, Arai S, Nakagawa M, Imai Y, Kumano K, Kumagai K, Kubota N, Kadowaki T, Kurokawa M. Evi1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity. *J Exp Med*. 2011 Nov 21;208(12):2403-16.
- (6) Kobayashi CI, Yamamoto G, Hayashi A, Ota S, Imai Y, Fukayama M, Kurokawa M. Fatal amebic colitis after high-dose dexamethasone therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2011 Feb; 90(2):225-6.
- (7) Kobayashi H, Ichikawa M, Hangaishi A, Imai Y, Kurokawa M. Concurrent development of "Burkitt-like" lymphoma and BCL-2-rearranged low-grade B cell lymphoma sharing the same germinal center origin. *Int J Hematol*. 2011 Jan;93(1):112-7.
- (8) Koya J, Nannya Y, Yoshizato T, Ono K, Seo S, Nakagawa M, Ichikawa M, Kurokawa M. Disseminated tuberculosis following unrelated cord blood transplantation for refractory peripheral T-cell lymphoma: Clinical role of serum procalcitonin levels. *J Infect*. 2011 Mar;62(3):237-40.
- (9) Masamoto Y, Nannya Y, Kurokawa M. Voriconazole is effective as secondary antifungal prophylaxis in leukemia patients with prior pulmonary fungal disease: case series and review of literature. *J Chemother*. 2011 Feb;23(1):17-23.
- (10) Nakagawa M, Shimabe M, Watanabe-Okochi N, Arai S, Yoshimi A, Shinohara A, Nishimoto N, Kataoka K, Sato T, Kumano K, Nannya Y, Ichikawa M, Imai Y, Kurokawa M. AML1/RUNX1 functions as a cytoplasmic attenuator of NF- κ B signaling in the repression of myeloid tumors. *Blood*. 2011 Dec 15;118(25):6626-37.
- (11) Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A, Imai Y, Takahashi T, Kurokawa M. The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease

- risk. *Transpl Int*. 2011 May;24(5):469-76.
- (12) Nishimoto N, Arai S, Ichikawa M, Nakagawa M, Goyama S, Kumano K, Takahashi T, Kamikubo Y, Imai Y, Kurokawa M. Loss of AML1/Runx1 accelerates the development of MLL-ENL leukemia through down-regulation of p19ARF. *Blood*. 2011 Sep;118(9):2541-50.
- (13) Ogura M, Todo T, Tanaka M, Nannya Y, Ichikawa M, Nakamura F, Kurokawa M. Temozolomide may induce therapy-related acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011 Sep;154(5):663-5.
- (14) Sakata-Yanagimoto M, Sakai T, Miyake Y, Saito TI, Maruyama H, Morishita Y, Nakagami-Yamaguchi E, Kumano K, Yagita H, Fukayama M, Ogawa S, Kurokawa M, Yasutomo K, Chiba S. Notch2 signaling is required for proper mast cell distribution and mucosal immunity in the intestine. *Blood*. 2011 Jan;117(1):128-34.
- (15) Seo S, Nakamoto T, Takeshita M, Lu J, Sato T, Suzuki T, Kamikubo Y, Ichikawa M, Noda M, Ogawa S, Honda H, Oda H, Kurokawa M. Crk-associated substrate lymphocyte type regulates myeloid cell motility and suppresses the progression of leukemia induced by p210Bcr/Abl. *Cancer Sci*. 2011 Dec;102(12):2109-17.
- (16) Yamamoto G, Maki H, Ichikawa M, Kurokawa M. Pure red cell aplasia with follicular lymphoma showing regression and progression parallel to lymphoma. *Int J Hematol*. 2011 Dec;94(6):576-7.
- (17) Yamazaki S, Nakamura F, Nasu R, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. Haemophagocytic lymphohistiocytosis is a recurrent and specific complication of acute erythroid leukaemia. *Br J Haematol*. 2011 Jun;153(5):669-72.
- (18) Yamazaki S, Fujioka Y, Nakamura F, Ota S, Shinozaki A, Yamamoto G, Kamikubo Y, Nannya Y, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. Composite diffuse large B-cell lymphoma and CD20-positive peripheral T-cell lymphoma. *Pathol Int*. 2011 Nov;61(11):662-6.
- (19) Yoshimi A, Goyama S, Watanabe-Okochi N, Yoshiki Y, Nannya Y, Nitta E, Arai S, Sato T, Shimabe M, Nakagawa M, Imai Y, Kitamura T, Kurokawa M. Evi1 represses PTEN expression and activates PI3K/AKT/mTOR via interactions with polycomb proteins. *Blood*. 2011 Mar;117(13):3617-28.
- (20) Yoshimi A, Kurokawa M. Key roles of histone methyltransferase and demethylase in leukemogenesis. *J Cell Biochem*. 2011 Feb;112(2):415-24.
- (21) Yoshimi A, Kurokawa M. Evi1 forms a bridge between the epigenetic machinery and signaling pathways. *Oncotarget*. 2011 Jul;2(7):575-86.
- (22) Yoshizato T, Nannya Y, Yoshiki Y, Nakamura F, Imai Y, Ichikawa M, Kurokawa M. Nilotinib-induced hypothyroidism in a patient with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2011 Mar;93(3):400-2.17.

アレルギー・リウマチ学

教授

山本一彦

講師

竹内二士夫、土肥眞、本田善一郎

特任講師

川畑仁人

助教

神田浩子、藤尾圭志、久保かなえ、庄田宏文、住友秀次、今村充

特任助教

岡村僚久

ホームページ

アレルギー・リウマチ学教室の構成員は、現在のところ教授 1 名、専任講師 1 名、外来医長 1 名、病棟医長 1 名、病院職員等健康相談室講師との併任講師 1 名、医局長以下助教 6 名、特任助教 1 名、医員 5 名、大学院生 13 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。

1. 教 育

卒前教育では、当教室は他の教室と分担して M2 の診断学を講師が担当し、診断学のテキストその他を用いて症候学・理学的診察法を概説、基本的診察法の指導を行っている。系統講義はアレルギー性疾患、リウマチ性疾患、膠原病について疾病概念、病態、臨床症状、診断法、治療法を講義している。臨床統合講義は、入院患者の中で典型的症例をとりあげ、総論のみならず個々の症例について全身的な臓器障害を中心に内科学的なアプ

ローチ法を講義している。特に、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、血管炎などを取り上げ、整形外科など他領域の教官の参加を得て横断的な講義をおこなった。ベッドサイド教育には医局員が特に力を入れており、さらに非常勤講師の協力を得て、症例について学ばせるとともに、クルーズを通じて知識の横断的な把握につとめ、また患者との接し方について指導をしている。

卒後教育では、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

一、リウマチ、膠原病の診断、治療について直接指導を行うとともに、カンファ、チャートラウンド、回診などの検討を通じて研修医の臨床力の向上に努めている。また、様々な疾患を経験し、学会報告の経験ができるように配慮している。3年目に他施設での研修を希望する研修医には、関連病院の斡旋をしている。

2. 研究

当教室には10の研究室があり、アレルギー疾患、リウマチ・膠原病、呼吸器疾患の臨床的ならびに基礎的研究を行っている。近年は、遺伝子工学的手法を取り入れた先端的研究がかなり多くの研究テーマで行われている。また医科学研究所、理化学研究所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) 新しい制御性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

3. 診療

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

現在、病床数は25～30である。研修医、指導医が入院患者の診療を担当している。毎週月曜日の午後にチャートラウンド、火曜日午後に教授が行われている。また、医局全体のクリニカルカンファランス、専門グループ（リウマチ膠原病グループ、呼吸器グループ、腎グループなど）によるカンファランスにより診療方針を決定するなど、万全を期している。入院患者で多い疾患は、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、関節リウマチ等の膠原病・リウマチ性疾患、閉塞性肺疾患、気管支喘息などのアレルギー呼吸器疾患である。生物学的製剤を用いた関節リウマチ治療も積極的にやっている。

発表論文

2011

1. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70:512-5, 2011.
2. Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Tanaka K, Uemoto S, Chin K. Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl*. 17:144-82011, 2011
3. Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, Tanaka Y, Miyasaka N. Efficacy and safety of additional use of tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis with inadequate

- response to DMARDs-a multicenter, double-blind, parallel-group trial. *Mod Rheumatol*. 2011
4. Tamiya, Hiroyuki; Hagino, Noboru; Okamoto, Akiko; Yamamoto, Kazuhiko. Morning granulocytopenia in two patients with connective-tissue disease treated with oral corticosteroids. *BMJ Case Reports* 2011
 5. Okada Y, Hirota T, Kamatani Y, Takahashi A, Ohmiya H, Kumasaka N, Higasa K, Yamaguchi-Kabata Y, Hosono N, Nalls MA, Chen MH, van Rooij FJ, Smith AV, Tanaka T, Couper DJ, Zakai NA, Ferrucci L, Longo DL, Hernandez DG, Witteman JC, Harris TB, O'Donnell CJ, Ganesh SK, Matsuda K, Tsunoda T, Tanaka T, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M, Yamamoto K, Kamatani N. Identification of nine novel Loci associated with white blood cell subtypes in a Japanese population. *PLoS Genet*. 7:e1002067, 2011
 6. Yukinori Okada, Keiko Yamazaki, Junji Umeno, Atsushi Takahashi, Natsuhiko Kumasaka, Kyota Ashikawa, Tomomi Aoi, Masakazu Takazoe, Toshiyuki Matsui, Atsushi Hirano, Takayuki Matsumoto, Naoyuki Kamatani, Yusuke Nakamura, Kazuhiko Yamamoto, and Michiaki Kubo. The HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 Haplotype Increases Risk for Ulcerative Colitis but Reduces Risk for Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 141(3):864-871.e1-5. 2011
 7. Okada Y, Takahashi A, Ohmiya H, Kumasaka N, Kamatani Y, Hosono N, Tsunoda T, Matsuda K, Tanaka T, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K, Kamatani N. Genome-wide association study for C-reactive protein levels identified pleiotropic associations in the IL6 locus. *Hum Mol Genet*. 2011 Mar 15;20(6):1224-31. Epub 2010 Dec 31. PMID:21196492
 8. Nalls MA, Couper DJ, Tanaka T, van Rooij FJ, Chen MH, Smith AV, Toniolo D, Zakai NA, Yang Q, Greinacher A, Wood AR, Garcia M, Gasparini P, Liu Y, Lumley T, Folsom AR, Reiner AP, Gieger C, Lagou V, Felix JF, Völzke H, Gouskova NA, Biffi A, Döring A, Völker U, Chong S, Wiggins KL, Rendon A, Dehghan A, Moore M, Taylor K, Wilson JG, Lettre G, Hofman A, Bis JC, Pirastu N, Fox CS, Meisinger C, Sambrook J, Arepalli S, Nauck M, Prokisch H, Stephens J, Glazer NL, Cupples LA, Okada Y, Takahashi A, Kamatani Y, Matsuda K, Tsunoda T, Tanaka T, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K, Kamatani N, Stumvoll M, Tönjes A, Prokopenko I, Illig T, Patel KV, Garner SE, Kuhnel B, Mangino M, Oostra BA, Thein SL, Coresh J, Wichmann HE, Menzel S, Lin J, Pistis G, Uitterlinden AG, Spector TD, Teumer A, Eiriksdottir G, Gudnason V, Bandinelli S, Frayling TM, Chakravarti A, van Duijn CM, Melzer D, Ouwehand WH, Levy D, Boerwinkle E, Singleton AB, Hernandez DG, Longo DL, Soranzo N, Witteman JC, Psaty BM, Ferrucci L, Harris TB, O'Donnell CJ, Ganesh SK. Multiple Loci are associated with white blood cell phenotypes. *PLoS Genet*. 7:e1002113, 2011
 9. Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Tanaka K, Uemoto S, Chin K. Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *LiverTranspl*. 17:144-8, 2011
 10. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D; the GO-FORTH Study Group. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the

- GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis*. 2011
11. Iwagami M, Kubo K, Tanaka R, Kawahata K, Okamoto A, Hagino N, Yamamoto K. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe hypertension in a patient with systemic sclerosis sine scleroderma and polymyositis. *Intern Med*. 2011;50:2413-6. Epub 2011
 12. Nakagome K, Imamura M, Kawahata K, Harada H, Okunishi K, Matsumoto T, Sasaki O, Tanaka R, Kano MR, Chang H, Hanawa H, Miyazaki J, Yamamoto K, Dohi M. High expression of IL-22 suppresses antigen-induced immune responses and eosinophilic airway inflammation via an IL-10-associated mechanism. *J Immunol*. 2011;187:5077-5089
 13. Iwasaki Y, Okamoto A, Shoda H, Takahashi Y, Fujio K, Kawahata K, Yamamoto K. Subacute cerebellar ataxia and atrophy developed in a young woman with systemic lupus erythematosus whose cerebrospinal fluid was positive for antineuronal cell antibody. *Lupus*. 2011;0:1-5.
 14. Nakagome K, Imamura M, Okada H, Kawahata K, Inoue T, Hashimoto K, Harada H, Higashi T, Takagi R, Nakano K, Hagiwara K, Kanazawa M, Dohi M, Nagata M, Matsushita S. Dopamine D1-like receptor antagonist attenuates Th17-mediated immune response and ovalbumin antigen-induced neutrophilic airway inflammation. *J Immunol*. 2011;186:5975-5982.
 15. Shoda H, Fujio K*, Shibuya M, Okamura T, Sumitomo S, Okamoto A, Sawada T, Yamamoto K. Detection of autoantibody to citrullinated BiP in rheumatoid arthritis patients and pro-inflammatory roles of citrullinated BiP in collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther* 13:R191,2011
*corresponding author
 16. Okamoto A, Fujio K*, Okamura T, Yamamoto K. Regulatory T cell-associated cytokines in systemic lupus erythematosus. *JBiomediBiotech*2011:463412,2011*corresponding author
 17. Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, Takayanagi N, Taki H, Hasegawa Y, Hatta K, Yamanaka H, Dohi M, Hashimoto S, Yamada H, Kawai S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of *Pneumocystis pneumonia* in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med*. 2011; 50(4):305-13. Epub 2011 Feb 15. PMID: 21325762

生体防御感染症学

准教授

四柳 宏

助教（特任講師）

畠山修司

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（現在空席）、准教授 1、助教 1（他に特任助教 1）である。感染制御学と密接な関係にあり、感染制御部教員（森屋恭爾教授、奥川周講師、貫井陽子助教、龍野桂太助教）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 1 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、午後にも感染症内科専門外来を行なっている。また他の内科診療科とともに総合内科外来を分担している。入院診療部門では、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、ウイルス性慢性肝炎、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、毎週火曜日の午前中に、感染症内科専門カンファランスを実施し、引き続いて科長回診を行っている。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、教員はもちろんのこと若手医局員、研修医まで科学的な見地から、和気あいあいとした雰囲気の中で、自由闊達に討論がなされている。また各研修医には、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院内のカンファランスで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な適用について徹底的に検討を加え、現時点において最良と考えられる医療を目指している。また感染

症は多くの臓器に関係し、かつ内科、外科を問わず、すべての科にまたがった分野であることから、他の多くの診療科から感染症の診療、治療に関する問い合わせが多く、他の診療科のコンサルテーションにも積極的に応じている。コンサルテーションの件数は着実に増加しており、現在は月間約100例の相談があり、他の診療科と共に継続して診療にあたっている。

教育

卒前教育では、M2の内科系統講義の感染症を担当し、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、BSL、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。BSL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研究センター・エイズ治療研究開発センターおよび聖路加国際病院感染症科での実習に参加してもらい掘り下げた学習を経験していただいている。卒後教育としては、1年目および2年目の研修医を2・3ヶ月ごとに数名ずつ受け入れ、受持症例を通した助手、医員による直接指導を行っている。クルブスを多く設けて、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) インフルエンザウイルスの分子疫学に関する研究
- 4) B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
- 5) HIV感染症の進展に関する研究
- 6) C型肝炎ウイルスの転写調節機構の解明
- 7) 細菌による血球細胞の活性化機序の解析
- 8) 病原体感染時の自然免疫応答機構の解析
- 9) 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
- 10) ウイルス感染症におけるミトコンドリア機能障害機構の解明
- 11) B型肝炎ワクチンに関する研究
- 12) 多剤耐性菌出現機構
- 13) HIV・HBV重複感染症及びHIV・HCV重複感染症に関する研究

出版物等

- 1) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res.* 2010;40:1-7.
- 2) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res.* 2010;40:8-13.
- 3) Nakahara K, Takahashi H, Okuse C, Shigefuku R, Yamada N, Murao M, Matsunaga K, Koike J, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Kimura K, Itoh F. Membranous nephropathy associated with chronic hepatitis B occurring in a short period after acute hepatitis B virus infection. *Intern Med.* 2010;49:383-8.
- 4) Moriya K, Miyoshi H, Shinzawa S, Tsutsumi T, Fujie H, Goto K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C virus core protein compromises iron-induced activation of antioxidants in mice and HepG2 cells. *J Med Virol.* 2010;82:776-92.
- 5) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Okamoto M, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Nagase Y, Suzuki Y, Matsunaga K, Ishii T, Matsumoto N, Koike K, Suzuki M, Itoh F. Effect of nucleoside analog-interferon sequential therapy on patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2010;40:461-9.
- 6) Yoshino Y, Kitazawa T, Tatsuno K, Ota Y, Koike K. Cryptococcal pleuritis containing a high level of adenosine deaminase in a patient with AIDS: a case report. *Respiration.* 2010;79:153-6.
- 7) Okamoto K, Hatakeyama S, Itoyama S, Nukui Y, Yoshino Y, Kitazawa T, Yotsuyanagi H, Ikeda R, Sugita T, Koike K. *Cryptococcus gattii* genotype VGIIa infection in man, Japan, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1155-7.
- 8) Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Lipid metabolism and liver disease in hepatitis C viral infection. *Oncology.* 2010;78:24-30.
- 9) Yoshino Y, Kitazawa T, Kamimura M, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. *Pseudomonas putida* bacteremia in adult patients: five case reports and a review of the literature. *J Infect Chemother.* 2011;17:278-82.
- 10) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2010;40:1155-1167.
- 11) Miyoshi H, Moriya K, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Fujinaga H, Goto K, Todoroki T, Suzuki T, Miyamura T, Matsuura Y, Yotsuyanagi H, Koike K. Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: polyunsaturated fatty acids counteract lipid

- alterations induced by the core protein. *J Hepatol.* 2011;54:432-8.
- 12) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanou T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2011;46:545-55.
- 13) Yoshino Y, Kitazawa T, Ikeda M, Tatsuno K, Yanagimoto S, Okugawa S, Ota Y, Yotsuyanagi H. Clinical features of *Bacteroides* bacteremia and their association with colorectal carcinoma. *Infection.* 2011;40: 63-7.
- 14) Hatakeyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Okamoto K, Nukui Y, Yata N, Fujita A, Inaba S, Yotsuyanagi H, Kawaoka Y. Unadjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine in HIV-1-infected adults. *Vaccine.* 2011;29:9224-8.
- 15) Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. *Oncology.* 2011;81 Suppl 1:11-7.
- 16) Fukase H, Furuie H, Yasuda Y, Komatsu R, Matsushita K, Minami T, Suehiro Y, Yotsuyanagi H, Kusadokoro H, Sawata H, Nakura N, Lattanzi M. Assessment of the immunogenicity and safety of varying doses of an MF59-adjuvanted cell culture-derived A/H1N1 pandemic influenza vaccine in Japanese paediatric, adult and elderly subjects. *Vaccine.* 2012 Apr 1. [Epub ahead of print]
- 17) Goto K, Hatakeyama S, Okamoto K, Kitazawa T, Abe K, Moriya K, Koike K, Yotsuyanagi H. Dengue hemorrhagic fever in an adult traveler returning to Japan: Case report. *Intern Med.* 2012 [Epub ahead of print]
- 18) Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis B in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: A retrospective multicenter analysis. *J Infect Chemother* 2012 [Epub ahead of print]

ストレス防御・心身医学

教授

赤林 朗

准教授

吉内一浩

特任講師（病院）

瀧本 禎之

助教

石澤 哲郎

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 23 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、届出診療医 6、大学院生 6、客員研究員 1 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 23 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、摂食障害などの、内科系外来を訪れるストレス関連疾患の増大に伴い、心療内科へのニーズは高まっており、外来は常に予約待ちの状況である。

特に外来初診においては、患者一人に最低でも

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

平成 23 年度の外来初診患者は 147 名、延べ数は 3154 名、入院患者は延べ 54 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。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、血液内科無菌病棟（骨髄移植治療）とのリエゾン活動を行い、入院患者全般へのコンサルテーション活動は別途予約枠を設けて対応している。さらには、緩和ケアチームへの参加や、糖尿病代謝内科における肥満症治療への参加など、他科とのチーム医療を積極的に行っている。

教 育

卒前教育においては、M2 の内科系統講義、症候学、M3 の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、心身医学の治療法（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、循環器心身症（M3）と、特にプライマリケアの現場で遭遇する可能性が高く、内科的身体合併症がみられることが多い摂食障害について（M4）、実際の患者ケースを交えながら講義した。

ベッドサイドでは、まず心療内科的面接法についての模擬面接、患者さんの協力を得ての実地研修を行い、さらには回診前のプレミーティングやクルズスで摂食障害を中心にした各種病態の理解を深め、そして、心理テスト、自律訓練法、箱庭療法などは自分を題材にして体験学習するとともに、臨床倫理的思考を身につけるためのケース学習を行うなど、医師としての治療的自我の育成を目指した。

研 究

現在の研究状況としては、自律神経機能の非侵襲的評価法、ヒトの時系列生体情報の測定を行う Ecological Momentary Assessment (EMA) などの方法論の発達によって、様々なストレス関連疾患の発症や維持における身体・心理・行動面の相互関係を明らかにするためのより基礎的研究を積極的に進めつつある。また、研究対象を従来の心身症、生活習慣病、摂食障害などから、さらに癌患者の疼痛コントロールなどにも広げてきている。また、EMA の方法論によって得られた時系列データを扱うために、従来医学分野では用いられることが少なかった洗練された解析手法を用いて行

っている。

現在、当教室で取り組んでいる研究を、その方法論別にまとめておく。

EMA を中心にした行動科学的手法：緊張型頭痛を対象とした EMA による病態評価。摂食障害を対象とした再摂食期の自律神経活動、日常生活下における食行動・排出行為と体動パターンの EMA による検討。糖尿病患者を対象とした EMA を利用した治療介入。緩和ケアを受けている患者を対象とした日常生活下における癌性疼痛による活動量への影響・心理社会的因子との関連の検討。

神経内分泌・神経免疫学的手法：神経性食欲不振症患者における再摂食期のエネルギー代謝の多面的評価、治療前後での各種摂食関連物質の変動の検討、骨代謝と関連マーカーの検討、治療効果を評価可能なバイオマーカーの探索。

サイコオンコロジー：癌患者における抑うつ症状の評価のための新しい質問紙の開発についての共同研究。

出版物等

- (1) Sano W, Nakamura T, Yoshiuchi K, Kitajima T, Tsuchiya A, Esaki Y, Yamamoto Y, Iwata N. Enhanced persistency of resting and active periods of locomotor activity in schizophrenia. PLoS ONE (in press)
- (2) Fukui S, Yoshiuchi K. Associations with the Japanese population's preferences for the place of end-of-life care and their need for receiving healthcare services. J Palliat Med (in press)
- (3) Fukui M, Iwase S, Sakata N, Kuroda Y, Yoshiuchi K, Nakagawa K, Quinn K, Hudson PL. Effectiveness of using clinical guidelines for conducting palliative care family meetings in Japan. Support Care Cancer (in press)
- (4) Fukui S, Yoshiuchi K, Fujita J, Sawai M, Watanabe M. Japanese people's preference for place of end-of-life care and death: a

-
- population-based nationwide survey. *J Pain Symptom Manage* 42:886-892, 2011.
- (5) Yoshiuchi K, Akabayashi A. Japan's nuclear crisis. *Lancet Oncology* 12:724-725, 2011. (correspondence)
- (6) Kikuchi H, Yoshiuchi K, Yamamoto Y, Komaki G, Akabayashi A. Does sleep aggravate tension-type headache?: An investigation using computerized ecological momentary assessment and actigraphy. *BioPsychoSoc Med* 5:10, 2011.
- (7) Otani M, Takimoto Y, Moriya J, Yoshiuchi K, Akabayashi A. Plasma intact fibroblast growth factor 23 levels in women with bulimia nervosa: A cross-sectional pilot study. *BioPsychoSoc Med* 5:7, 2011.

輸血医学

教授

高橋孝喜（輸血医学）

講師

津野寛和（輸血医学、外科免疫学）

助教

田中 実（輸血医学、脳神経外科学）

大河内直子（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型肝炎ウィルス（HBs抗原）の発見、十字猛夫元教授による移植片対宿主病（Graft-versus Host Disease, GVHD）の発症機序の解明、また柴田洋一前教授による血小板抗原・抗体検査法の開発と新しい血小板型の発見など、輸血医学の分野への貢献は非常に大きい。

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、当院で盛んに実施している自己血輸血に関して、自己血の保存方法の改良のための研究や自己血に伴う副作用などを防止するための保存前白血球除去について、特にサイトカイン・ケモカインや活性脂質に注目して研究を進めている。さらに、癌患者の免疫療法、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、エイズウィルス、ATLAなど）
- 4) 造血幹細胞移植及び臓器移植のための

HLA 検査（血清学及び DNA タイピング）；

III. 臨床

- 1) 自己血採血・保存・管理・供給；
- 2) 末梢血幹細胞の採取及び保存；
- 3) 樹状細胞を用いた癌免疫療法；
- 4) 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。造血幹細胞移植や臓器移植の際に重要な HLA（白血球型）検査は、十字猛夫元教授によって国内で積極的に実施されるようになり、現在でも DNA タイピングが導入されるなど、研究が進められている。また血小板型の検査法として本邦で広く利用されている mixed-passive hemagglutination (MPHA) 法は、柴田洋一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. 自己血の保存前白血球除去と輸血副作用に関する研究；
5. 輸血後 GVHD の発症機序、予防及び治療法に関する研究；
6. 新たな血小板クロスマッチ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. Tanaka M, Tsuno NH, Mitsudo K, Kadota K, Tatami R, Kato M, Kato K, Nogami A, Ishikawa O, Takahashi K. First human trial of KW39 slotted-tube stents: for percutaneous coronary intervention. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38(5):502-7.
2. Yasuda K, Nirei T, Tsuno NH, Nagawa H, Kitayama J. Intratumoral injection of interleukin-2 augments the local and abscopal effects of radiotherapy in murine rectal cancer. *Cancer Sci*. 2011; 102(7):1257-63.
3. Kawai K, Tsuno NH, Kitayama J, Sunami E, Takahashi K, Nagawa H. Catechin inhibits adhesion and migration of peripheral blood B cells by blocking CD11b. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2011; 33(2):391-7.
4. Kawai K, Kitayama J, Tsuno NH, Sunami E, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia after preoperative chemoradiotherapy predicts poor response and poor prognosis in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2011; 26(1):45-51.

生殖内分泌学・生殖腫瘍学・周産期医学・分子細胞生殖医学

はじめに

産科婦人科学講座は生殖・発達・加齢医学専攻に属し、生殖内分泌学、生殖腫瘍学、周産期医学および分子細胞生殖医学の4つの専攻分野に分かれている。前三者は各々産科婦人科学の主要3臨床部門である生殖内分泌医学、腫瘍医学、周産期医学に対応し、分子細胞生殖医学は主として基礎的領域を取り扱う専攻分野として設置された。また、附属病院の診療科としては、女性診療科・産科、女性外科を担当しており、また診療部としての周産母子診療部（平成23年4月より総合周産期母子医療センター）を運営している。現在の構成員は、教授：上妻志郎（周産期医学、女性診療科・産科科長）、藤井知行（周産期医学、総合周産期母子医療センター長）、准教授：矢野哲（生殖腫瘍学、女性外科科長）、大須賀穠（生殖内分泌学）、講師：亀井良政、山下隆博、藤本晃久、川名敬、助教21名、医員9名、後期研修医10名、大学院生27名、留学生3名、出張者約100名である（平成24年7月現在）。外来は外来診療棟1階、病棟はA病棟3階南・北、周産母子診療部は中央診療棟2の3階、医局および研究室は南研究棟3階及び旧中央診療棟6階に位置する。以下に当教室の教育、研究、診療の現状について述べる。

教 育

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

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

卒後教育においては、新臨床研修制度に対応した教育システムを構築した。スーパーローテートでは初期研修の2年目に産婦人科を研修するが、周産期（妊娠・分娩管理）、生殖（不妊・内視鏡手術・内分泌）、腫瘍（悪性腫瘍）に分かれて、上級医の指導の下実地臨床の研修を行っている。

選択科目で産婦人科を長期に研修する場合は、周産期・生殖・腫瘍勤務をすべて回り、帝王切開の執刀等、より高度な医療を実践する機会を設け、また症例報告の学会発表も指導している。

平成21年度から始まった産婦人科重点コースでは1年目から産婦人科に回り、帝王切開や内視鏡手術の執刀、NICU研修、地域病院産婦人科研修等実地臨床の実践の機会をふんだんに設け、また学会発表も指導している。

専門研修においては、全員が産婦人科専門医になれるよう、医学部附属病院と連携病院で有機的に連携し、臨床経験が積めるようプログラムを組んでいる。

また、臨床を行っていく中で研究に興味を持つ者に対しては大学院コースを用意している。なお、大学院教育では、研究的視点を持った臨床医を育成すること、臨床的視点を持った研究指導者を育成することを目標としている。そのため対象は基

本的臨床研修が終了した者のみとしている。教室内外の研究室で、産婦人科臨床と関連のある研究プロジェクトに従事し、成果を臨床に還元すべく努力している。

研 究

当教室では以下のような研究グループを形成し、臨床的・基礎的研究活動を行っている。最近の主な業績は後に示すが、臨床教室として極めて高い研究 activity を持っている。その理由は全教室員にチューター的な研究指導教官を割り当て、責任を持って研究面の指導を行っているためである。

- ① 生殖内分泌領域
- ② 周産期領域
- ③ 悪性腫瘍・感染症領域
- ④ 女性のプライマリケア領域

診 療

病院の診療体制は、女性診療科・産科と女性外科で行っている。

(1) 外来診療

月曜日から金曜日まで一般外来の他、妊婦外来、不妊外来、腫瘍外来、習慣流産外来、遺伝外来、内分泌外来、子宮内膜症外来、超音波外来等の専門外来を開設している。年間外来患者数は、女性診療科・産科が延べ 35000 名超（うち新来患者 2500 名超）、女性外科が延べ約 9000 名（うち新来患者約 500 名）である。診療は、専門医約 30 名、医員/専門研修医約 20 名が当たっている。

(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。

分娩数はこの 5 年間ほぼ一貫して増加し、平成 23 年は約 860 件となっている。母体搬送も多数受け入れている。当院は医師数、特に専門医数が

非常に多いこと、手術室・ICU・NICU・輸血部等のバックアップ体制がしっかりしていることから分娩の安全性が非常に高いのが特徴である。

また、腹腔鏡手術は週 10 件程度コンスタントに行い、体外受精・胚移植は年間約 120 件行っている。凍結融解胚移植も年間約 140 件行っており、これらの治療により年間約 50 人の児が出生した。

悪性腫瘍に対しては、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、外陰癌に対し、手術療法、化学療法、放射線療法を組み合わせる集学的に治療している。患者数はこの 5 年間一貫して増加し、平成 23 年は約 350 人に対し治療を行った。

手術日は月・火・木・金曜日である。毎週水曜日には総回診が行われ、教授・准教授を中心に症例の方針について検討している。小児科・小児外科との合同の周産期ミーティング、放射線科との合同ミーティング、病理部との CPC が毎月開かれ、診療の連携に努めている。

おわりに

産科婦人科領域を取り巻く状況は、社会情勢の変化に伴って大きく変貌しつつある。不妊症治療においては、体外受精・胚移植法、顕微授精、凍結融解胚移植が中核的治療法として確立したといえるが、成功率の向上と、一方で多胎妊娠の減少などの課題を克服していく必要がある。外科的手術を低侵襲化する手段としての内視鏡下手術は、普及の一途をたどっているといえ、需要もさらに多くなってきているが、一方で安全性の追求及び教育システムの確立などが今後の課題となっている。少産社会では周産期領域のより一層の充実が不可欠である。高齢化社会における婦人の健康管理に婦人科医の果たす役割は増大していく。このような様々な要請に応えるべく、柔軟な体制で一層の努力を継続して行きたいと考えている。

出版物等

I 生殖内分泌学

- (1) Wang B, et al. Toll-like receptor-3 ligation-induced indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in human trophoblasts. *Endocrinology* 152:4984-4992, 2011
- (2) Yoshino O, et al. Activin-A is induced by interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α and enhances the mRNA expression of interleukin-6 and protease-activated receptor-2 and proliferation of stromal cells from endometrioma. *Fertil Steril* 96:118-121, 2011
- (3) Hirata T, et al. Interleukin-17F increases the secretion of interleukin-8 and the expression of cyclooxygenase 2 in endometriosis. *Fertil Steril* 96:113-117, 2011
- (4) Saito A, et al. TGF- β 1 induces proteinase-activated receptor 2 (PAR2) expression in endometriotic stromal cells and stimulates PAR2 activation-induced secretion of IL-6. *Hum Reprod* 26:1892-1898, 2011
- (5) Yoshino O, et al. Myomectomy reduces endometrial T2 relaxation times. *Fertil Steril* 95:2781-2783, 2011
- (6) Harada M, et al. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 27:717-720, 2011
- (7) Shi J, et al. Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) increases gene expression of FSH receptor and aromatase and decreases gene expression of LH receptor and StAR in human granulosa cells. *Am J Reprod Immunol* 65:421-427, 2011
- (8) Osuga Y, et al. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 65:1-10, 2011
- (9) Taguchi A, et al. Successful management of a ruptured endometrial cyst in acute leukemia. *Fertil Steril* 95:292.e1-293, 2011
- (10) Wada-Hiraike O, et al. Sessile polyps and pedunculated polyps respond differently to oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 27:351-355, 2011

II 生殖腫瘍学

- (1) Kojima S, et al. Characterization of gut-derived intraepithelial lymphocyte (IEL) residing in human papillomavirus (HPV)-infected intraepithelial neoplastic lesions. *Am J Reprod Immunol* 66:435-443, 2011
- (2) Shoji K, et al. Aromatase inhibitor anastrozole as a second-line hormonal treatment to a recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma: a case report. *Med Oncol* 28:771-774, 2011
- (3) Tanikawa M, et al. Multifunctional transcription factor TFII-I is an activator of BRCA1 function. *Br J Cancer* 104:1349-1355, 2011

III 周産期医学

- (1) Isono W, et al. Prediction model for the incidence of emergent cesarean section during induction of labor specialized in nulliparous low-risk women. *J Obstet Gynaecol Res* 37:1784-1791, 2011
- (2) Wang B, et al. High mobility group box 1 (HMGB1) levels in the placenta and in serum in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 66:143-148, 2011

小児科学・発達教育学

教授

五十嵐隆

准教授

北中幸子、井田孔明、高橋尚人（総合周産期母子医療センター）

講師

香取竜生、土田晋也、三牧正和、張田 豊、滝田順子（無菌治療部）

助教

清水信隆、樋渡光輝、竹内正人、岩崎博之、三浦健一郎、磯島 豪、
犬塚 亮、石井礼花、進藤考洋、安井孝二郎、林 泰佑、本村あい、
鹿嶋晃平、木村有希、高橋長久、内野俊平、塩澤亮輔

（2012年3月末現在）

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

沿革と組織の概要

東京大学医学部小児科学教室は本年度で設立122年目を迎え、わが国で最も長い小児科学教室の歴史を有する。江戸時代のわが国ではすでに各地に小児科医が活動していたが、明治21年に弘田長（ひろたつかさ）先生が本学（前身の帝国大学医学部）にわが国初の小児科学教室を設立し、その初代教授に就任された。以来当教室は指導的な小児科医を多数輩出し、わが国の小児科臨床、小児保健、小児医学研究、小児医学教育のすべての面において多大の貢献を果たしてきた。

現在の小児科学教室のスタッフは教授1、准教授3、講師5、助教17、特任臨床医（医員）1、病院診療医1、後期（専門）研修医9、大学院生21から構成される。近年10名／年以上の新たな小児科医が後期（専門）研修医として当科に加わっているが、平成23年度には11名の後期（専門）研修医が入局した。

診療

新外来棟2階南に小児科外来と小児外科外来があり、現在両科は小児心理部門と一緒に外来診療を行っている。午前中は一般外来と専門外来、午後は専門外来が主体の外来である。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。小児科外来は助教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床となり、小児総合医療施設と名乗ることが可能となった。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、3階南にはNeonatal Intensive Care Unit（NICU）が9床、Growing Care Unit（GCU）が15床存在する。

PICUは国立大学病院としてはわが国初の治療ユニットであり、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 800 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 400 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、内分泌代謝疾患が主な入院患者である。小児医療センターとなってから小児科入院患者数は増加し 60・70 名となり、病床稼働率は 90%以上を占める。准教授、講師、助教、医員、専門（後期）研修医の 5-10 名から構成される 5 つの臨床班（〔1〕血液・悪性腫瘍、〔2〕神経、〔3〕腎・内分泌・免疫・一般、〔4〕循環器、〔5〕新生児）が分担して入院患者を担当する。後期研修医は 5 つの診療グループを 1~3 ヶ月単位でローテーションし研修を受ける。

月曜、木曜の午前 8 時から教室員全員が入院 A 棟のカンファレンスルームに集合し、新規入院患者と重症患者について討議する（モーニングカンファランス）。火曜日午後 1 時からは全入院患者について経過や治療方針について討議する（チャートラウンド）。終了後、教授、准教授、講師による患者回診が行われる。木曜日午後 5 時 30 分からは症例検討会や研究報告会が行われる。

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している。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い行事となっている。特に、医療関係者以外の人との交流は患児にとっては安らぎを与えるだけでなく、社会性を身につけさせる上でも有用である。親御さんにとっても安らぎを与えると共に、親御さんに私的な行動を保障する重要な時間を生み出している。平成 18 年 4 月からは小児病棟に長年の念願であった病棟保育士 2 名が導入され乳幼児と付き添いの精神的ケアに大きな力を発揮している。

教 育

M2 学生には小児科系統講義と小児科診断学の実習を行う。学外の非常勤講師の協力を得て、専門性の高い講義や少人数指導を行っている。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 1 名の入院患者を担当し、病歴聴取、診察、入院診療録の記載、心臓カテーテル検査を含めた種々の検査の見学などを行う。また、学生は心身障害児総合医療センターへ訪問し実習する。小児病棟での実習中に、小児神経学、腎臓病学、輸液、内分泌学、新生児学、血液・腫瘍学などのクルブスを行う。M3 学生のクラクシップでは、毎年 5-6 名が 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になっている。M4 学生には外来実習を 5 日間行う。外来実習の 2 日目、3 日目には現在外来小児科学会で活躍中の 4 名の開業小児科医と外来患者数の多い 4 力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、神経芽腫の発症機構を解明するために、神経芽腫 55 検体を用いて *MYEOV* と *NEGR1* 遺伝子を解析し、これらの遺伝子はいずれも機能的に一部の神経芽腫の発症に関与していることを見出した。さらに、進行神経芽腫において次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行い、複数の腫瘍特有の変異を検出した。また、若年性骨髄単球性白血病 27 例中 2 例において、スプライソゾーム経路に関与する遺伝子の新規変異を見出し、小児 MDS/JMML と成人 MDS/CMML の発症に関与する遺伝子変異の頻度の相違を明らかにした。腎臓グループはネフローゼ症候群について臍帯血幹細胞移植との関連を明らかにし、また TRPC6 チャネルの機能解析から、ネフローゼ症候群の発症原因における糸球体上皮細胞のカルシウムシグナルの重要性を明らかにした。そのほか腎性尿崩症におけるバソプレッシン受容体の機能解析や閉塞性腎異形成症の解析をおこない、それらの疾患の病態発生のメカニズムの一端を明らかにした。内分泌グループは、遺伝性くる病の原因遺伝子を解析し、その機能解析から新たな発症機序の解明を行った。また、ビタミン D 欠乏性くる病の症例を集積して遺伝因子について解析し、欠乏症になりやすい体質があることを見いだした。日本人小児のビタミン D 濃度の調査を行い、ビタミン D 不足の小児が非常に多いことを明らかにした。循環器グループは先天性心疾患の網羅的遺伝子解析のための遺伝子ライブラリーの作成を開始した。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、先天代謝異常症、特にミトコンドリア異

常症の病因遺伝子の探索および病態解析、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を行っている。新生児グループは尿濾紙法による先天性サイトメガロウィルス感染症スクリーニングの実施と患児の病態解析、乳児用粉乳のタンパク質濃度軽減化の研究と低タンパクミルクの安全性確認のための臨床試験を行っている。免疫グループは治療抵抗性川崎病に対する治療戦略、感染症の疫学などを研究している。

出版物等

1. Hattori S, Kanda S, Harita Y: Tyrosine kinase signaling in kidney glomerular podocytes. *J Signal Transduct*. 2011;31785, 2011
2. Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, Yano M, Ida K, Horie H, Kondo S, Watanabe K, Oue T, Tajiri T, Kamimatsuse A, Ohnuma N, Hiyama E: Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: a report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *Pediatr Surg Int*. 27:1-8, 2011
3. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, Higashida M, Mikasa H, Nakaya Y, Takanashi S, Igarashi T, Kitagawa T, Sata M: Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol* 58: 248-255, 2011
4. Hirata Y, Kurobe H, Akaike M, Chikugo F, Hori T, Bando Y, Nishio C, Higashida M, Nakaya Y, Kitagawa T, Sata M: Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 52: 139-142, 2011
5. Hirata Y, Soekia T, Yamada H, Shiotac A, Shimabukuroc M, Sakaid Y, Nakayamae M, Matsumotoe K, Igarashi T, Sata M: A

- synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, ameliorates ventricular remodeling after acute myocardial infarction via upregulation of HGF in rat. *Biomedicine & Aging Pathology* 1: 90–96, 2011
6. Ichioka M, Suganami T, Tsuda N, Shirakawa I, Hirata Y, Satoh-Asahara N, Shimoda Y, Tanaka M, Kim-Saijo M, Miyamoto Y, Kamei Y, Sata M, Ogawa Y: Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans. *Diabetes* 60: 819-826, 2011
 7. Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, Igarashi T, Komuro I: Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Mol Cell Biol* 31: 1054-1065, 2011
 8. Kanda S, Harita Y, Shibagaki Y, Sekine T, Igarashi T, Inoue T, Hattori S. Tyrosine phosphorylation-dependent activation of TRPC6 regulated by PLC- γ 1 and nephrin: effect of mutations associated with focal segmental glomerulosclerosis. *Mol Biol Cell* 22:1824-1835, 2011
 9. Kurobe H, Aihara KI, Higashida M, Hirata Y, Nishiya M, Matsuoka Y, Kanbara T, Nakayama T, Kinoshita H, Sugano M, Fujimoto E, Kurobe A, Sugasawa N, Kitaichi T, Akaike M, Sata M, Matsumoto T, Kitagawa T: Ezetimibe monotherapy ameliorates vascular function in patients with hypercholesterolemia through decreasing oxidative stress. *J Atheroscler Thromb* 18: 1080-1089, 2011
 10. Makita N, Isojima T, Hiwatari M, Kitanaka S, Ida K, Iiri T : Painful thyroiditis and subsequent atrophic hypothyroidism after cord blood transfusion. *Thyroid* 21: 1157-1158, 2011
 11. Miura K, Sekine T, Nishimura R, Kanamori Y, Yanagisawa A, Sakai K, Nagata M, Igarashi T: Morphological and functional analyses of two infants with obstructive renal dysplasia. *Clin Exp Nephrol* 15: 602-606, 2011
 12. Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T: Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]
 13. Mizuno Y, Takahashi K, Igarashi T, Saito M, Mizuguchi M: Congenital infection-like syndrome with intracranial calcification. *Brain & Develop* 33: 530-533, 2011
 14. Nakamura Y, Awa S, Kato H, Ito YM, Kamiya A, Igarashi T: Model combining hydrodynamics and fractal theory for analysis of in vivo peripheral pulmonary and systemic resistance of shunt cardiac defects. *J Theoret Biology* 287: 64-73, 2011
 15. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y: Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci* 102: 302-308, 2011
 16. Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia* 25: 1-3, 2011
 18. Shiba N, Taki T, Park MJ, Nagasawa M, Kanazawa T, Takita J, Ohnishi H, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y: CBL mutation in childhood therapy-related leukemia. *Leukemia* 25: 1356-1358, 2011
 19. Soeki T, Niki T, Kusunose K, Bando S, Hirata Y, Tomita N, Yamaguchi K, Koshiba K, Yagi S, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Akaike M, Sata M: Elevated concentrations of pentraxin 3 are associated with coronary plaque vulnerability. *J Cardiol*

- 58: 151-157, 2011
20. Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T: Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. *Brain & Develop* 33: 353-356, 2011
21. Takita J, Chen Y, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Science* 102: 1645-1650, 2011
22. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Giannakoulas G, Harries C, Wort SJ, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA: Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol* 149: 372-376, 2011
23. Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, Inuzuka R, Alonso-Gonzalez R, Giannakoulas G, Tzifa A, Goletto S, Broberg C, Dimopoulos K, Gatzoulis MA: Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* 151: 307-312, 2011
24. Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S: Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger Syndrome: Clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses of three patients with chromosomal defects at 6p25. *Am J Med Genet A* 155: 2925-2932, 2011
25. Yoshida K, Sanada M, Kato M, Kawahata R, Matsubara A, Takita J, Shih LY, Mori H, Koeffler HP, Ogawa S: A nonsense mutation of IDH1 in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Leukemia* 25: 184-186, 2011
26. Yoshimatsu Y, Yamazaki T, Mihira H, Itoh T, Suehiro J, Yuki K, Harada K, Morikawa M, Iwata C, Minami T, Morishita Y, Kodama T, Miyazono K, Watabe T: Ets family members induce lymphangiogenesis through physical and functional interaction with Prox1. *J Cell Sci* 124(Pt 16): 2753-2762, 2011

小児外科学

教授

岩中 督

准教授

小室広昭

講師

古村 眞

特任講師(病院)

杉山正彦

助教

寺脇 幹、川島寛、鈴木 完

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

沿革と組織の概要

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

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

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

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

1985年(昭和60年)より中條俊夫先生が、教授に就任され、臍帯ヘルニアの腹壁閉鎖法や胆道閉鎖症の逆流防止弁など、オリジナルな小児外科

の術式を開発された。これらの術式は、中條法として現在も日本の小児外科医に受け継がれている。

1989年(平成元年)には、九州大学に引き続き、国立大学では2番目の小児外科学講座として文部省に認可された。

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

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

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

2006年(平成18年)8月より岩中 督教授が第6代教授として着任した。現在、教授1、准教授1、講師1、特任講師1、助教3、後期研修医2、大学院生3名で教室を構成している。また各

地の小児外科の拠点とされる関連病院で、20名以上の教室員が、臨床の最前線を担っている。

診 療

外来診療は月曜から金曜まで、主に助教以上のスタッフが行っている。現在、外来は小児科と共通であり、両科で緊密な連携を取りながら診療を行っている。専門外来として、肝胆道外来、腫瘍外来を行なっている。最近では、セカンド・オピニオン外来を開設し、慎重、精緻な説明をおこない、好評を得ている。

病棟は、入院A棟2階南にあり、形成外科など他の外科系小児症例もこの病棟に入院している。現在の病床数は16床で、年間約400例の入院がある。手術症例でもっとも多いのは鼠径ヘルニアであるが、その他に神経芽腫、ウィルムス腫瘍などの小児悪性腫瘍、胆道閉鎖症、胆道拡張症などの胆道疾患、気管狭窄症、肺嚢胞症などの呼吸器外科疾患、新生児の消化管奇形、水腎症、膀胱尿管逆流症などの泌尿器科疾患などバラエティに富んでいる。

他施設の小児外科と較べて特記すべき点は、内視鏡手術（腹腔鏡手術・胸腔鏡手術）に積極的に取り組んでいることである。保険に収載されていない小児外科疾患に対しても、先進医療への申請をめざして様々な術式の開発を行なっている。一方で、重症心身障害児・神経難病疾患患児の外科的治療にも積極的に取り組み、患児の生活の質（Quality of Life：QOL）を改善するために内視鏡手術を駆使し、在宅療養の支援を行なっている。また、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、5回のクルズスを行っている。その中で、ビデオ、医学教育用モデルなどを用いて、学生が理解し易いよう、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の開発プロジェクトが開始された。現在、多機能な3mm径の鉗子作成に取り組んでいる。また、最新のNOTES（Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery）を用いたLong Gapタイプの食道閉鎖症に対する手術法を開発中である。

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、ランダムイズコントロールスタディーを行うべく、検討が行われている。

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、先天性奇形の疾患モデルの研究さらには胎児治療につながる研究を行っている。

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。さらに、新たな腫瘍マーカーの検索を行っており、腫瘍組織、患者血液を用いた研究が行われている。

出版物等

- (1) Kanazawa S, Fujihara Y, Sakamoto T, Asawa Y, Komura M, Nagata S, Takato T, Hoshi K. Tissue responses against tissue-engineered cartilage consisting of chondrocytes encapsulated within non-absorbable hydrogel. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Sep 13. doi: 10.1002/term.458.
- (2) Komura M, Kim J, Atala A, Yoo J, Lee SJ. The Digit, Engineering of phalanges and small joints. *Principle of Regenerative Medicine*. 2011; 2nd edition, Edited by Atala A et al, pp1091-1101 Academic Press, Burlington, MA, USA
- (3) Iwanaka T, Morikawa Y, Yamataka A, Nio M, Segawa O, Kawashima H, Sato M, Terakura H, Take H, Hirose R, Yagi M Skill qualifications in pediatric minimally invasive surgery. *Pediatr Surg Int*. 2011; 27: 727-731
- (4) Iwanaka T, Kawashima H, Tanabe Y, Aoki T Laparoscopic gastric pull-up and thoracoscopic esophago-esophagostomy combined with intrathoracic fundoplication for long-gap pure esophageal atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011;21: 973-978.
- (5) Yoshida M, Tanaka M, Gomi K, Ohama Y, Kigasawa H, Iwanaka T, Tanaka Y Malignant steroidogenic tumor arising from sacrococcygeal mature teratoma. *Hum Pathol*. 2011; 42: 1568-1572
- (6) Ishimaru T, Iwanaka T, Kawashima H, Terawaki K, Kodaka T, Suzuki K, Takahashi M :A pilot study of laparoscopic gastric pull-up by using the natural orifice transluminal endoscopic surgery technique: a novel procedure for treating long-gap esophageal atresia (type a). *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011;21:851-857.
- (7) Kanamori Y, Iwanaka T, Sugiyama M, Komura M, Shibahara J Congenital anterior neck cysts classified as “thyroglossal anomalies” *Pediatr Int* 2011; 53: 591-594.
- (8) Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, Suzuki K, Kitano Y, Kuroda T, Iwanaka T Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. *Surg Today* 2011 Epub 2010;45:2386-2389.
- (9) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Masumoto K, Sago H. Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2011;27:39-45
- (10) Sato K, Gotoh C, Uchida H, Kawashima H, Yoshida M, Kitano Y, Kishimoto H. Sialolipoma of the submandibular gland in a child. *J Pediatr Surg*. 2011;46:408-410.
- (11) Sakamoto S, Shigeta T, Hamano I, Fukuda A, Kakiuchi T, Matsuno N, Tanaka H, Nakagawa A, Kasahara M. Graft outflow venoplasty on reduced left lateral segments in living donor liver transplantation for small babies. *Transplantation*. 2011;91:e38-40.
- (12) Udagawa T, Kamei K, Ogura M, Tsutsumi A, Noda S, Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta S, Tanaka H, Kuroda T, Matsuoka K,

- Nakazawa A, Nagai T, Uemura O, Ito S
Sequential liver-kidney transplantation in a boy with congenital hepatic fibrosis and nephronophthisis from a living donor. *Pediatr Transplant.* 2011 Nov 30. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01611.x.
- (13) Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Kakiuchi T, Matsuno N, Tanaka H, Kitamura M, Nosaka S, Nakazawa A, Kasahara M : Hepatobiliary scintigraphy for the assessment of biliary stricture after pediatric living donor liver transplantation for hepaticojejunostomy reconstruction: the value of the excretion rate at 60 min. *Pediatr Transplant.* 2011 Sep; 15(6): 594-600. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01532.x.
- (14) Shigeta T, Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A, Kakiuchi T, Matsuno N, Tanaka H, Miyazaki O, Isobe Y, Nosaka S, Nakazawa A : Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for a portosystemic shunt after pediatric living-donor liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 2011;46: e19-22.
- (15) Tanaka H, Honna T, Muto M, Fujino A, Kasahara M, Kitano Y, Kuroda T : Selective ligation of portal vein and hepatic artery for ruptured hepatocellular carcinoma in a 13-year-old boy. *J Pediatr Surg.* 2011;46: 973-977
- (16) Sasaki K, Kasahara M, Fukuda A, Kimura T, Shigeta T, Tanaka H, Nakagawa S, Ito S, Nakagawa A : Living-donor liver transplantation using hyper-reduced graft for a neonatal fulminant hepatic failure. *Pediatr Int.* 2011;53:247-248
- (17) Komuro H, Ono K, Hoshino N, Urita Y, Gotoh C, Fujishiro J, Shinkai T, Ikebukuro K
Bile duct duplication as a cause of distal bowel gas in neonatal duodenal obstruction. *J Pediatr Surg.* 2011; 46:2301-2304
- (18) Fujishiro J, Urita Y, Shinkai T, Gotoh C, Hoshino N, Ono K, Komuro H
Clinical characteristics of liver fibrosis in choledochal cyst. *J Pediatr Surg.* 2011; 46: 2296-2300
- (19) Fujishiro J, Kaneko M, Urita Y, Hoshino N, Jinbo T, Sakamoto N, Suzuki H, Komuro H
Enteric duplication cyst of the pancreas with duplicated pancreatic duct. *J Pediatr Surg.* 2011;46:e13-16

老年病学／老化制御学

教授

大内尉義

准教授

秋下雅弘

講師

小川純人、山口泰弘、山本寛

助教

東浩太郎（特任講師）、大田秀隆、小島太郎

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、特任助教 1、特任臨床医 3、大学院生 8 名より構成されている。

大学院講座としての加齢医学講座は、生殖・発達・加齢医学専攻部門に属している。加齢医学講座は老年病学分野および老化制御学分野の 2 分野に分かれ、各々臨床医学的、基礎医学的アプローチにより加齢医学を究めることを目的としている。

診 療

老年病科の入院診療は、11 階南フロアを中心にこなわれている。外来診療は、内科外来フロアで 3 つの診療室（206、207、208）を利用し月曜日から金曜日まで午前、午後行われている。

老年病科は、高齢者を主な対象として、多様な疾患の診療をおこなっている。どこの診療科へ行けばよいか分からない、はっきりとした病名が分からないなど、現在の臓器別の診療であぶれてしまう患者さんは、まさに老年病科の対象といえる。特に高齢の救急患者は、原疾患にかかわらず、容易に多臓器の障害に至るので、救急診療において、老年病科の意義は大きい。また、多くの対象疾患のなかでも、認知症は、主要な対象疾患であり、心理検査や地域医療連携部との連携をとりいれて、検査、治療から社会資源の活用にまで携わっている。

高齢者の特徴として、一人の患者さんが多くの疾患と症状を抱えていることが多い。老年病科では、サブグループごとの専門的知識も結集して診療にあたっている。そして、高齢者総合的機能評価を積極的に活用し、最終的に、老年者を個人として包括的に診療することで、「病気を治す」だけではなく、全人的に「病人をよくする」ことを目標としている。

そのほか、平成 15 年より、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。また、抗加齢医学とよばれる、加齢にともなう疾患の予防も主要な分野である。平成23年度の新来患者数は359名、外来患者総数は19,425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、呼吸器)、高齢者薬物療法、病診連携、老年症候群や総合機能評価について行った。症候学は浮腫を担当した。臨床統合講義では、物忘れや低栄養など、個々の疾患の枠を超えた、いわゆる老年症候群について、教育的症例を挙げて講義している。ベッドサイド教育では、マンツーマン方式での症例検討に加えて、担当症例に関わる最先端の知見を学生自ら学び発表する機会を与え、より実践的な能力が習得できるよう配慮している。卒後教育では、総合内科研修システムに参加しており、1ヶ月もしくは2ヶ月ごとに内科研修医を2-4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。多彩な疾患の診断から治療に至る全過程を経験できる科として、研修を希望する者も多い。

研 究

当教室の主な研究テーマは以下の通りである。

- 1) 心血管組織石灰化の分子機序の解明
 - i) 培養系血管構成細胞および血管切片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討
 - iii) 血管石灰化因子に関する臨床的検討

- 2) 性ホルモンの血管壁細胞に対する作用の分子生物学的検討
- 3) 老化制御の分子機序の解明 —血管・神経老化関連およびSirt1の役割
- 4) サルコペニアの発症機序と治療法探索のための分子生物学的検討
- 5) 高齢者高血圧や高齢者脂質異常症の至適管理探索のための大規模臨床試験
- 6) 高齢者のメタボリック・シンドロームに関する臨床研究
- 7) 認知症、介護ストレスおよび老年症候群のバイオマーカーの探索研究
- 8) 薬物療法を初めとする高齢者に対する適切な医療提供に関する研究
- 9) 骨芽細胞および破骨細胞における核内受容体の発現とその調節
- 10) 骨粗鬆症治療薬の作用メカニズムの研究
- 11) 骨粗鬆症ならびに変形性関節症の遺伝因子の解明
- 12) 前立腺癌と乳癌のホルモン応答に関わる標的ネットワークの探索と機能解析
- 13) 核内受容体の老化とがんにおける役割の研究
- 14) ビタミンKの分子作用機序と老化における役割
- 15) 嚥下性肺疾患の診断と予防
- 16) 抗菌ペプチド defensin の新規病態生理学的意義の探索
- 17) アドレノメデュリンと気道過敏性
- 18) klotho 蛋白およびビタミンD代謝と肺細胞
- 19) 睡眠呼吸障害の臨床研究

出版物等

- (1) Arai H, Ouchi Y, Yokode M, Ito H, Uematsu H, Eto F, Oshima S, Ota K, Saito Y, Sasaki H, Tsubota K, Fukuyama H, Honda Y, Iguchi A, Toba K, Hosoi T, Kita T. Members of Subcommittee for Aging. Toward the

- realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics. *Geriatr Gerontol Int.* 2012; 12: 16-22.
- (2) Azuma K, Urano T, Watabe T, Ouchi Y, Inoue S. PROX1 suppresses vitamin K-induced transcriptional activity of steroid and xenobiotic receptor. *Genes Cells.* 2011; 16: 1063-1070.
 - (3) Endo H, Ikeda K, Urano U, Horie-Inoue K, Inoue S. Terf/TRIM17 stimulates degradation of kinetochore protein ZWINT and regulates cell proliferation. *J Biochem.* 2012; 151: 139-144.
 - (4) Fukai S, Akishita M, Yamada S, Ogawa S, Yamaguchi K, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y. Plasma sex hormone levels and mortality in disabled older men and women. *Geriatr Gerontol Int.* 2011; 11: 196-203.
 - (5) Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Tanaka T, Zhang W, Azuma K, Takayama K, Obinata D, Murata T, Horie-Inoue K, Kodama T, Ouchi Y, Homma Y, Inoue S. Clinical significance of steroid and xenobiotic receptor (SXR) and its targeted gene CYP3A4 in human prostate cancer. *Cancer Sci.* 2012; 103: 176-180.
 - (6) Iijima K, Shimokado K, Takahashi T, Morimoto S, Ouchi Y, Members of JGS Disaster Supportive Center. Actions of the Japan Geriatric Society on the 2011 Off the Pacific Coast of Tohoku Earthquake: First Report. *Geriatr Gerontol Int.* 2011; 11: 525-526.
 - (7) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 2011; 11: 438-444.
 - (8) Kou I, Takahashi A, Urano T, Fukui N, Ito H, Ozaki K, Tanaka T, Hosoi T, Shiraki M, Inoue S, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M, Mori S, Ikegawa S. Common variant s in a novel gene, *FONG* on chromosome 2q33.1 confer risk of osteoporosis in Japanese. *PLoS ONE.* 2011; 6: e19641.
 - (9) Morimoto S, Iijima K, Kuzuya M, Hattori H, Yokono K, Takahashi T. Guidelines for non-medical care providers to detect illnesses in elderly evacuees after the 2011 earthquake off the pacific coast of tohoku. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59: 2189-2191.
 - (10) Nagai K, Kozaki K, Sonohara K, Akishita M, Toba K. Relationship between interleukin-6 and cerebral deep white matter and periventricular hyperintensity in elderly women. *Geriatr Gerontol Int.* 2011; 11: 328-332.
 - (11) Noda H, Iso H, Yamashita S, Ueno H, Yokode M, Yamada N, Ouchi Y. Defining Vascular Disease (DVD) Research Group. Risk stratification based on metabolic syndrome as well as non- metabolic risk factors in the assessment of carotid atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18: 504-512.
 - (12) Obinata D, Takayama K, Urano T, Murata T, Kumagai J, Fujimura T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Homma Y, Ouchi Y, Takahashi S, Inoue S. Oct1 regulates cell growth of LNCaP cells and is a prognostic factor for prostate cancer. *Int J Cancer.* 2012; 130: 1021-1028.
 - (13) Obinata D, Takayama K, Urano T, Murata T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Takahashi S, Inoue S. ARFGAP3, an androgen target gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. *Int J Cancer.* 2012; 130: 2240-2248.
 - (14) Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS ONE.* 2012; 7: e29598.

-
- (15) Takahashi T, Iijima K, Kuzuya M, Hattori H, Yokono K, Morimoto S. Guidelines for non-medical care providers to manage the first steps of emergency triage of elderly evacuees. *Geriatr Gerontol Int*. 2011; 11: 383-394.
- (16) Takemura A, Iijima K, Ota H, Son BK, Ito Y, Ogawa S, Eto M, Akishita M, Ouchi Y. Sirtuin1retards hyperphosphatemia-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 2054-2062.
- (17) Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S. Single-nucleotide polymorphism in the hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1) gene is associated with spinal osteophyte formation and disc degeneration in Japanese women. *Eur Spine J*. 2011; 20: 572-577.
- (18) Urano T, Shiraki M, Yagi H, Ito M, Sasaki N, Sato M, Ouchi Y, Inoue S. GPR98/Gpr98 gene is involved in the regulation of human and mouse bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: E565-E574.
- (19) Yamaguchi Y, Hibi S, Ishii M, Hanaoka Y, Kage H, Yamamoto H, Yamauchi Y, Eto M, Nagase T, Ouchi Y. Pulmonary features associated with being underweight in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59: 1558-1560.

呼吸器外科学

教授

中島 淳

講師

村川 知弘

助教

長山 和弘、佐野 厚

ホームページ <http://ctstokyo.umin.ne.jp/>

沿革と組織の概要

呼吸器外科学教室の起源は（旧）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肺癌をはじめとする胸部悪性腫瘍に対象疾患を移行させた。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）、高本眞一（1997.6.1～2009.3.31）が歴任した。大学院大学への移行に伴い、胸部外科学教室は1997年から心臓外科学と呼吸器外科学に分かれた。呼吸器外科学は胸部臓器のうち肺・胸膜・縦隔・胸壁疾患に対する外科学と位置づけられる。

診療

東京大学医学部附属病院呼吸器外科において、

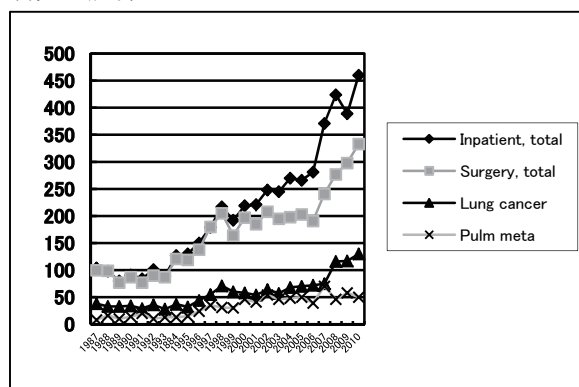
呼吸器外科専門医3名（中島・村川・佐野）が中心となって高度な専門的治療をおこなっている。呼吸器外科学関連疾患として、肺・縦隔悪性腫瘍の治療に最も重点をおいている。

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。2011年には医学部附属病院において約300例の呼吸器外科手術治療を施行した（他科との共同手術を含む）。

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が現状では標

準的であるが、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。



(Figure) Number of inpatient, surgery (total), surgery of lung cancer, and surgery of pulmonary metastasis by year. Pulm meta, pulmonary metastasis

転移性肺腫瘍は他臓器の癌・肉腫の遠隔転移と位置づけられるが、一定の条件において肺切除の適応となりうる。当科では多数の肺転移に対する手術を行ない、生物学的予後、低侵襲手術に関する検討を行なっている。

胸腺腫・胸腺癌をはじめとする胸腺上皮腫瘍は縦隔腫瘍の中では最も多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。胸腺腫に合併する重症筋無力症や純赤芽球瘍などの自己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。

肺移植は薬物その他の保存療法によっては治療が不可能な、びまん性肺疾患を有する患者に対する最終的な治療法であり、全世界では年間2000例あまりに行なわれている。一方日本ではドナー

数が少ないこともあり1999年脳死法が施行されてから2010年度末までに87例の脳死肺移植が行なわれた。2010年脳死移植法改正施行後はドナー数が増加し、全国的に肺移植治療の重要性が再認識されつつある。国内では脳死肺移植を行なう施設は認定を受ける必要があるが、我々は心臓外科と協力し、肺移植実施施設認定を得るために準備を行なっている。

教育

上記4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。リサーチマインドを医学生のうちから育てるべく、自主的な研究を積極的に支援し、学術集会で発表できるまで指導している。同様に大学院生に対して研究指導を行っている。卒後臨床教育については、東大病院研修医のうち当科に配属されたもの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、気胸など)に対する診断・治療法の基礎知識、術前術後管理・手術手技の習得を通じて、一人前の臨床医となるための修練に貢献している。

呼吸器外科専門医資格の習得を希望する者に対しては、研修医修了後をめどに専門的修練を開始する。日本胸部外科学会・日本呼吸器外科学会合同委員会の定める呼吸器外科専門医資格取得に必要な手術経験・呼吸器外科専門知識の習得については、当科のプログラムにおいて達成することが可能である。2010年度は教室所属・関係者4名が呼吸器外科専門医資格を取得した。

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および基礎的研究
- ・癌ワクチンを用いた再発肺癌治療に関する臨床的研究

出版物等

1. Sakamoto M, Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Yoshida Y, Murayama T, Takamoto S, Matsushita H, Kakimi K. Adoptive immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer using zoledronate-expanded $\gamma\delta$ Tcells: a phase I clinical study. *J Immunother*. 2011;34:202-11.
2. Kakimi K, Isobe M, Uenaka A, Wada H, Sato E, Doki Y, Nakajima J, Seto Y, Yamatsuji T, Naomoto Y, Shiraishi K, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Oka M, Pan L, Hoffman EW, Old LJ, Nakayama E. A phase I study of vaccination with NY-ESO-1f peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. *Int J Cancer*. 2011;129:2836-46.
3. Yoshida Y, Inoh S, Murakawa T, Ota S, Fukayama M, Nakajima J. Preoperative localization of small peripheral pulmonary nodules by percutaneous marking under computed tomography guidance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13:25-8.
4. Yoshida Y, Nakajima J, Wada H, Kakimi K. $\gamma\delta$ T-cell immunotherapy for lung cancer. *Surg Today*. 2011;41:606-11.
5. Sano A, Murakawa T, Morota T, Nakajima J. Resection of a posterior mediastinal metastasis of colon cancer. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:353-4.
6. Kitano K, Murayama T, Sakamoto M, Nagayama K, Ueno K, Murakawa T, Nakajima J. Outcome and survival analysis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:376-82.
7. Matsuguma H, Yoshino I, Ito H, Goya T, Matsui Y, Nakajima J, Ikeda N, Okumura S, Shiono S, Nomori H; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? *Ann Thorac Surg*. 2011;92:449-53.
8. Murakawa T, Murayama T, Nakajima J, Ono M. Lung lobectomy in a patient with an implantable left ventricular assist device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13:676-8.
9. Kitano K, Watanabe K, Emoto N, Kage H, Hamano E, Nagase T, Sano A, Murakawa T, Nakajima J, Goto A, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. CpG island methylation of microRNAs is associated with tumor size and recurrence of non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2011;102:2126-31.
10. Sakamoto M, Murakawa T, Konoeda C, Inoue Y, Kitano K, Sano A, Fukayama M, Nakajima J. Survival after extended thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:623-7.
11. Sano A, Takeuchi E, Fukami T, Murakawa T, Nakajima J. Erosion bleeding as a late complication of chest wall reconstruction with a Dacron mesh silicone prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:170-1.

心臓外科学

教授

小野 稔

准教授

村上 新

講師

本村 昇、師田哲郎

助教

高岡哲弘、竹谷 剛、齊藤 綾、木下 修、藤本欣史、梅木昭秀、嶋田正吾、
安藤政彦

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。平成21年11月に小野稔教授が第6代教授に就任した。重症心不全外科治療のニーズの高まりに応えるために、新たな診療グループとして重症心不全チームを創設した。心臓外科は、教授1、准教授1、講師2、助教8、特任臨床医2～3、大学院生6から構成されている。多数の関連病院を有し、25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。月水木金は手術日で、2~3 例並列（木は 1 列）で手術を行い、火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。

2011 年は心臓大血管手術数が年間約 360 例で、日本でトップクラスの手術症例数を有している。他施設から重症で治療困難な症例が多く紹介されてくる中で手術成績も非常に優れており、名実ともに日本の心臓外科をリードしている。成人心疾患（虚血性心疾患、弁膜症、不整脈）、胸部大動脈疾患、先天性心疾患、重症心不全の 4 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。得意分野はオフポンプ冠状動脈バイパス、僧帽弁形成術、感染性心内膜炎の手術、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、ハイリスク症例に対するステントグラフト治療、複雑心奇形に対する手術（Jatene, Fontan, Norwood 手術）や新生児開心術など多岐にわたっている。僧帽弁形成術・自己弁温存大動脈基部置換手術や補助人工心臓植込みでは日本のみならず、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 年に先

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・人工血管感染の治療においては、日本をリードしている。心臓移植実施施設として 2012 年 3 月までに心臓移植 21 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 2012 年 3 月までに 90 例以上に行い、国内トップの優れた遠隔成績を挙げている。

教 育

学部教育としては M2 の春に心臓外科学系統講義を行っている。内容は、心臓血管外科学総論および各論（虚血性心疾患、弁膜疾患、先天性心疾患、大血管、心臓移植）である。M2 の夏秋には臨床診断学実習の循環器の分野を担当している。M1・M2 の夏休みと春休みにあるフリークオーターおよび研究室配属では、臨床や実験の現場に積極的に関わってもらっている。

M3・M4 の臨床統合講義では循環器内科や小児科などと合同で行い、一般臨床における心臓・大動脈重要疾患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 11 単位の実習およびクルズスがあり、心臓解剖・疾患・手術などにおける重要ポイントをわかりやすく解説している。英語による症例プレゼンテーションを行い、医学英語にも親しんでもらうように心がけている。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。

卒後初期臨床研修では必修外科研修を担当しており、基本的外科手技・術後管理に加えて、成

人心疾患、胸部大動脈疾患、先天性心疾患各グループで疾患の基本から、手術手技、呼吸・循環管理にいたるまで学ぶことができるプログラムを組んでいる。

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。学位の取得を目指す場合には、外科専門医取得後に大学院生として臨床を視野においた研究を行う。

研 究

心臓、大血管に関する基礎的ならびに臨床的研究を行っている。基礎研究は、日常の臨床業務の中で生じた疑問を解決するために着想されることが多く、臨床的応用を常に視野に入れて進められている。日本の心臓外科の歴史を作ってきた当教室には数多くの臨床データがあり、また、現在は補助人工心臓装着、同種心臓弁・血管移植術、心臓移植、大動脈弁温存基部置換、逆行性脳灌流、ステントグラフト治療などの高度医療を積極的に推進している。これらのデータ解析に基づく臨床研究・学会発表も枚挙に暇がない。研究成果の発表は、国内学会にとどまらず、主要な国際学会でも数多く行われている。また、発表論文も多数あり、そのうちの一部を最後に挙げてある。毎月1回リサーチミーティングが持たれ、研究の進行状況の報告や研究内容についての活発な討論が行われている。

研究テーマの主なものを挙げると、1) 補助人工心臓治療の成績向上と新たな駆動方式の開発、2) 凍結保存同種組織移植の基礎研究と臨床応用、3) 新たな手術ロボットの開発、4) 重症心不全の外科治療への再生医療の応用、5) 右心不全に対

する薬物治療の研究、6) 新しい縫合デバイスの開発、7) 長時間心保存液の研究などがある。

発表論文

- (1) Taniguchi K, Kobayashi E, Joung S, Ono M, Motomura N, Kyo S, Takamoto S, Sakuma I: A force measurement device using optical fiber for surgical tools -Basic concept and implementation-. *Journal of Robotics and Mechatronics* 2011, 23:94-104
- (2) Kawashima D, Ohno T, Kinoshita O, Motomura N, Kiyosue A, Fujita H, Ando J, Ohtomo K, Shigeeda T, Kato S, Kadowaki T, Nagai R, Takamoto S, Ono M: Prevalence of Vitreous Hemorrhage Following Coronary Revascularization in Patients With Diabetic Retinopathy. *Circ J* 2011, 75: 329-335
- (3) Minegishi S, Kitahori K, Murakami A, Ono M: Mechanism of pressure-overload right ventricular hypertrophy in infant rabbits. *Int Heart J* 2011, 52: 56-60
- (4) Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Ogawa D, Yamazaki K, Kashiwa K, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E: What is the ideal off-test trial for continuous-flow ventricular assist device explantation? Intracircuit back-flow analysis in a mock circulation model. *J Artif Organ* 2011, 14, 70-73
- (5) Kurihara C, Ono M, Nishimura T, Saito A, Taketani T, Hisagi M, Nawata K, Kinoshita O, Morota T, Motomura N, Kyo S: Use of DuraHeart support for more than 1 year as the first successful bridge to heart transplantation in Japan. *J Artif Organ* 2011, 14: 67-69
- (6) Kim H, de Lange P, Ando T, Joung S, Taniguchi K, Liao H, Kyo S, Ono M, Takamoto S, Kobayashi E, Sakuma I: Image- based electrode array tracking for epicardial electro- physiological mapping in minimally invasive arrhythmia surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2011, 6:

- 83-92
- (7) Kawata M, Nishimura T, Hoshino Y, Kinoshita O, Hisagi M, Ando M, Morota, Motomura N, Kyo S, Ono M: Negative pressure wound therapy for left ventricular assist device-related mediastinitis: two case reports. *J Artif Organ* 2011, 14: 159-162
 - (8) Kurihara C, Nishimura T, Kinoshita O, Kawata M, Hisagi M, Kyo S, Ono M: Successful treatment of mediastinitis after ventricular assist device implantation with rerouting of the outflow vascular prosthesis. *J Artif Organ* 2011, 14: 155-158
 - (9) Kurihara C, Nishimura T, Nawata K, Kinoshita O, Hisagi M, Motomura N, Kyo S, Ono M: Successful bridge to recovery with VAD implantation for anthracycline- induced cardiomyopathy. *J Artif Organs* 2011, 14: 249-252
 - (10) Saito A, Motomura N, Miyata H, Takamoto S, Kyo S, Ono M: Japan Cardiovascular Surgery Database Organization: Age- specific risk stratification in 13488 isolated coronary artery bypass grafting procedures. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011, 12: 575-580
 - (11) Ando M, Takewa Y, Nishimura T, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E: A novel counterpulsation mode of rotary left ventricular assist devices can enhance myocardial perfusion. *J Artif Organ* 2011, 14: 185-91
 - (12) Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Ogawa D, Yamazaki K, Kashiwa K, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E: A novel counter pulse drive mode of continuous-flow left ventricular assist devices can minimize intracircuit backward flow during pump weaning. *J Artif Organ* 2011, 14: 74-79
 - (13) Inoue T, Nishimura T, Murakami A, Itatani K, Takaoka T, Kitahori K, Umeki A, Takezoe T, Kashiwa K, Kyo S, Ono M: Left ventricular assist device support with a centrifugal pump for 2 months in a 5-kg child. *J Artif Organ* 2011, 14: 253-256
 - (14) Kurihara C, Ono M, Nishimura T, Nawata K, Kinoshita O, Hisagi M, Motomura N, Kyo S: Prolonged biventricular assist device support as a bridge to heart transplantation. *J Artif Organ* 2011, 14: 367-370
 - (15) Ono M, Nishimura T, Kinoshita O, Shiga T, Kinugawa K, Nagai R, Kyo S: New era of ventricular assist device treatment for adults and children. *J Heart Fail* 2011, 17: Suppl 1, S137
 - (16) Miyata H, Motomura N, Yozu R, Kyo S, Takamoto S: Japan Cardiovascular Surgery Database: Cardiovascular surgery risk prediction from the patient's perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011, 142: e71-6
 - (17) Horiuchi T, Masamune K, Iwase Y, Ymashita H, Tsukihara H, Motomura N, Ohta Y, Dohi T: Endoscope system with plasma flushing and coaxial round jet nozzle for off-pump cardiac surgery. *Surg Endosc.* 2011, 25: 2296-301
 - (18) Miyata H, Motomura N, Tsukihara H, Takamoto S: Japan Cardiovascular Surgery Database: Risk models including high-risk cardiovascular procedures: clinical predictors of mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011, 39: 667-74
 - (19) Suzuki H, Gotoh M, Sugihara K, Kitagawa Y, Kimura W, Kondo S, Shimada M, Tomita N, Nakagoe T, Hashimoto H, Baba H, Miyata H, Motomura N: Nationwide survey and establishment of a clinical database for gastrointestinal surgery in Japan: Targeting integration of a cancer registration system and improving the outcome of cancer treatment. *Cancer Sci* 2011, 102: 226-30
 - (20) Kitamura T, Motomura N, Higashikuni Y, Ono M: Vascular antispastic medication should take priority over other

- antihypertensives after coronary artery bypass grafting using a radial artery conduit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011, 13: 679-681
- (21) Abe Y, Isoyama T, Saito I, Shi W, Inoue Y, Ishii K, Nakagawa H, Ono T, Ono M, Imachi K: Results of animal experiments with the fourth model of the undulation pump total artificial heart. *Artif Organs* 2011, 35: 781-790
- (22) Yanagie H, Kumada H, Nakamura T, Higashi S, Ikushima I, Morishita Y, Shinohara A, Fijihara M, Suzuki M, Sakurai Y, Sugiyama H, Kajiyama T, Nishimura R, Ono K, Nakajima J, Ono M, Eriguchi M, Takahashi H: Feasibility evaluation of neutron capture therapy for hepatocellular carcinoma using selective enhancement of boron accumulation in tumour with intra-arterial administration of boron-entrapped water-in-oil-in-water emulsion. *Appl Radiat Isot* 2011, 69: 1854-1857
- (23) Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E: Electrocardiogram-synchronized rotational speed change mode in rotary pumps could improve pulsatility. *Artif Organs* 2011, 35: 941-947
- (24) Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, Itoda Y, Kitahori K, Motomura N, Morota T, Murakami A, Takamoto S, Kyo S, Ono M: Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2011, 57: 169-176
- (25) Itakura Y, Kimura M, Gojo S, Toyoda M, Kami D, Motomura N, Umezawa A, Kyo S, Ono M: Glycan profiling using a lectin microarray is a novel validation tool for monitoring the damage of freeze-thawed cells. *Low Temp Med* 2011, 37: 71-77

消化管外科学

教授

瀬戸泰之 M.D., Ph.D.

准教授

野村幸世 M.D., Ph.D. 清水伸幸 M.D., Ph.D.

助教

和田郁雄 M.D., Ph.D.

助教

畑尾史彦 M.D., Ph.D. 安部 仁 M.D.

上田哲也 M.D., Ph.D. 福田 俊 M.D.

森 和彦 M.D., Ph.D. 加藤敬二 M.D., Ph.D.

清川貴志 M.D., Ph.D.

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

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、留学生在が研究に従事している。

高齢化社会の到来に伴い、癌患者および種々の合併疾患を伴う重篤な患者が増えており、そうした患者に対しては専門的かつ横断的なアプローチによる適切な診断と治療がますます必要となっている。当教室の臨床活動と研究活動はそのような観点から代謝栄養内分泌外科学ならびに他の施設との協力のもとに進められている。

患者治療にあたっての当教室の基本方針は、術前・術中・術後にわたる包括的な疾患管理を行なうと同時に、術後の長期的なケア（終末期におよぶこともまれではない）を提供することにある。生涯にわたるこうした患者ケアによって新たな外科的治療法の開発や、臨床的問題の解決のために

必要な基礎研究の新たな展開が生まれ、外科における診断・治療体系が確立されることになる。

以上のようなことを通して、臨床的にも学問的にも必要水準を満たしたよき外科医、そしてよき科学者を育成することが、当教室の常に変わらぬ指導理念である。

教育活動

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

て深く考察する機会も持つことができる。当教室のBSLは与えられる課題が多いが、大変役立ちやりがいいある実習として評価が高い。

卒後初期研修については、主な外科的疾患の診断、治療における基礎的な考え方を教育すると同時に、基本的な外科的手技についての修練を行っている。初期研修を終えた後は、学外施設にて臨床修練を数年間継続的に積み、その後、本院の病棟担当医としてさらなる専門的課題について修練をし、外科専門医（認定医）を取得した後、より専門的な分野への道、あるいは大学院生としての課程を歩むことになる。このように、研修医と学部学生に対する当教室の教育制度は、先に触れた理念を反映している。

研究活動

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

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

ることを世界で初めて実験的に証明してきた。また、胃癌における epigenetic change の研究から hypermethylation のみならず hypomethylation も胃癌発生に重要な役割を果たしていること、さらに、bone marrow-derived progenitor cell の胃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におけるホルモンやサイトカインの分泌を視野に入れた研究を模索している。このように、国内、国外の研究機関との共同研究も推進し、また海外からの研究希望者を受け入れ活発な研究活動を行なっている。現在の研究課題は以下の通りである。

臨床活動

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

病院における担当診療科は胃・食道外科であり手術症例は、胃癌、食道癌が数多く占めている。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。2008 年度は胃癌が 143 例、食道癌が 48 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, Fukuda T, Yamada K, Matsubara T, Hiki N, Fukunaga T, Oyama S, Yamaguchi T, Nakajima T, Kato Y. Celiac lymph nodes: distant or regional for thoracic esophageal carcinoma? *Dis Esophagus* 21(8):704-7,2008
- (2) Nunobe S, Hiki N, Fukunaga T, Tokunaga M, Ohyama S, Seto Y, Yamaguchi T. Previous laparotomy is not a contraindication to laparoscopy-assisted gastrectomy for early gastric cancer. *World J Surg* 32(7):1466-72, 2008
- (3) Nunobe S, Ohyama S, Sonoo H, Hiki N, Fukunaga T, Seto Y, Yamaguchi T. Benefit of mediastinal and para-aortic lymph-node dissection for advanced gastric cancer with esophageal invasion. *J Surg Oncol* 97(5): 392-5, 2008
- (4) Nunobe S, Ohyama S, Miyata S, Matsuura M, Hiki N, Fukunaga T, Seto Y, Ushijima M, Yamaguchi T. Incidence of gastric cancer in the remnant stomach after proximal gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 55 (86-87):1855-8, 2008
- (5) Nunobe S, Hiki N, Ohyama S, Fukunaga T, Seto Y, Yamaguchi T. Survival benefits of pancreatoduodenectomy for gastric cancer: relationship to the number of lymph node metastases. *Langenbecks Arch Surg* 393(2): 157-62, 2008
- (6) Hatao F, Yamamoto M, Muroi M, Kaminishi M, Tanamoto K. MyD88-induced downregulation of IRAK-4 and its structural requirements. *FEMS Immunol Med Microbiol* 53(2):260-4, 2008
- (7) Nozaki K, Ogawa M, Williams JA, Lafleur BJ, Ng V, Drapkin RI, Mills JC, Konieczny SF, Nomura S, Goldenring JR. A molecular signature of gastric metaplasia arising in response to acute parietal cell loss. *Gastroenterology* 134(2):511-22, 2008
- (8) Fukuda T, Seto Y, Yamada K, Hiki N, Fukunaga T, Oyama S, Yamaguchi T. Can immune-enhancing nutrients reduce postoperative complications in patients undergoing esophageal surgery? *Dis Esophagus* 21(8):708-11, 2008
- (9) Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, Miki A, Ohyama S, Seto Y. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 22(7):1729-35,2008
- (10) Hiki N, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, Ohyama S, Seto Y, Yoshida H, Nohara K, Inoue H, Muto T. The benefits of standardizing the operative procedure for the assistant in laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 393(6):963-71,2008
- (11) Hiki N, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Ohyama S, Tokunaga M, Miki A, Kuroyanagi H, Seto Y, Muto T. Cut-and-Screw Insertion: A Method for Safe and Speedy Secondary Trocar Insertion in Laparoscopic Surgery. *Surg Technol Int.* 17:121-5,2008
- (12) Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, Miki A, Ohyama S, Seto Y, Yamaguchi T. Does age matter in the indication for laparoscopy-assisted gastrectomy? *J Gastrointest Surg* 12(9):1502-7,2008
- (13) Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, Hoshino E, Nunobe S, Fukunaga T, Seto Y, Yamaguchi T. Endoscopic evaluation of reflux esophagitis after proximal gastrectomy: comparison between esophagogastric anastomosis and jejunal interposition. *World J Surg*32(7): 1473-7, 2008
- (14) Nagano H, Ohyama S, Fukunaga T, Hiki N, Seto Y, Yamaguchi T, Kato Y, Yamaguchi A. Two rare cases of node-positive differentiated gastric cancer despite their infiltration to sm1, their small size, and lack of lymphatic

- invasion into the submucosal layer. *Gastric Cancer* 11(1):53-7,2008
- (15) Yamashita H, Nakagawa K, Yamada K, Kaminishi M, Mafune K, Ohtomo K. A single institutional non-randomized retrospective comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in 82 Japanese patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 21(5):430-6, 2008
- (16) Goto O, Fujishiro M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Yamaguchi H, Nomura S, Kaminishi M, Omata M. Endoscopic submucosal dissection as a staging measure may not lead to worse prognosis in early gastric cancer patients with additional gastrectomy. *Dig Liver Dis* 40(4):293-7,2008
- (17) Raher MJ, Thibault HB, Buys ES, Kuruppu D, Shimizu N, Brownell AL, Blake SL, Rieusset J, Kaneki M, Derumeaux G, Picard MH, Bloch KD, Scherrer-Crosbie M. A short duration of high-fat diet induces insulin resistance and predisposes to adverse left ventricular remodeling after pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H2495 - H2502,2008
- (18) Kaneki M, Sakai M, Shimizu N, Chang K. Is normalized mean blood glucose level good enough for the intensive care unit?-Glycemic variability as a new independent predictor of mortality. *Crit Care Med* 36: 3104-3106,2008
- (19) Seto Y, Chin K, Gomi K, Kozuka T, Fukuda T, Yamada K, Matsubara T, Tokunaga M, Kato Y, Yafune A, Yamaguchi T. Treatment of thoracic esophageal carcinoma invading adjacent structures. *Cancer Sci* 98:937-42, 2007
- (20) Seto Y, Yamada K, Fukuda T, Hosoi N, Takebayashi R, Chin K, Kotsuka T, Gomi K, Yamaguchi T. Esophageal bypass using a gastric tube and a cardiostomy for malignamt esophagorespiratory fistula. *Am J Surg* 193:792-93 2007
- (21) 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
- (22) 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
- (23) Kaneda A, Wang CJ, Cheong R, Timp W, Onyango P, Wen B, Iacobuzio-Donahue CA, Ohlsson R, Andraos R, Pearson MA, Sharov AA, Longo DL, Ko MS, Levchenko A, Feinberg AP. Enhanced sensitivity to IGF-II signaling links loss of imprinting of IGF2 to increased cell proliferation and tumor risk. *Proc Natl Acad Sci* 104:20926-20931,2007
- (24) Kaneki M, Shimizu N, Yamada D, Chang K. Nitrosative stress and pathogenesis of insulin resistance. *Antioxid Redox Signal* 9:319-329,2007
- (25) 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
- (26) 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
- (27) 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
- (28) 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, Uchimar 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
- (29) Leys CM, Nomura S, Goldenring JR. Expression and prognostic significance of prothymosin- α and ERp57 in human gastric cancer. *Surgery* 141:41-50,2007
- (30) 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
- (31) Kaminishi M. Introductory Remarks. *Dig Surg* 24:87,2007
- (32) Nomura S, Kaminishi M. Surgical treatment of early gastric cancer in Japan. *Dig Surg* 24:96-100,2007
- (33) 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
- (34) Toyoda T, Tsukamoto T, Mizoshita T, Nishibe S, Deyama T, Takenaka Y, Hirano N, Tanaka H, Takasu S, Ban H, Kumagai T, Inada K, Utsunomiya H, Tatematsu M. Inhibitory effect of nordihydroguaiaretic acid, a plant lignan, on *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 98:1689-1695,2007
- (35) 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
- (36) 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
- (37) Shimoyama S. Angiogenin in gastric cancer and its roles in malignancy. *Handbook of immunohistochemistry and in situ hybridization of human cancers*. (Hayat ed) Academic Press New York: 195-203,2007
- (38) Kaminishi. *Digestive Surgery 24, Surgical Treatment for Digestive Cancer in Japan*. Karger Basel, 2007

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、長谷川潔

講師

青木琢、阪本良弘

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に関与し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

する臨床的研究を行っている。

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。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・木曜日の朝に行われ、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が毎日夕方に行われ、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。

Reference (2010)

1. Song P, Tang W, Tamura S, Hasegawa K, Sugawara Y, Dong J, Kokudo N. The management of hepatocellular carcinoma in Asia: a guideline combining quantitative and qualitative evaluation. *Biosci Trends* 2010; 4:283-7.
2. Kaneko J, Sugawara Y, Togashi J, Tamura S, Motoi R, Fukayama M, Kokudo N. Sarcomatous change of hepatocellular carcinoma in a patient undergoing living donor liver transplantation. *Biosci Trends* 2010; 4:279-82.
3. Hasegawa K, Kokudo N, Shiina S, Tateishi R, Makuuchi M. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: Start of a randomized controlled trial (SURF trial). *Hepatol Res* 2010; 40:851-2.
4. Ishizawa T, Bandai Y, Ijichi M, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2010; 97:1369-77.
5. Harada N, Ishizawa T, Muraoka A, Ijichi M, Kusaka K, Shibasaki M, Yamamoto K, Hasegawa K, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescence navigation hepatectomy by visualization of localized cholestasis from bile duct tumor infiltration. *J Am Coll Surg* 2010; 210:e2-6.
6. Shindoh J, Imamura H, Kokudo N. Isolated sling suspension during resection of the Spiegel lobe of the liver: a safe alternative technique for difficult cases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17:359-64.
7. Inagaki Y, Tang W, Zhang L, Du G, Xu W, Kokudo N. Novel aminopeptidase N (APN/CD13) inhibitor 24F can suppress invasion of hepatocellular carcinoma cells as well as angiogenesis. *Biosci Trends* 2010; 4:56-60.
8. Takamoto T, Hashimoto T, Sano K, Maruyama Y, Inoue K, Ogata S, Takemura T, Kokudo N, Makuuchi M. Recovery of liver function after the cessation of preoperative chemotherapy for colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2747-55.
9. Kokudo N, Arita J. Staging for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2010; 30:931-3.
10. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, Seyama Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Nakajima J, Kokudo N. Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg* 2010; 251:902-9.
11. Shindoh J, Mise Y, Satou S, Sugawara Y, Kokudo N. The intersegmental plane of the liver is not always flat--tricks for anatomical liver resection. *Ann Surg* 2010; 251:917-22.
12. Inoue Y, Takahashi M, Arita J, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Makuuchi M, Kokudo N. Intra-operative freehand real-time

- elastography for small focal liver lesions: "visual palpation" for non-palpable tumors. *Surgery* 2010; 148:1000-11.
13. Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Tateishi R, Yoshida H, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Akahane M, Makuuchi M, Omata M, Kokudo N. Postoperative surveillance with monthly serum tumor markers after living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010; 40:278-86.
 14. Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Pre-emptive antiviral therapy in living donor liver transplantation for hepatitis C: observation based on a single-center experience. *Transpl Int* 2010; 23:580-8.
 15. Ishizawa T, Mise Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical technique: new advances for expanding indications and increasing safety in liver resection for HCC: the Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17:389-93.
 16. Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Makuuchi M. Single HCC between 2 and 5 cm: the grey zone: surgeon's perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17:430-3.
 17. Kishi Y, Imamura H, Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Evaluation of donor vasculobiliary anatomic variations in liver graft procurements. *Surgery* 2010; 147:30-9.
 18. Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Incidence and management of biliary complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2010; 24:535-42.

泌尿器外科学

教授

本間之夫

准教授

久米春喜、西松寛明

講師

中川徹、福原浩、藤村哲也、鈴木基文

助教

山田幸央、山田大介、熊谷仁平、永田政義、川合剛人、
野宮明、新美文彩、佐藤陽介、平松香苗

ホームページ [http:// www.h.u-tokyo.ac.jp/urology/](http://www.h.u-tokyo.ac.jp/urology/)

沿革と組織の概要

泌尿器科学は外科的、内科的手法を用いて副腎、腎臓、尿管、膀胱、尿道、前立腺をはじめとする男性生殖器の疾患を取り扱う臨床医学の一分野である。更に泌尿器科学に包括される分野には、小児泌尿器科学、神経泌尿器科学、女性泌尿器科学、腎移植、腎血管外科学、内分泌外科学、老年泌尿器科学が存在する。そのため、泌尿器科医は腫瘍学、腎臓病学、内分泌学、男性学、免疫学、小児科学、解剖学、微生物学、神経学、老年学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低侵襲性治療の導入において、国際的にも指導的立場を取り続けてきた。例としては上部尿路内視鏡手術、尿路結石に対するESWL・レーザー碎石術、前立腺肥大症に対する温熱療法・レーザー療法、従来の開放性手術に取って代わる小切開鏡視下手術や腹腔

鏡手術による副腎摘除術・腎摘除術、さらにはロボット支援下の前立腺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床を所有している。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。後期研修医は常時入院患者の診療に当たっている。指導医師は後期研修医とチームを組み、一対一の指導のもとに診療を行う。2011年1月から12月までの入院患者数は約1,800人であった。

待機手術は火曜日、水曜日、木曜日に施行されている。2011年の手術件数は約1,400例であった。2011年における主な手術症例数は、副腎摘除術20件、腎摘出術36件、腎部分切除術38件、尿管摘出術15件、膀胱全摘術12件、前立腺全摘術67件、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)155件、経尿道的前立腺切除術(TUR-P)21件、腹

腔鏡視下手術 70 件であった。

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

同じく水曜日の夕方には外来カンファランスを開き、様々な症例の治療方針について詳細に議論・検討している。

外来診療は毎週月曜日から金曜日まで行われている。専門外来としてはセカンドオピニオン外来、腎腫瘍外来、膀胱腫瘍外来、前立腺外来、腎移植外来、腹膜透析外来、シャント外来、小児泌尿器科外来、結石外来、排尿障害・夜間頻尿外来、女性泌尿器科外来、男性不妊外来、排尿障害外来、前立腺肥大症外来、女性泌尿器科外来、間質性膀胱炎外来、男性更年期・ED 外来、男性不妊外来が設けられ、専門的な立場から診療が行われている。

2011 年 1 月から 12 月までの 1 年間における、延べ外来患者数は約 26,000 人であった。

教育

教授、准教授、講師によりそれぞれの専門分野に関する 13 回の泌尿器科系統講義が医学部 2 年生に対して行われる。臨床講義、ベッドサイド実習は医学部 3・4 年生に対して行われる。

ベッドサイド実習は患者に対する診療に集約される。主に泌尿器科患者の術前・術後管理、解剖学、手術技術に関する解説が教官によって行われる。

研究

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 30 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. Kume H, Kakutani S, Yamada Y, Shinohara M, Tominaga T, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Homma Y. Prognostic factors for renal cell carcinoma with bone metastasis: who are the long-term survivors? J Urol. 2011 May; 185(5):1611-4.
2. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nishimatsu H, Kume H, Matsuda S, Homma Y. Impact of hospital volume and laser use on postoperative complications and in-hospital mortality in cases of benign prostate hyperplasia. J Urol. 2011 Jun; 185(6):2248-53.
3. Aizawa N, Igawa Y, Nishizawa O, Wyndaele JJ. Effects of nitric oxide on the primary bladder afferent activities of the rat with and without intravesical acrolein treatment. Eur Urol. 2011 Feb;59(2):264-71.
4. Homma Y, Gotoh M, Yokoyama O, Masumori N, Kawauchi A, Yamanishi T, Ishizuka O, Seki N, Kamoto T, Nagai A, Ozono S; Japanese Urological Association. Outline of JUA clinical guidelines for benign prostatic hyperplasia. Int J Urol. 2011 Nov;18(11): 741-56.
5. Fujimura T, Kume H, Tsurumaki Y, Yoshimura Y, Hosoda C, Suzuki M, Fukuhara H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Homma Y. Core lower urinary tract symptom score (CLSS) for the assessment of

- female lower urinary tract symptoms: a comparative study. *Int J Urol*. 2011 Nov; 18(11):778-84.
6. Nagata M, Kume H, Homma Y. Reassessment of the UICC revision of T3 renal cell carcinomas in a Japanese institute. *Int J Urol*. 2011 Dec;18(12):864-5.
 7. Naruse T, Nagata S, Homma Y. Prevalence of individuals receiving elimination assistance among Japanese community-dwelling elderly. *Int J Urol*. 2011 Dec;18(12):873-4.
 8. Okamura K, Nojiri Y, Ameda K, Namima T, Suzuki M, Inoue K, Ogawa T, Gotoh M, Homma Y. Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: early outcomes. *Int J Urol*. 2011 Jun;18(6):483-7.
 9. Sugihara T, Yasunaga H, Homma Y. Higher transfusion rate in bipolar transurethral resection of the prostate: Is it real? *Int J Urol*. 2011 Sep;18(9):677-8.
 10. Tsuzaka Y, Matsushima H, Kaneko T, Yamaguchi T, Homma Y. Naftopidil vs silodosin in medical expulsive therapy for ureteral stones: a randomized controlled study in Japanese male patients. *Int J Urol*. 2011 Nov;18(11):792-5.
 11. Homma Y, Kakizaki H, Yamaguchi O, Yamanishi T, Nishizawa O, Yokoyama O, Takeda M, Seki N, Yoshida M. Assessment of overactive bladder symptoms: comparison of 3-day bladder diary and the overactive bladder symptoms score. *Urology*. 2011 Jan; 77(1):60-4.
 12. Ishikawa A, Kawarazaki H, Ando K, Fujita M, Fujita T, Homma Y. Renal preservation effect of ubiquinol, the reduced form of coenzyme Q10. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Feb; 15(1):30-3.
 13. Suzuki M, Liu M, Kurosaki T, Suzuki M, Arai T, Sawabe M, Kasuya Y, Kato M, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Ishikawa A, Kume H, Homma Y, Kitamura T. Association of rs6983561 polymorphism at 8q24 with prostate cancer mortality in a Japanese population. *Clin Genitourin Cancer*. 2011 Sep;9(1):46-52.
 14. Ishikawa A, Homma Y. Beneficial effect of ubiquinol, the reduced form of coenzyme Q10, on cyclosporine nephrotoxicity. *Int Braz J Urol*. 2012 Mar-Apr;38(2):230-4.
 15. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nishimatsu H, Matsuda S, Homma Y. Incidence and clinical features of priapism in Japan: 46 cases from the Japanese diagnosis procedure combination database 2006-2008. *Int J Impot Res*. 2011 Mar-Apr;23(2):76-80.
 16. Kume H, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Ishikawa A, Homma Y. Docetaxel as a vital option for corticosteroid-refractory prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2011 Dec;43(4):1081-7.
 17. Kume H, Miyazaki H, Nagata M, Ishikawa A, Ishibashi Y, Fujita T, Homma Y. Peritoneal fixation prevents dislocation of Tenckhoff catheter. *Perit Dial Int*. 2011 Nov-Dec;31(6):694-7.
 18. Fukuhara H, Nishimatsu H, Suzuki M, Fujimura T, Enomoto Y, Ishikawa A, Kume H, Homma Y. Lower incidence of inguinal hernia after radical prostatectomy using open gasless endoscopic single-site surgery. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011 Jun; 14(2):162-5.
 19. Mori C, Yamada D, Homma Y. A case of calculus in the true ureteral diverticulum. *Int J Urol*. 2011 Feb;18(2):180-1.
 20. Nomiya A, Nishimatsu H, Homma Y. Interstitial cystitis symptoms associated with ketamine abuse: the first Japanese case. *Int J Urol*. 2011 Oct;18(10):735.

腫瘍外科学

客員教授

渡邊聡明

准教授

北山丈二

講師

須並英二

助教

斎藤晋祐、風間伸介、金沢孝満、山口博紀、川合一茂、谷澤健太郎、森健
清松知充、山下裕玄

ホームページ <http://all-1su.umin.jp/>

沿革と組織の概要

大学院講座制に伴い、旧第一外科は腫瘍外科学、血管外科学を担当することになりました。本教室は、現在もなお旧外科学第一講座の構成や内容の多くを踏襲しており、教育・研究・診療に関しては血管外科と共同で行っている部分が少なくありません。構成員は、客員教授 1 (H24 年 1 月より H24 年 3 月まで)、准教授 1、講師 1、非常勤講師 7、助教 9、医員 4、大学院生 17、研修医 6 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の 1 階と地下 1 階にあります。

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、胃癌腹膜播種疾患の専門外来も設けています。2011 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、285 でした。毎週、月、水、金曜日午前に、術前、術後のカンファレンスがあり、毎週水曜日に教授回診が行われています。手術日は、月、火、木曜日です。月曜日に教室全体の研究カンファレンス、金曜日に英文論文の抄読会が開かれているほか、各グループでの臨床検討会が週一度の割合で行われています。また、週三回、年間約 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。

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 の臨床統合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、各学生は各チームに配属され、実際の診療の流れを体験できるような診療参加型の実習を行っています。このような実習を通じて、基礎となる医学知識のみならず、医師としての態度（マナー）、疾患について自ら勉強する姿勢について習得してもらうことを主眼にしています。卒後臨床研修では、希望に応じ6週間から4か月のタームで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、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発表する機会を与えています。また、日々の診療を通じて外科の各種検査法、術前、術後の患者管理について理解を深め、個々の患者に必要なかつ十分な検査・処置・治療を実施できるようになることを目標としています。

研 究

癌の発生・進展の機構解明から治療に至る広範囲な領域を、臨床試験をはじめ、分子細胞生物学、遺伝子工学の手法も含めた様々な解析方法を用いて、多角的な研究を行っています。本教室では、臨床医としての研究は、学位取得や英文誌への論文掲載を最終目標とするのではなく、個々の研究成果をどのように日々の診療に生かすことができるのかということを最も重要な観点と考えています。この観点からの研究課題の設定、討論、評価を行うことを基本的姿勢としています。

本教室の主な研究テーマを下記に列挙します。

- 1) 下部直腸癌に対する術前照射療法
- 2) 潰瘍性大腸炎に対する大腸癌サーベイランス
- 3) 潰瘍性大腸炎の発癌機構
- 4) 腹腔鏡補助下大腸切除術
- 5) 大腸癌における局所免疫
- 6) 大腸癌と大腸腺腫の遺伝子解析

- 7) 早期大腸癌の予後因子
- 8) 大腸癌術後のサーベイランスプログラム
- 9) 大腸癌肝転移の発現機構
- 10) 樹状細胞を用いた癌免疫療法
- 11) 腫瘍血管を標的とした癌免疫療法
- 12) がん転移における活性脂質とその産生酵素の役割
- 13) 癌の発生、進展と脂質代謝
- 14) 癌の進展における末梢神経の役割
- 15) 抗癌剤感受性と関連する遺伝子解析
- 16) 癌と血液凝固、線溶系
- 17) 消化器癌におけるアディポネクチンとその受容体の解析
- 18) 腹膜播種における腹腔内抗癌剤治療
- 19) 腹腔内化学療法後の薬物動態の検索
- 20) 炎症性腸疾患における繊維芽細胞増殖因子（FGF）の役割
- 21) 低分化大腸癌の遺伝子解析
- 22) 固形癌に対する集束超音波治療
- 23) 腹膜播種における腹腔細胞の定量的検出
- 24) 直腸癌に対する放射線化学療法における免疫能の関与とその増強による治療効果の変化
- 25) がんオートファジー
- 26) ロボット支援腹腔鏡補助下大腸切除術（da Vinci手術）

出版物等

- 1: Satoh Y, Mori K, Kitano K, Kitayama J, Yokota H, Sasaki H, Uozaki H, Fukayama M, Seto Y, Nagawa H, Yatomi Y, Takai D. Analysis for the combination expression of CK20, FABP1 and MUC2 is sensitive for the prediction of peritoneal recurrence in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Feb;42(2):148-52. Epub 2011 Dec 15.
- 2: Nozawa H, Kitayama J, Sunami E, Saito S, Kanazawa T, Kazama S, Yazawa K, Kawai K, Mori K, Nagawa H. [FOLFOX as adjuvant

- chemotherapy after curative resection of distant metastatic lesions in patients with colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011 Oct;38(10):1627-32.
- 3: Shuno Y, Hata K, Sunami E, Shinozaki M, Kawai K, Kojima T, Tsurita G, Hiyoshi M, Tsuno NH, Kitayama J, Nagawa H. Is surveillance endoscopy necessary after colectomy in ulcerative colitis? *ISRN Gastroenterol*. 2011;2011:509251.
 - 4: Emoto S, Ishigami H, Yamashita H, Yamaguchi H, Kaisaki S, Kitayama J. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Gastric Cancer*. 2012 Apr;15(2):154-61. Epub 2011 Sep 3.
 - 5: Nozawa H, Kitayama J, Sunami E, Saito S, Kanazawa T, Kazama S, Yazawa K, Kawai K, Mori K, Nagawa H. FOLFOX as adjuvant chemotherapy after curative resection of distant metastases in patients with colorectal cancer. *Oncology*. 2011;80(1-2):84-91.
 - 6: Emoto S, Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Kaisaki S, Kitayama J. Frequent development of leptomeningeal carcinomatosis in patients with peritoneal dissemination of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2011 Oct;14(4):390-5.
 - 7: Hongo K, Tanaka J, Tsuno NH, Kawai K, Nishikawa T, Shuno Y, Sasaki K, Kaneko M, Hiyoshi M, Sunami E, Kitayama J, Takahashi K, Nagawa H. CD133(-) cells, derived from a single human colon cancer cell line, are more resistant to 5-fluorouracil (FU) than CD133(+) cells, dependent on the $\beta 1$ -integrin signaling. *J Surg Res*. 2012 Jun 15;175(2):278-88. Epub 2011 Apr 24.
 - 8: Yasuda K, Nirei T, Sunami E, Nagawa H, Kitayama J. Density of CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes in biopsy samples can be a predictor of pathological response to chemoradiotherapy (CRT) for rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2011 May 16;6:49.
 - 9: Yasuda K, Nirei T, Tsuno NH, Nagawa H, Kitayama J. Intratumoral injection of interleukin-2 augments the local and abscopal effects of radiotherapy in murine rectal cancer. *Cancer Sci*. 2011 Jul;102(7):1257-63.
 - 10: Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Nagawa H. Phase I study of biweekly intravenous paclitaxel plus intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Oncology*. 2010;79(3-4):269-72. Epub 2011 Mar 4.
 - 11: Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, Sunami E, Nagawa H. Circulating lymphocyte is an important determinant of the effectiveness of preoperative radiotherapy in advanced rectal cancer. *BMC Cancer*. 2011 Feb 10;11:64.
 - 12: Habeeb BS, Kitayama J, Nagawa H. Adiponectin supports cell survival in glucose deprivation through enhancement of autophagic response in colorectal cancer cells. *Cancer Sci*. 2011 May;102(5):999-1006.
 - 13: Miyato H, Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Loss of sympathetic nerve fibers around intratumoral arterioles reflects malignant potential of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Aug;18(8):2281-8.
 - 14: Kamei T, Kitayama J, Yamaguchi H, Soma D, Emoto S, Konno T, Ishihara K, Ishigami H, Kaisaki S, Nagawa H. Spatial distribution of intraperitoneally administrated paclitaxel nanoparticles solubilized with poly (2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) in peritoneal metastatic nodules. *Cancer Sci*. 2011 Jan;102(1):200-5.
 - 15: Kawai K, Tsuno NH, Kitayama J, Sunami E, Takahashi K, Nagawa H. Catechin inhibits adhesion and migration of peripheral blood B

-
- cells by blocking CD11b. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011 Jun;33(2):391-7.
- 16: Kawai K, Kitayama J, Tsuno NH, Sunami E, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia after preoperative chemoradiotherapy predicts poor response and poor prognosis in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Jan;26(1):45-51.
- 17: Kazama S, Kitayama J, Aoki J, Mori K, Nagawa H. Immunohistochemical detection of autotaxin (ATX)/lysophospholipase D (lysoPLD) in submucosal invasive colorectal cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2011 Dec;42(4):204-11.

血管外科学

准教授

宮田哲郎

講師

重松邦広

特任講師

岡本宏之

助教

保科克行、保坂晃弘

ホームページ <http://all-1su.umin.jp/>

沿革と組織の概要

大学院講座制に伴い、旧第一外科は血管外科学、腫瘍外科学を担当することになりました。本教室は、現在もお旧外科学講座第一の構成や内容の多くを踏襲しており、教育・研究・診療に関しては腫瘍外科と共同で行っている部分が少なくありません。構成員は、准教授1以下、講師1、特任講師1、助教2、医員2、大学院生10、研修医2、出張者14（海外3含む）、（平成24年7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、下肢静脈瘤や深部静脈血栓症などの静脈系疾患も年々増加しており、血管疾患に対するさらにきめの細かい教育、診療、研究が求められるものと考えています。

診療

外来診療として月～金曜日の毎日、専門外来を開いています。水、金曜日にはDSAを中心とし

た血管撮影検査を行い、血管超音波検査や近赤外線分光法・皮膚灌流圧などの無侵襲検査は2007年より活動を開始したVascular Boardと連携して行っています。Vascular Boardは中央検査部、放射線部及び脈管疾患を扱う診療科が協力して病院に設置した脈管疾患評価組織です。手術日は月、火、木曜日であり、火曜日には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・診断学実習、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、深部静脈血栓症、リンパ浮腫など血管疾患の多岐にわたっていますが、学生に対しては各々の疾患について十分な基礎的知識が得られるよう

教育を行っています。M3の臨床実習では、学生が血管チームの一員として配属され、実際の診療の流れを体験できるような診療参加型実習を行っています。このような実習を通じて、基礎となる医学知識のみならず、医師としての態度(マナー)、疾患について自ら勉強する姿勢について習得してもらうことを主眼にしています。卒後臨床研修では、三外科に胸部外科を含めた各科で、常時5~7名の研修医を受け入れ外科の基礎的トレーニングを行っています。研修医には外科の各種検査法、術前、術後の患者管理について理解を深めてもらい、個々の患者に必要なかつ十分な検査・処置・治療を実施できるようになることを目標としています。術前、術後のカンファレンス以外にも、教室全体の抄読会、外科集談会、日本血管外科学会関東甲信越地方会などにおいて症例を発表する機会を与えるようにしています。

研究

毎年2~3人の血管外科分野の大学院生を受け入れており、臨床研究では腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後血行力学的変化の解明や閉塞性動脈硬化症の遺伝子解析を、また基礎研究としては小口径人工血管の開発、血管新生などについて遺伝子工学的ならびに分子生物学的な手法を用いて研究を行っています。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) 低侵襲血管外科手術をめざしたナビゲーションシステムの確立
- 2) 動脈瘤発育の病態生理学的研究
- 3) ステント再狭窄の病態生理学的研究
- 4) 血管平滑筋細胞における細胞間伝達機構
- 5) 近赤外線分光法を用いた組織酸素動態
- 6) 動脈硬化症関連遺伝子の探索
- 7) 動物モデルを用いた微小循環の薬学的解析
- 8) 血管新生メカニズムの解明
- 9) 血管新生を目指した新しいドラッグデリバリーシステムの開発
- 10) ステントグラフト挿入後の血行力学的検討
- 11) ナノテクノロジーを応用した血管壁細胞への遺伝子導入法の開発
- 12) 血管形成を伴った人工臓器開発のための基礎研究
- 13) 下肢虚血評価のための新しい診断法の開発
- 14) 生体内皮機能自動測定装置の開発
- 15) 急性大動脈症候群選別のための診断基準作成

出版物等

1. Hosaka A, Kato M, Kato I, Isshiki S, Okubo N. Outcome after concomitant unilateral embolization of the internal iliac artery and contralateral external-to-internal iliac artery bypass grafting during endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2011;54:960-964.
2. Hosaka A, Kato M, Kato I, Isshiki S, Okubo N. Brachiocephalic venous aneurysm with unusual clinical observations. *J Vasc Surg* 2011;54, supplement :77S-79S.
3. Hoshina K, Kato M, Hosaka A, Miyahara T, Mikuriya A, Ohkubo N, Miyata T. Middle-term results of endovascular aneurysm repair in Japan: does intraoperative endovascular management against the hostile aneurismal neck prevent the proximal type I endoleak? *Int Angio* 2011;30:467-473.
4. Kagaya H, Miyata T, Hoshina K, Kimura H, Okamoto H, Shigematsu K, Akahana M, Nagawa H. Long-term results of endovascular treatment for splenic artery aneurysms. *Int Angio* 2011;30:359-365.
5. Kagaya H, Oba M, Miura Y, Koyama H, Ishii T, Shimada T, Takato T, Kataoka K, Miyata T. Impact of polyplex micelles installed with

-
- cyclic RGD peptide as ligand on gene delivery to vascular lesions. *Gene Ther.* Epub 2011 Jun 9.
6. Kamimura W, Hattori R, Koyama H, Miayat T, Takato T. Calcium-cross-linked hydrogel based on alginate-modified atelocollagen functions as a scaffold material. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2012;23(5):609-28.
 7. Kusunoki M, Tsutsumi K, Sato D, Nakamura A, Habu S, Mori Y, Morishita M, Yonemoto T, Miyata T, Nakaya Y, Nakamura T. Activation of lipoprotein lipase increases serum high density lipoprotein 2 cholesterol and enlarges high density lipoprotein 2 particles in rats. *Eur J Pharmacol.* 2011; 668(1-2):337-9.
 8. Kusunoki M, Tsutsumi K, Sato D, Nakamura A, Habu S, Mori Y, Morishita M, Yonemoto T, Miyata T, Nakaya Y, Nakamura T. Pioglitazone-induced body weight gain is prevented by combined administration with the lipoprotein lipase activator NO-1886. *Eur J Pharmacol.* 2011;668(3):486-91.
 9. Nagayoshi M, Taguchi T, Koyama H, Takato T, Miayat T, Nagawa H. Enhanced neovascular formation in a novel hydrogel matrix consisting of citric acid and collagen. *Ann Vasc Dis.* 2011;4:196-203.
 10. Suzuki J, Miyata T, Hoshina K, Okamoto H, Kimura H, Shigematsu K. Surgical treatment of patients with congenital vascular malformation-associated aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:517-522.
 11. Shigematsu H, Yasuda K, Sasajima T, Takano T, Miyata T, Ohta T, Tanemoto K, Obitsu Y, Iwai T, Ozaki S, Ogihara T, Morishita R. Transfection of human HGF plasmid DNA improves limb salvage in Buerger's disease patients with critical limb ischemia. *Int Angiol.* 2011;30:140-149.

代謝栄養・内分泌外科学

教授

瀬戸泰之 M.D., Ph.D.

准教授

小川利久 M.D. Ph.D

講師

多田敬一郎 M.D. Ph.D.

助教

辻 英一 M.D.、西岡琴江 M.D. Ph.D 菊山みずほ M.D. Ph.D

組 織

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3名で構成されており、これ以外に臨床登録医、大学院生、が研究に従事している。臨床科は乳腺内分泌外科である。当教室の理念と教育活動、職務スケジュールは消化管外科学教室とほぼ同様である。

教育活動

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

やりがいのある実習として評価が高い。

卒後初期研修については、主に乳腺、甲状腺・副甲状腺疾患の診断、治療の基礎を教育すると同時に、基本的な外科的手技についての修練を行っている。初期研修を終えた後は、学外施設にて一般外科修練を数年間積み、その後、本院の病棟担当医としてさらなる専門的課題について修練をし、外科専門医（認定医）取得後、より専門的な臨床医への道、あるいは大学院生としての課程を歩む。とくに乳癌の病理、化学療法やマンモグラフィー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。2010 年度における症例は、乳腺外科としては乳癌が 170 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を中心に 65 例である。

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

一週間の勤務スケジュールとしては、まず月曜日に教授の総回診が行われ、術後、術前の症例検討会が水・木・金の早朝に、術後経過検討と手術予定患者についてのカンファランスを火曜の夕方に、科長病棟カンファ+回診は木曜夕方、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甲状腺腫瘍におけるエピジェネティック解析
- ④PDE による Sentinel Node Navigation 手術
- ⑤乳管内皮細胞のメチル化と乳癌の発生
- ⑥乳癌・甲状腺癌患者の血中 CTC 解析
- ⑦乳癌組織における癌幹細胞の検出

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) Hatao F, Hiki N, Mimura Y, Ogawa T, Kojima J, Mafune K, Hawkins LD, Muroi M, Tanamoto K, Kaminishi M. The induction of super-resistance using synthetic lipopolysaccharide receptor agonist rescues fatal endotoxemia in rats without excessive immunosuppression. *Shock* 23:365-370,2005
- (5) Kurabayashi R, Takubo K, Aida J, Honma N, Poon SSS, Kammori M, Izumiyama-Shimomura N, Nakamura KI, Tsuji FI, Matsuura M, Ogawa T, Kaminishi M. Luminal and cancer cells in the breast show more rapid telomere shortening than myoepithelial cells and fibroblasts. *Human Pathol* 39:1647-1655,2008.
- (6) Hatao F, Yamamoto M, Muroi M, Kaminishi M, Tanamoto K. MyD88-induced downregulation of IRAK-4 and its structural requirements. *Immunol Med Microbiol* 53:260-264,2008.

皮膚科学

教授

佐藤伸一

准教授

門野岳史、菅谷誠

講師

浅野善英、藤田英樹、鑑慎司

助教

築場広一、栗野嘉弘、荒木麻由子、柴田彩、上嶋祐太、住田隼人、青笹尚彦、須永亮

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 2、講師 3、助教 8 である。外来は、新外来棟 4 階、病棟は主として 6 階北、医局及び研究室は管理研究棟 2 階にある。以下に、当教室の診療・研究・教育の現状について述べる。

診療

月曜日から金曜日まで一般外来（午前）と専門外来（午後）を行なっている。専門外来は、アトピー性皮膚炎・乾癬・膠原病・皮膚外科・リンфом・水疱症などに加えて、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。教室全体として病理組織検討会・外来症例検討会を毎週火曜日午後 5:30 から行なっている。教授廻診は、毎週水曜日午前

中に病棟勤務医全員で行なっている。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 30 名以上の入院患者がいる。皮膚症状は、それを理解できる『眼』ができている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見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床的な講義を行ない、皮膚科学の研究と臨床がどのように結びついているかの理解を助けるようにしている。学生実習では、様々な患者の診察を通じて、皮膚科の診療の仕方について理解して

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

研 究

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

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

出版物等

1. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki K, Sato S: Altered dynamics of TGF- β receptors in scleroderma fibroblasts. *Ann Rheum Dis*. 70: 384-7, 2011.
2. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kenzo Kaji K, Takashi Matsushita T, Komura K, Nakamura M,

Kodera M, Suga N, Akira Higashi A, Ogusu K, Tsutusi K, Furusaki A, Tanabe H, Sasaoka S, Muro Y, Yoshikawa M, Ishiguro N, Ayano M, Muroi E, Fujikawa K, Umeda Y, Kawase M, Mabuchi E, Asano Y, Sodemoto K, Seishima M, Yamada H, Sato S, Takehara K, Fujimoto M: Clinical Correlations with Dermatomyositis (DM)-specific Autoantibodies in Adult Japanese Patients with DM: a Multi-centre, Cross-sectional Study. *Arch Dermatol*. 147: 391-8, 2011.

3. Bujor AM, Asano Y, Haines P, Lafyatis R, Trojanowska M: The c-abl tyrosine kinase controls PKC- δ induced Fli1 phosphorylation in human dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 63: 1729-37, 2011.
4. Yanaba K, Yoshizaki A, Asano Y, Kadono T, Sato S: IL-10-producing regulatory B10 cells inhibit intestinal injury in a mouse model. *Am J Pathol*. 178: 735-43, 2011.
5. Rizzo HL, Kagami S, Phillips KG, Kurtz SE, Jacques SL, Blauvelt A: IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17A. *J Immunol*. 186:1495-502, 2011.
6. Kamata M, Tada Y, Uratsuji H, Kawashima T, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Tamaki K, Sato S: Semaphorin 7A on keratinocytes induces Interleukin-8 production by monocytes. *J Dermatol Sci*. 62: 176-82, 2011.
7. Kanda N, Kamata M, Tada Y, Ishikawa T, Sato S, Watanabe S: Human β -defensin-2 enhances IFN- γ and IL-10 production and suppresses IL-17 production in T cells. *J Leukoc Biol*. 89: 935-44, 2011.
8. Miyagaki T, Sugaya M, Murakami T, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Okochi H, Tamaki K, Sato S: CCL11-CCR3 interactions promote survival of anaplastic large cell lymphoma cells via ERK1/2 activation. *Cancer Res*. 71: 2056-65, 2011.
9. Noda S, Takekoshi T, Tamaki Z, Asano Y,

- Sugaya M, Sato S: Urticarial vasculitis presenting as erythema gyratum repens-like eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 25: 493-5, 2011.
10. Noda S, Asano Y, Yamazaki M, Ichimura Y, Tamaki Z, Takekoshi T, Sugaya M, Sato S: Severe livedoid vasculopathy associated with anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibody successfully treated with warfarin. *Arch Dermatol*. 147: 621-3, 2011.
 11. Shibata S, Tada Y, Hau C, Tatsuta A, Yamamoto M, Kamata M, Karakawa M, Asano Y, Mitsui H, Sugaya M, Kadono T, Saeki H, Kanda N, Sato S: Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol*. 164: 667-70, 2011.
 12. Sugaya M, Reed S, Rose PP, de la Motte S, Rago CM, Kurtz SE, Moses AV, Fruh K, Blauvelt A: Kaposi's sarcoma and human dermal microvascular endothelial cells infected with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus express CCL21. *J Dermatol Sci*. 61: 139-42, 2011.
 13. Clark RA, Shackelton JB, Watanabe R, Calarese A, Yamanaka K, Campbell JJ, Teague JE, Kuo HP, Hijnen D, Kupper TS: High-scatter T cells: a reliable biomarker for malignant T cells in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 117: 1966-76, 2011.
 14. Kato T, Saeki H, Tsunemi Y, Shibata S, Tamaki K, Sato S: TARC/CCL17 accelerates wound healing by enhancing fibroblast migration. *Exp Dermatol*. 20: 669-74, 2011.
 15. Noda S, Asano Y, Masuda S, Miyagawa T, Sugita M, Yamamoto M, Kogure A, Tamaki Z, Mitsui H, Hoashi T, Sugaya M, Sato S: Bosentan: a novel therapy for leg ulcerations in Werner's syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 65: e54-55, 2011.
 16. Poe JC, Smith SH, Haas KM, Yanaba K, Tsbata T, Matsushita T, Tedder TF: Amplified B Lymphocyte CD40 Signaling Drives Regulatory B10 Cell Expansion in Mice. *PLoS One*. 6: e22464, 2011.
 17. Miyagaki T, Sugaya M, Yokobayashi H, Kato T, Ohmatsu H, Fujita H, Saeki H, Kikuchi Y, Tamaki T, Sato S: High Levels of Soluble ST2 and Low Levels of IL-33 in Sera of Patients with HIV Infection. *J Invest Dermatol*. 131: 794-6, 2011.
 18. Fujita H, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Johnson-Huang LM, Tintle S, Cardinale I, Fuentes-Duculan J, Novitskaya I, Carucci JA, Krueger JG, Guttman-Yassky E: Lesional dendritic cells in chronic atopic dermatitis and psoriasis exhibit parallel ability to activate T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*. 128: 574-82, 2011.
 19. Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Cardinale I, Duan S, Bowcock A, Krueger JG, Guttman-Yassky E: Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*. 128: 583-93, 2011.
 20. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S: Differential patterns of CXCR3, CCR3, and CCR10 expression in mycosis fungoides, Sezary syndrome and CD30+ lymphoproliferative disorders: immunohistochemical study of 43 samples. *J Dermatol Sci*. 64: 124-4, 2011.
 21. Hau C, Tada Y, Shibata S, Uratsuji H, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Kanda N, Watanabe S, Tamaki K, Sato S: High calcium, ATP and poly(I:C) augment the immune response to β -glucan in normal human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 131: 2255-62, 2011.
 22. Miyagaki T, Sugaya M, Okochi H, Asano Y,

- Tada Y, Kadono T, Blauvelt A, Tamaki K, Sato S: Blocking MAPK Signaling Down-regulates CCL21 in Lymphatic Endothelial Cells and Impairs Contact Hypersensitivity Responses. *J Invest Dermatol*. 131(9): 1927-35, 2011.
23. Noda S, Asano Y, Aozasa N, Akamata K, Yamada D, Masui Y, Tamaki Z, Kadono T, Sato S: Serum Tie2 levels: clinical association with microangiopathies in patients with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 25(12): 1476-9, 2011.
24. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, Wood GS, Willemze R, Demierre MF, Pimpinelli N, Bernengo MG, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Estrach T, Guitart J, Knobler R, Sanches JA, Iwatsuki K, Sugaya M, Dummer R, Pittelkow M, Hoppe R, Parker S, Geskin L, Pinter-Brown L, Girardi M, Burg G, Ranki A, Vermeer M, Horwitz S, Heald P, Rosen S, Cerroni L, Dreno B, Vonderheid EC: Clinical endpoints and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *J Clin Oncol*. 29(18): 2598-607, 2011.
25. Takahashi T, Asano Y, Ichimura Y, Taniguchi T, Kogure A, Tamaki Z, Takekoshi T, Sugaya M, Sato S: A case of taxane-induced scleroderma: a different expression profile of Fli1 proteins in dermal fibroblasts and microvascular endothelial cells compared with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 164(6): 1393-5, 2011.
26. Miyagaki T, Sugaya M, Suga H, Kamata M, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S: IL-22, but not IL-17, Dominant Environment in Cutaneous T cell Lymphoma *Clin Cancer Res*. 17 (24): 7529-38, 2011.
27. Yoshizaki A, Yanaba K, Ogawa A, Iwata Y, Ogawa F, Takenaka M, Shimizu K, Asano Y, Kadono T, Sato S: The specific free radical scavenger edaravone suppresses fibrosis in tight-skin and bleomycin-induced mouse models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 63(10): 3086-97, 2011.
28. Yoshizaki A, Yanaba K, Ogawa A, Asano Y, Kadono T, Sato S: Immunization with DNA topoisomerase I and complete Freund's adjuvant induces skin and lung fibrosis and autoimmunity via interleukin-6 signaling. *Arthritis Rheum*. 63(11): 3575-85, 2011.
29. Miyagaki T, Sugaya S: Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: How to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 64(1): 1-6, 2011.
30. Yanaba K, Yoshizaki A, Asano Y, Kadono T, Sato S: Serum interleukin-9 levels are increased in patients with systemic sclerosis: association with lower frequency and severity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol*. 38(10): 2193-7, 2011.
31. Drury LJ, Ziarek JJ, Gravel S, Veldkamp CT, Takekoshi T, Hwang ST, Heveker N, Volkman BF, Dwinell MB: Monomeric and dimeric CXCL12 inhibit metastasis through distinct CXCR4 interactions and signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108(43): 17655-60, 2011.
32. Mabushi T, Takekoshi T, Hwang ST: Epidermal CCR6+ $\gamma\delta$ T cells are essential producers of IL22 and IL17 in a murine model of psoriasiform dermatitis. *J Immunol*. 187(10): 5026-31, 2011.

形成外科学

教授

光嶋 勲

講師

吉村浩太郎

助教

飯田拓也、成島三長、三原誠、戸所健、関征央、大島梓、菊池和希

ホームページ

沿革と組織の概要

形成外科学教室の現在の構成は、教授 1 名、講師 1 名、助教 7 名、特任臨床医（医員）7 名、専門研修医 4 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。

教育

卒前教育では、M2、M4 の講義と M4 の BSL を担当している。講義の内容としては、形成外科学総論（先天性、後天性疾患）、創傷治癒、外傷、植皮、頭蓋顎顔面外科、マイクロサージャリー、組織移植、頭頸部再建外科、美容外科などを取り上げている。BSL では、手術見学、病棟回診、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 6 年間で形成外科認定医の資格が取得できるよう指導を行っている。

研究

研究室は東研究棟地下 1 階にあり、平成 24 年 5 月現在、大学院生 7 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

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。

現在利用病床数は約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(2011)

- 1: Mihara M, Murai N, Hayashi Y, Hara H, Iida T, Narushima M, Todokoro T, Uchida G, Yamamoto T, Koshima I. Using indocyanine green fluorescent lymphography and lymphatic-venous anastomosis for cancer-related lymphedema. *Ann Vasc Surg.* 2012 Feb;26(2):278.e1-6. Epub 2011 Nov 12..
- 2: Suzuki S, Koshima I. Digital artery perforator flap for reconstruction of fingertip after resection of melanoma in situ. *Hand Surg.* 2011;16(3):395-8.
- 3: Iida T, Mihara M, Narushima M, Koshima I. A sensate superficial circumflex iliac perforator flap based on lateral cutaneous branches of the intercostals nerves. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012 Apr;65(4):538-40. Epub 2011 Sep 22.
- 4: Yamamoto T, Matsuda N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T, Ogata F, Mihara M, Narushima M, Iida T, Koshima I. The

earliest finding of indocyanine green lymphography in asymptomatic limbs of lower extremity lymphedema patients secondary to cancer treatment: the modified dermal backflow stage and concept of subclinical lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Oct;128(4):314e-321e.

- 5: Narushima M, Yamasoba T, Iida T, Yamamoto T, Yoshimatsu H, Hara H, Oshima A, Todokoro T, Kikuchi K, Araki J, Mihara M, Koshima I. Pure skin perforator flap for microtia and congenital aural atresia using supermicrosurgical techniques. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Dec;64(12):1580-4. Epub 2011 Sep 7.
- 6: Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Yamamoto T, Araki J, Hayashi Y, Moriguchi H, Narushima M, Banno K, Suganuma N, Aoki D, Koshima I. Uterus autotransplantation in cynomolgus macaques: intraoperative evaluation of uterine blood flow using indocyanine green. *Hum Reprod.* 2011 Nov;26(11):3019-27. Epub 2011 Sep 6.
- 7: Hara H, Mihara M, Narushima M, Yamamoto T, Todokoro T, Araki J, Iida T, Koshima I, Shim TW. Flap salvage following postoperative venous thrombosis diagnosed by blood glucose measurement in the flaps. *Eplasty.* 2011;11:e28. Epub 2011 Jun 22.
- 8: Yamamoto T, Yamamoto N, Hara H, Mihara M, Narushima M, Koshima I. Upper Extremity Lymphedema Index: A Simple Method for Severity Evaluation of Upper Extremity Lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2011 Jul 5. [Epub ahead of print]
- 9: Mihara M, Murai N, Hayashi Y, Moriguchi H, Iida T, Hara H, Yamamoto T, Narushima M, Uchida G, Koshima I. Popliteal lymphaticovenous anastomosis for lower limb lymphedema to allow patients to adopt the traditional Japanese "seiza" sitting position. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Nov;

- 64(11):1544-6. Epub 2011 Jun 24.
- 10: Suzuki S, Tanaka H, Koshima I. Reconstruction of cerebrospinal fluid leakage on the occipital region of the head with the pedicled pectoralis major myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jul;128(1):17e-8e.
- 11: Yamamoto T, Iida T, Matsuda N, Kikuchi K, Yoshimatsu H, Mihara M, Narushima M, Koshima I. Indocyanine green (ICG)-enhanced lymphography for evaluation of facial lymphoedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Nov;64(11):1541-4. Epub 2011 Jun 17.
- 12: Yamamoto T, Yamamoto N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T, Ogata F, Mihara M, Narushima M, Iida T, Koshima I. Indocyanine green-enhanced lymphography for upper extremity lymphedema: a novel severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Oct;128(4):941-7.
- 13: Narushima M, Yamamoto T, Yamamoto Y, Hirai R, Mihara M, Koshima I. Lateral intercostal artery perforator-based reversed thoracodorsal artery flap for reconstruction of a chronic radiation ulcer of the lower back wall. *Ann Plast Surg.* 2011 Oct;67(4):352-6.
- 14: Narushima M, Mihara M, Yamamoto Y, Iida T, Koshima I, Matsumoto D. Hair Transplantation for Reconstruction of Scalp Defects Using Artificial Dermis. *Dermatol Surg.* 2011 May 17.
- 15: Tachi K, Furukawa KS, Koshima I, Ushida T. New microvascular anastomotic ring-coupling device using negative pressure. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Sep;64(9):1187-93. Epub 2011 May 8.
- 16: Yamamoto T, Narushima M, Kikuchi K, Yoshimatsu H, Todokoro T, Mihara M, Koshima I. Lambda-shaped anastomosis with intravascular stenting method for safe and effective lymphaticovenular anastomosis. *Plast Reconstr Surg.* 2011 May;127(5):1987-92.
- 17: Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M, Koshima I, Mundinger GS. Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg.* 2011 May;127(5):1979-86.
- 18: Kikuchi K, Yoshimatsu H, Mihara M, Narushima M, Iida T, Koshima I. Vascularized nerve flap for spinal cord repair-a preliminary study. *Eplasty.* 2011 Mar 16;11:e13.
- 19: Hirohi T, Yoshimura K. Vertical enlargement of the palpebral aperture by static shortening of the anterior and posterior lamellae of the lower eyelid: a cosmetic option for Asian eyelids. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jan;127(1):396-406.
- 20: Yamamoto T, Matsuda N, Todokoro T, Yoshimatsu H, Narushima M, Mihara M, Uchida G, Koshima I. Lower extremity lymphedema index: a simple method for severity evaluation of lower extremity lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2011 Dec;67(6):637-40.
- 21: Mihara M, Uchida G, Hara H, Hayashi Y, Moriguchi H, Narushima M, Iida T, Yamamoto T, Koshima I. Lymphaticovenous anastomosis for facial lymphoedema after multiple courses of therapy for head-and-neck cancer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Sep;64(9):1221-5. Epub 2011 Mar 5.
- 22: Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Iida T, Mihara M, Makuuchi M, Koshima I, Kokudo N. Single artery reconstruction in left liver transplantation. *Surgery.* 2011 Jun;149(6):841-5. Epub 2011 Feb 12.
- 23: Pignatti M, Ogawa R, Hallock GG, Mateev M, Georgescu AV, Balakrishnan G, Ono S,

- Cubison TC, D'Arpa S, Koshima I, Hyakusoku H. The "Tokyo" consensus on propeller flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Feb;127(2):716-22.
- 24: Yamamoto T, Koshima I, Yoshimatsu H, Narushima M, Miahara M, Iida T. Simultaneous multi-site lymphaticovenular anastomoses for primary lower extremity and genital lymphoedema complicated with severe lymphorrhea. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Jun;64(6):812-5.
- 25: Yoshimura K, Eto H, Kato H, Doi K, Aoi N. In vivo manipulation of stem cells for adipose tissue repair/reconstruction. *Regen Med*. 2011 Nov;6(6 Suppl):33-41.Review.
- 26: Eto H, Suga H, Aoi N, Kato H, Doi K, Kuno S, Tabata Y, Yoshimura K. Therapeutic potential of fibroblast growth factor-2 for hypertrophic scars: upregulation of MMP-1 and HGF expression. *Lab Invest*. Epub 2011 Sep 26.
- 27: Eto H, Suga H, Inoue K, Aoi N, Kato H, Araki J, Doi K, Higashino T, Yoshimura K. Adipose injury-associated factors mitigate hypoxia in ischemic tissues through activation of adipose-derived stem/progenitor/stromal cells and induction of angiogenesis. *Am J Pathol*. 2011 May;178(5):2322-32.
- 28: Kurita M, Matsumoto D, Kato H, Araki J, Higashino T, Fujino T, Takasu K, Yoshimura K. Tissue reactions to cog structure and pure gold in lifting threads:a histological study in rats. *Aesthet Surg J*. 2011 Mar;31(3):347-51.
- 29: Aoi N, Inoue K, Kato H, Suga H, Higashino T, Eto H, Doi K, Araki J, Iida T, Katsuta T, Yoshimura K. Clinically applicable transplantation procedure of dermal papilla cells for hair follicle regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. Epub 2011 Feb 8.

口腔外科学

教授

高戸 毅

准教授

須佐美隆史、森 良之

講師

小笠原徹、西條英人、瀬戸一郎、大久保和美

助教

安部貴大、阿部雅修、末永英之、高木源一郎、古賀陽子
井口隆人、藤原夕子、菅野勇樹、杉山円

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 つの寄付講座をティッシュ・エンジニアリング部に有しており、ここで助教や大学院生が顎顔面領域における再生医療に関する基礎的研究を日々行っています。

診療

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）抜歯を始め、口、歯、顎に関連した外科手術を中心に、口腔関連の炎症や腫瘍の管理なども行っており、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行ったり、カスタムメイド人工骨を移植して、顎顔面骨形態の改善を図るようなことも行っています。

教 育

当教室では、教授、准教授、講師および他大学のエキスパートを含めた非常勤講師がそれぞれの専門分野についてM1、M2、M4の学生に対して講義・実習を行っています。M2の学生には口腔外科総論、歯科概論、口唇口蓋裂、嚢胞、腫瘍、外傷、口腔粘膜疾患、感染症、顎顔面補綴について、M4の学生への臨床実習（BSL）では、歯および口腔顎顔面の構造、う蝕・歯周病・不正咬合などの歯科疾患、先天異常・腫瘍・嚢胞、感染症、外傷などの口腔顎顔面疾患についての症例呈示をおこなって歯科的治療、口腔顎顔面外科的治療についての理解をしていただき、病棟見学、手術見学などで、医師として最小限必要な口腔に関する知識を深めています。卒後研修としては、現在は

主に歯学部卒業生に対し、歯科研修医として口腔外科、補綴歯科、矯正歯科各指導医の下、歯科治療全般にわたる知識・技術の向上を目的とした研修が行えるよう、指導を行っております。研修期間中に総合的な歯科臨床知識を習得した上で、積極的に大学院進学も勧めており、臨床・研究のバランスのとれた各分野の専門医の育成を目指しております。

研 究

当教室での研究は当科で扱われる臨床症例と密接に関連しています。すなわち口唇口蓋裂等の先天奇形、顎顔面変形症、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) 顎顔面変形に対する外科的矯正治療
 - 11) 顎関節症に対する治療効果
 - 12) 顎顔面領域の咀嚼運動機能
 - 13) 顎顔面外傷に対する非観血的治療
 - 14) 顎顔面領域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再生軟骨
- 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., Tsai SY., Jin SG., Pfeifer GP. and Szabo PE. Sex-specific dynamics of global chromatin changes in fetal mouse germ cells. PLoS One 2011 Aug 19;6(8) :e23848
2. Brogini N, Hofstetter W, Hunziker E, Bosshardt DD, Bornstein MM, Seto I, Buser D. The influence of PRP on early bone formation in membrane protected defects. A histological and histomorphometric study in the rabbit calvaria. Clin. Implant Dent. Res. 2011 Mar;13(1):1-12
3. Chikazu D, Fujikawa Y, Fujihara H, Suenaga H, Saijo H, Ohkubo K, Ogasawara T, Mori Y,

Iino M, Takato T. Cyclooxygenase-2 activity is important in craniofacial fracture repair. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011 Mar;40(3):322-6.

4. Deno M, Tashiro M, Miyashita M, Asakage T, Takahashi K, Saito K, Busujima Y, Mori Y, Saito H, and Ichikawa Y. Developing the social distress scale for head and neck cancer outpatients in Japan. Palliative and Supportive Care 2011, 9:1-8.
5. Hatano N, Hikiji H, Matsubara M, Saijo H, Chikazu D, Ohashi K, Mori Y, Susami T, Yoda T, Takato T. : Reiter's syndrome (reactive arthritis) with trismus after intravesical BCG immunotherapy. A case report. Asian J Oral Maxillofac Surg 2011, Mar;23(1) :25-7.
6. Ko EC, Fujihara Y, Ogasawara T, Asawa Y, Nishizawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K. Administration of the insulin into the scaffold atelocollagen for tissue-engineered cartilage. J Biomed Mater Res A. 2011 May;97(2): 186-92.
7. Li Q, Bian S, Hong J, Kawase-Koga Y, Zhu E, Zheng Y, Yang L, Sun T. Timing specific requirement of microRNA function is essential for embryonic and postnatal hippocampal development. PLoS One. 2011; 6(10):e26000.
8. Mori Y, Susami T, Haga N, Tamura K, Kanno Y, Saijo H, Takato T. Extraction of 6 molars under general anesthesia in patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Oral Maxillofac Surg. 2011 Jul;69(7):1905-10. .
9. Ohte S, Shin M, Sasanuma H, Yoneyama K, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Maruki Y, Matsuoka M, Namba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Furuya H, Kamizono J, Kitoh H, Nakashima Y, Susami T, Haga N, Komori T, Katagiri T. A novel mutation of ALK2, L196P, found in the most benign case of fibrodysplasia ossificans progressiva activates BMP-specific intracellular signaling equivalent to a typical

- mutation, R206H. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Apr;407(1):213-8.
10. Saijo H, Kanno Y, Mori Y, Suzuki S, Ohkubo K, Chikazu D, Yonehara Y, Chung UI, Takato T. A novel method for designing and fabricating custom-made artificial bones. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Sep;40(9):955-60.
11. Sato T, Nakamoto N, Abe T, Fukushima Y, Tomaru Y, Sakata Y, Nakazawa M, Nakamoto A, Kawasaki H, Wada Y, Ohara H, Araki R, Tanaka J, Yoda T. Preliminary results of a study comparing conventional radiography with phase-contrast radiography for assessing root morphology of mandibular third molars. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011 Feb;40(2):91-5.
12. Shimamura Y, Abe T, Nakahira M, Yoda T, Murata S, Sugawara M. Immunohistochemical analysis of oral dysplasia: diagnostic assessment by fascin and podoplanin expression. *Acta Histochem Cytochem*. 2011 Dec 28;44(6):239-45.
13. Thoren H, Seto I, Buettner M, Shaller B, Suominen AL, Iizuka T. Patterns of frontobasal and frontobasal fractures in children and teenagers relative to developmental stage of the facial skeleton. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jun;137(6):549-556.
14. Yokoi M, Hattori K, Narikawa K, Ohgushi H, Tadokoro M, Hoshi K, Takato T, Myoui A, Nanno K, Kato Y, Kanawa M, Sugawara K, Kobo T, Ushida T. Feasibility and limitations of the round robin test for assessment of in vitro chondrogenesis evaluation protocol in a tissue-engineered medical product. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Aug 2.
15. Yonenaga K, Tohnai I, Mitsudo K, Mori Y, Saijo H, Iwai T, Yonehara Y, Ota Y, Torigoe K, Takato T. Anatomical study of the external carotid artery and its branches for administration of superselective intra-arterial chemotherapy via the superficial temporal artery. *Int J Clin Oncol*. 2011 Dec;16(6):654-9.
16. Hada N, Okayasu M, Ito J, Nakayachi M, Hayashida C, Kaneda T, Uchida N, Muramatsu T, Koike C, Masuhara M, Sato T, Hakeda Y. Receptor activator of NF- κ B ligand-dependent expression of caveolin-1 in osteoclast precursors, and high dependency of osteoclastogenesis on exogenous lipoprotein. *Bone*. (in press)
17. Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, Saito T, Yano F, Ikeda T, Mabuchi A, Sapkota BR, Akune T, Nishida N, Yoshimura N, Nakagawa T, Tokunaga K, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: C/EBP- β and RUNX2 cooperate to degrade cartilage with MMP-13 as the target and HIF-2 α as the inducer in chondrocytes. *Hum Mol Genet* (in press).
18. Iwata K, Asawa Y, Nishizawa S, Mori Y, Nagata S, Takato T, Hoshi K. The development of a serum-free medium utilizing the interaction between growth factors and biomaterials. *Biomaterials*. (in press)
19. Kagaya H, Oba M, Miura Y, Koyama H, Ishii T, Shimada T, Takato T, Kataoka K, Miyata T. Impact of polyplex micelles installed with cyclic RGD peptide as ligand on gene delivery to vascular lesions. *Gene Ther*. (in press)
20. Kamimura W, Hattori R, Koyama H, Miyata T, Takato T. A calcium-cross-linked hydrogel based on alginate-modified atelocollagen functions as a scaffold material. *J Biomater Sci Polym Ed*. (in press)
21. Kanazawa S, Fujihara Y, Sakamoto T, Asawa Y, Komura M, Nagata S, Takato T, Hoshi K. Tissue responses against tissue-engineered cartilage consisting of chondrocytes encapsulated within non-absorbable hydrogel. *J Tissue Eng Regen Med*. (in press).
22. Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahama K, Takahashi N, Uchino N,

- Uwatoko K, Haga N, Takato T. Facial morphology and occlusion in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Growth follow-up from 8 to 21 years of age. *Special Care in Dentistry* (in press).
23. Takahashi-Ichikawa N, Susami T, Nagahama K, Ohkubo K, Okayasu M, Uchino N, Uwatoko K, Saijo H, Mori Y, Takato T. Evaluation of mandibular hypoplasia in patients with hemifacial microsomia: a comparison between panoramic radiography and three-dimensional computed tomography. *Cleft Palate Craniofac J.* (in press)
24. Uchiyama T, Yamashita Y, Susami T, Kochi S, Suzuki S, Takagi R, Tachimura T, Nakano Y, Shibui T, Michi K, Nishio J, Hata Y. Primary treatment for cleft lip and /or palate in children in Japan. *Cleft Palate-Craniofac J.* (in press)
25. Ogasawara T, Mori Y, Abe M, Suenaga H, Kawase-Koga Y, Saijo H, Takato T. Role of cyclin-dependent kinase (Cdk)6 in osteoblast, osteoclast, and chondrocyte differentiation and its potential as a target of bone regenerative medicine. *Oral Sci Int.* 2011 May; 8(1):2-6.
26. Saijo H, Takato T, Manual for oral care. Differentiating between oral cancer and stomatitis. Quintessence Publishing Co., Ltd. 2011 Feb; 331-3
27. 小村豪, 高城文彦, 盛田恵, 安部貴大, 中平光彦, 横川秀樹, 廣川詠子, 中塚貴志, 菅澤正: 準緊急的な拡大切除で局所制御をしえた進行甲状腺未分化癌の2症例 頭頸部癌 37 巻 1 号 2011, 83-87
28. 長濱浩平, 須佐美隆史, 大久保和美, 高橋直子, 西條英人, 森良之, 高戸毅: 矯正歯科手技を用いた顎骨骨折治療, 日本頭蓋顎顔面外科学会雑誌 第27巻 第4号, 2011, 318-326
29. 松村聡子, 中平光彦, 菅澤正, 小村豪, 高城文彦, 盛田恵, 安部貴大, 嶋村由美子, 横川秀樹, 廣川詠子: 目でみる耳鼻咽喉科 下咽頭癌頸部リンパ節転移に起因した頸胸部壊死性筋膜炎の1例 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 83 巻 4 号 2011, 272-274
30. 齊藤健太郎, 末永英之, 杉山円, 宇波雅人, 大久保和美, 瀬戸一郎, 小笠原徹, 星和人, 森良之, 高戸毅: 革新的異分野技術を融合した歯科を主導とする次世代デバイス開発プロジェクト, 日本歯科医学会誌 第31巻 (印刷中)

整形外科学

教授

田中 栄

准教授

川口 浩

講座専任講師

竹下克志

講師

河野博隆、中川匠、三浦俊樹

助教

伊藤英也、原 慶宏、大橋 暁、筑田博隆、篠田裕介、小倉浩一
唐司寿一、乾 洋、武富修治、山本哲生、田中健之、馬場聡史

ホームページ <http://www.u-tokyo-ortho.jp/>

沿革と組織の概要

本講座は1906年に日本で初めての整形外科学講座として開講された。初代教授はドイツとオーストリアに留学した田代義徳であり、「整形外科」の名称は田代教授が提案し、採用されたものである。

開講当初、主な対象疾患はポリオや脊椎カリエスなどの感染症と、内反足や先天性股関節脱臼などの先天性疾患であった。田代教授は外傷を整形外科の治療対象と認識し、門下を教育した。また田代教授と高木憲次教授（第2代）は肢体不自由児の療育事業を推進し、それは本邦におけるリハビリテーション医学の源流へと発展した。また、高木教授による関節鏡の発明は、現在の小侵襲手術の基礎となった歴史的な業績である。近年では、骨粗鬆症や変形性関節症などの研究、脊柱靱帯骨化症や関節リウマチの研究、骨・関節のバイオメカニクスの研究など運動器を対象とする学科となっている。本講座は、平成7年に始まった医学部

の大学院重点化に伴って大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能講座の中の整形外科学専門分野となった。

平成24年3月現在の教職員は、教授1名、准教授1名、講座専任講師1名、講師3名、助教12名、特任助教1名、特任臨床医6名、病院診療医1名、専門研修医6名、学外非常勤講師11名である。

教 育

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

医学科学生の教育は、学部2年生に対して、系統講義、診断学実習、症候学講義、チュートリアルを行った。系統講義は12コマの講義で、基礎

研究、小児疾患、リウマチ性疾患、代謝性骨疾患、骨軟部腫瘍、外傷、各関節における疾患が含まれている。診断学実習は、四肢の疾患、脊椎疾患の診断手技、画像診断の実習を行った。学部3年生に対しては、BSL、クリニカルクラークシップ、研究室配属を行った。BSLは10日間の臨床実習で、整形外科実習の手引を配布、可能な限り診療参加型とした。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、治療学の習得を促している。クリニカルクラークシップでは学生を病棟のチームに配属し、手術を含めた入院患者診療、救急外傷医療に参加させた。また、症例に対して research question を提示させディスカッションする時間を設けた。学部4年生に対しては臨床統合講義を行った。大学院学生は、講座内、学内の寄付講座や関連講座、学外に国内外留学者がおり、研究に従事している。

平成23年度は10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。系統的に重要な運動器疾患についての参加型講義を週1回、年間を通して行った。

学会認定医資格取得前の医師の教育は、専門外来診療カンファランスおよびリサーチカンファランスへの参加によって行い、認定医資格取得者の教育は、個別指導のほか、専門的なテーマを取り上げている教室の研究会および研修会によって行った。

保健学科学生の教育は、看護コースの臨床実習の一部を担当した。主として病棟で行っており、看護師長はじめ看護職員が直接の指導にあたった。

診 療

平成23年度の外来患者は延34,029人、初診患者2,567人であった。

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、足の外科の各外来である。

病棟入院患者数は概ね55-65床の間で推移している。全入院患者に関して週3回の病棟カンファランスを開催し、診断・治療計画・経過について検討・討議を行っている。平成23年の入院手術件数は1067件で、脊椎手術252件（うち頸椎手術79件、胸腰椎手術143件、側弯症手術30件）関節リウマチ手術60件、股関節手術119件、膝関節手術190件（うちコンピューターナビゲーションACL手術37件、コンピューターナビゲーションTKA手術61件）、肩関節手術6件、手の外科130件、脚延長・変形矯正2件、骨・軟部腫瘍80件、外傷107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3次元画像ナビゲーションを使用した解剖学的再建術、骨軟部悪性腫瘍に対する集学的治療、高度な関節破壊をきたした関節リウマチ患者に対する人工関節置換術などを行なっている。また、研究から発展した臨床応用として新しい人工股関節の治験を行い、現在販売されている。一方、検査法としては、3次元CTおよび3次元造型モデルを用いた術前手術計画、有限要素法を用いた骨強度予測を行っている。このうち、三次元再構成画像による股関節疾患の診断と治療、ナビゲーションシステムを用いた膝関節再建手術、定量的CTを用いた有限要素法による骨強度予測評価、実物大立体臓器モデルによる手術支援、骨軟部腫瘍のキメラ遺伝子の分子病理診断、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。本講座を中心に4つの寄付講座が設置され、緊密な協力のもとに研究を推進している。整形外科本講座と骨軟骨再生講座（ティッシュエンジニアリング部）は分子生物学・発生工学などを、関節疾患総合研究講座（22世紀医療センター）は観察疫学・医用情報工学・臨床介入研究を、臨床運動器医学講座（22世紀医療センター）はヒトゲノム疫学を、関節機能再建学講座はバイオマテリアル工学を担当している。

当教室では以前より骨代謝学に対しての研究を積極的に行っており、特に生体内で唯一骨吸収の働きを持つ破骨細胞の分化・活性化・アポトーシス研究に関しては今までも重要な報告を行ってきた。近年は、骨代謝学と免疫学のシグナル伝達のクロストークが明らかになることで新しい研究分野として確立された骨免疫学 *osteimmunology* 分野における研究や、網羅的解析法の発達で注目を集めている *epigenetic* な研究を行い、成果を上げている。

運動器疾患の基礎的研究のうち、軟骨研究については当教室を協力講座とする骨軟骨再生医療寄附講座と共同で行っており、軟骨細胞の発生・分化から、関節軟骨の形成・成熟、さらに関節軟骨の変性に至るまでの分子メカニズムと、これらを治療するための研究を系統的に行っており、2011年度は *COX-2* が関節軟骨において果たす役割を報告したほか、転写因子 *C/EBP β* が *RUNX2* と協調的に作用して *MMP-13* を誘導することで軟骨変性を惹起することを報告した。また *GSK3* シグナルや *Notch* シグナル、*NF- κ B* シグナルによる軟骨細胞の制御メカニズムの解析を継続しており、順次報告を予定している。

整形外科本講座と寄付講座を有機的に連携させて、運動器疾患の戦略的統合研究計画 ROAD (*research on osteoarthritis against disability*) が行われている。3,000名以上という世界最大規模の住民コホートを用いた詳細な臨床情報とゲノム情報を網羅した運動器疾患臨床統合データベースの構築に成功した。10年以上の縦断研究を予定している。この縦断的データベースを解析することによって、すでに変形性関節症や骨粗鬆症などの運動器疾患の高い有病率、発生率およびそれらの危険因子を初めて明らかにしたとともに、背景にある環境因子・遺伝因子を系統的・網羅的に探索している。現在までの成果によって運動器が初めて政府の健康対策の指針（新健康フロンティア戦略）に明記される原動力となった。また転写因子 *HIF2A* が変形性関節症の強力な治療標的候補分子となることを見出した。また、変形性関節症レントゲン画像の全自動評価ソフトウェアの開発に成功し、世界で初めて変形性関節症の重症度の客観的な定量評価を可能とした。

関節機能再建学講座では、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に成功した。

疾患生命工学センターおよび医工連携部との共同研究として、「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、頻繁に学術的交流を行っている。国立病院機構などとともに関節リウマチに関するコホート研究（Ninja）に参加している。

出版物等

1. Akiyama T, Tanaka S. Bim: guardian of tissue homeostasis and critical regulator of the immune system, tumorigenesis and bone

- biology. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2011 Aug;59(4):277-87.
2. Chikuda H, Seichi A, Takeshita K, Matsunaga S, Watanabe M, Nakagawa Y, Oshima K, Sasao Y, Tokuhashi Y, Nakahara S, Endo K, U K, Takahata M, Yokoyama T, Yamada K, Nohara Y, Imagawa S, Hosose H, Ohtsu H, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K. Acute cervical spinal cord injury complicated by pre-existing ossification of the posterior longitudinal ligament: A multi-center study. *Spine* 2011;36(18):1-6.
 3. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U, Zhu Y, Meulenbelt I, Lories RJ, Karassa FB, Tylzanowski P, Bos SD; arcOGEN Consortium, Akune T, Arden NK, Carr A, Chapman K, Cupples LA, Dai J, Deloukas P, Doherty M, Doherty S, Engstrom G, Gonzalez A, Halldorsson BV, Hammond CL, Hart DJ, Helgadottir H, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Kaprio J, Kawaguchi H, Kisand K, Kloppenburg M, Kujala UM, Lohmander LS, Loughlin J, Luyten FP, Mabuchi A, McCaskie A, Nakajima M, Nilsson PM, Nishida N, Ollier WE, Panoutsopoulou K, van de Putte T, Ralston SH, Rivadeneira F, Saarela J, Schulte-Merker S, Shi D, Slagboom PE, Sudo A, Tamm A, Tamm A, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tsezou A, Wallis GA, Wilkinson JM, Yoshimura N, Zeggini E, Zhai G, Zhang F, Jonsdottir I, Uitterlinden AG, Felson DT, van Meurs JB, Stefansson K, Ioannidis JP, Spector TD; Translation Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis (TreatOA): Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis* 70: 349-355, 2011.
 4. Fukai A, Kamekura S, Chikazu D, Nakagawa T, Hirata M, Saito T, Hosaka Y, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Lack of a chondroprotective effect of cyclooxygenase 2 inhibition in a surgically induced model of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 198-203.
 5. Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, Saito T, Yano F, Ikeda T, Mabuchi A, Sapkota BR, Akune T, Nishida N, Yoshimura N, Nakagawa T, Tokunaga K, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: C/EBP β and RUNX2 cooperate to degrade cartilage with MMP-13 as the target and HIF-2 α as the inducer in chondrocytes. *Hum Mol Genet*. 2012; 21: 1111-23.
 6. Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T, Ohyama T, Yoshikawa M, Kyomoto M, Saito T, Nakamura K, Kawaguchi H: Reduction of peritendinous adhesions by hydrogel containing biocompatible phospholipid polymer MPC for tendon repair. *J Bone Joint Surg Am* 93: 142-149, 2011.
 7. Matsumoto T, Nagase Y, Iwasawa M, Yasui T, Masuda H, Kadono Y, Nakamura K, Tanaka S. Distinguishing the proapoptotic and antiresorptive functions of risedronate in murine osteoclasts: role of the Akt pathway and the ERK/Bim axis. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3908-17.
 8. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life with vertebral fracture, lumbar spondylosis and knee osteoarthritis in Japanese men: the ROAD study. *Arch Osteoporos* 2011; 5: 91-99.
 9. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N. Health-related Quality of Life in Subjects with Low Back Pain and Knee Pain in a Population-Based

- Cohort Study of Japanese men: The ROAD study. *Spine* 2011;36:1312-1319.
10. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of Occupational Activity with Joint Space Narrowing and Osteophytosis in the Medial Compartment of the Knee: The ROAD study *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19:840-846.
 11. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N. Prevalence of falls and its association with knee osteoarthritis and lumbar spondylosis as well as knee and lower back pain in Japanese men and women. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 1425-31.
 12. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N. Independent Association of Joint Space Narrowing and Osteophyte Formation at the Knee with Health-related Quality of Life in Japan: A Cross-sectional Study *Arthritis Rheum* 2011; 63:3859-3864.
 13. Muraki S, Dennison E, Jameson K, Boucher B, Akune T, Yoshimura N, Judge A, Arden N, Javaid K, Cooper C. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 1301- 1306.
 14. Kerkhof HJ, Meulenbelt I, Akune T, Arden NK, Aromaa A, Bierma-Zeinstra SM, Carr A, Cooper C, Dai J, Doherty M, Doherty SA, Felson D, Gonzalez A, Gordon A, Harilainen A, Hart DJ, Hauksson VB, Heliovaara M, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Jonsdottir I, Kawaguchi H, Kloppenburg M, Kujala UM, Lane NE, Leino-Arjas P, Lohmander LS, Luyten FP, Malizos KN, Nakajima M, Nevitt MC, Pols HA, Rivadeneira F, Shi D, Slagboom E, Spector TD, Stefansson K, Sudo A, Tamm A, Tamm AE, Tsezou A, Uchida A, Uitterlinden AG, Wilkinson JM, Yoshimura N, Valdes AM, van Meurs JB: Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TREAT-OA consortium. *Osteoarthritis Cartilage* 19: 254-264, 2011.
 15. Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, and Ishihara K: Cartilage-mimicking, high-density brush structure improves wear resistance of cross-linked polyethylene: A pilot study. *Clin Orthop Relat R* 2011; 469: 2327-2336.
 16. Ogata N, Shinoda Y, Wettschureck N, Offerman S, Takeda S, Nakamura K, Segre GV, Chung UI, and Kawaguchi H: The Gαq signal in osteoblasts is inhibitory to the osteoanabolic action of PTH. *J Biol Chem* 2011; 286: 13733-13740.
 17. Ogata T, Ueno T, Hoshikawa S, Ito J, Okazaki R, Hayakawa K, Morioka K, Yamamoto S, Nakamura K, Tanaka S, Akai M: Hes1 functions downstream of growth factors to maintain oligodendrocyte lineage cells in the early progenitor stage. *Neuroscience* 176: 132-141, 2011
 18. Takeshita K, Maruyama T, Sugita S, Oshima Y, Morii J, Chikuda H, Ono T, Nakamura K. Is a right pedicle screw always free from the aorta in scoliosis? *Spine* 2011;36:E1519-24.
 19. Taketomi S, Hiraoka H, Nakagawa T, Miyamoto Y, Kuribayashi S, Fukuda A, Takeda H, Fukai A, Hirota J, Nakajima K, Haga N, Nakamura K: Osteochondral autograft for medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia: long-term result. *J Orthop Sci Epub ahead of print*, 2011
 20. Ueno T, Ohori Y, Ito J, Hoshikawa S, Yamamoto S, Nakamura K, Tanaka S, Akai M, Tobimatsu Y, Ogata T:

- Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a biomarker of the efficacy of minocycline therapy for spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011;49: 333-336.
21. Yasui T, Hirose J, Aburatani H, Tanaka S. Epigenetic regulation of osteoclast differentiation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dec;1240:7-13.
22. Yasui T, Hirose J, Tsutsumi S, Nakamura K, Aburatani H, Tanaka S. Epigenetic regulation of osteoclast differentiation: possible involvement of Jmjd3 in the histone demethylation of Nfatc1. *J Bone Miner Res.* 2011 Nov;26(11):2665-71.
23. Yasui T, Kadono Y, Nakamura M, Oshima Y, Matsumoto T, Masuda H, Hirose J, Omata Y, Yasuda H, Imamura T, Nakamura K, Tanaka S. Regulation of RANKL-induced osteoclastogenesis by TGF- β through molecular interaction between Smad3 and Traf6. *J Bone Miner Res.* 2011 Jul;26(7): 1447-56.
24. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss in Japanese men: Ten-year follow-up of the Taiji Cohort Study *J Bone Miner Metab* 2011;29:96-102.
25. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover over 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect: The Taiji Study. *J Bone Miner Metab* 2011;29:699-708.
26. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: The ROAD Study. *J Rheum* 2011; 38:921-30.

眼科学

教授

天野史郎

准教授

加藤 聡

講師

永原 幸、蕪城俊克、白井智彦、柳 靖雄、間山千尋

助教

野田康雄、朝岡 亮、宮井尊史、小畑 亮、村田博史、白矢智靖
平澤裕代、井上達也、米谷 仁、澤村裕正、上田高志、大友一義、外山 琢

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、プロシアよりレオボルド・ミュルレル（外科）、テオドール・ホフマン（内科）が着任。ミュルレルが眼科学を兼任したことにより東大眼科開講となる。以来、梅錦之丞、河本重次郎、石原忍、庄司義治、中島實、萩原朗、鹿野信一、三島済一、増田寛次郎、新家眞 現教授らが東京大学眼科学教室の教授を歴任してきた。東京大学眼科学教室は臨床科として眼科学講座、附属病院角膜移植部からなり、その構成は教授1、准教授2、講師4、助教13、特任臨床医7、専門研修医5、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22年の新来患者数は3063名、再来患者数延べ73626名であった。

病床数は44床で平成22年入院患者数は延べ16232名、手術件数は2077例であった。病棟は月曜朝准教授回診、木曜朝教授回診、火、金（全日）が定時手術日となっている。手術症例としては白内障が最も多く、次いで緑内障、網膜剥離、重症糖尿病網膜症を中心とする眼底疾患、角膜移植手術となっている。症例数及び緊急を要する症例が多く定時手術枠内での手術は不可能で慢性的に臨時、救急手術を中央手術室や外来手術室に依頼せざるを得ない状態となっている。

教 育

卒前教育としてはM2 の系統講義（14 単位）、臨床診断学実習（16 回）、PBL（12 回）、M3 のクリニカルクラークシップ、M4 の統合講義（2 単位）、臨床実習（16 週）等を担当している。ベッドサイド教育の骨子は眼科の特殊性と他科領域との関連、高齢化社会に向かった眼科の役割について理解を深めることとし、講師にはシニアレジデント～スタッフが幅広く担当することとした。系統講義においては眼科の基礎知識を、臨床講義にあっては他科領域との問題も含めた代表的な眼科的疾患をスライド、ビデオを用いて行っている。卒後教育としては従来からの伝統として医局員（入局 4 年以内）は患者中心主義（同一患者は外来、入院を問わず同一医師が担当する）により疾患の病態像の理解を深めることを基礎としている。新入医局員に対しては 6、7 月の 2 か月間、一般医局員に対しては 10 月から 3 月までの 6 か月間夕方、教室内外の同窓先輩等を講師に依頼し、クルグスを実施した。

毎週水曜日、午後 6 時から手術症例検討、午後 7 時～8 時症例、研究報告会を行っている。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) 正常緑内障の病態研究

- 3) 緑内障に対する薬物効果の検討
- 4) 緑内障（特に正常眼圧緑内障） 早期診断法、臨床病態像の解明
- 5) 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
- 6) 角膜形状の臨床的解析
- 7) 培養角膜輪部、口腔粘膜上皮の新しい培養法研究
- 8) 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
- 9) エキシマレーザー屈折矯正手術、その臨床及び基礎研究
- 10) 網膜変性疾患の分子遺伝学的研究
- 11) 色覚異常と視機能との関係
- 12) 薬物の網膜に対する影響について電気生理学的検討
- 13) 加齢性黄斑変性の病態解析
- 14) 網膜新生血管の分子生物学的検討
- 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. Aihara M, Shirato S, Sakata R: Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after switching from latanoprost to bimatoprost. *Jpn J Ophthalmol* 55:600-604, 2011
2. Araki Y, Matsuyama Y, Kobayashi Y, Toyokawa S, Inoue K, Suzuki S, Makimoto A: Secondary neoplasms after retinoblastoma treatment: Retrospective cohort study of 754 patients in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 41:373-379, 2011
3. Fujishiro T, Mayama C, Aihara M, Tomidokoro A, Araie M: Central 10-degree visual field change following trabeculectomy

- in advanced open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* 25:866-871, 2011
4. Fukuda R, Tanabe T, Sawamura H, Kawata M, Tsuji H, Kaburaki T: Case of metastatic pulmonary carcinoma in optic disc diagnosed from results of biopsy performed during vitrectomy surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:1883-1887, 2011
 5. Fukuoka S, Amano S, Honda N, Mimura T, Usui T, Araie M: Effect of trabeculectomy on ocular and corneal higher-order aberrations. *Jpn J Ophthalmol* 55:460-466, 2011
 6. Girkin CA, McGwin G Jr, Sinai MJ, Sehar GC, Fingeret M, Wollstein G, Varma R, Greenfield D, Liebmann J, Araie M, Tomita G, Maeda N, Garway-Heath DF: Variation in optic nerve and macular structure with age and race with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 118: 2403-2408, 2011
 7. Hatou S, Shimmura S, Shimazaki J, Usui T, Amano S, Yokogawa H, Kobayashi A, Zheng X, Shiraishi A, Ohashi Y, Inatomi T, Tsubota K: Mathematical projection model of visual loss due to Fuchs corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:7888-7893, 2011
 8. Hayashida A, Amano S, Park PW: Syndecan-1 promotes *Staphylococcus aureus* corneal infection by counteracting neutrophil-mediated host defense. *J Biol Chem* 286:3288-3297, 2011
 9. Henzan IM, Tomidokoro A, Uejo C, Sakai H, Sawaguchi S, Iwase A, Araie M: Comparison of ultrasound biomicroscopic configurations among primary angle closure, its suspects, and nonoccludable angles: the Kumejima study. *Am J Ophthalmol* 151:1065-1073, 2011
 10. Higa A, Sakai H, Sawaguchi S, Iwase A, Tomidokoro A, Amano S, Araie M: Prevalence of and risk factors for cornea guttata in a population-based study in a southwestern island of Japan. The Kumejima study. *Arch Ophthalmol* 129: 332-336, 2011
 11. Honda N, Mimura T, Hotehama A, Usui T, Sugisaki K, Fukuoka S, Amano S: Laser treatment of giant iris cyst with nanophthalmos. *Int Ophthalmol* 31:17-20, 2011
 12. Hotehama A, Mimura T, Usui T, Kawashima H, Amano S: Sudden onset of amantadine-induced reversible bilateral corneal edema in an elderly patient: Case report and literature review. *Jpn J Ophthalmol* 55:71-74, 2011
 13. Ito Y, Shimazawa M, Inokuchi Y, Yamanaka H, Tsuruma K, Imamura K, Onoe H, Watanabe Y, Aihara M, Araie M, Hara H: Involvement of endoplasmic reticulum stress on neuronal cell death in the lateral geniculate nucleus in the monkey glaucoma model. *Eur J Neurosci* 33:843-855, 2011
 14. Iriyama A, Oba M, Ishii T, Nishiyama N, Kataoka K, Tamaki Y, Yanagi Y: Gene transfer using micellar nanovectors inhibits choroidal neovascularization in vivo. *PLoS One* 6:e28560, 2011
 15. Iriyama A, Usui T, Yanagi Y, Amano S, Oba M, Miyata K, Nishiyama H, Kataoka K: Gene transfer using micellar nanovectors inhibits corneal neovascularization in vivo. *Cornea* 30:1423-1427, 2011
 16. Iwao K, Inatani M, Tanihara H, Japanese Steroid-Induced Glaucoma Multicenter Study Group: Success rates of trabeculectomy for steroid-induced glaucoma: a comparative, multicenter, retrospective cohort study. *Am J Ophthalmol* 151:1047-1056, 2011
 17. Kadonosono K, Arakawa A, Yamane S, Uchio E, Yanagi Y: An experimental study of retinal endovascular surgery with a microfabricated needle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 5790-5793, 2011
 18. Kawashima D, Ohno T, Kinoshita O,

- Motomura N, Kiyosue A, Fujita H, Ando J, Ohtomo K, Shigeeda T, Kato S, Kadowaki T, Nagai R, Takamoto S, Ono M: Prevalence of vitreous hemorrhage following coronary revascularization in patients with diabetic retinopathy. *Circ J* 75:329-335, 2011
19. Kawazoe K, Ohno H, Inoue K, Yanagi Y: Evaluation of a partial retinal surface tear by optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 5:733-734, 2011
 20. Kubota M, Shimmura S, Kubota S, Miyashita H, Kato N, Noda K, Ozawa Y, Usui T, Ishida S, Umezawa K, Kurihara T, Tsubota K: Hydrogen and N-acetyl-L-cystein rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:427-433, 2011
 21. Kure K, Obata R, Inoue Y, Iriyama A, Yanagi Y: Acute progression of electrophysiologically affected fellow eye in unilaterally symptomatic acute zonal occult outer retinopathy. *Clin Ophthalmol* 5:1167-1170, 2011
 22. Lo YF, Yang SS, Seki G, Yamada H, Horita S, Yamazaki O, Fujita T, Usui T, Tsai JD, Yu IS, Lin SW, Lin SH: Severe metabolic acidosis causes early lethality in NBC1 W516X knock-in mice as a model of human isolated proximal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 79:730-741, 2011
 23. Mimura T, Nakashizuka T, Kami J, Kohmura M, Sato S, Dou K, Mori M: Asymptomatic subconjunctival entrapment of a cilium. *Int Ophthalmol* 31:325-326, 2011
 24. Mimura T, Usui T, Mori M, Funatsu H, Noma H, Amano S: Rapid immunochromatographic measurement of specific tear immunoglobulin E in moderate to severe cases of allergic conjunctivitis with immfast check J1 in the spring. *Cornea* 30:524-527, 2011
 25. Mimura T, Usui T, Mori M, Funatsu H, Noma H, Amano S: Specific tear IgE in patients with moderate-to-severe autumnal allergic conjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 156:381-386, 2011
 26. Mimura T, Usui T, Mori M, Funatsu H, Noma H, Yamamoto H, Aixinjueluo W, Amano S: Relation between total tear IgE and specific serum IgE in seasonal allergic conjunctivitis. *Cornea* 30:790-795, 2011.
 27. Mimura T, Usui T, Obata H, Yamagami S, Mori M, Funatsu H, Noma H, Dou K, Amano S: Severity and determinants of pinguecula in a hospital-based population. *Eye Contact Lens* 37:31-35, 2011
 28. Mimura T, Usui T, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Toyono T, Mori M, Amano S: Relationship between conjunctivochalasis and refractive error. *Eye Contact Lens* 37:71-78, 2011
 29. Miyake K, Ota I, Miyake G, Numaga J: Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 37:1581-1588, 2011
 30. Miyata K, Miyai T, Minami K, Bissen-Miyajima H, Maeda N, Amano S: Limbal relaxing incision using a reference point and corneal topographer for intraoperative identification of the steepest meridian. *J Refract Surg* 27:339-344, 2011
 31. Miyazaki D, Haruki T, Takeda S, Sasaki S, Yakura K, Terasaka Y, Komatsu N, Yamagami S, Touge H, Touge C, Inoue Y: Herpes simplex virus type 1-induced transcriptional networks of corneal endothelial cells indicate antigen presentation function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:4282-4293, 2011
 32. Mori Y, Miyai T, Kagaya F, Nagai N, Osakabe Y, Miyata K, Amano S: Intraoperative mydriasis by intracameral injection of mydriatic eye drops: in vivo

- efficacy and in vitro safety studies. *Clin Experiment Ophthalmol* 39:456-461, 2011
33. Nakayama M, Aihara M, Chen YN, Araie M, Tomita-Yokotani K, Iwashina T: Neuroprotective effects of flavonoids on hypoxia-, glutamate-, and oxidative stress-induced retinal ganglion cell death. *Mol Vis* 17:1784-1793, 2011
34. Nagahara M, Tamaki Y, Tomidokoro A, Araie M: In vivo Measurement of Blood Velocity in Human Major Retinal Vessels Using the Laser Speckle Method. *Invest Ophthalmol Vis Sct* 52: 87-92, 2011
35. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Shimada K, Hori S: Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 36:256-263, 2011
36. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Shimada K: Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 95:788-792, 2011
37. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Shimada K: Visual prognosis and vitreous molecules after vitrectomy for macular edema with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 5:223-229, 2011
38. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Shimada K: Functional-morphologic correlates in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema. *Retina* 31:2102-2108, 2011
39. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Hori S: Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 152:669-677, 2011
40. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Shimada K: Influence of ischemia on visual function in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema. *Clin Ophthalmol* 5:679-685, 2011
41. Noma H, Funatsu H, Harino S, Sugawara T, Mimura T, Shimada K: Association of electroretinogram and morphological findings in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Doc Ophthalmol* 123:83-91, 2011
42. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Shimada K: Visual function and serous retinal detachment in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema: a case series. *BMC Ophthalmol* 11:29, 2011
43. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Shimada K: Influence of vitreous factors after vitrectomy for macular edema in patients with central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 31:393-402, 2011
44. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S: Vitreous inflammatory factors and serous retinal detachment in central retinal vein occlusion: a case control series. *J Inflamm (Lond)* 8:38, 2011
45. Nomura Y, Ueta T, Iriyama A, Inoue Y, Obata R, Tamaki Y, Yamaguchi T, Yanagi Y: Vitreomacular interface in typical exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 118:853-859, 2011
46. Numaga J: Phase II placebo-controlled study of nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for postoperative inflammation and ocular pain associated with cataract surgery in Japanese patients. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 1:147-155, 2011
47. Ooto S, Hangai M, Tomidokoro A, Saito H, Araie M, Otani T, Kishi S, Matsushita K, Maeda N, Shirakashi M, Abe H, Ohkubo S, Sugiyama K, Iwase A, Yoshimura N: Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular

- layer structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:8769-8779, 2011
48. Sato M, Kawagoe T, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Ishihara M, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Toll-like receptor 2 (TLR2) gene polymorphisms are not associated with sarcoidosis in the Japanese population. *Mol Vis* 17:731-736, 2011
 49. Shiraya T, Kato S, Shigeeda T: Influence of a yellow-tinted intraocular lens on beam transmittance. *Acta Ophthalmologica* 89:37-39, 2011
 50. Shima N, Kimoto M, Yamaguchi M, Yamagami S: Increased proliferation and replicative lifespan of isolated human corneal endothelial cells with L-ascorbic acid 2-phosphate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:8711-8717, 2011
 51. Shiraya T, Kato S, Shigeeda T, Fukushima H: Vitreous hemorrhage and fibrovascular proliferation after laser-induced chorioretinal venous anastomosis. *International Journal of Ophthalmology* 4:216-217, 2011
 52. Sugita S, Yamada Y, Horie S, Nakamura O, Ishidoh K, Yamamoto Y, Yamagami S, Mochizuki M: Induction of T regulatory cells by cytotoxic T-lymphocyte antigen-2 α on corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:2598-2605, 2011
 53. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A: Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: The long-term prognosis. *Ophthalmology* 118:2081-2087, 2011
 54. Takeda S, Miyazaki D, Sasaki S, Yamamoto Y, Terasaka Y, Yakura K, Yamagami S, Ebihara N, Inoue Y: Roles played by toll-like receptor-9 in corneal endothelial cells after herpes simplex virus type 1 infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:6729-6736, 2011
 55. Ueta T, Mori H, Kunimatsu A, Yamaguchi T, Tamaki Y, Yanagi Y: Stroke and anti-VEGF therapy. *Ophthalmology* 118:2093-2093, 2011
 56. Ueta T, Nakano T, Ida Y, Sugita N, Mitsuishi M, Tamaki Y: Comparison of robot-assisted and manual retinal vessel microcannulation in an animal model. *Br J Ophthalmol* 95:731-734, 2011
 57. Usui T, Tomidokoro A, Mishima K, Mataka N, Mayama C, Honda N, Amano S, Araie M: Identification of Schlemm's canal and its surrounding tissues by anterior segment fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:6934-6939, 2011
 58. Yamagishi R, Aihara M, Araie M: Neuroprotective Effects of prostaglandin analogues on retinal ganglion cell death independent of Intraocular pressure reduction. *Exp Eye Res* 93:265-270, 2011
 59. Yamaguchi M, Ebihara N, Shima N, Kimoto M, Funaki T, Yokoo S, Murakami A, Yamagami S: Adhesion, migration, and proliferation of cultured human corneal endothelial cells by laminin-5. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:679-684, 2011
 60. Yasumura R, Meguro A, Ota M, Nomura E, Uemoto R, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Investigation of the association between SLC1A3 gene polymorphisms and normal tension glaucoma. *Mol Vis* 17:792-796, 2011
 61. Yanagi Y, Ueta T, Obata R, Iriyama A, Fukuda T, Hashimoto H: Utility values in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 55:35-38, 2011

-
62. Yanagisawa M, Kato S, Kunimatsu S, Tamura M, Ochiai M: Relationship between the vision-related quality of life in Japanese patients and the methods for evaluating visual field. *Jpn J Ophthalmol* 55:132-137, 2011

耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学）

教授

山嵜達也

准教授

朝蔭孝宏、岩崎真一

講師

近藤健二、柿木章伸、二藤隆春、坂本幸士

特任講師

狩野章太郎、牛尾宗貴

助教

蝦原康宏、安井拓也、江上直也、鈴川佳吾、馬場信太郎、檜尾明憲、井上亜希、金谷佳織、齊藤祐毅、菊田周

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 4、助教 10 (+1)、特任臨床医 2、研修医 6~8、大学院生 8~10 である。外来は新外来棟 3 階、病室は新病棟 10 階北ウィング、医局と研究室は南研究棟 2 階と旧外科病棟 5 階にある。脳神経医学専攻の認知言語学講座の第 4 部門として協力講座の感覚運動神経科学分野を持ち、助手 1 と大学院博士課程の学生 1 の計 2 名が所属している。3 号館に無響室、南研究棟 1 階に研究室を持つ。

診療

月曜日から金曜日まで一般および専門外来を行っている。専門外来には、腫瘍、難聴、中耳炎、小児難聴、人工内耳、めまい、顔面神経、鼻、音声言語、気管食道、ABR、補聴器の外来がある。

病棟は新病棟 10 階北ウィングにあり、病床数は 44、手術は毎週月曜日 2 列、水曜日中手 3 列、

金曜日中手 2 列で行われる。耳手術は月・金、腫瘍は月・水、鼻副鼻腔は水、音声、気食は金曜日である。

入院患者の診療は、手術は各専門コースの責任者のもとに研修医と医員が受け持ち、シニアの助手が担当している。毎週火曜日夕方に術前検討会、木曜日早朝に手術報告会、火曜日午前の助教授回診、木曜日午前に教授回診が行われている。入院患者の内訳は、中耳疾患、人工内耳、頭頸部悪性腫瘍、鼻副鼻腔疾患、咽頭、扁桃疾患、音声・障害、喉頭疾患、気管・食道などの手術症例が大部分を占めるが、悪性腫瘍の放射線・化学療法や急性の難聴やめまいの保存的治療例も含まれる。当領域の患者の特色は、生命的予後と機能的予後の両面の配慮を要することであり、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、250 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3～6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、聴覚や嗅覚の基礎を中心に約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1～3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2ヶ月～8ヶ月研修医が回っている。専門教育は専門コース制度をとって行っている。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、火曜早朝の抄読会、夕方の術前検討会、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、さらに疾患生命工学センター、代謝生理化学講座、細胞分子生理学講座、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・内耳の病理からみた病態
- 2) 難聴のモデル動物の作成と治療・予防法の開発
- 3) 感覚器の老化の機序の解明と予防
- 4) 内耳有毛細胞の再生誘導
- 5) 内耳内遺伝子導入法、タンパク導入法の開発
- 6) 先天性難聴児・人工内耳施行児の聴覚言語発達
- 7) 聴覚皮質障害と言語音および音楽認知のMEGによる研究
- 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) 嗅覚生理・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リング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. Baba S, Kondo K, Kanaya K, Suzukawa K, Sato T, Kurata H, Hiruma T, Fujita H, Yahagi N, Yamasoba T. Tsunami sinusitis. *Lancet* 378: 1116, 2011
2. Baba S, Kondo K, Kanaya K, Ushio M, Tojima H, Yamasoba T. Bell's Palsy in children: relationship between electroneurography findings and prognosis in comparison with adults. *Otol Neurotol* 32: 1554-1558, 2011
3. Cabral H, Matsumoto Y, Mizuno K, Chen Q, Murakami M, Kimura M, Terada Y, Kano M.R, Miyazono K, Uesaka M, Nishiyama N, Kataoka K. Accumulation of sub-100nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size. *Nature Nanotechnology* 6: 815-823, 2011
4. Chihara Y, Iwasaki S, Kondo K, Yamasoba T. Responsiveness of rat vestibular ganglion neurons to exogenous neurotrophic factors during postnatal development in dissociated cultures, *Brain. Res* 1408: 1-7, 2011
5. Christie R.J, Miyata K, Matsumoto Y, Nomoto T, Menasco D, Lai T.C, Pennisi M, Osada K, Fukushima S, Nishiyama N, Yamasaki Y, Kataoka K. Effect of polymer structure on micelles formed between siRNA and cationic block copolymer comprising thiols and amidines. *Biomacromolecules* 12: 3174-3185, 2011
6. Fujimoto C, Ishimaru Y, Katano Y, Misaka T, Yamasoba T, Asakura T, Abe K. The Single pore residue Asp⁵²³ in PKD2L1 determines Ca²⁺ permeation of the PKD1L3/PKD2L1 complex. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 404: 946-951, 2011
7. Iida H, Nakajima T, Kurano M, Yasuda T, Sakamaki M, Sato Y, Yamasoba T, Abe T. Effects of walking with blood flow restriction on limb venous compliance in elderly subjects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 31: 472-6, 2011
8. Iwasaki S, Egami N, Fujimoto C, Chihara Y, Ushio M, Kashio A, Yamasoba T. The mitochondrial A 3243 G mutation involves the peripheral vestibule as well as the cochlea. *Laryngoscope* 121: 1821-4, 2011
9. Iwasaki S, Chihara Y, Ushio M, Ochi A, Murofushi T, Yamasoba T. Effect of the canalith repositioning procedure on subjective visual horizontal in patients with posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Oto-Laryngologica* 131: 41-45, 2011
10. Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeda S, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M, Yamasoba T. Endocytosis of cationized ferritin in marginal cells of the stria vascularis is regulated by protein kinase, protein phosphatase, and MEK/ERK and PI 3-K signaling pathways. *Otol Neurotol*. 32: 856-62, 2011
11. Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeda S, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M, Yamasoba T. Endocytosis of microperoxidase in marginal cells is mainly regulated by RhoA signaling cascade, but not by Rho-associated protein kinase, myosin light-chain kinase and myosin phosphatase. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 73: 1-8, 2011
12. Kagoya R, Iwasaki S, Chihara Y, Ushio M, Tsuji S, Murofushi T, Yamasoba T. Cephalic tetanus presenting as acute vertigo with bilateral vestibulopathy *Acta Otolaryngol* 131: 334-336, 2011
13. Karino S, Philip H. Smith, Tom C.T.Yin, Philip X. Joris. Axonal Branching Patterns as Sources of Delay in the Mammalian Auditory Brainstem: A Re-Examination. *J. Neurosci*. 31: 3016-3031, 2011
14. Kashio A, Ito K, Kakigi A, Karino S, Iwasaki S, Sakamoto T, Yasui T, Suzuki M, Yamasoba T. Carhart notch 2-kHz bone conduction threshold dip: a nondefinitive predictor of stapes fixation in conductive hearing loss with

- normal tympanic membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 137: 236-240, 2011
15. Kobayashi K, Nakao K, Kawai K, Ito K, Hukumoto S, Asakage T, Oota S, Motoi R. Tumor-induced osteomalacia origination for the temporal bone: a case report. *Head Neck* 33: 1072-1075, 2011
 16. Lin Y, Kashio A, Sakamoto T, Suzukawa K, Kakigi A, Yamasoba T. Hydrogen in drinking water attenuates noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Neurosci Lett.* 487: 12-6, 2011
 17. Murakami M, Cabral H, Matsumoto Y, Wu S, Kano M.R, Yamori T, Nishiyama T, Kataoka K. Improving Drug Potency and Efficacy by Nanocarrier-Mediated Subcellular Targeting *Science Translational Medicine* 3: 64 ra 2, 2011
 18. Nishijima H, Asakage T, Sugawara M. Malignant carotid body tumor with systemic metastases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 120: 381-385, 2011
 19. Nakajima T, Yasuda T, Sato Y, Morita T, Yamasoba T. Effects of Exercise and Anti-Aging. *Anti-Aging Medicine* 8: 92-102, 2011
 20. Nomoto T, Matsumoto Y, Miyata K, Oba M, Fukushima S, Nishiyama N, Yamasoba T, Kataoka K. In Situ Quantitative Monitoring of Polyplexes and Polyplex Micelles in the Blood Circulation Using Intravital Real-Time Confocal Laser Scanning Microscopy. *Journal of Controlled Release* 151: 104-109, 2011
 21. Narushima M, Yamasoba T, Iida T, Yamamoto T, Yoshimatsu H, Hara H, Oshima A, Todokoro T, Kikuchi K, Araki J, Mihara M, Koshima I. Pure skin perforator flap for microtia and congenital aural atresia using supermicro-surgical techniques. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 64: 1580-4, 2011
 22. Okada K, Yamasoba T, Kiyono H. Craniofacial mucosal immune system: importance of its unique organogenesis and function in the development of a mucosal vaccine. *Adv Otorhinolaryngol* 72: 31-6, 2011
 23. Sakamoto T, Kakigi A, Kashio A, Kanaya K, Suzuki M, Yamasoba T. Evaluation of the Carhart effect in congenital middle ear malformation with both an intact external ear canal and a mobile stapes footplate. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 73: 61-7, 2011
 24. Suzukawa K, Kondo K, Kanaya K, Sakamoto T, Watanabe K, Ushio M, Kaga K, Yamasoba T. Age-related changes of the regeneration mode in the mouse peripheral olfactory system following olfactotoxic drug methimazole-induced damage. *J Comp Neurol* 519: 2154-2174, 2011
 25. Suzuki M, Goto T, Kashio A, Yasui T, Sakamoto T, Ito K, Yamasoba T. Preservation of vestibular function after scala vestibuli cochlear implantation, *Auris Nasus Larynx* 38: 632-42, 2011
 26. Ushio M, Minor LB, Della Santina CC, Lasker DM. Unidirectional rotations produce asymmetric changes in horizontal VOR gain before and after unilateral labyrinthectomy in macaques. *Exp Brain Res* 210: 651-60, 2011

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、2010 年までに 13 名が入学し、8 名が学位を取得して卒業した。しかし、当初は教員スタッフが配置されないだけでなく、研究室も配備されていなかったため、研究は学内外の関連施設の協力により遂行してきた。2006 年以降は、医学部附属病院内での研究体制を整えている。

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病棟を運営していない。診療活動は中央診療施設のリハビリテーション部と一体であり、教育と研究に関しても同様である。

診療

2006 年 11 月にリハビリテーション部は旧中央診療棟 2 階から新中央診療棟 6 階に移転した。病棟からのアクセスも改善し、新しい建物の中での診療が軌道に乗っている。

リハビリテーション部は中央診療部として活動し、原則として入院患者を対象としているが、一部患者については退院後も外来で治療を継続したり、経過の追跡をしたりする。また、紹介外来患者の診療も行う。東大病院は、1996 年度よりリハビリテーション診療総合承認施設に指定され、保険診療を行ってきた。2006 年 4 月にリハビリテーションに関わる保険診療システムは大きく変わり、疾患別リハビリテーションの体制となった。この中で東大病院リハビリテーション部は、脳血管疾患等リハビリテーション料、運動器リハビリ

テーション料、呼吸器リハビリテーション料の施設基準認可を受け、更に2007年11月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。2009年度にはリハビリテーション部内で勤務する言語聴覚士が赴任し、言語療法や摂食嚥下障害に対する治療を行っている。2010年度にはがん患者リハビリテーションの施設基準も取得している。

年間の新患者数はおよそ1,000人で、入院患者の約25%に相当する250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。毎朝、前日の新患患者のプレゼンテーションを行い、毎週木曜の午前中に、過去1週間の入院新患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3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、すでにその作業が終了した。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、切断と義肢、代表的疾患としての脳血管障害、神経筋疾患、骨関節疾患、小児疾患、呼吸障害のリハビリテーション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棟を有する外部機関（国立療養所東京病院、JR 東京総合病院、東京都リハビリテーション病院、荏原病院）の協力により、4週間の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十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。

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、2011 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) 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) 動作解析を用いた小児の運動発達に関する研究
- 3) 高齢者運動器障害の早期発見、診断、重症化予防に関する研究
- 4) 血友病患者のリハビリテーションに関する研究
- 5) 二分脊椎症患者のリハビリテーションに関する研究
- 6) 先天性四肢形成不全の治療とリハビリテーションに関する研究
- 7) 骨系統疾患患者の障害に関する研究
- 8) 先天性無痛症の骨格系障害に関する研究

出版物等

- (1) Mori Y, Susami T, Haga N, Tamura K, Kanno Y, Saijo H, Takato T: Extraction of six molars under general anesthesia in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Oral Maxillofac Surg* 69: 1905-1910, 2011
- (2) Ohte S, Shin M, Sasanuma H, Yoneyama K, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Maruki Y, Matsuoka M, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Furuya H, Kamizono J, Kitoh H, Nakashima Y, Susami T, Haga N, Komori T, Katagiri T: A novel mutation of ALK2, L196P, found in the most benign case of fibrodysplasia ossificans progressiva activates BMP-specific intracellular signaling equivalent to a typical mutation. *R206H. Biochem Biophys Res Commun* 407: 213-218, 2011
- (3) Taketomi S, Hiraoka H, Nakagawa T, Miyamoto Y, Kuribayashi S, Fukuda A, Takeda H, Fukai A, Hirota J, Nakajima K, Haga N, Nakamura K: Osteochondral autograft for medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia: long-term result. *J Orthop Sci*, 2011 published online
- (4) Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ (eds), Haga N, and The International Clinical Consortium on FOP. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP* 4: 1-100, 2011

麻酔学

教授

山田芳嗣

講師

折井 亮、張 京浩、伊藤伸子、内田寛治

助教

関山裕詩、金 信秀、岸田謙一、森 芳映、中村 誠、鈴木愛枝、坊垣昌彦、住谷昌彦、佐藤可奈子、河村 岳、蜷川 純、小暮孝道、東 賢志、今井洋介、朝元雅明、大淵麻衣子、玉井悠歩、平井絢子、市原剛央、星野陽子、笠原 諭

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

沿革と組織の概要

麻酔学教室の2012年8月10日現在の構成員は教授山田芳嗣、講師折井亮、張京浩、伊藤伸子、内田寛治、特任講師（病院）関山裕詩、金信秀、助教岸田謙一他19名、医員・専門研修医が計16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、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。長時間にわたる手術は以前から多かったが、近年臓器移植法の改正により、脳死ドナーからの心臓移植、肝臓移植も行われる

ようになっている。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、手術室数が23室とほぼ倍増し、年間手術件数も10000件を突破した。

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）を対象に薬物療法と神経ブロックを中心とした診療を行っている。また、重症患者の術前評価に特化したオペコンサルト外来も枠をもうけている。

2011年度4月から2012年3月までの外来患者数はおよそ1万名であった。そのうち、新来患者は約600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1000名であった。また、術前コンサルト数は約1200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、

周術期管理と術前評価、輸液管理、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、患者術後管理、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薬物療法、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役立っているものと思われる。年間50名程度の研修医の卒後教育を行っている。研修期間中にでも、意欲のある研修医には、(社)日本麻酔科学会地方会等の学会で発表や論文投稿させるように配慮している。

研究

当研究室には、大きく7つの研究グループがあり、呼吸、循環、疼痛機構、免疫、ショックなど

の臨床ならびに基礎的研究を行っている。

以下研究テーマの主なものを列挙してみる。

- 1) 急性肺障害におけるサイトカインシグナルの役割
- 2) 呼吸不全患者における至適換気モードの検討
- 3) 麻酔薬による免疫機能の修飾
- 4) 敗血症及び虚血—再灌流傷害における細胞障害機構
- 5) ショックの病態の解明
- 6) マウス下肢虚血再灌流後臓器障害の脂質受容体による制御機構
- 7) 痛覚過敏病態形成における脂質シグナル分子の解明
- 8) $\alpha 2$ アゴニストの抗痛覚過敏効果と止痒効果の検討
- 9) 炎症によって惹起される神経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) 末梢性及び中枢性掻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) 心臓手術と中枢神経障害の検討
- 15) 大規模データベースの後ろ向き解析による麻酔に伴う合併症疫学および麻酔関連薬剤の全身麻酔予後に与える影響の検討
- 16) 麻酔薬の生体内糖代謝機構に与える影響
- 17) 代用血漿剤のショックにおける役割の解明

出版物等

- (1) Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, Yamada Y. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database. *Anesthesiology*. 2011;114:84-90
- (2) Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani

- M, Horiguchi H, Kuwajima K, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanyl introduction on practice patterns in general anesthesia. *J Anesth.* 2011;25:864-71
- (3) Sumitani M, Yozu A, Tomioka T, Yamada Y, Miyauchi S. Using the intact hand for objective assessment of phantom hand perception. *European Journal of Pain* 2010; 14:261-5
- (4) Sumitani M, Miyauchi S, Yozu A, Otake Y, Saitoh Y, Yamada Y. Phantom limb pain in the primary motor cortex. *Journal of Anesthesia* 2010;24:337-41
- (5) Sumitani M, Shibata M, Sakaue G, Mashimo T, Japanese CRPS Research Group. Development of comprehensive diagnostic criteria of complex regional pain syndrome in the Japanese population. *Pain* 2010;150:243-9
- (6) Sakagami T, Beck D, Uchida K, Suzuki T, Carey BC, Nakata K, Keller G, Wood RE, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Luisetti M, Davies S, Krischer JP, Brody A, Ryckman F, Trapnell BC. Patient-derived GM-CSF Autoantibodies Reproduce Pulmonary Alveolar Proteinosis in Non-human Primates. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(1):49-61
- (7) Uchida K, Carey B, Suzuki T, Nakata K, Trapnell BC. Response: Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy persons. *Blood* 2010; 115(2):431-3
- (8) Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Trapnell BC, Nakata K. High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: pathogenesis and mechanisms. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(4): 263-73
- (9) Bougaki M, Searles RJ, Kida K, De Yu J, Buys ES, Ichinose F. NOS3 protects against systemic inflammation and myocardial dysfunction in murine polymicrobial sepsis. *Shock* 2010;34(3):281-90
- (10) 桑島謙、張京浩、大野長良、山田芳嗣. 帝王切開に対する脊髄くも膜下麻酔中に生じた冠攣縮. *麻酔* 2010;59:648-651
- (11) 齋藤勇一郎、北村享之、大辻幹哉、山田芳嗣. 腕神経叢ブロック透視下第1肋骨上法の変法による横隔神経麻痺の軽減. *麻酔* 2010;59(6): 701-706
- (12) 北村享之、岩永祥子、大野長良、佐藤可奈子、大辻幹哉、小川 真、小嶋 純、山田芳嗣. 10% デキストラン加酢酸リンゲル液の有用性: ラット希釈式自己血貯血モデルでの検討. *麻酔* 2010;59(2):164-8
- (13) 北村享之、森 芳映、大野長良、鈴木愛枝、山田芳嗣. 脊髄くも膜下麻酔で管理した生理食塩液灌流経尿道の膀胱腫瘍切除術中に閉鎖神経反射が惹起され膀胱穿孔が生じた1症例. *麻酔* 2010;59(3):386-9
- (14) 今井 洋介、北村 享之、河村 岳、中村 誠、山田 芳嗣. 胃穿孔により全身性炎症反応症候群を呈したミトコンドリア脳筋症患者に対する緊急胃全摘術の麻酔経験. *麻酔* 2010; 59(6):765-9
- (15) 住谷 昌彦、宮内 哲、山田 芳嗣. 神経障害性疼痛の高次認知機能障害と視野偏位プリズム順応療法. *Anesthesia 21 Century* 2010;12: 2267-70
- (16) 住谷 昌彦、宮内 哲、前田 倫、四津 有人、大竹 祐子、山田 芳嗣. 【総説】幻肢痛の脳内メカニズム. *JJSPC* 2010;17:1-10
- (17) 住谷 昌彦、山田 芳嗣. プレガバリンの臨床. *ペインクリニック* 2010;31:s271-7
- (18) 住谷 昌彦. Q&A 幻肢痛に対するミラー療法について. *ペインクリニック* 2010;31:383-5
- (19) 幻肢痛治療における最新の話題. *総合臨床* 2010;59:1287-8
- (20) 住谷 昌彦、宮内 哲、四津 有人、大竹 祐子、山田 芳嗣. 難治性疼痛に対する神経リハビリテーションー幻肢痛の発症と治療ー. *日本ハンドセラピー学会誌* 2010;3:7-15

-
- (21) 住谷 昌彦、宮内 哲、四津 有人、山田 芳嗣. 腫瘍幻肢病のメカニズムと治療 日本整形外科学会雑誌 2010;84:34-7
- (22) 住谷 昌彦、柴田 政彦、眞下 節、山田 芳嗣、厚生労働省 CRPS 研究班. 本邦における CRPS の判定指標. 日本臨床麻酔学雑誌 2010;30:420-9
- (23) 住谷 昌彦、山田 芳嗣. 複合性局所疼痛症候群の疫学と本邦における判定指標. 慢性疼痛における薬剤選定と治療薬開発 (技術情報協会編) 2010;76-85
- (24) 住谷 昌彦、山田 芳嗣. ペインクリニシャンから見た国内外における慢性疼痛疾患の疫学と薬物療法の現況. 様々な領域と立場から見た慢性疼痛 (炎症性/神経因性) における治療の現状と求められる薬剤プロファイル・セミナーテキスト 2010:e1-46
- (25) 今井 洋介、大宮 浩揮、亀井 政孝、栗原 理恵子、林 大、三宅 絵里、宮崎 敦、吉谷 健司、大西 佳彦. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) の実際と麻酔. 臨床麻酔 2010;34(10):1625-31
- (26) 住谷 昌彦. 有痛性糖尿病性ニューロパチーの臨床 (ペインクリニックの立場から). 疼痛における医師が期待する新規治療薬・セミナーテキスト 2010:e1-60
- (27) 北村享之 特集 麻酔介助とアセスメントがすぐわかる! 術前・術中・術後の科別麻酔看護 早わかりポイント 70, 6 泌尿器科 10. オペレーティング 2010;25(8):888-93

救急医学

教授

矢作直樹

准教授

中島勸

講師

田中行夫

助手

石井健、軍神正隆、松原全宏、安東治郎、細谷弓子、松山順太郎、伊藤麗
比留間孝広、藤田英伸、重城保之、長友香苗

医員

井口竜太、大井手志保

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

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

沿革と組織の概要

昭和36年2月、東大病院を訪れる救急患者に対応するため、中央手術室の管理下に外科病棟1階に救急処置室が設置され、救急患者、時間外受診患者の診療が全てここで行なわれるようになった。この救急処置室は昭和38年4月、中央手術部から離れて救急部として独立した中央診療施設の一つとなり、当時導入された救急告示病院制度に本院も参画した。昭和52年4月には所謂11人セットと呼ばれる予算配置が講じられ、医師、看護婦を含む11人の予算が救急部についた。昭和50年代に入って、厚生省による救急医療制度の見直しが行なわれるようになり、当院でもこれに呼応し、地域三次救急応需を企画して、外科病棟3階に重症患者室の整備を開始、続いて昭和56年1月から専業方式の診療を開始した。以来、当部は東京都の三次救急医療ネットワーク、熱傷ネットワークの指定施設となっている。

平成2年4月には国立大学では2番目の救急医学講座が新設され、平成3年4月初代教授が着任し、救急部長を兼任することとなった。これを機に救急医学の診療、研究、教育が実質的に開始された。卒前教育ではM2に系統講義とBLS、M4に臨床講義とACLS及び救急車同乗実習を行なっている。卒後教育では、各科からの研修医を受け入れ、救急医学、集中治療医学の短期教育を行ない、臨床医に不可欠な救急患者診療及び重症患者管理の初歩を修得させている。

救急診療に関しては、平成3年10月の病院科長会議において東大病院が地域救急要請にコミットすることが確認され、一次から三次までの救急患者を積極的に受け入れるようになった。その後、救急用CTの整備、放射線部、臨床検査部、輸血部などの救急医療を支える組織の体制作り、また夜間緊急入院手続きの簡略化、各科当直医の意識の変化などが大きく寄与し、救急部受診患者は毎

年増加している。地域の救急患者の初診、各科の再診患者は各科の当直医が、東京都の救急医療ネットワークから依頼される三次救急患者と所属科を問わず救急外来で急変した救急患者には当救急部の医師が対応している。

平成3年以来、救急部は院外からの三次救急患者のみならず、各科に収容できない救急患者、院内で発生した集中治療を要する重症患者も、ベッドの余裕がある限り積極的に受け入れてきた。特定機能病院指定に当たり、小児術後集中治療部から集中治療部に名称の訓令改正が行なわれ、救急部内に集中治療部が併設されることになり、平成5年5月には救急部病床の内4床が特定集中治療病床として認可され稼働を開始した。この後は、院内の重症患者の入室が大幅に増加した。

平成13年9月に新病棟が開設され、救急医学講座の業務がICU・CCU14床、外科系HCU36床の管理運営へと大幅に拡張されたことに伴い、集中治療部に助手7名が配置された。その後一次二次まで含めた救急外来運営や病院全体の病床管理へと業務を拡張しており、救急外来患者数も急増している。平成22年12月には東京都より救命救急センターの指定を受けた。

診 療

救急医学講座が担当している診療業務は、(1) 救急診療、(2) 集中治療、(3) 病床管理、(4) 危機管理、の4つに大別される。

(1) 救急診療

救急診療としては、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21年度の救急外来受診患者数は、総数約20,300件、うち救急車約6,000件であった。

救急外来は、旧施設の約4倍の面積を有し、一般診察室5、特殊診察室4(歯科、耳鼻咽喉科、眼

科、産婦人科)、初療室2、手術室1、救命救急センター20などが設置された。

(2) 集中治療

集中治療としては、ARDS等の重症呼吸不全・敗血症・多臓器不全・ショック等の重症患者、高侵襲の術後患者、救急外来から搬入された三次救急患者の管理・治療などを主な業務とし、内科・循環器科・整形外科・外科・脳外科・麻酔科などそれぞれの専門性を有するスタッフが治療にあたるSemi-closed ICUの形をとる。また最新のエビデンスに立脚した治療を重視している。平成21年度の集中治療部入室患者数は約2,700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B-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) Miura T, Nishigaki M, Matsubara T, Sakamoto M, Kikuchi Y, Nakajima S, Tanaka Y. Nurse-led educational session for non-medical staff improved the appropriateness of rapid response team activation. *Jpn J Trauma Emerg Med* 2010;1: 9-15.
- (2) Sorimachi M, Nakada Y, Izumi A, Matsubara T. Cardiac function before operation affects operative results in patients with hip fractures. *Jpn J Trauma Emerg Med* 2010;1: 1-8.
- (3) Matsuse S, Hara Y, Ohkura T. Arterial sevoflurane concentration during one-lung ventilation (OLV). Possible influence of pulmonary arterio-venous shunt and hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesth Analg* 2010 Nov 16. [Epub ahead of print]
- (4) Doi K, Noiri E, Maeda-Mamiya R, Ishii T, Negishi K, Hamasaki Y, Fujita T, Yahagi N, Koide H, Sugaya T, Nakamura T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit Care Med* 2010 Jul 22. [Epub ahead of print]
- (5) Furumoto N, Yamaoka T, Matsubara T, Gunshin M, Ishii T, Nakajima S, Tanaka Y, Yahagi N. On issues with medical responses observed in major disasters in Japan and the countermeasures (An interview study with officials aiming better readiness). *Jap J Disaster Med* 2010; 15: 53-62.
- (6) Unuma K, Shintani-Ishida K, Yahagi N, Tsushima K, Shimosawa T, Ueyama T, Yoshida K. Restraint Stress Induces Connexin-43 Translocation via α -Adrenoceptors in Rat Heart. *Circ J* 2010; 74: 2693-701.
- (7) Inamori S, Fujii Y, Oshita T, Kobayashi Y, Minamiyama M, Sasaki S, Murakami T, Sakuma I, Suematsu Y, Gunshin T, Yahagi N. Development of a pulsatile flow-generating circulation assist device for cardiac management. *J Artif Organs* 13: 67-70. 2010

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/>

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

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、修士課程に限っては、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。

2009（平成21）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8人、博士後期課程17人、計25人（うち外国人2人、看護師有資格者11人）、研究生5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10年になる。教室には、この他に客員研究員30数人が出入りしている。

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、2009年度のこの1年間に、計5名が修士論文を提出し合格、また、計2名がそれぞれ課程博士、論文博士として学位論文を新たに提出し合格、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2009年度末までの14年間で修士号取得者は70名、博士号取得者は19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」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3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えることができる。

2009（平成 21）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。2008 年 5 月には、これまでの研究を踏まえた SOC 研究のハンドブック『ストレス対処能力 SOC』を出版した。

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。2008 年 2 月には、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による横断的研究の結果と、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の結果をまとめる作業を新たな本の出版に向けて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、「精神障害へのステージ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。2008 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、ペイシェントアイズ、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。2008 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とプログラム受講前後比較デザイン、受講開始から 3 ヶ月後、6 ヶ月後、1 年後の追跡によるアウトカム評価の 3 年に亘る研究をまとめ、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. Yuko Hirano, Yoshihiko Yamazaki: Ethical issues in invasive mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis, *Nursing Ethics*, 17(1), 51-63. 2010.1.
2. 山崎喜比古: 健康は“語らい”から、NHK テレビテキスト: きょうの健康, 2010(1), 78-81, 2010.1.
3. 山崎喜比古: ストレス対処力 SOC (Sense of coherence) の概念と定義、看護研究 42 巻 7 号 479-490 2009.12.
4. 戸ヶ里泰典、山崎喜比古: SOC とスケールとその概要—SOC スケールの種類と内容・使用上の注意点・課題—、看護研究、42 巻 7 号、505-516、2009.12.
5. 竹内朋子、戸ヶ里泰典、山崎喜比古: 看護師の SOC と職場のあり方—いきいきとした看護師を支える職場要因の検討—、看護研究、42 巻 7 号、517-526、2009.12.
6. 藤島麻美、戸ヶ里泰典、山崎喜比古: 未治療の病いをもちながら生きる体験—SOC 理論を用いた質的データ分析の試み—看護研究、42 巻 7 号、527-538、2009.12.
7. 田口良子、山崎喜比古、戸ヶ里泰典、Family Relationships Index(FRI)日本語版に基づいた家族関係尺度の作成の試み、日公衛誌 56(7): 468-477. 2009.6
8. Hirono Ishikawa, Eiji Yano, Shin Fujimori, Makoto Kinoshita, Toshikazu Yamanouchi, Mayuko Yoshikawa, Yoshihiko Yamazaki, Tamio Teramoto: Patient health literacy and patient-physician information exchange during a visit, *Family Practice*, 26; 517-523, 2009.
9. Michiko Kato Yoshihiko Yamazaki, An examination of factors related to work-to-family conflict among employed men and women in Japan. *Journal of Occupational Health*, . 51(4), 303-313. 2009.7
10. 戸ヶ里泰典、山崎喜比古、ストレス対処能力 SOC の社会階層格差の検討—20 歳~40 歳の若年者を対象とした全国サンプルから、社会医学研究 26 巻 2 号: 45-52、2009.6
11. 戸ヶ里泰典、小手森麗華、山崎喜比古、佐藤みほ、米倉佑貴、熊田奈緒子、榊原(関)圭子: 高校生における Sense of Coherence (SOC) の関連要因の検討—小・中・高の学校生活各側面の回顧的評価と SOC の 10 ヶ月間の変化パターンとの関連性—、日本健康教育学会誌、17(2):71-86、2009.5.
12. Yuko Hirano, Yoshihiko Yamazaki: Illness experiences of invasive mechanical

-
- ventilator-dependent amyotrophic lateral sclerosis patients in Japan: A study of trajectories and correlates of psychological well-being, *Jpn J Human Ecology* 75(3): 79-89, 2009.
13. 山崎喜比古、共同執筆者:松田正己、丸井英二、:「在宅療養」とは、「在宅療養」の広がり 12-16 在宅医療助成勇美記念財団「在宅療養」編集委員会監修:在宅医療を支えるすべての人へーわが家がいちばん、12-16、132-138、健康と良い友だち社、2009.9.
14. 山崎喜比古:健康職場とワーク・ライフ・バランス:健康で元気に働き続けられる「働き方」と「働かせ方」、広がるワーク・ライフ・バランスー働きがいのある職場を実現するためにー、35-47、財団法人:連合総合生活開発研究所、2009.4

精神保健学

教授

川上憲人

准教授

島津明人

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・看護学専攻精神保健学分野の前身は1957（昭和32）年に医学部衛生看護学科に開設された臨床医学看護学第四講座である。その後、1965（昭和40）年の衛生看護学科から保健学科への改組に伴い東京大学医学部保健学科精神衛生学教室となった。精神衛生学教室という名称での活動が長く続いていたが、1992（平成4）年4月、保健学科が健康科学・看護学科に移行すると同時に精神衛生・看護学教室となった。そして大学院重点化構想に基づく大学院講座制への移行に伴い、1996（平成8）年4月に精神衛生・看護学教室は組織上、東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻健康科学講座精神保健学分野および看護学講座精神看護学分野の2つの分野となった。

しかし平成8年の大学院講座化以降も精神保健学分野の教授が精神看護学の教授を兼任しており、教室は教職員も院生も精神保健学分野と精神看護学分野が一体となって活動している。また、学部教育は従来の学部講座の担当を引き継いでいるため、医学部健康総合科学科での教育活動は精神衛生・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、准教授1、助教1、

大学院生10（博士課程5、修士課程5）、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Ⅰおよび精神保健学Ⅱが開講されており、平成23年度はそれぞれ精神保健疫学の研究方法論および職場のメンタルヘルスをトピックスとして取り上げた。また、精神保健学分野と精神看護学分野共通の教室セミナーとして、毎週水曜日夕方に、教室所属の大学院生と研究生が参加して、研究計画に関する発表と議論、文献紹介、学外講師による講義も行っている。

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。最近では、職場のメンタルヘルスに関する新しいトピックス（ワーク・エンゲイジメント、ワーク・ライフ・バランス）に関しても積極的に取り組んでいる。当分野の研究テーマはさらに、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（2011.1-12月）

1. Funakoshi A, Miyamoto Y, Shimazu A. Development of a scale of difficulties experienced by parents of children with hikikomorisynndrome. *Journal of Mie Prefectural College of Nursing*. 2011;15: 39-55.
2. Miyashita M, Narita Y, Sakamoto A, Kawada N, Akiyama M, Kayama M, Suzukamo Y, Fukuhara S. Health-related quality of life among community-dwelling patients with intractable neurological diseases and their caregivers in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011; 65(1): 30-8. PMID: 21105961
3. 赤澤正人, 松本俊彦, 勝又陽太郎, 木谷雅彦, 廣川聖子, 亀山晶子, 横山由香里, 高橋祥友, 川上憲人, 渡邊直樹, 平山正実, 竹島正. 死亡時の職業の有無でみた自殺既遂者の心理社会的特徴 心理学的剖検による76事例の検討. *日本社会精神医学会雑誌*. 2011; 20巻2号: 82-93.
4. Kubota K, Shimazu A, Kawakami N, Takahashi M, Nakata A, Schaufeli W. Distinción Empírica Entre Engagement y Trabajolismo en Enfermeras Hospitalarias de Japón: Efecto Sobre la Calidad del Sueño y el Desempeño Laboral. *Ciencia & Trabajo*. 2011; 13 (41): 152-157 (in Spanish).
5. Coe CL, Love GD, Karasawa M, Kawakami N, Kitayama S, Markus HR, Tracy RP, Ryff CD. Population differences in proinflammatory biology: Japanese have healthier profiles than Americans. *Brain Behav Immun*. 2011 Mar ;25(3) :494-502.
6. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Hwang I, Chiu WT, Sampson N, Kessler RC, Alonso J, Borges G, de Girolamo G, de Graaf R, Florescu S, Gureje O, Hu C, Karam EG, Kawakami N, Kostyuchenko S, Kovess-Masfety V, Lee S, Levinson D, Matschinger H, Posada-Villa J, Sagar R, Scott KM, Stein DJ, Tomov T, Viana MC, Nock MK. Treatment of suicidal people around the world. *Br J Psychiatry*. 2011 Jul ;199:64-70.
7. Cheng Y, Park J, Kim Y, Kawakami N. The recognition of occupational diseases attributed to heavy workloads: experiences in Japan, Korea, and Taiwan. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011 Nov; 23. (Epub ahead of print)
8. Shimazu A, Demerouti E, Bakke AB, Shimada K, Kawakami N. Workaholism and well-being among Japanese dual-earner couples: A spillover-crossover perspective.

- Social Science & Medicine. 2011 ;73. 399-409. PMID: 21733607
9. Orui M, Kawakami N, Iwata N, Takeshima T, Fukao A. Lifetime prevalence of mental disorders and its relationship to suicidal ideation in a Japanese rural community with high suicide and alcohol consumption rates. *Environ Health Prev Med*. 2011 Nov; 16(6) :384-9. PMID: 21431807
 10. Koichi R, Miyamoto Y. Reliability and validity of the Japanese semistructured interview version of the Early Signs Scale (ESS-JI) for outpatients with schizophrenia (study 1). *International Journal of Mental Health Nursing*. 2011 ;20(2), 144-151. PMID: 21371230
 11. Suzuki M, Tachimori H, Saito M, Koyama and Kurita H. Development of a screening scale for high-functioning pervasive developmental disorders using the Tokyo Child Development Schedule and Tokyo Autistic Behavior Scale. *Research Autism Spectrum Disorder*. 2011; 5: 843-854.
 12. Chiba R, Kawakami N, Miyamoto Y. Quantitative relationship between recovery and benefit-finding among persons with chronic mental illness in Japan. *Nursing and Health Sciences*, 2011; 13(2): 126-132. PMID: 21481122
 13. Bakker AB, Shimazu A, Demerouti E, Shimada K, Kawakami N. Crossover of work engagement among Japanese couples: Perspective taking by both partners. *Journal of Occupational Health Psychology*. 2011 Jan;16(1):112-25. PMID: 21280948
 14. 千葉理恵, 宮本有紀, 川上憲人. 地域で生活する精神疾患をもつ人の、ピアサポート経験の有無によるリカバリーの比較. *精神科看護*, 2011; 38(2): 48-54.
 15. Ogawa M, Miyamoto Y, Kawakami N. Factors associated with Glycemic control and diabetes self-care among outpatients with Schizophrenia and Type 2 diabetes. *Arch Psychiatr Nurs*. 2011;25(1):63-73. PMID: 21251603
 16. Sakurai K, Nishi A, Kondo K, Yanagida K, Kawakami N. Screening performance of K6/K10 and other screening instruments for mood and anxiety disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Aug;65(5): 434-41. PMID: 21851452
 17. Sado M, Yamauchi K, Kawakami N, Ono Y, Furukawa TA, Tsuchiya M, Tajima M, Kashima H; WMH-J2002-2006 Survey Group, Nakane Y, Nakamura Y, Fukao A, Horiguchi I, Tachimori H, Iwata N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Oorui M, Funayama K, Naganuma Y, Hata Y, Kobayashi M, Ahiko T, Yamamoto Y, Takeshima T, Kikkawa T. Cost of depression among adults in Japan in 2005. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Aug; 65(5):442-50. PMID: 21851453
 18. Ito J, Oshima I, Nishio M, Sono T, Suzuki Y, Horiuchi K, Niekawa N, Ogawa M, Setoya Y, Hisanaga F, Kouda M, Tsukada K. The effect of Assertive Community Treatment in Japan. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011 May; 123(5): 398-401. PMID: 21070193
 19. 賛川信幸, 大島巖, 園環樹, 小川雅代, 深澤舞子, 伊藤順一郎. 包括型地域生活支援プログラム (ACT) のプログラム要素に対する利用者認知尺度の信頼性と妥当性の検討. *精神医学*. 2011 June; 53(6): 523-533.
 20. Yoshimasu K, Kawakami N, and the WMH-J 2002-2006 Survey Group: Epidemiological aspects of intermittent explosive disorder in Japan: prevalence and psychosocial comorbidity: findings from the World Mental Health Japan Survey 2002-2006 *Psychiatry Research* 2011 Apr 30;186(2-3):384-9. Epub 2010 Aug 14.
 21. Levinson D, Lakoma M, Petukhova M, Schoenbaum M, Zaslavsky AM, Angermeyer

M, Borges G, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Gureje O, Haro JM, Hu C, Karam AN, Kawakami N, Lee S, Lepine JP, Oakley Browne M, Okoliyski M, Posada- Villa J, Sagar R, Carmen Viana M, Williams D, Kessler RC. Associations of serious mental illness with earnings in the WHO World Mental Health surveys. *Br J Psychiatry* 2010 Aug; 197(2): 114-21.

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

上村 夕香理

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

沿革と組織の概要

平成24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1（上村夕香理）、大学院生10、事務補佐2、研究生6、客員研究員11、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ことを目標である。疫学研究の計画と解析（選択）では、臨床試験、栄養疫学、環境疫学も含む疫学方法論をやや上級のレベルで講義している。同実習は、卒論生を対象として、現在進行中のプロジェクトに関する紹介と討議を行っている。医学データ解析・同実習（選択）では、統計パッケージSASを用い、医学研究で頻用される統計手法の講義と実習を行っている。応用数理（選択）は、線形代数・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。

平成 23 年度は卒業論文・修士論文（公共健康医学専攻課題研究）・博士論文をそれぞれ 3 人、3 人、1 人の学生・院生に対して指導を行った。

研究

当教室で研究を行っているテーマを大別すると (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 法人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が移行しつつある。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. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Anasako Y, Nishigaki Y, Yachi Y, Iida KT, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(4): 427-36.
2. Hamaguchi T, Shirao K, Moriya Y, Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y; NSAS-CC Group. Final results of randomized trials by the National

- Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(3): 587-96.
3. Mieno MN, Yamaguchi T, Ohashi Y. Alternative statistical methods for estimating efficacy of interferon beta-1b for multiple sclerosis clinical trials. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 80.
 4. Masuda N, Negoro S, Hausheer F, Nakagawa K, Matsui K, Kudoh S, Takeda K, Yamamoto N, Yoshimura N, Ohashi Y, Fukuoka M. Phase I and pharmacologic study of BNP7787, a novel chemoprotector in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(3): 533-42.
 5. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H; Japan Diabetes Complications Study Group. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 2011; 54(9): 2288-94.
 6. Shiroywa T, Fukuda T, Shimosuma K, Kuranami M, Suemasu K, Ohashi Y, Watanabe T. Comparison of EQ-5D scores among anthracycline-containing regimens followed by taxane and taxane-only regimens for node-positive breast cancer patients after surgery: the N-SAS BC 02 trial. *Value Health* 2011; 14(5): 746-51.
 7. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y; IDEC-C2B8 Study Group. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011; 102(9): 1698-705.
 8. Iwata H, Sato N, Masuda N, Nakamura S, Yamamoto N, Kuroi K, Kurosumi M, Tsuda H, Akiyama F, Ohashi Y, Toi M. Docetaxel followed by fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy for patients with primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(7): 867-75.
 9. Shiraki M, Kuroda T, Miyakawa N, Fujinawa N, Tanzawa K, Ishizuka A, Tanaka S, Tanaka Y, Hosoi T, Itoi E, Morimoto S, Itabashi A, Sugimoto T, Yamashita T, Gorai I, Mori S, Kishimoto H, Mizunuma H, Endo N, Nishizawa Y, Takaoka K, Ohashi Y, Ohta H, Fukunaga M, Nakamura T, Orimo H. Design of a pragmatic approach to evaluate the effectiveness of concurrent treatment for the prevention of osteoporotic fractures: rationale, aims and organization of a Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) initiated by the Research Group of Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP). *J Bone Miner Metab* 2011; 29(1): 37-43.
 10. Ohsumi S, Shimosuma K, Ohashi Y, Shinji M, Hozumi Y, Mukai H, Takatsuka Y, Aihara T. Health-related quality of life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during a phase III randomized trial comparing continuation of tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1-4 years: N-SAS BC 03. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 127(1): 143-52.
 11. Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, Ohta H, Hosoi T, Uemura Y, Kuroda T, Miyakawa N, Ohashi Y, Shiraki M; A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) research group. Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis

- Intervention Trial (JOINT) - 02. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(6): 1273-84.
12. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): 4387-93.
 13. Ohashi Y, Shimamoto K, Sato S, Iso H, Kita Y, Kitamura A, Saito I, Kiyohara Y, Kawano H, Nakagawa H, Toyoshima H, Ando T, Taguri M, Haradai A, Ueshima H; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group. [Association of obesity and other cardiovascular risk factors with stroke the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study--Existing Cohorts Combined (JALS-ECC)]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 2011; 58(12): 1007-15. (in Japanese)
 14. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study Group. Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11): 3448-56.
 15. Ichikawa K, Konta T, Ikeda A, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Significance of past history of renal failure for the detection of high-risk individuals for cardiovascular and end-stage renal disease: analysis of data from a nationwide health checkup. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(6): 841-7.
 16. Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Teramoto T, Yokoyama S, Hirahara K, Mizutani M, Nakamura H; MEGA Study Group. Low-dose pravastatin and age-related differences in risk factors for cardiovascular disease in hypercholesterolaemic Japanese: analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA study). *Drugs Aging* 2011 Sep 1;28(9):681-92.
 17. Nishimura R, Nakagami T, Sone H, Ohashi Y, Tajima N. Relationship between hemoglobin A1c and cardiovascular disease in mild-to-moderate hypercholesterolemic Japanese individuals: subanalysis of a large-scale randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 58.
 18. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011; 29(8): 1649-59.
 19. Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, Nakayama T, Taira N, Bando H, Murakami S, Yamamoto Y, Kashiwaba M, Iwata H, Uemura Y, Ohashi Y. Evaluation of trastuzumab without chemotherapy as a post-operative adjuvant therapy in HER2-positive elderly breast cancer patients: randomized controlled trial [RESPECT (N-SAS BC07)]. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(5): 709-12.
 20. Akizawa T, Makino H, Matsuo S, Watanabe T, Imai E, Nitta K, Ohashi Y, Hishida A; Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group. Management of anemia in chronic

- kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(2): 248-57.
21. Matsumura N, Nakamura Y, Kohjimoto Y, Inagaki T, Nanpo Y, Yasuoka H, Ohashi Y, Hara I. The prognostic significance of human equilibrative nucleoside transporter 1 expression in patients with metastatic bladder cancer treated with gemcitabine-cisplatin-based combination chemotherapy. *BJU Int* 2011; 108 (2 Pt 2): E110-6.
22. Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, and Matsuyama Y. The effects of fasting plasma glucose variability and time-dependent glycemic control on the long-term risk of retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 91(2):e40-42.
23. Araki Y, Matsuyama Y, Kobayashi Y, Toyokawa S, Inoue K, Suzuki S and Makimoto A. Secondary neoplasms after retinoblastoma treatment: Retrospective cohort study of 754 patients in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2011; 41(3): 373-379.
24. Eguchi S, Kanematsu T, Ariei S, Omata M, Kudo M, Sakamoto M, Takayasu K, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M; for the Liver Cancer Study Group of Japan. Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* 2011; 98(4): 552-557.
25. Aoki T, Imamura H, Matsuyama Y, Kishi Y, Kobayashi T, Sugawara Y, Makuuchi M and Kokudo N. Convergence process of volumetric liver regeneration after living-donor hepatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2011; 15:1594-1601.
26. Higashi T, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, Sobue T; the Liver Cancer Study Group of Japan. Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry. *Hepatology Research* 2011; 41(12): 1208-1215.
27. Isayama H, Yasuda I, Ryozaawa S, Maguchi H, Igarashi Y, Matsuyama Y, Katanuma A, Hasebe O, Irisawa A, Itoi T, Mukai H, Arisaka Y, Okushima K, Uno K, Kida M, Tamada K. Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer (JM-TEST): Covered wallstent versus doublelayer stent. *Digestive Endoscopy* 2011; 23(4): 310-315.

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

藤田みさお

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。

旧保健管理学教室は、1967年に設立され、1974年に田中恒男博士が最初の主任教授として着任した。田中教授は日本の地域健康管理システムの開発に大きく貢献し、地域健康管理に関する保健管理システムとデータ管理システムの理論に関する多数の論文を発表するとともに、健康総合科学科の前身である保健学科の設立から携わった。

1985年に、郡司篤晃博士が二代目教授として着任した。郡司教授は、大きく二つの研究プロジェクトを担当した。一つ目は、身体活動と不活動の健康影響に関する国際研究、二つ目は保健管理システムに関する研究で、特に保健経済と保健管理の質に関する研究である。

1996年に、保健管理学教室は健康増進科学分野と旧保健経済学分野の二つの分野に分離された。両分野は大学院医学系研究科に設立された。1996年から健康増進科学分野は川久保清博士が助教授として担当し、1998年に保健経済学分野

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

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

2002年からは、現在の主任教授である赤林朗博士が小林教授の後任として着任し、保健経済学分野は医療倫理学分野となった。健康増進科学分野は、川久保清助教授の転任に伴い、2007年より李廷秀准教授が担当するようになった。

医療倫理学・健康増進科学分野の平成23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7人、学部非常勤講師8人、大学院非常勤講師8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5人（外国人0人）、健康増進科学分野の博士課程3人（外国人0人）、修士課程5人（外国人2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23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) 保健と教育 (2年、選択、2単位)
- 2) 医療倫理学 (3年、必修、2単位)
- 3) 保健健康管理 (3年、必修、2単位)
- 4) 保健福祉行政Ⅰ、Ⅱ (3年、選択必修、2単位)
- 5) 保健労働行政・法制 (3年、必修、1単位)
- 6) 保健・医療管理論 (4年、選択、2単位)
- 7) 健康増進科学 (3年、選択、1単位)
- 8) 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、順天堂大学医学部 (公衆衛生学)、千葉大学文学部 (倫理思想史)、早稲田大学社会科学部 (バイオエシックス、英書講読)、早稲田大学・東京女子医科大学共同先端生命医科学専攻 (生命・医療倫理特論)、埼玉県立大学 (臨床倫理)、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。

また、医療倫理学・健康増進科学それぞれの研究会、共同の研究会を定期的に行い、教室員の教育・研究指導に努めている。

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、グローバル COE「次世代型生命・医療倫理の教育研究拠点創成」では、①ライフサイエンス・医療技術が日本社会および国際社会にもたらす倫理的・法的・社会的諸問題に関して学際的に研究すると共に、②国内外の研究拠点と連携することで、質の高い国際ネットワークを形成している (GABEX プロジェクト)。そして、③政策、研究および臨床という実践の場に適した教育プログラムを提供している。これら①～③により、今後リーダーシップを発揮して国際的にも活躍できる高度な人材を養成し、次世代の国際標準となる生命・医療倫理の教育・研究拠点を創成することを目的としている (<http://www.cbel.jp/>)。

主な研究テーマ

- (1) 医療倫理学総論・歴史
 - (2) 倫理学の諸理論 (規範理論とメタ倫理学)
 - (3) 政治理論 (正義論)
 - (4) 医療資源の配分
 - (5) 臨床研究や疫学研究における倫理
 - (6) 倫理委員会
 - (7) インフォームド・コンセント
 - (8) 守秘義務
 - (9) 情報開示
 - (10) 脳死・臓器移植
 - (11) 遺伝子医療
 - (12) 安楽死・尊厳死
 - (13) 人工妊娠中絶の倫理性
- など

健康増進科学分野

人々の健康・QOL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な方法・評価方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。生活習慣の中では日常生活における身体活動・食生活についての評価方法、生活習慣の変容による短期的・長期的効果、行動変容の長期継続に関わる個人的・社会的・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・効果分析、地域・職域の健康管理のための社会的・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) 健康づくり支援環境の評価法の開発
- (3) 健康増進プログラムの費用・効果分析
- (4) 生活習慣変容が医療費削減に及ぼす影響
- (5) 身体活動量（運動を含む）評価ツールの開発
- (6) 地域社会環境が住民の生活習慣・生活習慣病に及ぼす影響
- (7) 幼児の生活習慣と家族形態との関連
- (8) こどもと母親との生活習慣の類似性
- (9) 生活習慣変容が生活習慣病に及ぼす影響
- (10) 女性のライフコースと健康
- (11) 疾病や痛みのある人々の生活習慣とそれに及ぼす地域社会環境の影響
- (12) 健診受診行動の関連要因に関する研究
- (13) インフルエンザワクチン接種状況に及ぼす人口統計的・社会環境的因子
- (14) 雇用形態が主観的健康感に及ぼす影響

出版物等

- (1) Akabayashi A. Fukushima research needs world's support. *Science*. Aug 5;333(6043):696, 2011.
- (2) Akabayashi A. Obligations of physicians near

the Fukushima nuclear power plant disaster (rapid response), *BMJ* April, 8, 2011.

- (3) Akabayashi A, Kodama S. Lessons from Japan's March 2011 Earthquake Regarding Dialysis Patients. (Letter) *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 15(3):334, 2011.
- (4) Akabayashi A, Hayashi Y. Mandatory evacuation of residents during the Fukushima nuclear disaster: an ethical analysis. *J Public Health*. 2012 Jan 12.
- (5) Lee JS, Kondo K, Kawakubo K, Kataoka Y, Mori K, Umezaki M, Yamauchi T, Asami Y, Takagi H, Akabayashi A. Neighborhood environment associated with daily physical activity measured both objectively and subjectively among residents in a community in Japan. *Jpn J Health Hum Ecol* 77(3):94-107, 2011.
- (6) Miyazaki Y, Hayashi K, Imazeki S, Lee JS, and Suzuki S. Changes in Smoking and Dietary Habits among Japanese Female Nurses based on the Gunma Nurses' Health Study. *Jpn J Health Hum Ecol* 77(4):135-149, 2011.
- (7) Murakami K, Hashimoto H, Lee JS, Kawakubo K, Mori K, Akabayashi A. Distinct impact of education and income on habitual exercise: A cross-sectional analysis in a rural city in Japan. *Soc Sci Med* 73:1683-1688, 2011.
- (8) Takahashi S, Akabayashi A. Earthquake in Japan. *Lancet* 377(9778):1653-54, 2011.
- (9) Takimoto Y, Akabayashi A. Clinical ethics consultation in Japan: the University of Tokyo model. *Asian Bioethics Review* 3(3):283-292, 2011.
- (10) Watanabe E, Lee JS, Kawakubo K. Associations of maternal employment and three-generation families with pre-school children's overweight and obesity in Japan. *Int J Obes*. 35(7):945-952, 2011.
- (11) Yoshiuchi K, Akabayashi A. Japan's nuclear

- crisis. *Lancet Oncology* 12(8):724-5, 2011.
- (12) Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Aso T, Matsumura Y, Lee JS, Suzuki S. Association of Endometriosis-related Infertility with Age at Menopause. *Maturitas* 69:279-283, 2011.
- (13) 井上茂, 岡浩一朗, 柴田愛, 荒尾孝, 種田行男, 勝村俊仁, 熊谷秋三, 下光輝一, 杉山岳巳, 田中茂穂, 内藤義彦, 中村好男, 山口幸生, 李廷秀. 身体活動のトロント憲章日本語版: 世界規模での行動の呼びかけ. *運動疫学研究* 13(1):12-29, 2011.
- (14) 高島響子, 児玉聡. Medical Tourism が受入国の医療環境に及ぼす影響の論点整理. *生命倫理* 22(1):111-18, 2011.
- (15) 渡辺悦子, 李廷秀, 川久保清. 幼児の過体重に関連する生活習慣とその重積の影響に関する研究. *日循予防誌* 46 (2):165-173, 2011.
- (16) 藤田みさお. 近況報告: 私の研究. *M-GTA 研究会 News letter* 56:52, 2011.
- (17) 藤田みさお, 赤林朗. 日本における幹細胞治療の現状と問題. *日本医事新報* 4562:27-31, 2011.
- (18) 児玉聡 『実践する政治哲学』 p.5-34. 「第1章 喫煙の自由とその限界」(宇野重規, 井上彰, 山崎望 編) ナカニシヤ出版, 2012 年
- (19) 田代志門 『研究倫理とは何か - 臨床医学研究と生命倫理』 勁草書房, 2011 年
- (20) 田代志門, 井上悠輔 『臨床研究のための倫理審査ハンドブック』 p.42-44. 「基礎編 4 倫理原則と倫理指針ベルмонт・レポートの倫理原則」, p.115-125 「応用編 4 審議のポイント尊厳性に関すること」(笹栗俊之, 池松秀之編) 丸善出版, 2011 年
- (21) 前田正一 (監訳), 児玉聡, 高島響子 (翻訳) 『ソーリー・ワークス! 医療紛争をなくすための共感の表明・情報開示・謝罪プログラム』 ダグ・ヴォイチェサック, ジェームズ・W・サクストン, マギー・M・フィンケルスティーン (著), 医学書院, 2011 年

看護管理学／看護体系・機能学

教授

菅田勝也

助教

大西麻未、永田文子、長井聡子

ホームページ <http://nurs-adm.umin.jp/>

沿革と組織の概要

当教室の前身は、1954（昭和 29）年に医学部衛生看護学科に開設された基礎看護学講座である。衛生看護学科は基礎医学系 2 講座と看護系 6 講座の計 8 講座で構成されていたが、1965（昭和 40）年の保健学科への学科名称変更に伴って看護系講座が 1 講座のみに縮小されたため、当教室の名称は看護学講座となり、学科における看護学教育のほとんどを担うことになった。1992（平成 4）年 4 月、学科名称は再度、保健学科から健康科学・看護学科に変更され、看護系 2 講座が増設されたので、講座名称は基礎看護学講座に戻された。その後、1996（平成 8）年 4 月の大学院部局化に伴い、基礎看護学講座は看護管理学分野と看護体系・機能学分野という 2 つの大学院分野となった。2 分野になった後も、両分野は一体として運営されており、現在は看護管理学の教授が看護体系・機能学の教授を兼任している。また、学部教育については、従来どおり、基礎看護学教室として担当している。

当教室の平成 23 年度における構成員は、教授 1、助教 3、学部非常勤講師 6、大学院非常勤講師 4、大学院博士課程 1、修士課程 2、研究生 1 である。

両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

学部教育

学部教育では、看護学コースにおける必修科目として 2 年次に基礎看護学Ⅰ（講義：2 単位）、3 年次に基礎看護学Ⅱ（講義：2 単位）、基礎看護学Ⅲ（講義・演習：4 単位）および基礎看護学実習（実習：2 単位）、4 年次に看護管理学（講義・実習：2 単位）を開講している。また、健康総合科学科全体の必修科目として、3 年次に救急処置（講義・演習：1 単位）を開講している。

基礎看護学Ⅰでは、看護学の基盤となる知識の習得を目標として、看護の歴史および制度、看護理論、看護の対象の特性、看護の提供過程や提供システムについて学ぶ。また、これらの知識の臨床看護における適用の実際について知るために、医学部附属病院の看護職員を講師として招聘し、臨床看護の実際についての講義や学生との討論を実施している。基礎看護学Ⅱでは、臨床場面における患者・看護師間のコミュニケーション、患者の反応の理解、看護過程の展開などについて事例を通じた講義およびグループ演習を行い、看護における対象理解の視点および方法について学ぶ。

基礎看護学Ⅲでは、臨床場面での基本的な援助技術について、学問的な根拠と実践を前提にした知識・方法について学ぶ。各回、講義に続いて技術演習を行い、対象の生理的・心理的反応と関連づけながら援助の方法を考察する。つづいて行われる基礎看護学実習では、入院患者1名を1週間受け持ち、基礎看護学Ⅰ～Ⅲで学んだ患者・看護師関係の構築、患者理解、看護過程の展開、基本的技術を臨床場面に適用する。看護管理学では、保健・医療システム、関連施設、各看護単位のレベルにおける看護管理の方法について講義を行い、諸課題の対応策について検討する。講義をふまえたうえで、病院における看護管理の実際について実習し、看護管理者との話し合いを通して看護管理の視点を養う。

救急処置では、救急医療システムに関する基本的知識および救急場面に必要な観察・処置についての講義を行うとともに、学内演習で止血法、心肺蘇生法、自動体外式除細動器（AED）の使用方法を学ぶ。

大学院教育

大学院教育では、看護管理学特論Ⅰ・Ⅱ（各2単位）および看護体系・機能学Ⅰ・Ⅱ（各2単位）を開講している。

看護管理学特論Ⅰでは、医療政策・医療経済の動向、サービスの質管理、リスクマネジメントなど、看護管理を学ぶ上で基盤となる知識について講義および論文抄読・討議を通して学んでいる。看護管理学特論Ⅱでは、英文テキストブックと文献の抄読を通して、マネジメントの知識の看護への適用や課題について理解を深めている。看護体系・機能学特論Ⅰ・Ⅱでは、看護領域で特に重要と考えられる研究方法として、質的研究及び評価研究について講義および論文抄読・討議を通して学ぶ。

これらに加えて、週1回の教室セミナーにおいて教室員（大学院生・教員）および研究生が各自

の研究課題に関連する文献レビューや研究計画・進捗状況について発表し討議を行っている。

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。特に看護管理学の研究では、集団やシステムといった単位で事象をとらえることが多いため、組織行動や政策に関する知識体系の活用が必要となる。

当講座の研究分野はおおむね次の4領域からなる。

看護の質に関する研究

臨床家にとって実用性の高い情報を提供し、患者サービスの質の保証・改善に還元するために、看護の質に関するデータベースの構築および統計学的・経済学的手法を用いた分析に取り組んでいる。具体的には、看護サービスの質向上を目指したベンチマーキングの方法論の開発と有効性の検討、看護実践の質向上のための評価体系の構築、看護サービスの質と患者意識・職員意識との関連についての調査を実施している。また、これらの研究課題については国際比較も実施している。

人材マネジメントに関する研究

個々の看護師の適性や能力を効果的に活用するために、さまざまな役割にある看護師の能力や発達過程およびそれらに影響を及ぼす要因を明らかにする研究に取り組んでいる。具体的な研究課題としては、患者が看護師に期待する専門的能力、専門看護師・認定看護師の組織的役割遂行能力、看護管理者に必要な能力、看護提供チームのチームプロセスなどであり、看護師の教育・人材配置に活用可能な知識体系とすることを目指している。

患者ケア環境・ケア技術に関する研究

ケア環境及び方法論の側面からの研究として、

具体的には、NICUにおける照明器具が児の生理的反応に及ぼす影響や、感染管理の視点からMRSAのリスク因子に関する研究、また、よりよい患者理解を可能にするための研究として、異文化看護の現状と課題の明確化、教育方法の検討などを行っている。

リスクマネジメントに関する研究

医療事故防止のために効果的な方法論の開発を目指して、エラーの起こりやすい看護技術についての研究を行っている。具体的には、看護師が与薬をする際の確認行動およびエラー発生との関連についての分析を実施している。

出版物等

- Ozawa M, Kanda K, Hirata M, Kusakawa I, Suzuki C. Effect of gender and hand laterality on pain processing in human neonates. *Early Hum Dev.* 2011; 87(1): 45-48.
- Ozawa M, Kanda K, Hirata M, Kusakawa I, Suzuki C. Influence of repeated painful procedures on prefrontal cortical pain responses in newborns. *Acta Paediatr.* 2011; 100(2): 198-203.
- 小味慶子, 大西麻未, 菅田勝也. 医師と看護師の協働に対する態度- Jefferson Scale of Attitudes toward Physician- Nurse Collaboration 日本語版の開発と測定. *医教育.* 2011; 42(1): 9-17.
- 横山璃弥, 山内真由子, 小澤未緒, 鈴木智恵子. pHチェッカーを用いたNICUにおける経管栄養チューブの位置確認方法の検討. *周産期医学* 2011 ; 41(2): 284-286.
- Kataoka J, Sasaki M, Kanda K. Effects of mental workload on nurses' visual behaviors during infusion pump operation. *Jpn J Nurs Sci.* 2011; 18(1): 47-56.
- Zhao H, Zhang C, Lu T, Shi Y, Zheng J, Ding Y, Deng F, Onishi M, Nagata A, Kobayashi H, Takemura Y, Kanda K. Survey on careea identity of nurses in 6 class III grade I hospitals. *Journal of Nursing (China)* 2011; 18(4A): 27-30. (in Chinese)
- 佐々木美奈子, 菅田勝也. 日本語版職務エンパワメント尺度の開発. *日看科会誌.* 2011; 31(2): 52-59.
- Kobayashi H, Takemura Y, Kanda K. Patient perception of nursing service quality; an applied model of Donabedian's structure-process-outcome approach theory. *Scand J Caring Sci.* 2011; 25(3): 419-25.
- 真下綾子, 中谷喜美子, 陣田泰子, 市川幾恵, 佐藤久美子, 高橋恵子, 大水美名子, 坂本すが, 菅田勝也. 急性期病院における看護実践能力尺度の開発. *日看管会誌.* 2011; 15(1): 5-16.
- 佐々木美奈子, 菅田勝也. インシデントから学ぶ組織学習を支える態度・行動測定尺度の開発. *日看管会誌.* 2011; 15(1): 29-38.
- Nagata A, Kanda K. A comparison of university and minimum curriculum requirements for Japan's certified care worker license. *Social Work Education* (in press)

家族看護学

准教授

上別府圭子

助教

村山志保、池田真理、佐藤伊織

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23年度の構成員は、准教授1、非常勤講師5、助教2、大学院博士課程11、修士課程11、卒論生1名、客員研究員16である。

教 育

医学部健康総合科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）、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5単位、実習3単位の教育を行なっている。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。また、医学集中実習「トランスレーショナルリサーチ看護学入門」2単位を担当している。

研 究

当教室・分野では、いわゆる健常な家族および看護や介護を必要とする家族員を抱えた家族に関して、周産期から高齢期までさまざまな発達段階にある家族を対象とした研究を行なっている。

現在進行中のテーマは、

- 1) 産後うつ重症化予防、及び児童虐待予防に関する研究
- 2) 慢性疾患をもつ子どもと養育者のためのQOL尺度開発
- 3) 小児がん経験者の晩期合併症とPTSD
- 4) 精神障がいを持つ母親とその子どもへの支援に関する研究
- 5) 保育所看護職の役割とその専門性
- 6) 重症心身障がい児をもつ家族の介護負担と社会サービスの利用行動
- 7) 死にゆく患者とその家族への援助（QOL、家族機能に関する研究）
- 8) 看護職の家族看護に対する態度に関する研究

中でも「周産期からの虐待予防を実現する家族看護技術の確立と医療連携システムモデルの構築」では、平成21年度～23年度文部科学省科学研究費補助金を受け、周産期メンタルヘルスと育児支援のシステム構築に関して、東京大学医学部附属病院および、近隣地域の方々とともに研究を進めている。

また、「小児がん経験者の晩期合併症の実態」、「小児がん経験者の復学支援」に関する研究は、平成16～18年度文部科学省科学研究費補助金による研究から引き続き、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を定期的で開催し、近隣の看護系大学や医療機関、教職員との連携をもとに家族看護の実践に関する理解を深め、家族看護学の臨床・研究の質の向上および家族看護学の確立をめざしている。

出版物等

- (1) Matsumoto K, Nagamura F, Ogami Y, Yamashita N, Kamibeppu K. Difficulties of nursing staff involved in phase 1 oncology trials in Japan. *Cancer Nursing*. 2011; 34: 369-375.
- (2) Tsuji N, Kakee N, Ishida Y, Asami K, Tabuchi K, Nakadate H, Iwai T, Maeda M, Okamura J, Kazama T, Terao Y, Ohyama W, Yuza Y, Kaneko T, Manabe A, Kobayashi K, Kamibeppu K, Matsushima E. Validation of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Cancer Module. Health and Quality of Life Outcomes. 2011; 9: 22.
- (3) Ishida Y, Honda M, Kamibeppu K, Ozono S, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, Kakee N, Horibe K. Social outcomes and quality of life (QOL) of childhood cancer survivors in Japan: A cross sectional study on marriage, education, employment and health related QOL (SF-36). *International Journal of Hematology*. 2011; 93: 633-644.
- (4) Ishida Y, Ozono S, Honda M, Maeda N, Okamura J, Asami K, Iwai T, Kamibeppu K, Inada H, Sakamoto N, Kakee N, Horibe K. Medical visits of childhood cancer survivors in Japan: A cross-sectional survey. *Pediatrics International*. 2011; 53(3): 291-299.
- (5) Kobayashi K, Kamibeppu K. Quality of life reporting by parent-child dyads in Japan grouped by depressive status. *Nursing and Health Sciences*. 2011; 13(2): 170-177.
- (6) Sugishita K, Kurihara K, Furuta M, Ikeda M, Yamamoto H, Otsuka H, Kamibeppu K. Approach to perinatal mental health and child abuse prevention in Japanese perinatal centers. *Journal of Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine*. 2011; 47(1): 86-91. (in Japanese)
- (7) Sugishita K, Kurihara K, Shionoya M, Takamiya T, Hanayama M, Yamashita H, Kamibeppu K. The cooperation with the public health/welfare organizations pursued in the hospitals. The Japanese Society for Prevention of Child Abuse and Neglect. 2011;13(1)32-39. (in Japanese)
- (8) Konishi M, Yamazaki A, Kamibeppu K. Nursing care and mothers' experiences regarding tube feeding for infants in NICU during the Early Stage of Hospitalization. *Japanese Journal of Research in Family Nursing*. 2011; 17(1): 31-41. (in Japanese)
- (9) Ikeda M, Kamibeppu K. Prediction of Postpartum Depression in the way of conversations between nurses and expectant mothers. *The Japanese Journal of Nursing Research*, 2011; 44(4):446-453. (in Japanese)
- (10) Kurihara K, Kamibeppu K. Family Psycho-education. *Psychiatry* 2011; 18(4): 425-429. (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

ホームページ <http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/chn/>

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

沿革と組織の概要

地域看護学教室は1992年に発足し、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。平成22年度の構成員は、教授1名、講師1名、助教2名、大学院生24名（うち修士14名、博士10名）である。他に非常勤講師7名、客員研究員12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) 在宅看護論実習（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。

6) 健康支援実習Ⅰ・Ⅱ (2年、2単位)

地域アセスメントを通して、地域に居住する人々の特徴、地域の健康資源や環境、それらが健康に与える影響などを多面的に把握し、地域全体の健康問題について考察する。また、看護職が活躍する様々な場において見学実習を行い、健康に関連する多様な資源について知見を深めると共に、個人・家族・集団を対象とした保健指導の実際に触れ、そのスキルを体験的に学ぶ。

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に必要な、地域看護の理論、地域のアセスメント、問題の発見、優先順位の決定、対策立案・実施・評価などについて学ぶ。

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」の3タイプの実習を行っている。

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たっている。

研究

本分野では、地域で生活する人々を、個別に、また家族や集団、地域全体としてとらえ、その健康やQOLの向上をめざした研究を展開している。また、保健師の技術の抽出と体系化に関する研究にも重点を置いている。文部科学省科学研究費、厚生労働科学研究費等のほか、民間の財団からも助成金を得て研究を実施している。

現在、本分野において進行中の主な研究プロジェクトは以下の通りである。

1) 保健師の地域看護活動モデルの開発

地域保健機関との協働により、地域風土・文化に応じた保健師による地域看護活動の評価方法を開発し、その後の新たな看護活動を効果的に行うための方法論を開発することを目的としている。保健師が先駆的に実施してきた地域看護・保健活動を取り上げ、いくつかの小地域で、その実行度や現状を評価し、小地域の特徴に応じた活動の展開方法について検討している。

2) 保健師の支援技術の明確化と標準化

個別支援・施策化・結核患者支援などに焦点を当て、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。また、文献レビューと実地調査による、個人・集団・地域を対象とした保健指導ソリューションの開発も行っている。

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、訪問看護における介護職との同行訪問の効果測定や、訪問看護ステーションの効率性の測定手法の開発にも取り組んでいる。

4) 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、看看連携の実態調査とガイドライン作成、退院支援看護師の実践内容・能力の測定方法開発などに取り組んでいる。

5) 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、就労者の家庭と仕事の両立支援環境と抑うつ、育児期の家族における健康意識と行動、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、などをテーマに取り組んでいる。

6) 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、介護療養型医療施設入所者の状態像・入所までの経緯・入所継続理由、ダウン症候群の子どもを出産した母親の心理的経験、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、自覚症状のある結核患者の受診の遅れとその特徴、筋萎縮性側索硬化症患者の胃瘻造設術実施時期に影響する要因に関する研究も行っている。

出版物等

- (1) Tomura H, Yamamoto-Mitani N, Nagata S, Murashima S, Suzuki S. Creating an Agreed Discharge: Discharge Planning for Clients with High Care Needs. *Journal of Clinical Nursing*, 20(3), 444-453, 2011
- (2) Naruse T, Nagata S, Taguchi A, Murashima S. Classification tree model identifies home-based service needs of Japanese long-term care insurance consumers. *Public Health Nursing*, inpress.
- (3) Murayama H, Taguchi A, Murashima S. The Relationships Between Feelings of Satisfaction and Burden With Respect to Activity and Social Support Among Health Promotion Volunteers in Japan. *Health Education & Behavior*, 37, 275-287, 2010
- (4) Murayama H, Taguchi A, Ryu S, Nagata S, Murashima S. Is Sekentei Associated with the Attitude toward Care? Multilevel Analysis in Japan. *Geriatrics & Gerontology International* 2010 (in press)
- (5) Murayama H, Taguchi A, Murashima S. Exploring Strategies to Encourage Community Health Outreach by Health Promotion Volunteers in Japan. *Journal of Ambulatory Care Management* (in press)
- (6) 永田智子, 田口敦子, 成瀬昂, 桑原雄樹, 村嶋幸代. 介護保険専門員の判断に基づく訪問看護の必要者の特徴および必要者における訪問看護利用の実態と利用者・非利用者の比較. *日本公衆*

- 衛生雑誌, 57(12), 1084-1093, 2010.
- (7) 島村珠枝, 田口敦子, 小林小百合, 永田智子, 櫛原良枝, 永田容子, 小林典子, 村嶋幸代. 多剤耐性結核患者の病気の受けとめと入院生活で感じていること. 日本看護科学学会誌, 30(2), 3-10, 2010
- (8) 桑原雄樹, 永田智子, 田口敦子, 村嶋幸代. 訪問看護ステーションが利用者の退院前に行う業務の実態. 日本医療・病院管理学会誌, 47(2), 93-101, 2010
- (9) 嶋津多恵子, 蔭山正子, 星田ゆかり, 田口敦子, 麻原きよみ. へき地における戦後から高度経済成長期までの保健師活動—土地の文化に対峙し住民の命と生活を守る—日本地域看護学会誌, 12(2), 22-28, 2010
- (10) 村山洋史, 戸丸明子, 奈良部晴美, 兒島智子, 村嶋幸代. 地域包括支援センターにおけるインフォーマル組織とのネットワーク構築状況チェックリスト作成の試み. 日本地域看護学会誌, 13(1), 91-99, 2010
- (11) 村山洋史, 奈良部晴美, 兒島智子, 戸丸明子, 立花鈴子, 山口拓洋, 村嶋幸代. 地域専門機関とインフォーマル組織とのネットワーク促進プログラムの開発. 日本公衆衛生雑誌, 57(10), 900-908, 2010
- (12) 村山洋史, 兒島智子, 戸丸明子, 奈良部晴美, 立花鈴子, 山口拓洋, 村嶋幸代. 地域専門機関とインフォーマル組織とのネットワーク促進プログラムの評価—地域包括支援センターにおける試行—. 日本公衆衛生雑誌, 57(10), 909-920, 2010
- (13) 麻原きよみ, 大森純子, 小林真朝, 平野優子, 鈴木良美, 荒木田美香子, 大木幸子, 岡本玲子, 奥山則子, 海原逸子, 須藤裕子, 長江弘子, 宮崎美砂子, 村嶋幸代. 保健師教育機関卒業時における技術項目と到達度. 日本公衆衛生雑誌, 57(3), 184-194, 2010
- (14) 村嶋幸代, 山田雅子, 田上豊, 福田敬, 竹内美和枝, 永田智子, 田口敦子, 有本梓. 平成22年度厚生労働省労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業「地域特性に応じた効果的・効率的な24時間訪問看護介護体制の継続的实施および構築方法に関する研究」平成22年度総括研究報告書, 2010
- (15) 村嶋幸代, 秋山弘子, 大内尉義, 辻哲夫, 三上裕司, 森田朗, 山田雅子, 福田敬, 永田智子, 田口敦子, 成瀬昂, 桑原雄樹. 平成22年度老人保健事業推進費等補助金（老人保健健康増進等事業分）「訪問看護の需給推定に関する研究事業」報告書. 国立大学法人 東京大学, 2010
- (16) 村嶋幸代, 永田智子, 田口敦子, 桑原雄樹, 川本晃子, 橋本瑞希, 堀越直子. 平成22年度老人保健事業推進費等補助金（老人保健健康増進等事業分）「介護予防事業の推進に関する調査研究事業」国立大学法人 東京大学, 2010

成人看護学／緩和ケア看護学

教授

真田弘美（2011年4月～12月）、山本則子（2012年1月～）

助教

田中真琴、西垣昌和

特任助教

小坂志保、酒井智子、白井由紀

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年度より新設した。

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、研究の基礎を学ぶ博士前期課程前期（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効果的・効率的に届けることができるかという、看護提供システムがある。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いる。

以下に挙げた研究領域は、今までに手がけてきたものである。成果の詳細、研究費獲得状況などは、本教室ホームページの研究業績および教室年報を御覧頂きたい。また、これまでの研究のなかで開発した評価尺度などは、広く活用されるよう、本ホームページ上で「著作・開発尺度」として公開している。

1) 慢性病(chronic illness)をもつ人々への看護

慢性病の人々が病をもちながら日常生活を送る上では症状コントロールのための自己管理が必須である。看護には、人々がそれぞれの生活の中で自己管理を継続してその人らしく生きていくことを支える重要な役割がある。

これまで、いくつかの疾患について人々が経験している日常生活上の困難を把握する方法を開発し、それを用いて困難の実態を記述してきた。あわせて困難を軽減するための症状コントロール支援に関わる研究を行ってきた。

以下、その概要について、一部、論文公表準備中のものも含めて述べる。

・糖尿病：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。遺伝的ハイリスク者を効率的に拾い上げ、発症予防プログラムを提供するため、健診施設をフィールドとして活動を展開した。また、健診施設における大規模な集団への生活習慣

改善指導を可能にするために、保健指導者支援コンピュータプログラムを作成し、その効果を検討した。

このほかに、インスリン療法を実施する糖尿病患者のセルフマネジメント支援を担う看護師の支援能力を向上するための継続教育に用いるツールとして、実践能力の評価尺度を作成した。

・炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease, IBD) : IBD 患者の自己管理を支援における課題を検討するため、患者の体調悪化時の認識と対処に関して全国調査を実施した。その結果、体調悪化を正しく認識しながらも、速やかに受診しない患者が多いことが明らかになった。また、IBD 診療経験が豊富な全国の医師を対象に、患者に対してどのように症状悪化時の指示を出しているかを調査した。

潰瘍性大腸炎患者については、服薬アドヒアランスが寛解維持に与える影響を縦断研究により明らかにした。この結果を元に、服薬アドヒアランスを向上するための看護介入を検討中である。

2) 臓器移植レシピエントの看護

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。2011 年度は主に腎移植レシピエントを対象としたセルフマネジメントに関する研究を実施した。まず、セルフマネジメントの実態を明らかにした。次に、全国の腎移植実施施設で使用されている腎移植レシピエントのパンフレットの内容を分析し、それにエキスパートオピニオンを加え、セルフマネジメント支援において情報提供すべき項目を網羅した。それをもとに腎移植レシピエントのセルフマネジメントを評価する尺度を作成した。

3) 遺伝カウンセリング

遺伝性疾患に関する悩みをもつクライアント

(主に患者とその家族)への支援を行う遺伝カウンセリングに関する研究を行っている。

現在は、前述の糖尿病(多因子遺伝病)の予防に加え、遺伝性神経筋疾患およびマルファン症候群患者を対象に、遺伝子検査が対象者に与える心理社会的インパクトを明らかにするとともに、遺伝子検査に対する認識についてクライアントと医療者の間のギャップを明らかにする研究を実施している。

4) がん患者への看護

がん専門看護師養成コースメンバーを中心に、本年度は、終末期がん患者における呼吸苦に対する看護師による非薬物療法の実態、治療抵抗性造血器腫瘍における血液内科医と緩和ケアチーム連携の在りかたの検討、および治療不応期の造血器悪性腫瘍患者・家族の意思決定を支えるケアの検討を実施した。

出版物等

1. Nishigaki M, Tokunaga-Nakawatase Y, Nishida J, Taru C, Miyawaki I, Sanada H, Kazuma K. Randomized Controlled Trial of the Effectiveness of Genetic Counseling and a Distance, Computer-based, Lifestyle Intervention Program for Adult Offspring of Patients with Type 2 Diabetes: Background, Study Protocol, and Baseline Patient Characteristics. *Journal of Nutrition and Metabolism* Volume 2012 (2012), Article ID 831735, 13 pages doi:10.1155/2012/831735
2. Nishigaki M, Shimizu Y, Kuroda K, Mori K, Ohara Y, Seto N, Yoneda A, Miyatake Y, Kazuma K, Masaki H, on behalf of JADEN-RG. Development of a support skill scale in insulin therapy: a nationwide study in Japan. *Nurse Education Today* DOI: 10.1016/j.nedt.2011.09.015
3. Yamamoto Y, Nishigaki M, Kato N, Hayashi M, Shiba T, Mori Y, Kobayashi T, Kazuma K. Knowledge and Demand for Information about Islet Transplantation in Patients with Type 1 Diabetes. *Journal of Transplantation* Volume 2011 (2011), Article ID 136298, 6 pages doi:10.1155/2011/136298
4. Kawakami A, Tanaka M, Ochiai R, Naganuma M, Iwao Y, Hibi T, Kazuma K. Difficulties in taking aminosaliclates for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology Nursing*. 2012 Jan-Feb; 35(1):24-31.
5. Shibayama T, Sato E, Nishigaki M, Ochiai R, Kazuma K. Influence of Dietary Therapy Appraisal on Future Perceived Control of Type 2 Diabetes. *Journal of Health Psychology* 2011 Nov;16(8):1141-50.
6. Nishigaki M, Sugino Y, Seo J, Shimada M, Ikeda K, Kazuma K. Influence of allocating HIV specilized nurses on clinical outcomes in Japan. *Asian Nurs Res*. 2011; 5(1): 1-8.
7. Hori M, Tanaka M, Suzuki Y, Fukao M, Shimizu H, Mikoshiba N, Tateishi R. Peri-procedural pain of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Nurs*. 2011; 34(2): 129-134.
8. Yuri Tokunaga-Nakawatase, Chiemi Taru, Ikuko Miyawaki. Development of an evaluation scale for self-management behavior related to physical activity of patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* Published online before print March 6, 2012, doi: 10.1016/j.ejcnurse.2011.01.001
9. Ochiai R, Murakami A, Toyoda T, Kazuma K, Niwa K. Opinions of physicians regarding problems and tasks involved in the medical care system for patients with adult congenital heart disease in Japan. *Congenital Heart Disease*. 2011 Jul-Aug;6(4):359-65.
10. Ito N, Ishiguro M, Uno M, Kato S, Shimizu S, Obata R, Tanaka M, Makoto K, Nagano M,

-
- Sugihara K, Kenichi K. Prospective Longitudinal Evaluation of Quality of Life in Patients With Permanent Colostomy After Curative Resection for Rectal Cancer: A Preliminary Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2012 Mar-Apr;39(2):172-7.
11. Kato N, Kinugawa K, Sano M, Seki S, Kogure A, Kobukata K, Ochiai R, Wakita S, Kazuma K. Development of self-care educational material for patients with heart failure in Japan: a pilot study *Nursing and Health Science.* 2012;14(2):156-164.

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

松崎政代

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年に設置された。平成23年度の構成員は、教授（兼担）1名、講師2名、助教1名、大学院生8名（修士課程5名、博士課程3名）、客員研究員1名であった。

教 育

学部および大学院教育として、母性看護学・助産学の単位を担当している。

学部教育では、看護学コースの学生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単位を行っている。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単位を担当している。

大学院教育では、母性看護学・助産学特論Ⅰ、Ⅱ、同演習Ⅰ、Ⅱを行っている。

研 究

当分野は、周産期における母子の健康だけでなく、女性の生涯を通じた健康づくりに焦点を当てて研究に取り組んでいる。現在の主な研究プロジェクトは以下の通りである。

1. 保健指導のエビデンスの創出

1) 妊娠期における母体の栄養・体重管理に関する研究

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る。

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る。

2) 妊婦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る。

3) 妊娠中の血漿総ホモステイン値と出生体重に関する研究

妊娠中のビタミン類の摂取不足が関連する血漿総ホモステイン値が、出生体重の予測因子となり得るかについて、血漿総ホモステイン値に関連する生活習慣要因を含めて検討している。

4) 日本人妊婦における自記式食事歴法質問票の評価

妊婦健診で簡便に使用できる自記式食事歴法質問票 (a self-administered diet history questionnaire: DHQ/BDHQ) の妥当性・信頼性を、バイオマーカーを用いて検討するとともに、自己申告値の栄養素摂取量が過小・過大に報告される頻度、誤報告に関連する要因を検討している。

2. より正確な分娩進行評価・予測指標開発

1) 血清 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2 α (PGFM) 値および、Nitric oxide metabolites (NOx) 値と分娩時間、分娩後出血量との関連から分娩進行評価や出血リスクの予測における利用可能性について検討している。

3. 産後のボディ・マネジメントの支援体系構築

1) 産後の腹圧性尿失禁と骨盤底筋、腹部筋との関連

超音波診断装置を用いた腹横筋・骨盤底筋群機能の評価方法を確立し、産後の腹圧性尿失禁と骨盤底筋、腹部筋との関連を検討している。

2) 骨盤底筋機能低下予防・回復プログラム開発

ボディ・マネジメントの支援を目指し、バイオフィードバックのツールとして、超音波測定によるプログラムの開発を目的としている。

3) 産後の肛門括約筋損傷に関する研究

経会陰 3D 超音波測定により、産後の肛門括約筋損傷の実態とリスク要因を検討している。

4) 産後女性の体重・体組成変化と母乳育児

産後女性を対象とし、体重や体組成の経時的変化と生活要因との関連について研究している。

4. 周産期のメンタルヘルスへの支援体系構築

1) 本邦における出産恐怖感と心理社会的要因の検討

産後のメンタルヘルスに悪影響を及ぼすとされる出産恐怖感について測定尺度 (the Wijma Delivery Expectancy/Experience Questionnaire: W-DEQ) の日本語版作成と検証を行い、妊産婦の心理社会的要因について検討し、妊娠期からの出産準備支援の一助とする。

出版物等

1. Ryoko Murayama, Tomio Kubota, Takamasa Kogure, Kazuo Aoki. The effects of instruction regarding sleep posture on the postural changes and sleep quality among middle-aged and elderly men: A preliminary study. *Bio Science Trends*. 2011; 5(3): 111-119.
2. Masayo Matsuzaki, Megumi Haruna, Erika Ota, Ryoko Murayama, Murashima Sachiyo. Factors related to the continuation of employment during pregnancy among Japanese women. *Japan Journal of Nursing Science*. 2011; 8(2):153-162.
3. Anne Lyberg, Berit Viken, Megumi Haruna, Elisabeth Severinsson. Diversity and challenges in the management of maternity care for migrant women. *Journal of Nursing Management*. 2012; 20(2): 287-95.
4. Takamasa Kogure, Tomio Kubota, Ryoko Murayama, Hiromi Shinmura. Mobility and comfort on a mattress influence sleep. *Japanese Journal of Physiological Anthropology*. 2011; 16(4): 171-176. (in Japanese)
5. Mie Shiraishi, Megumi Haruna, Masayo Matsuzaki, Erika Ota, Ryoko Murayama, Etsuko Watanabe, Satoshi Sasaki, Sachiyo Murashima. Association between oxidized LDL and folate during pregnancy. *Biological*

Research For Nursing. 2011 (in press)

6. Mie Shiraishi, Megumi Haruna, Masayo Matsuzaki, Ryoko Murayama, Satoshi Sasaki, Sachiyo Murashima. Validity and reproducibility of folate and vitamin B12 intakes estimated from a self-administered diet history questionnaire in Japanese pregnant women. *Nutrition Journal*. 2012; 11: 15.
7. Emiko Nishioka, Megumi Haruna, Erika Ota, Masayo Matsuzaki, Ryoko Murayama, Yoshimura Kenichi, Sachiyo Murashima. A prospective study of the relationship between breastfeeding and postpartum depressive symptoms appearing at 1-5 months after delivery. *Journal of Affective Disorders*. 2011; 133(3): 553-559.
8. Mizuki Takegata, Megumi Haruna, Ryoko Murayama, Masayo Matsuzaki, Sachiyo Murashima. Scales for measuring labor pain: A literature review. *Journal of Japan Academy of Midwifery*. 2011; 25(2): 160-70. (in Japanese)

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、医学部健康総合科学科での教育活動は精神衛生・看護学教室として、あたっている。

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 4、修士課程 4）、非常勤講師、客員研究員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。

1. 学部教育

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、人間心理学（必修 2 単位）、精神疾病論（必修 2 単位）、精神保健学（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 2 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。

卒業論文の作成は、精神衛生・看護学教室として行われ、平成 23 年度の卒業論文は以下の通り

である。

- ・ The uses of theatrical interventions in the health arena (Review) (医療・福祉の現場における演劇の活用に関する文献検討)
- ・ 東日本大震災における関東 A 市の PTSD 症状の分析
- ・ こころの健康と子どもを持つということ

2. 大学院教育

大学院教育は、英文文献抄読を通じて Wellness に関するトピックについて検討する精神看護学特論 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、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研究会や質的研究の勉強会、それぞれの研究計画についてディスカッションする勉強会など、有志による勉強会が多数行われている。

平成 23 年度の修士論文は、以下の通りである。

- ・ 性同一性障害を有する人の自殺念慮が消失または軽減していくプロセスに関する質的研究 (The relieving process of suicidal ideation among people with gender identity disorder: A qualitative study.)

平成 23 年度の博士論文は以下の通りである。

- ・ Effectiveness of the program to facilitate recovery focused on enhancing benefit-finding, personal meaning, and well-being for people with chronic mental illness: a randomized controlled trial. (慢性精神疾患をもつ人を対象とした、ベネフィット・ファインディング、人生の意味、ウェルビーイングを高

めることに焦点をあてたりカバリー促進プログラムの効果検討：無作為化比較試験)

- ・ Nondirective and Directive Support Survey 日本語版 (NDSS-J) の開発および Non-directive support と Directive support の糖尿病患者の不安・抑うつに対する影響の検討
- ・ Burden, health-related quality of life, and gain of social support among family caregivers of stroke patients. (脳卒中患者の家族介護者の負担感、健康関連 QOL (クオリティオブライフ)、公的・私的支援獲得について)

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る。精神健康に困難を有する人にとってのリカバリー、精神保健領域における健康の自己管理、糖尿病をはじめとした身体疾患と精神健康、ピアサポート、精神疾患を有する人の地域生活支援 (精神科訪問看護、地域での包括支援等)、スティグマ、ソーシャルインクルージョン、家族介護者の介護負担、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)、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. Funakoshi A, Miyamoto Y, Shimazu A. Development of a scale of difficulties experienced by parents of children with hikikomorisynndrome. Journal of Mie Prefectural College of Nursing. 2011;15: 39-55.
2. Miyashita M, Narita Y, Sakamoto A, Kawada N, Akiyama M, Kayama M, Suzukamo Y, Fukuhara S. Health-related quality of life among community-dwelling

- patients with intractable neurological diseases and their caregivers in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011; 65(1): 30-8. PMID: 21105961
3. 赤澤正人, 松本俊彦, 勝又陽太郎, 木谷雅彦, 廣川聖子, 亀山晶子, 横山由香里, 高橋祥友, 川上憲人, 渡邊直樹, 平山正実, 竹島正. 死亡時の職業の有無でみた自殺既遂者の心理社会的特徴 心理学的剖検による 76 事例の検討. *日本社会精神医学会雑誌.* 2011; 20 卷 2 号: 82-93.
 4. Kubota K, Shimazu A, Kawakami N, Takahashi M, Nakata A, Schaufeli W. Distinción Empírica Entre Engagement y Trabajolismo en Enfermeras Hospitalarias de Japón: Efecto Sobre la Calidad del Sueño y el Desempeño Laboral. *Ciencia & Trabajo.* 2011; 13 (41): 152-157 (in Spanish).
 5. Coe CL, Love GD, Karasawa M, Kawakami N, Kitayama S, Markus HR, Tracy RP, Ryff CD. Population differences in proinflammatory biology: Japanese have healthier profiles than Americans. *Brain Behav Immun.* 2011 Mar ;25(3) :494-502.
 6. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Hwang I, Chiu WT, Sampson N, Kessler RC, Alonso J, Borges G, de Girolamo G, de Graaf R, Florescu S, Gureje O, Hu C, Karam EG, Kawakami N, Kostyuchenko S, Kovess-Masfety V, Lee S, Levinson D, Matschinger H, Posada-Villa J, Sagar R, Scott KM, Stein DJ, Tomov T, Viana MC, Nock MK. Treatment of suicidal people around the world. *Br J Psychiatry.* 2011 Jul ;199:64-70.
 7. Cheng Y, Park J, Kim Y, Kawakami N. The recognition of occupational diseases attributed to heavy workloads: experiences in Japan, Korea, and Taiwan. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011 Nov; 23. (Epub ahead of print)
 8. Shimazu A, Demerouti E, Bakke, AB, Shimada K, Kawakami N. Workaholism and well-being among Japanese dual-earner couples: Aspillover-crossover perspective. *Social Science & Medicine.* 2011 ;73. 399-409. PMID: 21733607
 9. Orui M, Kawakami N, Iwata N, Takeshima T, Fukao A. Lifetime prevalence of mental disorders and its relationship to suicidal ideation in a Japanese rural community with high suicide and alcohol consumption rates. *Environ Health Prev Med.* 2011 Nov ;16(6) :384-9. PMID: 21431807
 10. Koichi R, Miyamoto Y. Reliability and validity of the Japanese semistructured interview version of the Early Signs Scale (ESS-JI) for outpatients with schizophrenia (study 1). *International Journal of Mental Health Nursing.* 2011 ;20(2), 144-151. PMID: 21371230
 11. Suzuki M, Tachimori H, Saito M, Koyama and Kurita H. Development of a screening scale for high-functioning pervasive developmental disorders using the Tokyo Child Development Schedule and Tokyo Autistic Behavior Scale. *Research Autism Spectrum Disorder.* 2011; 5: 843-854.
 12. Chiba R, Kawakami N, Miyamoto Y. Quantitative relationship between recovery and benefit-finding among persons with chronic mental illness in Japan. *Nursing and Health Sciences.* 2011; 13(2): 126-132. PMID: 21481122
 13. Bakker AB, Shimazu A, Demerouti E, Shimada , Kawakami N. Crossover of work engagement among Japanese couples: Perspective taking by both partners. *Journal of Occupational Health Psychology.* 2011 Jan;16(1):112-25. PMID: 21280948
 14. 千葉理恵, 宮本有紀, 川上憲人. 地域で生活する精神疾患をもつ人の、ピアサポート経験の有無によるリカバリーの比較. *精神科看護.* 2011; 38(2): 48-54.
 15. Ogawa M, Miyamoto Y, Kawakami N. Factors Associated With Glycemic Control

- and Diabetes Self-care Among Outpatients With Schizophrenia and Type 2 Diabetes. *Arch Psychiatr Nurs.* 2011;25(1):63-73. PMID: 21251603
16. Sakurai K, Nishi A, Kondo K, Yanagida K, Kawakami N. Screening performance of K6/K10 and other screening instruments for mood and anxiety disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Aug;65(5):434-41. PMID: 21851452
17. Sado M, Yamauchi K, Kawakami N, Ono Y, Furukawa TA, Tsuchiya M, Tajima M, Kashima H; WMH-J2002-2006 Survey Group, Nakane Y, Nakamura Y, Fukao A, Horiguchi I, Tachimori H, Iwata N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Oorui M, Funayama K, Naganuma Y, Hata Y, Kobayashi M, Ahiko T, Yamamoto Y, Takeshima T, Kikkawa T. Cost of depression among adults in Japan in 2005. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Aug; 65(5):442-50. PMID: 21851453
18. Ito J, Oshima I, Nishio M, Sono T, Suzuki Y, Horiuchi K, Niekawa N, Ogawa M, Setoya Y, Hisanaga F, Kouda M, Tsukada K. The effect of Assertive Community Treatment in Japan. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2011 May; 123(5): 398-401. PMID: 21070193
19. 賛川信幸, 大島巖, 園環樹, 小川雅代, 深澤舞子, 伊藤順一郎. 包括型地域生活支援プログラム (ACT) のプログラム要素に対する利用者認知尺度の信頼性と妥当性の検討. *精神医学.* 2011 June; 53(6): 523-533.
20. Yoshimasu K, Kawakami N, and the WMH-J 2002-2006 Survey Group: Epidemiological aspects of intermittent explosive disorder in Japan; prevalence and psychosocial comorbidity: findings from the World Mental Health Japan Survey 2002-2006 *Psychiatry Research* 2011 Apr 30;186(2-3):384-9. Epub 2010 Aug 14.
21. Levinson D, Lakoma M, Petukhova M, Schoenbaum M, Zaslavsky AM, Angermeyer M, Borges G, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Gureje O, Haro JM, Hu C, Karam AN, Kawakami N, Lee S, Lepine JP, Oakley Browne M, Okoliyski M, Posada-Villa J, Sagar R, Carmen Viana M, Williams D, Kessler RC. Associations of serious mental illness with earnings in the WHO World Mental Health surveys. *Br J Psychiatry* 2010 Aug; 197(2): 114-21..

老年看護学／創傷看護学

教授

真田弘美

特任講師

長瀬 敬

峰松健夫

講師

仲上豪二郎

助教

大江真琴

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

沿革と組織の概要

老年看護学教室は、平成 15 年 6 月に開講された教室である。平成 23 年度構成員は、教授 1、特任講師 2、講師 1、助教 1、学部非常勤講師 2、大学院非常勤講師 5、大学院生 24（修士 12、博士後期 12）、学部生 1 である。平成 18 年度より、創傷看護学分野が開講され、現在は 2 分野の教育・研究活動を行っている。教室の基本方針は、「エビデンスに基づいた老年看護学／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、「高齢者の身体的、心理的、社会的特徴を理解し、老年看護の基本に必要な理論を学ぶ」である。平成 23 年度の主な内容は、①高齢者模擬体験(演習)、②老年期の身体的・心理的・社会的特徴と看護、③高齢者の看護と必要な理論、④高齢者の健康生活と社会・保健・医療政策、⑤老年症候群と看護(歩行障害、低栄養、

感染、認知症、褥瘡)、⑥これからの高齢者の看護であった。

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 23 年度の主な内容は、①加齢に伴う身体の変化、加齢と認知症、②加齢と骨粗鬆症、加齢と腎臓・高血圧・脳卒中、③加齢と呼吸器疾患、加齢と循環器疾患、④高齢者の薬物療法、⑤高齢者の摂食・嚥下障害、⑥高齢者の栄養管理、⑦高齢者との関わり コミュニケーション技術であった。

なお、4 年次の授業に際しては、本学医学部加齢医学講座および医学部附属病院の教職員による協力の下に展開している。

2) 「老年看護学実習」(4 年次, 3 単位)

実習目標は、「介護老人保健施設の高齢者を通して、高齢者看護のあり方を学ぶ。」である。平成 23 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 23 年度の実績は以下の通りである(1 題)。

「介護保険施設における高齢者の皮膚の乾燥に関する実態調査」本課題は最も優秀な卒業論文に贈られる学科長賞を受賞した。

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)

「特論Ⅰ」では、基礎・臨床・工学の3つの観点から、高齢者のケアに関連した最新の研究動向を把握し、今後の老年看護学のあり方を考察することを学習目標とした。具体的には、基礎・臨床・工学の論文を読み、クリティークを行った。

「特論Ⅱ」では、高齢者医療・看護を様々な視点、つまり生物機能の側面から、個体機能や社会機能の側面まで含んだ視点を各専門家から幅広く学び、今後の日本社会の在り方について各々が考察できるよう科学的思考を身につけることを目標に、下記のテーマで非常勤講師による講義形式で展開した。平成23年度の主な内容は、①超音波検査の基礎と臨床応用、②集学的アプローチによる客観的褥瘡アセスメント技術の体系化の試み、③東日本大震災被災者への看護支援、若年認知症者と介護家族へのケア、④膀胱知覚受容メカニズムの解明：新たな治療標的を求めて、⑤地域力と高齢者の健康、⑥高齢者にみられる代謝変動と栄養管理腎疾患の栄養管理、であった。

3) 「創傷看護学特論Ⅰ」(夏期, 2単位)

4) 「創傷看護学特論Ⅱ」(冬期, 2単位)

「特論Ⅰ」では、創傷看護学に関する研究を理解する上で必須となる基本的知識(臨床的、基礎生物学的、工学的知識)の習得を目標とし、下記のテーマで講義を展開した。平成23年度の主な内容は、①臨床における慢性創傷の実際と看護学の取り組み、②創傷看護学における物理学的・工学的アプローチ、③創傷治癒の基礎生物学的理解、④当教室のこれまでの研究のOverviewであった。

「特論Ⅱ」においては、各論について基礎から

最新の知見まで含めて各分野の専門家が講義を行い、Discussionを行うことで自らの研究の糧とすることを目的とし、講義を展開した。平成23年度の主な内容は、①体圧分散寝具、②再生医療、③スキンケア、④ストーマケア、⑤糖尿病性足潰瘍、⑥栄養管理、⑦真菌症、⑧動脈性足潰瘍であった。

5) 修士論文

平成23年度の実績は以下の通りである(6題)。

“Development and evaluation of air mattress structure and function for discomfort reduction during head-of-bed elevation”

“Risk factors for infection during tissue expansion in tissue expander and implant breast reconstruction”

“Investigation of the influence of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signal molecule *N*-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone on keratinocyte migration”

“Factors associated with callus in diabetic patients-focused on planter shear stress during gait”

“Skin maceration with fecal incontinence as a risk for skin lesion -Tissue damage and bacterial invasion in rat skin macerated by proteolytic solution-”

「超音波画像診断装置を用いた肥満者の真皮および脂肪組織の構造変化の抽出ならびに酸化ストレスとの関連性の検討」

6) 博士論文

平成23年度の実績は以下の通りである(6題)。

“Achlhomoserine lactone improves the impaired basement membrane formation in the epithelializing tissue during cutaneous wound healing in hyperglycemic rats”

“Estimation of protein requirements for older hospitalized patients with pressure ulcers

according to wound severity”

“Vibration attenuates a deterioration of deep tissue injury in rats”

「皮膚・排泄ケア認定看護師が実施する高度褥瘡管理技術の評価」

「乳癌癌性創傷の周囲皮膚炎における滲出液の影響」

「新卒看護師の精神健康の悪化が離職願望に及ぼす影響、ならびに精神健康変動に対する Sense of Coherence の影響－入職前、入職後 3 ヶ月、入職後 1 年の縦断的検討－」

研 究

当教室では、老年看護学の対象として高齢者の褥瘡、失禁、低栄養、疼痛（痛み）、嚥下障害、骨粗鬆症、認知症等のいわゆる老年症候群の症状／状態について、また創傷看護学の対象として褥瘡、糖尿病性潰瘍、血管性潰瘍、癌性創傷などについての研究を行っている。

臨床研究のフィールドとしては、東京大学医学部附属病院の褥瘡対策委員会による褥瘡回診、糖尿病・代謝内科におけるフットケア外来、泌尿器科・大腸肛門外科におけるストーマ外来などに参加している。また、学外の関連施設において疫学研究ならびに臨床試験を精力的に行っており、臨床との連携を強固にとりながら、実践に即した研究を遂行している。

特に平成 23 年度の研究方針として、基礎研究（バイオロジー）を基に、産学連携による機器開発（エンジニアリング）、さらに臨床評価によってエビデンスを構築し、研究成果を社会へ還元すること（＝トランスレーショナルリサーチ）を一連のフローとして一つの教室内で行えることを目標に、研究体制を強化し、後述する研究テーマを実施している。

また、機器開発の面においては工学系のスペシャリストの関与が必要であり、これまで当研究室

の研究成果を基に産学連携により多くの製品を創出してきた。昨年度開設された「ライフサポート技術開発学（モルテン）寄附講座」とは、平成 23 年度も協力講座として共同で研究を行った。また、バイオエンジニアリングナーシングの実現を目指して、平成 24 年 1 月には看護理工学懇話会を主催した。全国から関係領域の研究者が参加し、これまでの取り組みの紹介や看護理工学の今後の方向性の議論が行われた。

平成 23 年 11 月には第 7 回東京大学アドバンス創傷ケアセミナーを鉄門講堂にて開催し、「IAD（失禁関連皮膚障害）予防にむけた便失禁管理の最新情報」と題して、慶應義塾大学の佐々木淳一氏より急性期医療における便失禁の現状と先進的失禁管理システムの意義について、ミネソタ大学の Donna Z. Bliss 氏より IAD の実態と新たなアセスメントツールの導入についての講演が行われた。創傷管理の観点からも重要である便失禁管理においてエビデンスに基づく最先端の知見を得ることができ、今後の便失禁による皮膚障害のケアの発展についてディスカッションする機会となった。また、このセミナーを通し、IAD の重症度を客観的に評価するスケールである Incontinence Associated Dermatitis and its Severity (IADS) スケールを日本語訳する許諾を得、日本語版 IADS の開発及び臨床での信頼性・妥当性の評価を行った。

国際的な活動として、リンパ浮腫の管理に関する国際的な枠組みである International Lymphoedema Framework (ILF) の International Board of Director を務めている。また、ILF の日本支部として国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会の理事長を務め、各国のリンパ浮腫に関するケアの標準化などの活動を行っている。ここでは、ILF 代表のクリスティン・モファット教授 (University of Nottingham, UK) とともに、リンパ浮腫の実態および診療サ

ービスに関する国際利用可能なデータベースの構築に向け、複数言語によるデータ収集体制を検討している。

以下、当教室で平成23年度に実施された主な具体的な研究テーマを挙げる。

1. 動物実験・基礎的研究

- ・細菌および宿主遺伝子発現に着目した新たな創傷感染症コントロール手法の開発
- ・創傷滲出液を用いた新たな創評価法の検討
- ・Deep Tissue Injury 型褥瘡のモデル動物作成とその発生メカニズムの検証
- ・メタボリックシンドロームモデルマウスを用いた皮膚脆弱性および加齢メカニズムの研究
- ・糖尿病モデル動物の創傷治癒に関する研究
- ・新たな創感染動物モデルの開発
- ・皮膚浸軟のメカニズムに関する研究

2. 看護工学的研究

- ・体圧センサー内蔵自動制御マットレスの開発
- ・エコー、サーモグラフィによる創傷および前駆病変の非侵襲的診断法の確立
- ・簡便な創傷感染判定キットの開発
- ・歩行時の足底圧力・せん断力同時測定システムの開発

3. 臨床研究

- ・糖尿病性足病変（潰瘍、胼胝、亀裂、爪白癬など）の実態調査とその要因探索
- ・褥瘡保有高齢者の創部栄養指標の検討
- ・乳癌癌性創傷の実態調査と悪化要因探索
- ・乳房再建手術後の実態調査
- ・リンパ浮腫の実態調査とその国際比較
(International Lymphoedema Framework との共同研究)
- ・皮膚排泄ケア認定看護師の医療裁量拡大のもたらす臨床効果、費用対効果の検討
- ・臀部皮膚障害の治癒促進のための新コンセ

プト尿取りパッドの開発

- ・高齢者皮膚の工学的解析に基づくアセスメント技術の開発
- ・サーモグラフィを用いた皮膚アンジオソームに基づく血流評価
- ・不顕性誤嚥の新規同定方法の開発
- ・施設入所中の高齢者の皮膚の実態調査
- ・肥満者の皮膚の実態調査

なお、これらの研究活動のうち、下記のテーマについて受賞している。

- ・「歩行時の足底圧力・せん断力同時測定システム」生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会若手プレゼンテーション賞（濱谷雅子 修士課程）
- ・「Predicting delayed pressure ulcer healing using thermography: a prospective cohort study」第13回日本褥瘡学会学術集会 大浦賞（仲上豪二郎講師）
- ・「糖尿病性足潰瘍のリスク患者の実態－インターナショナルコンセンサスに基づいて－」第20回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会発表賞（大江真琴助教）
- ・「糖尿病患者における足部胼胝の保有と炎症の実態」第20回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会発表賞（濱谷雅子 修士課程）
- ・「療養型病院入院高齢者における皮膚と栄養状態の関連：栄養スクリーニングのための工学的皮膚評価」第20回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会学術論文奨励賞（焦麗娟 修士課程修了生）

出版物等

1. Akase T, Nagase T, Huang L, Ibuki A, Minematsu T, Nakagami G, Ohta Y, Shimada T, Aburada M, Sugama J, Sanada H. Aging-Like skin changes induced by

- ultraviolet irradiation in an animal model of metabolic syndrome. *Biol Res Nurs.* 2012;14(2):180-7.
2. Minematsu T, Huang L, Ibuki A, Nakagami G, Akase T, Sugama J, Nagase T, Yoshimura K, Sanada H. Altered expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in matured rat adipocytes in vitro. *Biol Res Nurs.* 2012;14(3):242-9.
 3. Yabunaka K, Konishi H, Nakagami G, Sanada H, Iizaka S, Sanada S, Ohue M. Ultrasonographic evaluation of geniohyoid muscle movement during swallowing: a study on healthy adults of various ages. *Radiol Phys Technol.* 2012;5(1):34-9.
 4. Oe M, Sanada H, Nagase T, Minematsu T, Ohashi Y, Kadono T, Ueki K, Kadowaki T. Factors associated with deep foot fissures in diabetic patients: A cross-sectional observational study. *Int J Nurs Stud.* 2012;49(6):739-46.
 5. Iizaka S, Jiao L, Sugama J, Minematsu T, Oba M, Matsuo J, Tabata K, Sugiyama T, Sanada H. Evaluation of nutritional status and skin condition among elderly residents in a long-term care hospital. *J Nutr Health Aging.* 2012;(16)1:107-11.
 6. Ibuki A, Akase T, Nagase T, Minematsu T, Nakagami G, Horii M, Sagara H, Komeda T, Kobayashi M, Shimada T, Aburada M, Yoshimura K, Sugama J, Sanada H. Skin fragility in obese diabetic mice: possible involvement of elevated oxidative stress and upregulation of matrix metalloproteinases. *Exp Dermatol.* 2011;21(3):178-83.
 7. Asada M, Nakagami G, Minematsu T, Nagase T, Akase T, Huang L, Yoshimura K, Sanada H. Novel biomarkers for the detection of wound infection by wound fluid RT-PCR in rats. *Exp Dermatol.* 2011;21(2):118-22.
 8. Iizaka S, Sanada H, Nakagami G, Koyanagi H, Sugama J. Quantitative estimation of exudate volume for full-thickness pressure ulcers: the ESTimation method. *J Wound Care.* 2011;20(10):453-63.
 9. Nakagami G, Sanada H, Higashino T, Kadono T, Uchida G, Fujita H, Ogawa Y, Yamamoto Y, Iizaka S, Koyanagi H, Sasaki S, Haga N. Combination of ultrasonographic and thermographic assessments for predicting partial-thickness pressure ulcer healing. *WOUNDS.* 2011;23(9):285-92.
 10. Yamamoto Y, Nakagami G, Mori T, Sakai K, Sanada H. Evaluation of preventive effect on buttocks immersion of independently controlled inner air cell pressure in air mattress. *J Jpn WOCM.* 2011;15(3):239-49.
 11. Sanada H, Iizaka S, Matsui Y, Furue M, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y. Clinical wound assessment using DESIGN-R total score can predict pressure ulcer healing: Pooled analysis from two multicenter cohort studies. *Wound Repair Regen.* 2011;19(5):559-67.
 12. Ichioka S, Yokogawa H, Nakagami G, Sekiya N, Sanada H. In vivo analysis of skin microcirculation and the role of nitric oxide during vibration. *Ostomy Wound Manage.* 2011;57(9):40-7.
 13. Mori T, Urushibata R, Noguchi H, Shimosaka M, Sanada H, Sato T. Sensor arrangement for classification of life activities with pyroelectric sensors-arrangement to save sensors and to quasi-maximize classification precision. *J Robot Mechatron.* 2011;23(4):494-504.
 14. Hiroaki Fukada, Taketoshi Mori, Hiroshi Noguchi, Tomomasa Sato. Use of active RFID and environment-embedded sensors for indoor object location estimation. *Deploying RFID - Challenges, Solutions, and Open Issues.* 2011:219-36.
 15. Noguchi H, Mori T, Sato T. Flexible discovery of components for sensor data processing by

- RDF in network middleware for home environment. *J Robot Mechatron*. 2011;23(4):505-14.
16. Fukui R, Mori T, Sato T. Home-use object transfer/storage robot system with compliant strategy and mechanism (commodities management and its extended application of daily life support for the elderly). *J Robot Mechatron*. 2011;23(4):532-43.
17. Iizaka S, Sanada H, Matsui Y, Furue M, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y. Serum albumin level is a limited nutritional marker for predicting wound healing in patients with pressure ulcer: Two multicenter prospective cohort studies. *Clin Nutr*. 2011;30(6):738-45.
18. Noguchi H, Mori T, Sato T. Object localization by cooperation between human position sensing and active RFID system in home environment. *SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration*. 2011;4(3):191-8.
19. Nanjo Y, Nakagami G, Kaitani T, Naito A, Takehara K, Lijuan J, Yahagi N, Sanada H. Relationship between morphological characteristics and etiology of pressure ulcers in intensive care unit patients. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2011;38(4):404-12.
20. Iizaka S, Sugama J, Nakagami G, Kaitani T, Naito A, Koyanagi H, Matsuo J, Kadono T, Konya C, Sanada H. Concurrent validation and reliability of digital image analysis of granulation tissue color for clinical pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. 2011;19(4):455-63.
21. Matsui Y, Furue M, Sanada H, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y. Development of the DESIGN-R with an observational study. An absolute evaluation tool for monitoring pressure ulcer wound healing. *Wound Repair Regen*. 2011;19(3):309-15.
22. Minematsu T, Yamamoto Y, Nagase T, Naito A, Takehara K, Iizaka S, Komagata K, Huang L, Nakagami G, Akase T, Oe M, Yoshimura K, Ishizuka T, Sugama J, Sanada H. Aging enhances maceration-induced ultrastructural alteration of the epidermis and impairment of skin barrier function. *J Dermatol Sci*. 2011 Jun;62(3):160-8.
23. Nakagami G, Minematsu T, Asada M, Nagase T, Akase T, Huang L, Morohoshi T, Ikeda T, Ohta Y, Sanada H. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone can accelerate cutaneous wound healing through myofibroblast differentiation in rats. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;62(2):157-63.

国際保健政策学

教授

渋谷健司

准教授

森臨太郎

助教

池田奈由

大田えりか

ギルモースチュアート

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

沿革と組織の概要

2008 年 10 月に渋谷健司が教室主任に就任、国際保健政策教室として新スタートした。2010 年 7 月現在の構成員は、教授 [渋谷健司]、准教授 [森臨太郎]、助教 [池田奈由]、[小柳愛]、研究員 [平山ふみ]、非常勤講師 8 名、博士課程学生 11 名、修士課程学生 7 名、研究生 2 名、客員研究員 2 名である。

教室のミッション

- 国内外を問わず保健プログラムの説明責任や科学的根拠に基づいた政策を推進し人口レベルでの人々の健康を増進する。
- 研究を通して新しい知識やアイデアを生み出し専門性及び指導力を発揮するためのスキルを磨く。
- 共同研究を通じ発展途上国のキャパシティビルディングに貢献する。
- そして、最も大切なことは、グローバルヘルスの次世代のリーダーを育成することである。

主な研究課題

- 保健アウトカムについての研究
- 死亡、疾病・障害、保健サービス、医療技術評価と費用効果分析、病気のモデリング、リスク因子分析
- 保健医療制度のパフォーマンスの評価
- 保健システムのインプット及びアウトプット分析、インパクト測定
- 医療と外交政策
- グローバルヘルスの構造とガバナンス、グローバルヘルスのイノベーション、G8 とグローバルヘルス、ドナーのコミットメント

教 育

すべての講義は英語で行われ、討論やプレゼンテーション能力の向上をも伴わせて行われている。

修士課程

修士課程は、様々な分野について学ぶ学際的プログラムである。自ら学ぶ姿勢、問題解決力、保健政策分析や統計などグローバルヘルスでの実践に必須とされるスキルを身につける。修士課程では、30 単位の取得に加え、研究を修士論文として

まとめる必要がある。

博士課程

博士課程では、グローバルヘルスの次世代のリーダーを養成する。博士課程では、24単位以上の取得に加え、博士論文が査読システムのある国際誌に出版される必要がある。また、公衆衛生・保健分野での修士号を持たない博士課程の学生は、保健政策、生物統計学、疫学等の授業も受講しなくてはならない。

国際保健政策学特論Ⅰ、Ⅱ

国際保健政策学特論は、グローバルヘルスの基本的原理や理論について学ぶ。さらに、国際保健政策の課題を分析し理解するために、数量分析手法（人口学、統計学、疫学、数量経済学）の実践を学ぶ。

2009年度は、以下のトピックについて講義が行われ、さらに数量分析の講義が追加される。

1. Global health policy: overview
2. MDG4
3. MDG5
4. MDG 6 (HIV/AIDS, Tuberculosis, Malaria)
5. Acute disease surveillance
6. Non-communicable diseases
7. Global health policy: 30 years since Alma Ata
8. Burden of disease and risk factor assessment
9. Human resources for health
10. Priority setting
11. Health financing
12. Global health challenges

国際保健政策学セミナー 毎週月曜 13:00-15:00

1) ジャーナルクラブ

学生が著名な医学、社会学、経済学雑誌から最

新の論文を選んで概要を発表する。保健政策に関する知識を共有し、活発に議論するために行われる。

2) リサーチセミナー

ゲストスピーカー、修士・博士課程の学生が研究を発表する。15分の発表に続いて、30分のディスカッションの時間が与えられる。

研究

現在助成を受けている研究

渋谷健司、危険因子と疾病負担予防に関する包括的評価、科学研究費助成事業科学研究費補助金基盤研究、主任研究者

渋谷健司、我が国の保健医療制度に関する包括的実証研究、厚生労働科学研究費補助金政策科学総合研究事業、主任研究者

渋谷健司、食品の安全行政における政策立案、政策評価に資する食品由来疾患の疫学的推計手法に関する研究、厚生労働科学研究費補助金食品の安全確保推進研究事業、主任研究者

渋谷健司、日本の国際貢献のあり方に関する研究、厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業、主任研究者

渋谷健司、母子保健に関わる医療人材の系統的レビュー、World Health Organization, 主任研究者

渋谷健司、福島第一原発事故の保健医療制度に対する中長期的影響に関する研究、トヨタ財団2012年度東日本大震災対応「特定課題」政策提言助成、主任研究者

渋谷健司、Global Health Leadership Program、

科学技術振興機構、主任研究者

池田奈由、保健システム評価指標を用いた疾病の
治療管理実態に関する研究、科学研究費助成事業
学術研究助成基金助成金基盤（C）、主任研究者

大田えりか、人工レベルの日本人在胎週数別出生
時体重基準作成に関する研究、科学研究費助成事
業学術研究助成基金助成金若手研究（B）、主任研
究者

出版物等

1. Tobe M, Stickley A, del Rosario R, Shibuya K. Out-of-pocket medical expenses for inpatient care among beneficiaries of the National Health Insurance Program in the Philippines. Health policy and planning. Forthcoming.
2. Tsubokura M, Gilmour S, Takahashi K, Oikawa T, Kanazawa Y. Internal Radiation Exposure After the Fukushima Nuclear Power Plant Disaster. JAMA. 2012;308(7): 669-670.
3. Ota E, Tobe-Gai R, Mori R, Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012, Issue 9. Art. No.: CD000032.
4. Wariki WMV, Mori R, Boo NY, Cheah IGS, Fujimura M, Lee J, Wong KY. Risk factors associated with outcomes of very low birth weight infants in four Asian countries. Journal of Paediatrics and Child Health. Forthcoming.
5. Li J, Gilmour S, Zhang H, Koyanagi A, Shibuya K. The epidemiological impact and cost-effectiveness of HIV testing, antiretroviral treatment and harm reduction programs. AIDS. Forthcoming.
6. Gilmour S, Li J, Shibuya K. Projecting HIV Transmission in Japan. PLoS ONE. 2012; 7(8):e43473.
7. Mori R, Ota E, Middleton P, Tobe-Gai R, mahomed K, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, issue 6. Art. No.: CD000230.
8. Sado M, Ota E, Stickley A, Mori R. Hypnosis during pregnancy, childbirth, and the postnatal period for preventing postnatal depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6. Art. No.: CD009062.
9. Sugimoto A, Krull S, Nomura S, Morita T, Tsubokura M. Voice of the most vulnerable: what we can learn from the Fukushima nuclear crisis. Bulletin of the World Health Organization. 2012 Aug 1; 90(8):629-30
10. Roberts B, Stickley A, Murphy A, Kizilova K, Bryden A, Rotman D, Haerpfer C, McKee M. Patterns of public support for price increases on alcohol in the former Soviet Union. Alcohol and Alcoholism. 2012; 27(4): 473-478.
11. Wada K, Kondo N, Gilmour S, Ichida Y, Fujino Y, Satoh T, Shibuya K. Trends in cause specific mortality across occupations in Japanese men of working age during period of economic stagnation, 1980-2005: retrospective cohort study. BMJ. 2012 Mar 6; 344:e1191
12. Roberts B, Stickley A, Balabanova D, Haerpfer C, McKee M. The persistence of irregular treatment of hypertension in the former Soviet Union. Journal of Epidemiology and Community Health. Forthcoming.
13. Roberts B, Gilmore A, Stickley A, Kizilova K, Prohoda V, Rotman D, Haerpfer C, McKee M. Prevalence and psychosocial determinants of nicotine dependence in nine countries of the former Soviet Union. Nicotine & Tobacco Research. Forthcoming.

14. Roberts B, Stickley A, Gasparishvili A, Haerpfer C, McKee M. Changes in household access to water in countries of the former Soviet Union. *Journal of Public Health*. 2012 Aug; 34(3):352-9.
15. Hirayama F, Lee AH. Is caffeine intake associated with urinary incontinence in Japanese adults? *Journal of Preventive Medicine & Public Health*. 2012 May; 45(3): 204-8
16. Hosoda M, Inoue H, Miyazawa Y, Kusumi E, Shibuya K. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Japan. *Lancet*. 2012; 379 (9815): 520. (correspondence)
17. Ikeda N, Inoue M, Iso H, Ikeda S, Satoh T, Noda M, Mizoue T, Imano H, Saito E, Katanoda K, Sobue T, Tsugane S, Naghavi M, Ezzati M, Shibuya K. Adult Mortality Attributable to Preventable Risk Factors for Non-Communicable Diseases and Injuries in Japan: A Comparative Risk Assessment. *PLoS Medicine*. 2012; 9(1): e1001160.
18. Hirayama F, Koyanagi A, Mori R, Zhang J, Souza JP, Gülmezoglu AM. Prevalence and risk factors for third- and fourth-degree perineal lacerations during vaginal delivery: a multi-country study. *BJOG*. 2012; 119(3): 340-347.
19. Zhang X, Shirayama Y, Zhang Y, Ba W, Ikeda N, Mori R, Shibuya K. Duration of maternally derived antibody against measles: A seroepidemiological study of infants aged under 8 months in Qinghai, China. *Vaccine*. 2012; 30(4): 752-757.
20. Wariki WMV, Ota E, Mori R, Koyanagi A, Hori N, Shibuya K. Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among sex workers and their clients in low- and middle-income countries. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD005272.
21. Yamamoto N, Mori R, Jacklin P, Osuga Y, Kawana K, Shibuya K, Taketani Y. Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: A cost-effectiveness analysis. *BJOG*. 2012; 119(2): 177-186.

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

大塚恵子

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

沿革と組織の概要

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

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

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

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、「国際保健」活動に関わって行こうとしているのか？ 常にこの問いを念頭において本教室は教育と研究を続けてきた。本教室の具体的な目的は、国際保健の質向上のため

の人材育成と研究を行い、かつ国際協力活動を実践することである。

本教室では、コミュニティレベルでの活動をいかに活性化し、さらにコミュニティからのボトムアップの動きを国レベル、国際レベルの政策にリンクさせていくかに力を注いでいる。2011 年度の構成員は、教授 1 名、講師 1 名、助教 2 名、非常勤講師 10 名、博士課程 21 名、修士課程 19 名、研究生 8 名、客員研究員 20 名である。全学生の約 40%は留学生である。

国際協力

グローバルな活動としては、日本国際交流センターと協力し、人間の安全保障プロジェクトに参加した。

具体的な活動としては 2011 年 5 月セネガルで開催された第 3 回 TICAD フォローアップ閣僚級会合のサイドイベントにて「健康と人間の安全保障」に関するセミナーを開催した。

また WHO の保健人材ガイドライン作成や日本・世銀保健人材研究のメンバーとしても役割を果たした。JICA や NGO のプロジェクト支援としてはラオス（保健システム研究）、タイ（労働組合

に対するエイズ教育)、ベトナム(安全な水と栄養改善)などで国際協力活動を実施した。カンボジアでも研究協力を行った。またガーナにて JICA と協力して、母子保健研究を実施することとなった。

教育

教育目標は「おもいやりのある国際保健リーダー (compassionate global health leader)」を育成することである。具体的には以下の2項目にまとめられる。

- 1) 国連、世界基金、JICA、市民社会などにおける国際保健リーダーの育成
- 2) 大学・研究機関における国際保健学のアカデミック・リーダーの育成

大学院教育カリキュラムは大きく「国際地域保健学特論」「国際地域保健学演習」「国際地域保健学実習」からなっている。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) 途上国における学校保健、4) コミュニティにおける保健医療介入、5) ソーシャル・キャピタル、6) 医療人類学、7) リプロダクティブ・ヘルスである。外国人留学生が多いので講義、実習、討議はすべて英語で実施している。また、保健医療のバックグラウンドを持たない学生も多いため、基本的な入門事項から専門的内容まで広くカバー出来るように工夫している。

大学院外でも、海外からきた JICA 研修員への教育、他大学での国際保健学の講義等を数多く実施している。

研究

本教室では、コミュニティのデータをもとに得られた研究成果が、政策や実践活動に貢献できるようになることを目指している。そのため、発展途上国や欧米の諸研究機関、国際機関、JICA、NGO などと協力して研究を行っている。現在の

研究課題の重点は以下の通りである。

コミュニティヘルス、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、人間の安全保障、在日外国人の健康、紛争と健康、HIV/AIDS、結核、マラリア、NTD、栄養等。

対象となる国・地域としては、ネパール、ミャンマー(ビルマ)、タイ、バングラデシュ、ベトナム、ラオス、カンボジア、ガーナ、タンザニア、ケニア、ザンビア、ルワンダ、ペルーなどがあげられる。

出版物等

1. Lim S, Yasuoka J, Poudel KC, Ly P, Nguon C, Jimba M. Promoting community knowledge and action for malaria control in rural Cambodia: potential contributions of Village Malaria Workers. BMC Res Notes. in press.
2. Yamamoto TS, Sunguya BF, Shiao LW, Amiya RM, Saw YM, Jimba M. Migration of Health Workers in the Pacific Islands: A Bottleneck to Health Development. Asia Pac J Public Health. in press.
3. Kikuchi K, Poudel KC, Muganda J, Majyambere A, Otsuka K, Sato T, Mutabazi V, Nyonsenga SP, Muhayimpundu R, Jimba M, Yasuoka J. High risk of ART non-adherence and delay of ART initiation among HIV positive double orphans in Kigali, Rwanda. PLoS One. in press.
4. Yi S, Poudel KC, Yasuoka J, Palmer PH, Yi S, Jimba M. Exposure to violence in relation to depressive symptoms among male and female adolescent students in Cambodia. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. in press.
5. Saito J, Yasuoka J, Poudel KC, Fong L, Vilaysom S, Jimba M. Receptivity to Tobacco Marketing and Susceptibility to Smoking among Non-smoking Male Students in an Urban Setting in Lao PDR. Tob. Control. in press.

6. Nonaka D, Jimba M, Mizoue T, Kobayashi J, Yasuoka J, Ayi I, Jayatilleke AC, Shrestha S, Kikuchi K, Haque SE, Yi S. Content Analysis of Primary and Secondary School Textbooks Regarding Malaria Control: a Multi-Country Study. *PLoS ONE*. in press.
7. Rahman M, Poudel KC, Yasuoka J, Otsuka K, Yoshikawa K, Jimba M. Maternal exposure to intimate partner violence and the risk of undernutrition among under-five children in Bangladesh. *Am J Public Health*. in press.
8. Syed EH, Poudel KC, Sakisaka K, Yasuoka J, Ahsan H, Jimba M. The quality of life and mental health status of arsenic-affected patients in a Bangladeshi population. *Journal of Health, Population and Nutrition*. in press.
9. Yi S, Poudel KC, Yasuoka J, Yanagisawa S, Palmer PH, Yi S, Jimba M. Sibling-care responsibility and depression among adolescent caretakers in Cambodia. *Int J Soc Psychiatry*. in press.
10. Son DT, Yasuoka J, Poudel KC, Otsuka K, Jimba M. Massively multiplayer online role-playing games (MMORPG): association between its addiction, self-control and mental disorders among young people in Vietnam. *Int J Soc Psychiatry*. in press.
11. Yi S, Poudel KC, Yasuoka J, Palmer PH, Yi S, Yanagisawa S, Jimba M. Sibling care, school performance, and depression among adolescent caretakers in Cambodia. *Asian J Psychiatr*. 2012 Jun;5(2):132-6.
12. Akiyama T, Win T, Maung C, Ray P, Kaji A, Tanabe A, Jimba M, Kobayashi J. Making schools healthy among Burmese migrants in Thailand. *Health Promot Int*. 2012 Mar 20.
13. Yasuoka J, Poudel KC, Ly P, Nguon C, Socheat D, Jimba M. Scale-up of community-based malaria control can be achieved without degrading community health workers' service quality: the Village Malaria Worker project in Cambodia. *Malar J*. 2012 Jan 4; 11: 4.
14. Kikuchi K, Wakasugi N, Poudel KC, Sakisaka K, Jimba M. High rate of unintended pregnancies after knowing of HIV infection among HIV positive women under antiretroviral treatment in Kigali, Rwanda. *Biosci Trends*. 2011 Dec; 5(6): 255-63.
15. Sunguya BF, Poudel KC, Otsuka K, Yasuoka J, Mlunde LB, Urassa DP, Mkopi NP, Jimba M. Undernutrition among HIV-positive children in Dar es Salaam, Tanzania: antiretroviral therapy alone is not enough. *BMC Public Health*. 2011 Nov 16; 11: 869.
16. Naariyong S, Poudel KC, Rahman M, Yasuoka J, Otsuka K, Jimba M. Quality of antenatal care services in the Birim North District of Ghana: contribution of the community-based health planning and services program. *Matern Child Health J*. 2011 Sep 14.
17. Amiya RM, Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Kobayashi J, Pandey BD, Jimba M. Physicians are a key to encouraging cessation of smoking among people living with HIV/AIDS: a cross-sectional study in the Kathmandu Valley, Nepal. *BMC Public Health*. 2011 Aug 31; 11: 677.
18. Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Nakahara S, Yasuoka J, Jimba M. Knowing the consequences of unprotected sex with seroconcordant partner is associated with increased safer sex intentions among HIV-positive men in Kathmandu, Nepal. *J Health Popul Nutr*. 2011 Jun; 29(3): 191-9.
19. Poudel KC, Fujita M, Green K, Poudel-Tandukar K, Jimba M. Non-communicable diseases in southeast Asia. *Lancet*. 2011 Jun 11; 377(9782): 2004-5.
20. Nomoto M, Nonaka D, Mizoue T, Kobayashi J, Jimba M. Content analysis of school textbooks on health topics: a systematic

-
- review. *Biosci Trends*. 2011; 5(2): 61-8.
21. Okawa S, Yasuoka J, Ishikawa N, Poudel KC, Ragi A, Jimba M. Perceived social support and the psychological well-being of AIDS orphans in urban Kenya. *AIDS Care*. 2011 Sep; 23(9):1177-85.
22. Takahashi K, Nguyen TM, Poudel KC, Sakisaka K, Jimba M, Yasuoka J. Social capital and life satisfaction: a cross-sectional study on persons with musculoskeletal impairments in Hanoi, Vietnam. *BMC Public Health*. 2011 Apr 1; 11: 206.
23. Jimba M, Hubbard S, Sase E, Suzuki T, Otsuka K. Human Security Approaches for Disaster Recovery and Resilience. *Japan Medical Association Journal*. 2011; 54(5): 338-41.

人類遺伝学

教授

徳永勝士

准教授

馬淵昭彦

助教

宮寺浩子、宮川 卓

特任助教

川嶋実苗

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23年度の構成員は、教授、准教授、助教2、特任助教1、特任研究員2、大学院生15、卒業研究生1、研究生1、実験・事務補佐員8名のほか、本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に関与し合って発病すると考えられている。当教室では、代表的な過眠症であるナルコレプシーなどを対象としてゲノム全域からの発症関連遺伝子の単離・同定を目指している。これらの遺伝因子から得られる情報は、複雑な睡眠リズム障害の発病メカニズムの解明に貢献するばかりでなく、これらの疾患の早期予防、新たな治療法の開発にも貢献できると考えられる。

2) 骨関節疾患を対象とした感受性遺伝子探索研究

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

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

3) 各種複合疾患の遺伝要因の探索

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

(<https://gwas.lifesciencedb.jp/>)

4) アジア・オセアニア集団におけるゲノム多様性解析

国内外の他施設と共同し、日本の地域集団を含めたアジア系集団における HLA 遺伝子などの多型マーカー解析を行っている。また、結核感受性や臨床亜型と関連する遺伝子を同定するため、タイ人、インドネシア人などにおいて、ゲノムワイド探索研究を行っている。またこれらの解析により、アジア系集団の形成過程および生体防御系遺伝子からみた微生物環境への遺伝的適応について考察している。

5) HLA (ヒト白血球抗原) と疾患関連の分子機構解析

HLA 遺伝子領域はヒトゲノム中で最も多型に

富む領域であり、自己免疫疾患・感染症に対する感受性と非常に強く関連することが、ゲノムワイド関連解析で明らかにされている。しかし、特定の HLA 対立遺伝子が疾患感受性を規定する分子機構は不明である。当教室では、HLA タンパク質の安定性・特異的な抗原ペプチド結合性の二つの観点から、疾患に関わる HLA タンパク質の機能を解析し、ナルコレプシー及び他の自己免疫疾患の分子機構解明を目指している。

出版物等

1. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, Hesselson S, Axtell RC, Kuipers H, Weiner K, Hamacher A, Kassack MU, Han F, Knudsen S, Li J, Dong X, Winkelmann J, Plazzi G, Nevsimalova S, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Ton TG, Montplaisir J, Bourgin P, Kemlink D, Huang YS, Warby S, Einen M, Eshragh JL, Miyagawa T, Desautels A, Ruppert E, Hesla PE, Poli F, Pizza F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Strohl KP, Longstreth WT Jr, Kvale M, Dobrovolna M, Ohayon MM, Nepom GT, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Peppard P, Young T, Jennum P, Steinman L, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Hallmayer J, and Mignot E: Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat. Genet.* 43(1): 66-71, 2011.
2. Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, Tsushiya T, Ito H, Tokunaga K, Ohashi J, Honma S, Kobashi Y, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, and Keicho N: Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Hum. Genet.* 129(2): 117-128, 2011
3. Otowa T, Kawamura Y, Sugaya N, Yoshida E, Shimada T, Liu X, Tochigi M, Umekage T,

- Miyagawa T, Nishida N, Kaiya H, Okazaki Y, Tokunaga K, and Sasaki T: Association study of PDE4B with panic disorder in the Japanese population. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35(2): 545-549, 2011.
4. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M: Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J. Hepatol.* 54(3): 439-448, 2011.
 5. Miyagawa T, Miyadera H, Tanaka S, Kawashima M, Shimada M, Honda Y, Tokunaga K and Honda M: Abnormally low serum acylcarnitine level in narcolepsy. *Sleep* 34(3): 349-353, 2011.
 6. Koike A, Nishida N, Yamashita D, and Tokunaga K: Comparative analysis of copy number variation detection methods and database construction. *BMC Genetics*. 12: 29, 2011 Mar [On line pub]
 7. Sakamoto N, Nakagawa M, Tanaka Y, Sekine-Osajima Y, Ueyama M, Kurosaki M, Nishida N, Tamori A, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Hige S, Ito Y, Tanaka E, Hiasa Y, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M, and Watanabe M: Association of IL28B polymorphism with response pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic genotype 2 hepatitis C. *J. Med. Virol.* 83(5): 871-878, 2011.
 8. Okamoto K, Tokunaga K, Doi, K, Fujita T, Suzuki H, Katoh T, Watanabe T, Nishida N, Mabuchi A, Takahashi A, Kubo M, Maeda S, Nakamura Y, and Noiri E: Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome. *Nat. Genet.* 43(5): 459-463, 2011.
 9. Kurotaki N, Tasaki S, Mishima H, Ono S, Imamura A, Kikuchi T, Nishida N, Tokunaga K, Yoshiura K, and Ozawa H: Identification of novel schizophrenia loci by homozygosity mapping using DNA microarray analysis. *PLoS ONE* 6(5): e20589, 2011.
 10. Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, and Izumi N: Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir. Ther.* 16(5): 685-694, 2011.
 11. Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura N, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, and Mizokami M: Genome-wide association study identified ITPA/DDR1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum. Mol. Genet.* 20(17): 3507-3516, 2011.
 12. Kobayashi K, Yuliwulandari R, Yanai H, Lien LT, Hang NTL, Hijikata M, Keicho N, and Tokunaga K : Association between CD209 and development of tuberculosis in Indonesian and Vietnamese populations. *Hum. Immunol.* 72(9): 741-745, 2011.
 13. Ogoshi K, Hashimoto SI, Nakatani Y, Qu W, Oshima K, Tokunaga K, Sugano S, Hattori M, Morishita S, and Matsushima K: Genome-wide profiling of DNA methylation

-
- in human cancer cells. *Genomics* 98(4): 280-287, 2011.
14. Kawamura Y, Otowa T, Koike A, Sugaya N, Yoshida E, Yasuda S, Inoue K, Takei K, Konishi Y, Tanii H, Shimada T, Tochigi M, Kakiuchi C, Umekage T, Liu X, Nishida N, Tokunaga K, Kuwano R, Okazaki Y, Kaiya H, and Sasaki T: A genome-wide CNV association study on panic disorder in a Japanese population. *J. Hum. Genet.* 56(12): 852-856, 2011.
15. Yang X, Xu S, The HUGO Pan-Asian SNP Consortium, Indian Genome Variation Consortium: Identification of close relatives in the HUGO Pan-Asian SNP database. *PLoS ONE* 6(12): e29502, 2011.

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る。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・発生、感染・免疫、内分泌・代謝など、調査系では発達、環境、栄養、精神保健などに関する研究を行ってきた。

現在の構成員は、教授1、准教授1、助教2、事務補佐員（非常勤）1、研究補助員1、非常勤講師15、客員研究員11、大学院生15（うち外国人留学生4名）である。

学部学生（健康総合科学科・医学科）、大学院生（国際保健学専攻）を対象とした講義のほか、教室内部での研究報告会議や抄読会、小児科（とくに神経、新生児グループ）やこころの発達臨床教育センターとの会合を開いている。国内外の研究者や行政官を招待しセミナーも催している。

海外からの留学生をアジア諸国（タイ、ベトナム、バングラデシュ、モンゴルなど）から多数受け入れ、国際的な視点に立った研究を進めている。

世界の母子の健康を向上させ、健やかな子どもの発達を促進するため、発達医科学（とりわけ発達神経科学、感染症学）の研究を進めるとともに、国内外で科学研究・保健行政に指導的役割を果たす人材を養成する。

教 育

医学部健康科学・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・看護学を担当している。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・神経科学・免疫学の分野を担当している。医学科の講義や実習（小児科学、病理学、基礎・臨床統合講義）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・発達、代謝・栄養、感染症など、調査系では発達、母子、保健に関する幅広い研究を行なっている。いずれも国際的視点で行なっている。研究テーマの主なものを以下に列挙する。

- (1) 急性脳症の臨床病理学的研究。とくに急性壊死性脳症、けいれん重積型急性脳症、難治頻回部分発作重積型脳炎の病因となる遺伝子変異・多型と病態生理の解明。急性脳症の診療ガイドラインの作成
- (2) 発達期脳障害、とくに結節性硬化症、Noonan 症候群、Costello 症候群など細胞内シグナル伝達異常に起因する知的障害、自閉症の分子病態と治療に関する研究
- (3) 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周生期脳障害における炎症、細胞死と可塑性の研究
- (4) 小児の難治性てんかん・発達障害に関する遺伝子工学的研究。West 症候群・Rett 症候群の原因遺伝子のモデル動物作成と分子標的の解明
- (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) 発達障害の病態・治療に関する神経薬理学的研究。注意欠陥・多動性障害のモデル動物を用いた行動解析
- (7) 光計測を用いた高次脳機能の機能イメージングと発達障害におけるその変化の解明
- (8) ヘルペスウイルス、ポックスウイルスの病原性や薬剤耐性の機序の解明
- (9) 感染症の分子疫学的研究。消化器感染症（下痢症）ウイルス（ロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、ボカウイルスなど）、

呼吸器感染症ウイルス（インフルエンザウイルス、RS ウイルス、ライノウイルスなど）、発疹症ウイルス（風疹ウイルスなど）の分子疫学、HIV の遺伝子変異と薬剤耐性など

出版物等

1. Chan-It W, Thongprachum A, Dey SK, Phan TG, Khamrin P, Okitsu S, Nishimura S, Kobayashi M, Kikuta H, Baba T, Yamamoto A, Sugita K, Hashira S, Tajima T, Ishida S, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection and genetic characterization of rotavirus infections in non-hospitalized children with acute gastroenteritis in Japan, 2007-2009. *Infection and Genetic Evolution* 2011; 11(2): 415-422.
2. Chan-It W, Thongprachum A, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, Baba T, Yamamoto A, Sugita K, Hashira S, Tajima T, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection and genetic characterization of norovirus infections in children with acute gastroenteritis in Japan, 2007-2009. *Clinical Laboratory* 2011; 57(3-4): 213-220.
3. Dey SK, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Novel recombinant sapovirus in Bangladesh. *Clinical Laboratory* 2011; 57(1-2): 91-94.
4. Dey SK, Phan TG, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Genetic diversity and emergence of norovirus GII/4-2006b in Japan during 2006-2007. *Clinical Laboratory* 2011; 57(3-4): 193-199.
5. Khamrin P, Okame M, Thongprachum A, Nantachit N, Nishimura S, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. A single-tube multiplex PCR for rapid detection in feces of 10 viruses causing diarrhea. *Journal of Virological Methods*. 2011; 173(2): 390-393.

6. Khamrin P, Tran DN, Chan-It W, Thongprachum A, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. Comparison of the Rapid Methods for Screening of Group A Rotavirus in Stool Samples. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2011; 57(5): 375-377.
7. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, Shimada J; S-021812 Clinical Study Group. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B infection in high-risk patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011; 55(6): 2803-2812.
8. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota JI, Mizuguchi M, Kida H, Shimada J; for the S-021812 Clinical Study Group. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011; 55(11): 5267-5276.
9. Kumakura A, Iida C, Saito M, Mizuguchi M, Hata D. Pandemic influenza A-associated acute necrotizing encephalopathy without neurological sequelae. *Pediatric Neurology* 2011; 45 (5): 344-346.
10. Mizuno Y, Takahashi K, Igarashi T, Saito M, Mizuguchi M. Congenital infection-like syndrome with intracranial calcification. *Brain and Development (Tokyo)* 2011; 33(6): 530-533.
11. Pham NT, Trinh QD, Chan-It W, Khamrin P, Nishimura S, Sugita K, Maneekarn N, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Human bocavirus infection in children with acute gastroenteritis in Japan and Thailand. *Journal of Medical Virology* 2011; 83(2): 286-290.
12. Pham NT, Chan-It W, Khamrin P, Nishimura S, Kikuta H, Sugita K, Baba T, Yamamoto A, Shimizu H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection of human parechovirus in stool samples collected from children with acute gastro- enteritis in Japan during 2007-2008. *Journal of Medical Virology* 2011; 83(2): 331-336.
13. Shinohara M, Saitoh M, Takanashi JI, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, Kikuchi M, Shiihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M. Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain and Development (Tokyo)* 2011; 33(6): 512-517.
14. Shiota T, Lixin W, Takayama-Ito M, Iizuka I, Ogata M, Tsuji M, Nishimura H, Taniguchi S, Morikawa S, Kurane I, Mizuguchi M, Saijo M. Expression of herpes simplex virus type 1 recombinant thymidine kinase and its application to a rapid antiviral sensitivity assay. *Antiviral Research* 2011; 91(2): 142-149.
15. Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T. Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. *Brain and Development (Tokyo)* 2011; 33(4): 353-356.
16. Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T. I Reply to the letter: "Arima syndrome and bilateral retino- blastoma in interstitial deletion of 13q14.13-q32.3": Where is the molar tooth sign? *Brain and Development (Tokyo)* 2011; 33(5): 445-447.
17. Tran DN, Vu MP, Ha MT, Giang TP, Komase K, Mizuguchi M, Ushijima H. Viral molecular characterization of the first congenital rubella syndrome case in Vietnam. *Clinical Laboratory* 2011; 57(5-6): 397-401.

人類生態学

教授

渡辺知保

准教授

梅崎昌裕

助教

清水 華、小西 祥子、田所聖志（グローバル30特任）

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

沿革と組織の概要

2011年度は、教授渡辺、准教授梅崎、助教清水、小西の体制で教室運営をおこなった。また特任助教田所は、主としてグローバル30（英語で学位の取れるプログラム）の業務を担当した。2012年3月末現在、教員以外に秘書2名、大学院博士課程4名（内、外国人2）、修士課程7名（同4）、学振研究員1名、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10名の非常勤講師がいる。なお、渡辺は本学の地球持続戦略研究イニシアティブ（TIGS）、地球観測データ統融合連携研究機構（EDITORIA）を兼任した。

教 育

大学院においては、国際保健学専攻の一領域として、「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総合科学科において、「人類生態学」（必修）、「環境保健学」・「人口学」・「国際保健学」・「医療人類学」（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（ASNET）の日本・アジア学講座の開講ならびに協力をおこなった。

グローバル30プログラム（大学院レベル）では専攻内の他分野とも連携し、国内外の講師を招聘して国際保健関連領域のセミナーの開催および開催支援を行なった。また、留学生の比率が高く、学際的教育を実施している Atlantic College（米国メイン州）を訪問し、学生の募集・カリキュ

ラムの組み立て・講義の進め方などについて、見学・情報交換を行なった。

研 究

人類生態学は、人間集団の生活形態・健康現象を、個々の集団の生態学的枠組みおよび地球全体の生態学的な枠組みの中で解析する学問領域で、従来、環境保健学やヒト個体群生態学で扱われてきた課題をより包括的な立場から解明することを目指している。したがって、扱う課題に応じてフィールドワーク、実験室的解析、GIS/GPSを用いた解析をフレキシブルに組み合わせて研究を行う。調査地域は、日本を含むアジア・オセアニア地域であり、生活形態の変容にともなう環境の変化とこれに対する行動的適応・生体影響の評価（感受性要因の解明を含む）、地域の持続可能性を規定する要因、広い意味での生活空間と身体活動・栄養摂取との関連などの研究を展開した。また、あらたに地球観測データを健康科学的課題に応用する研究に着手した。包括的で多面的な分析を必要とする分野の性格上、多くの研究課題が国内外の研究機関との共同研究として実施されている。

1. アジア都市・農村部の持続可能性の規定要因：

インドネシア西ジャワ農村部において食物摂取・身体活動調査を行った。これを同地域の数年前および約30年前の調査データと比較し、栄養状態との関連を解析することによって、同地域における生活形態の変化が生活習慣病リスクにおよぼしたインパクトを評価する。調査は次年度に引き続き実施予定である。また、同地域において住民より提供された尿試料の分析により、農村部においてもフタル酸エステルの曝露があり、これが日本とは異なる形で起こっていること、毛髪試料の同位体分析によって、これまでの解析からは予想されていなかった、食生活に関する集落間差

の存在が示唆された。

タイの首都バンコク市郊外の工業団地・農業世帯の混交地域において、水の再利用システムを導入するにあたり、健康リスク上の問題点を明らかにするための調査を実施してきた。本年度は、住民の水利用の実態調査ならびに生体試料の収集を実施し、工業団地からの距離と利用する水源の選択との間に関連があることを見だし、ミクロな地理的条件の違いが水利用に影響を与えている実態を示した。水源の選択によって、糖代謝関連バイオマーカーの値に差が見いだされたことは、将来的な水の選択を検討する上で意義のある知見であると考えられた。

2. 南アジアにおける（類）金属による環境汚染とそれに対する感受性要因：

バングラデシュ首都近郊の商工業地域において、小児の鉛汚染の実態と、鉛毒性への遺伝的感受性要因にかかわる調査を実施した。その結果、環境レベル（非職業的レベル）で鉛曝露された小児集団としては初めて、男女差が存在すること、遺伝子多型と鉛による造血系への影響との関連が認められることを示した。

バングラデシュのヒ素汚染地域において、無機砒素の代謝パターンに性・遺伝的多型が及ぼす影響を検討し、多くの多型が代謝パターンと関連を示すこと、また、遺伝子によっては、多型と代謝との関連が性依存的であることを見いだした。代謝パターンが毒性への感受性と関連するという近年の報告に照らして、リスク評価上、重要な知見と考えられる。

同じくバングラデシュのヒ素汚染地域において、周産期におけるヒ素曝露が新生児における免疫機能の発達に及ぼす影響についての検討を開始した。汚染の認められる地域のクリニックから妊産婦の参加を募り、生体試料の収集を実施中である。

3. 生活形態の変容とその生体影響の評価：

アジア・太平洋地域の多くの国では、経済発展・資源獲得・観光など多様な目的のもとに開発事業が実施され、これにともなって住民の生業・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. メチル水銀摂取が多い集団におけるセレンの役割：

メチル水銀は主として海産物から摂取されるが、魚介類を多量に摂食することは、健康に対し正負の影響を与えると考えられ、定量的なリスクが難しい一面がある。我が国で魚を多食し、世界的に見ても水銀曝露レベルの高い集団において、血中の水銀とセレンを測定したところ、既知の正の相関を認めたが、魚の多食自体はセレン濃度の上昇を説明できず、この相関には水銀による体内セレンの動員などの機序が示唆された。血中セレンの化学的存在形態について検討を行なっている。また、これに関連して、日米における魚の多食についての注意勧告の方法・インパクトの違いをレビューとしてまとめた。

5. 低タンパク質条件への適応能に関する研究：

パプア・ニューギニアの高地住民は、イモを主食としタンパク質摂取が低いにもかかわらず、体格としては筋肉質である。この理由を腸内細菌叢

の構成を微生物学的に解析することによって解明すべく、フィールド調査と実験的解析を平行して進めた。

6. 地球観測データの健康領域課題への応用：

関東平野における温暖化および大気汚染（オゾン、PM など）を細かい空間分解能で予測するモデル（理学部で開発）を用いて、これらがヒトの健康に及ぼすリスクの地理的分布を予想する研究を、理学部・国立環境研究所などとの共同研究として実施した。

環境に関する地球観測データ（衛星・地上）ならびにこれを利用して開発された気象や土地利用についてのシミュレーションモデルの出力データの蓄積は膨大であり、多くの研究領域でこれを利用できるポテンシャルがある。これらの情報を、健康科学領域の課題に応用する試みを、国内外の研究機関と共同で開始した。課題としては、世界各地で共通して観察される、都市部の大気汚染とヒートアイランド、都市部の洪水、農村部の寄生虫症を選び、これらについて、現地におけるデータ収集を行ない、気象・土地利用・大気汚染・人口移動などの観測データ・シミュレーションデータと統合して解析し、健康にとってのクリティカルな因子を同定するとともに、将来予測の可能性を検討する。とくに、気候変動に脆弱で、人口・社会変動が著しいアジア途上国に焦点をあてており、現在、フィリピン・バングラデシュ・ラオスにおいて調査が進行中である。

7. 生業転換にともなう化学物質の使用とその生体影響評価：

東南アジア・南アジア諸国の農村部の市場経済化が、農薬や食品添加物など化学物質の地域生態系への導入を通じて、農村部に居住する住民の健康・生存および影響について調査を実施してきた。対象はアジア地域の6カ国（バングラデシュ、

インドネシア, 中国, ベトナム, パプア・ニューギニア, ネパール) の計約 30 村落で, 生業転換を引き起こす要因 (例えば, 農業・環境政策), 生業転換の程度, その環境影響 (特に化学物質の蓄積と健康リスク) を記述的に整理し, 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試みた。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た。中国における分析も終了し, 横断的な比較解析を行なえる準備が整った。

8. 化学物質の神経毒性に関する実験的研究:

化学物質による毒性について, 主として金属あるいは類金属の化合物による神経行動毒性に焦点をあてて実験的研究を実施してきた。本年度は, 金属水銀 (水銀蒸気) とメチル水銀との複合曝露の影響について, マウス行動実験の結果を報告した。また, 金属毒性に敏感なノックアウトマウスを用いて, 金属水銀による遺伝子発現応答の特徴を解析した。

出版物等

1. Yoshinaga J, Takagi M, Yamasaki K, Tamiya S, Watanabe C, Kaji M. Blood lead levels of contemporary Environ Health Prev Med. 17, 27-33 (2012)
2. Yoshida M., Megumi Suzuki, Masahiko Satoh, Akira Yasutake and Chiho Watanabe Japanese children. Neurobehavioral effects of combined prenatal exposure to low-level mercury vapor and methylmercury. Journal of Toxicological Sciences, 36(1), 73-80, 2011
3. Yoshida M, Honda M, Watanabe C, Satoh M, Yasutake A. Neurobehavioral changes and alteration of gene expression in the brains of metallothionein-I/II null mice exposed to low levels of mercury vapor during postnatal development. J Toxicol Sci. 2011 Oct;36(5): 539-47
4. Niwa, M, Suzuki, Y., Yoshinaga, J., Watanabe, C., Mizumoto, Y. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and birth outcomes. Polycyclic Aromatic Coumpounds 31, 16-27, 2011.
5. Konishi S, Watanabe C, Umezaki M., and Ohtsuka R. (2011) Energy and Nutrient Intake of Tongan Adults Estimated by 24-Hour Recall: The Importance of Local Food Items. Ecology of Food and Nutrition, 50: 337-350.
6. Konishi S, Parajuli RP, Takane E, Maharjan M, Sharma S, Tachibana K, Jiang HW, Pahari K, Pandey BD, and Watanabe C. Health status of married women residing five communities in Nepal: Unexpectedly high prevalence of anemia in a well-off community of Kathmandu. Nepal Medical College Journal 13, 1-16 (2011)
7. Lee JS, Kondo K, Kawakubo K, Kataoka Y, Mori K, Umezaki M, Yamauchi T, Asami Y, Takagi H, Akabayashi A. (2011) Neighborhood environment associated with daily physical activity measured both objectively and subjectively among residents in a community in Japan. Japanese Journal of Health and Human Ecology, 77: 94-107.
8. Parajuli RP, Fujiwara T, Umezaki M, Furusawa H, Ser PH, and Watanabe C. (2012). Cord Blood Levels of Toxic and Essential Trace Elements and their Determinants in the Terai Region of Nepal: A Birth Cohort Study. Biological Trace Element Research, 147: 75-83.
9. Okubo, S., Dendi Muhamad P., Harashina, K., Takeuchi, K., and Umezaki, M. Land use/cover classification of a complex

agricultural landscape using single-dated very high spatial resolution satellite-sensed imagery. Canadian Journal of Remote Sensing (in press)

10. 渡辺知保, 梅崎昌裕, 中澤港, 大塚柳太郎, 関山牧子, 吉永淳, 門司和彦 「人間の生態学」 朝倉書店. 409 頁 (2011).
11. 関山牧子, 渡辺知保: アジア人の健康-豊かに生きる 小宮山宏・武内和彦・住明正・花木啓祐・三村信男編 「サステナビリティ学5. 持続可能なアジアの展望」, 東京大学出版会 (2011)

生物医化学

教授

北 潔

准教授

渡邊洋一

助教

松崎素道、稲岡ダニエル健

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

沿革と組織の概要

生物医化学教室は国際保健学専攻に属し、平成 10 年 3 月に北 潔が教授に就任した。平成 23 年 8 月現在の構成員は教授（北 潔）、准教授（渡邊洋一）、助教（松崎素道、稲岡ダニエル健）、特任助教（網野比佐子）、ポスドク 3 名（彦坂健児、畑 昌幸、坂本寛和）、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（中南米、東南アジア、アフリカ等の発展途上国や欧米の先進国）も積極的に進めている。

教 育

医学部の健康科学・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、エキノコックスおよび *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
- 6) フマル酸呼吸系と標的とする抗線虫薬および抗がん剤の開発

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. ミトコンドリアタンパク質合成系

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。

5. 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. Concatenated mitochondrial DNA of the coccidian parasite *Eimeria tenella*. Hikosaka, K., Nakai, Y., Watanabe, Y., Tachibana, S., Arisue, N., Palacpac, N. M., Toyama, T., Honma, H., Horii, T., Kita, K. and Tanabe, K. (2011) *Mitochondrion*, 11, 273-278
2. A conserved lysine residue in the crenarchaea-specific loop is important for the crenarchaeal splicing endonuclease activity. Okuda, M., Shiba, T., Inaoka, D. K., Kita, K., Kurisu, G., Mineki, S., Harada, S., Watanabe, Y. and Yoshinari, S. (2011) *J. Mol. Biol.* 405, 92-104
3. Differential Kinetic Activities of Glycerol Kinase among African Trypanosome Species: Phylogenetic and Therapeutic Implications. Ohashi-Suzuki, M., Yabu, Y., Ohshim, S., Nakamura, K., Kido, Y., Sakamoto, K., Kita, K., Ohta, N. and Suzuki, T. (2011) *J. Vet. Med. Sci.* 73, 615-621
4. Isolation and *Caenorhabditis elegans* lifespan assay of flavonoids from onion. Xue YL, Ahiko T, Miyakawa T, Amino H, Hu F, Furihata K, Kita K, Shirasawa T, Sawano Y. and Tanokura M. (2011) *J. Agric. Food Chem.* 59, 5927-5934
5. Ukulactones A and B, new NADH-fumarate reductase inhibitors produced by *Penicillium* sp. FKI-3389. Mori, M., Morimoto, H., Kim, Y-P., Ui, H., Nonaka, K., Masuma, R., Sakamoto, S., Kita, K., Tomoda, H., Shiomi, K. and Ōmura, S. (2011) *Tetrahedron*, 67, 6582-6586
6. Highly conserved gene arrangement of the mitochondrial genomes of 23 *Plasmodium* species. Hikosaka, K., Watanabe, Y.,

-
- Kobayashi, F., Waki, S., Kita, K. and Tanabe, K. (2011) *Parasitol. Int.* 60, 175-180
7. Identification of an entire set of tRNA molecules and characterization of cleavage sites of the intron-containing tRNA precursors in acidothermophilic crenarchaeon *Sulfolobus tokodaii* strain 7. Yamazaki, S., Yoshinari, S., Kita, K., Watanabe, Y. and Kawarabayasi, Y. (2011) *Gene*, 489, 103-110

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、健康総合科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. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Murakami K, Hirota Y, Osaka Maternal and Child Health Study Group. Nutritional adequacy of three dietary patterns defined by cluster analysis in 997 pregnant Japanese women: the Osaka Maternal and Child Health Study Public Health Nutr 2011; 14(4): 611-21.
2. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, the Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. Neighborhood restaurant availability and frequency of eating out in relation to dietary intake in young Japanese women. J Nutr Sci Vitaminol 2011; 57(1): 87-94.
3. Kimura Y, Nanri A, Matsushita Y, Sasaki S, Mizoue T. Eating behavior in relation to prevalence of overweight among Japanese men. Asia Pac J Clin Nutr 2011; 20(1): 29-34.
4. Miyake Y, Kiyohara C, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Case-control study of eczema associated with IL13 genetic polymorphisms in Japanese children. Int Arch Allergy Immunol 2011; 154(4): 328-35.
5. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Murakami K, Hirota Y; the Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary patterns during pregnancy and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. Br J Nutr. 2011; 105(8): 1251-7.
6. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Maternal B vitamin intake during pregnancy and wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: The Osaka Maternal and Child Health Study. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22(1-Part-I): 69-74.
7. Sato-Mito N, Shibata S, Sasaki S, Sato K. Dietary intake is associated with human chronotype as assessed by both morningness-eveningness score and preferred midpoint of sleep in young Japanese women. Int J Food Sci Nutr 2011; 62(5): 525-32.
8. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: A case-control study in Japan. Parkinsonism Relat Disord 2011; 17: 112-6.
9. Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. Public Health Nutr 2011; 14: 1200-11.
10. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Arakawa M. Dietary glycemic index and glycemic load in relation to risk of overweight in Japanese children and adolescents: the Ryukyus Child Health Study. Int J Obes 2011; 35(7): 925-36.
11. Okubo H, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, and the Freshmen in Dietetic Courses Study II group. A ratio of fish to meat intake is positively associated with favorable intake of food groups and nutrients among young

- Japanese women: the Freshmen in Dietetic Courses Study II. *Nutr Res* 2011; 31(3): 169-77.
12. Tsuji T, Fukuwatari T, Sasaki S, Shibata K. Twenty-four-hour urinary water-soluble vitamin levels correlate with their intakes in free-living Japanese schoolchildren. *Public Health Nutr* 2011; 14(2): 327-33.
 13. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Yoshio Hirota, Nagai M, the Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 446-50.
 14. Sato-Mito N, Sasaki S, Murakami K, Okubo H, Takahashi Y, Shibata S, Yamada K, Sato K, the Freshmen in Dietetic Courses Study II group. The midpoint of sleep is associated with dietary intake and dietary behavior among young Japanese women. *Sleep Med* 2011; 12: 289-94.
 15. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Employment, income, and education and risk of postpartum depression: The Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord* 2011; 130(1-2): 133-7.
 16. Okuda M, Sasaki S, Kunitsugu I, Sakurai R, Yoshitake N, Hobara T. Iron load and liver enzymes in 10- and 13-year-olds. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(3): 333-8.
 17. Okuda M, Hinoda Y, Okayama N, Suehiro Y, Shirabe K, Sasaki S, Kunitsugu I, Yoshitake N, Hobara T. Association between the FTO gene and overweight in Japanese children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(5): 494-500.
 18. Miyake Y, Okubo H, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Maternal dietary patterns during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011; 22: 734-41.
 19. Adachi H, Hirai Y, Sasaki S, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Esaki E, Imaizumi T. Trends in Dietary Intakes and Serum Cholesterol Levels over 50 Years in Tanushimaru in Japanese Men. *FNS paper R-1* 2011; 2(5): 476-81.
 20. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: A case-control study in Japan. *J Neurol Sci* 2011; 306: 98-102.
 21. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Arakawa M. Polyunsaturated fatty acid intake and prevalence of eczema and rhinoconjunctivitis in Japanese children: The Ryukyus Child Health Study *BMC Public Health*. 2011; 11(1): 358.
 22. Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Study Group FK. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population. *BMC Neurol* 2011; 11(1): 89.
 23. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. U-shaped association between body mass index and the prevalence of wheeze and asthma, but not eczema or rhinoconjunctivitis: the Ryukyus Child Health Study. *J Asthma* 2011; 48(8): 804-10.
 24. Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota

- Y, Nagai M. APOE and CYP2E1 polymorphisms, alcohol consumption, and Parkinson's disease in a Japanese population. *J Neural Transm* 2011; 118(9): 1335-44.
25. Sasaki S. The value of the National Health and Nutrition Survey in Japan. *Lancet* 2011; 378(9798): 1205-6.
26. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; the Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Occupational risk factors for Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *BMC Neurol* 2011; 11(1): 83.
27. Ito S, Ishida H, Uenishi K, Murakami K, Sasaki S. The relationship between habitual dietary phosphorus and calcium intake, and bone mineral density in young Japanese women: a cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20(3): 411-7.
28. Miyake Y, Tanaka K, Yasutake A, Sasaki S, Hirota Y. Lack of association of mercury with risk of wheeze and eczema in Japanese children: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Environ Res* 2011; 111(8): 1180-4.

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 <http://www.heer.m.u-tokyo.ac.jp/>

沿革と組織の概要

臨床疫学・経済学分野は2007年4月に開設された公共健康医学専攻の一分野としてスタートした若い分野である。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、同演習、および医療経済学特論を担当している。

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、応用分野の既存研究を題材としたディスカッションを通じてその知識を実践知に転換することを促して

いる。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。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。

医療経済学特論では、ミクロ経済学をベースとした応用レベルの医療経済学について、消費者選好理論、人的資本理論、保険リスク、衡平性問題などを取り上げ、経済学的な観点から医療・保健における現象を、消費選択行動としてモデル化し理解することを学ぶ。

2011年度は、社会医学専攻（博士課程）5名、公共健康医学専攻（修士課程）の課題研究生3名の指導にあたっている。

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）についても、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・妥当性評価などを行っている。

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）を用いた大規模データベースを用いた臨床疫学・政策評価への応用研究を展開している。DPC の標準様式を用いて収集された詳細かつ世界的に見てもユニークなプロセスデータによって、わが国の急性期病院における診療の内容について実証的な分析が可能となつつある。また既存のデータ（たとえば患者調査）と DPC データを組み合わせ、新たな分析を展開しつつある。

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（「くらしと健康」調査 Japanese Study of Ageing and Retirement; J-STAR）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。さら

に 2010 年度から若年成年を対象とした新たな社会調査（「まちと家族の健康」調査 Japanese study of Stratification, Health, Income, and Neighborhood; J-SHINE）を、医学・経済学・社会学・社会心理学・医療政策学などの研究グループと共同で開始し、社会経済的格差の形成が、健康格差につながるメカニズムの同定と、それを回避するための社会経済的政策の在り方について実証的検討を開始している。また 2010 年度は、ミクロ経済学ベースの医療経済学の中級クラス以上を対象とした教科書の編集・執筆・出版を行い、医療経済学の教育・啓蒙を展開させる基盤を整えた。

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。

出版物等

1. Sakurai K, Kawakami N, Yamaoka K, Ishikawa H, Hashimoto H. The impact of subjective and objective social status on psychological distress among men and women in Japan. *Social Science and Medicine*. 70(11):1832-9, 2010.
2. Jono S, Otsuki S, Higashikuni Y, Shioi A, Mori K, Hara K, Hashimoto H, Ikari Y. Serum osteoprotegerin levels and long-term prognosis in subjects with stable coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 8(6):1170-5, 2010.
3. Kadono Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S, Tanaka S, Nakamura K. Statistics for orthopedic surgery 2006-2007: data from the Japanese diagnosis procedure combination database. *Journal of Orthopaedic Science*. 15(2):162-70, 2010.
4. Tomiyama H, Hashimoto H, Tanaka H,

- Matsumoto C, Odaira M, Yamada J, Yoshida M, Shiina K, Nagata M, Yamashina A. Continuous smoking and progression of arterial stiffening: a prospective study. *Journal of American College of Cardiology*. 55(18):1979-87, 2010.
5. Tomiyama H, Hashimoto H, Tanaka H, Matsumoto C, Odaira M, Yamada J, Yoshida M, Shiina K, Nagata M, Yamashina A; baPWV/cfPWV Collaboration Group. Synergistic relationship between changes in the pulse wave velocity and changes in the heart rate in middle-aged Japanese adults: a prospective study. *Journal of Hypertension*. 28(4):687-94, 2010.
 6. Hashimoto H, Shiokawa H, Funahashi K, Saito N, Sawada T, Shirouzu K, Yamada K, Sugihara K, Watanabe T, Sugita A, Tsunoda A, Yamaguchi S, Teramoto T. Development and validation of a modified fecal incontinence quality of life scale for Japanese patients after intersphincteric resection for very low rectal cancer. *Journal of Gastroenterology*. 45(9):928-35, 2010.
 7. Nishiura C, Hashimoto H. A 4-year study of the association between short sleep duration and change in body mass index in Japanese male workers. *Journal of Epidemiology*. 20(5):385-90, 2010.
 8. Nishiura C, Noguchi J, Hashimoto H. Dietary patterns only partially explain the effect of short sleep duration on the incidence of obesity. *Sleep*. 33(6):753-7, 2010.
 9. Inoue A, Kawakami N, Tsuchiya M, Sakurai K, Hashimoto H. Association of occupation, employment contract, and company size with mental health in a national representative sample of employees in Japan. *Journal of Occupational Health*. 52(4):227-40, 2010.
 10. Matsui H, Hashimoto H, Horiguchi H, Yasunaga H, Matsuda S. An exploration of the association between very early rehabilitation and outcome for the patients with acute ischaemic stroke in Japan: a nationwide retrospective cohort survey. *BMC Health Service Research*. 10:213, 2010. doi:10.1186/1472-6963-10-213.
 11. Horiguchi H, Yasunaga H, Hashimoto H, Matsuda S. Impact of drug-eluting stents on treatment option mix for coronary artery disease in Japan. *Circulation Journal*. 74(8):1635-43, 2010.
 12. Yasunaga H, Yanaihara H, Fuji K, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. Impact of hospital volume on postoperative complications and in-hospital mortality after renal surgery: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Urology*. 76(3):548-52, 2010.
 13. Tomiyama H, Tanaka H, Hashimoto H, Matsumoto C, Odaira M, Yamada J, Yoshida M, Shiina K, Nagata M, Yamashina A. Arterial stiffness and declines in individuals with normal renal function/early chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 212(1):345-50, 2010.
 14. Miyata H, Hashimoto H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S. Assessment of hospital performance with a case-mix standardized mortality model using an existing administrative database in Japan. *BMC Health Service Research*. 10:130, 2010.
 15. Hashimoto H, Horiguchi H, Matsuda S. Micro data analysis of medical and long-term care utilization among the elderly in Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 7(8):3022-37, 2010.

医療コミュニケーション学

教授

木内貴弘

准教授

石川ひろの

ホームページ <http://www.umin.ac.jp/hc/>

沿革と組織の概要

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

医療コミュニケーション学は、海外、特に米国では、数多くの専門の研究室が存在して活発な研究活動が行われており、Health Communicationと呼ばれることが多い。日本でも、近年その重要性についての認識が少しずつ高まっているが、医療コミュニケーション学を専門とする講座・分野は、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学分野は、専門職大学院（公共健康医学専攻）に所属し、研究者の養成のみならず、医療・公衆衛生分野における実務家養成を目的としている。このため、研究、教育についても、UMINセンターにおける実務経験も生かした教育活動を行っている。

大学院修士課程については、公共健康医学専攻（専門職大学院修士課程）において、医療コミュ

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

[医療コミュニケーション学講義]

1. 医療コミュニケーション学総論(1)
ーコミュニケーション学入門
2. 医療コミュニケーション学総論(2)
ー医療コミュニケーション学概論
3. 対人・メディア総合(1)
ー医療専門家相互のサイエンスコミュニケーション
4. 対人・メディア総合(2)
ー災害・緊急時のコミュニケーション
5. 対人コミュニケーション(1)
ー医療者・患者コミュニケーション：患者の立場から
6. 対人コミュニケーション(2)
ー医療者のための医療コミュニケーションの実践法
7. メディアコミュニケーション(1)
ーマスメディアによるコミュニケーション：テレビ
8. メディアコミュニケーション(2)
ーインターネット
9. メディアコミュニケーション(3)
ーマスメディアによるコミュニケーション：新聞

10. 対人・メディア総合(3)

—ソーシャルマーケティング

11. 対人・メディア総合(4)

—医療コミュニケーション研究の方法論と臨床・教育への応用

12. 対人コミュニケーション(3)

—医療者・患者コミュニケーション・医療者の立場から

13. 対人・メディア総合(5)

—健康キャンペーン

[医療コミュニケーション学実習]

1. 対人コミュニケーション実習(1)

—コーチング実習

2. 対人コミュニケーション実習(2)

—接遇実習

3. 行動科学・コミュニケーション体験実習(1)

—MBTI による性格の分析

4. 行動科学・コミュニケーション体験実習(2)

—MBTI に基づく効果的なコミュニケーション術

5. 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

6. 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

7. 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

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

1) 情報ネットワーク・コミュニケーションの研究

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

2) 医療でなく、医学を主たる対象としていること

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

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

(1) ヘルスコミュニケーションに関する研究

様々な臨床研究の成果は、実際に臨床あるいは社会の中で活用されることで初めてアウトカムの改善に結びつくため、近年、医療と社会のコミュニケーションという視点が重要視されている。この点を踏まえ、我々は、臨床と社会のニーズを集

め、研究成果を医療従事者あるいは一般国民、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) 患者・医療者間コミュニケーションに関する研究

患者・医療者間のコミュニケーションは、効果的な医療のための基盤である。実際の診療や模擬診療場面における患者・医療者間コミュニケーションの分析を行い、患者アウトカムにどのような影響を持つのか、患者および医療者の属性によってどのような影響を受けているのかなどを検討している。また、医療コミュニケーションの分析手法として欧米を中心に広く使用されている Roter Interaction Analysis System (RIAS)の普及を目指した研修も行っている。

(3) ヘルスリテラシーに関する研究

マスメディアによる報道やインターネットの急速な普及に伴い、健康や医療に関する様々な情報が一般市民にも利用可能になる一方、必ずしも質の保証されていない情報も多く流布するようになった。このような中、「健康の維持・増進のために情報にアクセスし、理解、活用する動機や能力を決定する認知的、社会的スキル」として、ヘルスリテラシーという概念が注目を集めている。日本の社会的文脈に沿ったヘルスリテラシーの測定尺度を開発し、それが患者および医療者のコミュニケーションや健康行動などにどのように影響するか分析を行っている。

(4) 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。

(5) 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。

(6) 情報ネットワークのセキュリティに関する研究

全国の医療機関を VPN で結ぶ、医療 VPN、Web メールを用いた暗号電子メールの運用等の研究を行っている。UMIN の運用の上でもセキュリティは非常に重要な要素であり、研究成果を UMIN 運営に役立てている。

出版物等

1. Park MJ, Yamazaki Y, Yonekura Y, Yukawa K, Ishikawa H, Kiuchi T, Green J. Predicting complete loss to follow-up after a health-education program: number of absences and face-to-face contact with a researcher. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 27;11:145.
2. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Sep; 82(9):970-7.
3. Ishikawa H., Yano E. The relationship of patient participation and diabetes outcomes for patients with high vs. low health literacy. *Patient Education & Counseling* 2011; 84(3): 393-397.
4. 石川ひろの. ヘルスコミュニケーションとヘルスリテラシー. 保健医療社会学論集 2011; 22(2):16-21.

-
5. 藤崎和彦、野呂幾久子、石川ひろの、田口則宏、
小川哲次. 医療コミュニケーション研究への
誘い—Part 1 :医療コミュニケーション研究の
概論、そして量的研究を進めるために—. 日
本ヘルスコミュニケーション学会雑誌 2011;
2(1): 5-11.

老年社会科学／健康学習・教育学

教授

甲斐一郎

講師

岩佐 一

助教

斎藤 民

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

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

沿革と組織の概要

今世紀、医学は急速に発展し、医療技術によって、それまで不治とみなされていた感染症が克服され、乳児死亡・妊産婦死亡が激減するようになった。しかし、逆説的ではあるが、現在ほど医学の進歩が人間を幸福にするという命題に疑問が持たれ、また、医療技術の適用について意思決定困難な問題が山積している時代はなかったと思われる。

たとえば、高齢者の平均余命の延長は近年、著しいが、その内容を詳細に検討すると、必ずしも心身ともに健康な余命が延長しているわけではないことが明らかになっている。高齢者では種々の疾患の有病率が高く、現代では、仮に寝たきり状態や植物状態になっても、いろいろな延命技術(感染症のコントロール、栄養補給など)によって、かなりの期間、延命することが可能となっている。

人生の最期の時期(終末期)の医療においても同様の問題が生じている。完治不能のがん患者であっても、種々の延命技術を駆使することにより、かなりの期間、延命することが可能である。このような中で、臨床医は延命を重視するのか、症状のコントロールを最優先するのかという困難な決

断をせまられる。近年、終末期医療における生活の質(quality of life)ににわかに関心が集まっているが、これは、従来の極端な延命至上主義に対する批判にもとづくものであろう。

医療倫理をめぐる問題では、医療の有用性に対する疑念がしばしば表明される。生殖医療、遺伝子診断などの新医療技術は人類に幸福をもたらすものなのだろうか、道徳的な観点から考えて正当化しうるものなのだろうか。

目を世界に転じてみると、いわゆる先進国では、医療技術の恩恵によって、人々の健康水準は向上しているように見えるが、世界の人口の大多数では、十分な保健・医療サービスが受けられずにいる状態が続いている。

当分野は、現代の医学をめぐるこれらの諸問題(高齢者保健、終末期医療、医療倫理、国際保健)に対して、心理学、社会学、文化人類学、政策学、経済学などの学際的な視点に立ち、それらの学問の理論、方法論を適用し、(1)人間の心身の健康を向上すること、(2)上述のような意思決定困難な問題への対応を提言すること、を最終的な目標として研究をおこなっている。

構成は、教授 1、講師 1、助教 1、客員研究員

25、大学院生7となっている。境界領域であるため、さまざまな background の者が集まっている。

教 育

大学院については、特論「老年社会科学」を開講し、高齢者についての社会科学研究の最前線の成果について紹介している。また、高齢者研究を題材にしながら、社会科学研究一般にも通じる基本的な方法論（研究デザイン作成、スケールの開発と選択、データ解析、質的研究の進め方など）についても講義をおこなっている。この他、修士課程、博士課程の院生に対して演習、実習を開講している。

学部教育については、講義「健康教育（職域、地域）」、「産業保健・看護」、「保健行動論」、「意思決定論」、「健康科学・看護学概論」および実習「社会調査実習」、「保健行動調査実習」を担当し、心理・社会的要因と健康（および健康行動、健康に関する意識）との関係などについて教育をおこなっている。

研 究

当分野は、上記したように、高齢者保健、終末期医療、医療倫理、国際保健を主な研究分野とし、これらの問題に対して、心理学、社会学、文化人類学、政策学、経済学などの学際的な視点に立ち、それらの学問の理論、方法論を適用する研究をおこなっている。この分野はまだ発展中であり、概念上、方法論上、研究を進める上でのむずかしい問題が多いが、種々の background の研究者を受け入れる用意がある。

具体的には、たとえば、以下のようなテーマで研究がおこなわれている。

1) 高齢者におけるソーシャル・サポート授受と主観的幸福感

従来のサポート研究では高齢者は主としてサポートを受ける側とされていたが、この研究では

高齢者が若い世代にサポートを提供するという側面に着目し、調査をおこなった。この成果をふまえ、文科省および厚労省の科学研究費の援助を受け、世代間交流、転居高齢者についての介入研究を実施している。

2) 活動的余命（disability-free life expectancy）の測定

身体活動度を quality of life の指標として開発された活動的余命を長野県佐久市の大規模コホート研究のデータについて算出し、新しい健康指標として使う可能性を示した。新しい健康指標を提唱したこの研究成果は社会的に広く注目された。現在、活動的余命に関連する心理・社会的要因について検討をおこなっている。

3) 乳がん患者に対する心理・社会的援助

がん患者に対する心理・社会的援助の研究、実践については、わが国は欧米と比較してたち遅れている。このプロジェクトでは、心理・社会的援助についての乳がん専門医の意識調査、患者間の self-help group についての質的調査、術後の乳がん患者の夫婦関係について研究をおこなっている。

4) わが国における倫理委員会の構造と機能

わが国においては、病院、研究機関、学会などに倫理委員会が設置されるようになった。欧米の倫理委員会が、研究倫理審査委員会（IRB）と病院倫理委員会（HEC）のふたつの流れから発生してきたのに対し、わが国の倫理委員会はこの両者とも一致しない独特のものである。各レベルにおける倫理委員会の実態を調査し、あるべきすがたについて提言をおこなうことを目的としている。

出版物等

1. Aita K, Kai I:
Physicians' psychological barriers to different modes of withdrawal of life support in critical care—A qualitative study in Japan
Soc. Sci. & Med. 70(4):616-622, 2010

2. Ohta M, Kai I:
Factors affecting attitudes toward care of the elderly mothers —Urban versus agricultural areas
Arch. Gerontol. Geriatr. 51(3):241-244, 2010
3. Chalise HN, Kai I, Saito T:
Social support and its correlation with loneliness —A cross-cultural study in Nepalese older adults
Int. J. Aging Hum. Dev. 71(2):115-138, 2010
4. Fukahori H, Yamamoto-Mitani N, Sugiyama T, et al.:
Psychometric properties of the Caregiving Burden Scale for Family Caregivers with Relatives in Nursing Homes —Scale development
Jpn. J. Nurs. Sci. 7(2):136-147, 2010
5. Sasaki Y, Ali M, Kakimoto K, et al.:
Predictors of exclusive breast-feeding in early infancy —A survey report from Phnom Penh, Cambodia
J. Pediatr. Nurs. 25(6):463-469, 2010
6. Sasaki Y, Ali M, Sathiarany V, et al.:
Prevalence and barriers to HIV testing among mothers at a tertiary care hospital in Phnom Penh, Cambodia
BMC Public Health 10:494 (7 pages), 2010
7. Kim H, Traphagan JW:
Irony and the sociocultural construction of old age in South Korea —Perspectives from government, the medical profession, and the aged
Care Manag. J. 11(3): 183-191, 2010
8. Gautam R, Saito T, Houde SC, et al.:
Social interactions and depressive symptoms among community dwelling older adults in Nepal —A synergic effect model
Arch. Gerontol. Geriatr. 53:24-30, 2011 (available online)
9. Ledesma D, Takahashi M, Kai I:
Interest in a group psychotherapy program among Philippine breast cancer patients and its associated factors
Psycho-Oncology DOI:10.1002/pon.1804 (available online)
10. Sasaki Y, Arifin A, Ali M, et al.:
Willingness to undergo HIV testing among factory workers in Surabaya, Indonesia
AIDS Care (available online)
11. Aita K:
New organ transplant policies in Japan, including the family-oriented priority donation clause
Transplantation 91:489-491, 2011
12. Takahashi M:
Health promotion for cancer survivors —New paradigm beyond prevention and treatment in Muto T, Nakahara T and Eun WN (Eds.): “Asian Perspectives and Evidence on Health Promotion and Education”, Springer, 2010 (pp.78-86)

臨床情報工学

教授

小山博史

ホームページ <http://home.cie.m.u-tokyo.ac.jp:8080/Plone>

沿革と組織の概要

情報工学とは、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。医学分野も同様で、国内の大学の中に情報学

関連の講座が登場し始める。

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

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

教 育

最先端の情報工学技術の医学分野への応用に関する医学と工学双方の知識と技術を有する国際レベルの人材の育成を行うことを目指している。そのため、医学・医療・保健分野の臨床における情報工学技術の設計・開発・評価と情報化プ

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教授1名。国立がん研究センター、国立国際医療研究センター、他大学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、重責を果たせるよう努めている。

(1) 大学院医学系研究科

公共健康医学専攻では、公共保健・医療分野への情報工学技術の応用（Public Health Informatics）に関する講義と実習を担当し、情報工学技術を応用したに関する実践的知識と技術の習得を目標としている。

また、社会医学専攻医療情報経済学分野を兼担し、医学博士課程（4年制）を受け持ち、データマイニングやVirtual Reality技術の応用と評価法の修得を目標とした大学院セミナーや研究発表会を実施している。医科学修士専攻の学生も受け入れており、当教室では医学博士、公衆衛生学修士、医科学修士の学位取得が可能である。

配属学生は、国内のみならずインドネシア、韓国などからの優秀な人材からなり、卒業生は厚生労働省などに就職している。

(2) 医学部医学科

社会医学専攻医療情報経済学分野の兼担により医学部医学科の講義も一部担当している。特にクリニカルバイオインフォマティクス（臨床生命情報学）についての講義を行っている。

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 :

初期診療ガイドラインの電子的利活用を行う上で必要な医学知識構造化とその応用に関する研究を行っている。

(2) Data Mining & Knowledge Discovery from

Databases :

インターネット上に公開されている複数の医学系データベースを仮想的に統合する仮想統合化技術と多様な情報要求に応じた情報処理技術に関する研究開発を行っている。

(3) Computer Graphics & Virtual reality for Medical science :

脳神経外科学教室と共同で本モデルを用いた3D Interactive Visualization手法による手術前診断精度の向上や手術への有用性、術者の熟達度の評価に関する研究開発を行っている。

(4) Public Health Informatics :

Public Health Informaticsの現状について国内の情報化の現状とその課題について調査分析し、欧米との国際比較研究を行っている。

出版物等

- (1) Febiana Hanani, Takashi Kobayashi, Eitetsu Jo, Sawako Nakajima, Hiroshi Oyama. Public health information and statistics dissemination efforts for Indonesia on the Internet. Online Journal of Public Health Informatics. 2011; Vol 3, No 2.
- (2) Takai K, Kin T, Oyama H, Iijima A, Shojima M, Nishido H, Saito N. The use of 3D computer graphics in the diagnosis and treatment of spinal vascular malformations. J Neurosurg Spine. 2011 Sep 9.
- (3) 徐英哲、小林隆司、中島佐和子、佐藤康仁、吉田雅博、山口直人、小山博史：初期臨床研究医の鑑別診断に関する教育支援を濃く企図したWebベースエキスパートシステムの評価。医療情報学 30（6）：321-325, 2011.
- (4) 関口祐子、小林隆司、小山博史：乳がん検診施設の相互利用化の影響に関する検討。医療情報学 30（6）：303-311, 2011.
- (5) 金太一、小山博史、庄島正明、辛正廣、斉藤延人：3次元融合画像とシミュレーション。脳神経外科ジャーナル 20: 238-246, 2011.

薬剤疫学

特任教授

久保田 潔

特任准教授

瀬戸口 聡子

特任助教

木村 公一、佐藤 嗣道

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/pe/>

沿革と組織の概要

平成 23 年 4 月 1 日現在の構成員は、特任教授 1 名（久保田 潔）、特任准教授名（瀬戸口 聡子、Duke 大学との併任）、特任助教 2 名（木村 公一、佐藤 嗣道）、教務補佐員 3 名、事務補佐員 2 名、技術補佐員 2 名である。

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 6 回にわたって延長され、現在（2011 年）は平成 23～25 年度の第 6 期目の初年度である。

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 月には本講座の故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。

教育

本講座は本学医学部、健康科学・看護学科、大学院医学系研究科公共健康医学、薬学系研究科医薬品評価科学講座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・医薬品医療機器総合機構（PMDA）の若手職員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 6 ヶ月コースの「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、2011 年には第 6 回目のコースを実施した。

そのほか、平成 22 年秋に本講座のスタッフが中心となって、薬剤疫学の本格的な教科書である「薬剤疫学の基礎と実践」を出版した。また、元、英国規制当局の Patric Waller の “An

introduction to Pharmacovigilance” の邦訳「医薬品安全性監視入門：ファーマコビジュランスの基本原理」が平成23年夏に出版された。

研究

薬剤疫学研究は他の疫学研究と同様多数のヒトを対象とする研究分野であり、その実施には研究費とともに研究を支える組織を必要とする。本講座が中心となって2001年に設立した特定非営利活動法人（NPO）日本医薬品安全性研究ユニット（DSRU Japan）は、これまでに日本版 PEM のパイロット研究の事務局として、また非ステロイド消炎鎮痛剤と上部消化管出血の関係に関する住民コントロールを用いた症例対照研究実施のための研究事務局として機能した。

また、2006年から2009年にかけては、岡山労災病院をはじめとして西日本の26病院の協力を得て、悪性中皮腫患者328例の後ろ向き研究を実施し、日本の抗がん剤治療で問題になることが多い間質性肺炎の悪性中皮腫における背景発現率と生存を検討した。

そのほか、複数の医師主導治験において、医薬品医療機器総合機構に提出する「治験薬副作用症例報告書」作成を中心に重篤有害事象のハンドリングを行っている。

また、当講座は平成22年度から稼働を開始した、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターの中央管理ユニットの「安全性情報部門」としての役割も担っている。

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（Japan Statin Study, JSS）の牽引役として、同研究を支えている。上記NPOはJSSの研究事務局をつとめている。

本講座は、平成17-19年度の厚生労働科学研究

として医学情報大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）の協力の下に、個人輸入されるサリドマイドの登録システムを開発した。上記NPOは2009年6月から、厚生労働省からの請負契約の下に多発性骨髄腫に対する承認後も、多発性骨髄腫以外の疾患の治療のためなどに個人輸入されているサリドマイドの登録システムである Safety Management system for Unapproved Drugs（SMUD）運営のための事務局として機能している。

2011年に入り、2011年4月からわが国においても電子化されたレセプトのナショナルデータベース（NDB）の研究などへの二次利用が開始されることが明確になってきている。本講座ではNDB研究実施の現実化を見据え、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、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も開始している。

また、2011年に始まったNDBの試行的利用申請に2件応募し、そのうちの1件（乾癬の疫学研究）の申請が認められた。データは2012年度に厚生労働省によって抽出・提供される予定である。

出版物等

1. Nojiri S, Gemba K, Aoe K, Kato K, Yamaguchi T, Sato T, Kubota K, Kishimoto T. Survival and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective study of 314 patients in the west part of Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(1):32-39. doi: 10.1093/jjco/hyq159.
2. Ooba N, Yamaguchi T, Kubota K. The impact of regulatory action on patients prescribed dopamine receptor agonists in Japan: analysis of claims database

- between 2005 and 2008. *Drug Saf.* 2011; 34: 329-338.
3. Kubota K, Wakana A. Sample size formula for case-cohort studies. *Epidemiology.* 2011;22: 279.
 4. Nojiri S, Gemba K, Aoe K, Kato K, Yamaguchi T, Sato T, Kubota K, Kishimoto T. Incidence of interstitial lung disease in patients with mesothelioma in the west part of Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 643-652. Published online, DOI: 10.1002/pds.2123.
 5. Kubota K, Wakana A. Sample size formula for case-cohort studies. *Epidemiology.* 2011;22: 279.
 6. Hayashi, Kawashima, Nomura, Itoh, Watanabe, Ohru, Yokote, Sone, Hattori, Yoshizumi, Ina, Kubota. Age, gender, insulin and blood glucose control status alter the risk of ischemic heart disease and stroke among elderly diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology* 2011, 10:86.
 7. 久保田潔 データベース活用において明らかになった日本の遅れ：第16回日本薬剤疫学会学術総会/第5回国際薬剤疫学会アジア会議合同会議から 薬理と治療, 2011;39:S182-S184.
 8. 久保田潔監訳 大場延浩, 久保田潔, 佐藤嗣道, 野尻宗子, 八重ゆかり 翻訳. 医薬品安全性監視入門：ファーマコビジュランスの基本原則. (原著 Patrick Waller: An Introduction to Pharmacovigilance) . じほう. 2011; pp1-151
 9. 久保田潔 薬剤疫学 臨床薬理学第3版 医学書院. 2011; pp68-71.
 10. 久保田潔 アジアのデータベースとレコード・リンケージ. *薬剤疫学* 2011; 16: 27-35.
 11. 佐藤嗣道. サリドマイドのリスク管理に関する経験から考える. *臨床医薬* 2011; 27(1): 73-86.

漢方生体防御機能学

特任准教授

岡部哲郎

特任助教

喻 静 小泉英樹

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

沿革と組織の概要

本寄附講座は、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・臨床的に研究してきました。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。また卒後教育として漢方セミナーを定期的に開催し、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日には本寄附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、加齢医学講座と協力して 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、東京大学付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

研究に関しては培養細胞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も可能性も示唆した。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。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、多系統萎縮症の治療も開始された。また、多発性硬化症、脊髄視神経炎の漢方治療も行い、一定の効果が確認された。神経疾患の漢方治療は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。実際骨・関節の老化による脊椎の曲り症の漢方治療を行い症状のみならず脊椎の曲りの改善を確認した。このように我々は、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更に検証する。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、認知症、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、その有効性を検証されつつある。

臨床疫学研究システム学

特任教授

山崎 力

特任准教授

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 月に当時の万有製薬株式会社 (現在の MSD 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、2007 年 (平成 19 年) に設立された検診部の部長を山崎特任教授が兼任しているため、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。そして小出特任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。

また山崎特任教授が東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会委員を、小出特任准教授が個人情報管理補助者を担当し、医学研究科・医学部で行われるヒトゲノム・遺伝子解析研究について、個人情報情報を匿名化する作業を行っており、2011 年度 (平成 23 年度) では、34 件の依頼により 6339 検体の匿名化を実施した。

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

東京大学医学部附属病院臨床ゲノム情報部および関連講座による「臨床入門講座」として、山崎特任教授が 2011 年 (平成 23 年) 5 月 27 日に、また小出特任准教授が 6 月 3 日に講義を東京大学医学部附属病院入院棟 A 大会議室にて行った。

またメディカルライティング基礎講座を、2011

年（平成23年）9月1日と2日に集中講義形式で、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、学内の薬学系総合研究棟講堂で開催した。

さらに山崎特任教授が、2011年12月21日に横浜市立大学大学院医学研究科にて、「臨床研究概論B」大規模臨床試験の現状と課題の講義を実施した。そして小出特任准教授が、2011年5月31日に東京薬科大学にて、「臨床薬理学特論」医薬品の効果・副作用の評価（3）薬剤疫学」の講義を行った。

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 EMPATHY 研究、J-ART 研究（いずれもランダム割付比較試験）では CRC の養成を含むデータ管理を担当している。さらに、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を引き続き行っている。

2) 医療の質向上のための研究

病院の医療の質・評価委員会のメンバーおよびクリニカルパス委員会の委員長と病院機能評価委

員会の委員長を本講座の小出特任准教授が担当し、医療者用および患者用のパスの整備やパス大会の開催、さらに院内の機能評価の自己点検等、医療の質向上に貢献した。

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関する作業をしており、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) Yamashita T., Inoue H., Okumura K., Kodama I., Aizawa Y., Atarashi H., Ohe T., Ohtsu H., Kato T., Kamakura S., Kumagai K., Kurachi Y., Koretsune Y., Saikawa T., Sakurai M., Sato T., Sugi K., Nakaya H., Hirai M., Hirayama A., Fukatani M., Mitamura H., Yamazaki T., Watanabe E., and Ogawa S., on behalf of the J-RHYTHM II Investigators: Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). *Europace* 13:473-479, 2011
- (2) Yamamoto K., Ozaki H., Takayasu K., Akehi N., Fukui S., Sakai A., Kodama M., Shimonagata T., Kobayashi K., Ota M., Horiguchi Y., Ebisuno S., Yamazaki T., Ohtsu H., Hori M.: The Effect of losartan and

- amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension J-ELAN study. *Hypertens Res* 34(3):325-330, 2011
- (3) Yamazaki T., Kishimoto J., Ito C., Noda M., Odawara M., Terauchi Y., Shiba T., Kitazato H., Iwamoto Y., Akanuma Y., Kadowaki T., for the J-PREDICT study investigators: Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int* 2(3):134-140,2011
- (4) Kohro T., Yamazaki T., Izumi T., Daida H., Kurabayashi M., Miyauchi K., Tojo T., Nagai R., on behalf of the JCAD II Investigators: Intensively lowering both low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure does not reduce cardiovascular risk in Japanese coronary artery disease patients. *Circ J* 75:2062-2070,2011
- (5) Suzuki T., Yamazaki T., Ogawa S., Nagai R., Yamashita T., and the J-RHYTHM II Investigators: Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: Results from the Japanese rhythm management trial II (J-RHYTHM II) for atrial fibrillation study. *Heart Rhythm* 8:1831-1836,2011
- (6) Ogawa N., Imai Y., Takahashi Y., Nawata K., Hara K., Nishimura H., Kato M., Takeda N., Kohro T., Morita H., Taketani T., Morota T., Yamazaki T., Goto J., Tsuji S., Takemoto S., Nagai R., and Hirata Y.: Evaluating Japanese Patients With the Marfan Syndrome Using High-Throughput Microarray-Based Mutational Analysis of Fibrillin-1 Gene. *Am J Cardiol* 108: 1801-1807,2011
- (7) Kubota T., Kubota N., Kumagai H., Yamaguchi S., Kozono H., Takahashi T., Inoue M., Itoh S., Takamoto I., Sasako T., Kumagai K., Kawai T., Hashimoto S., Kobayashi T., Sato M., Tokuyama K., Nishimura S., Tsunoda M., Ide T., Murakami K., Yamazaki T., Ezaki O., Kawamura K., Masuda H., Moroi M., Sugi K., Oike Y., Shimokawa H., Yanagihara N., Tsutsui M., Terauchi Y., Tobe K., Nagai R., Kamata K., Inoue K., Kodama T., Ueki K., Kadowaki T.: Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metab* 13:294-307,2011

ユビキタス予防医学

特任准教授

鈴木 亨

特任助教

相澤 健一/澤城 大悟

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、平成20年4月1日より特任准教授を務める。教員は1名、平成23年3月まで相澤健一、平成23年4月より澤城大悟が特任助教を務めている。

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。具体的な成果として、本講座の鈴木亨特任准教授と島津製作所が共同で開発した、世界初の虚血性心疾患のバイオマーカーが挙げられる。これは、特定蛋白質のプロセッシング産物ならびに翻訳後修飾等の定性的な評価ならびに定量的な測定を可能にした質量分析測定と、免疫法のハイブリットであるイムノ質量分析法を用いて、心血管病態に重要な蛋白質の変化を検出するものである。すでに、虚血性心疾患の世界初のバイオマーカーとして臨床での有用性を確認している。

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、具体的には平成 23 年度より厚生労働省医療機器開発（ナノテクノロジー等）総合推進研究事業：心臓カテーテル検査の低侵襲性代替診断法の開発－被曝量低減化に向けた革新的体外診断薬の開発－を行い、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

東京大学 21 世紀 C O E プログラムおよび、グローバル C O E プログラムにおける学術講演・講義（医学部と薬学部との共通講義）を担当し、心血管疾患のプロテオミクス解析から遺伝子発現制御を中心とした分子病態から創薬までを概説した。また、医学部附属病院臨床ゲノム情報部公開セミナー講義も担当し、臨床におけるプロテオミクス解析の総論について講演した。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も行った。

出版物等

・ 英文論文

- 1). Suzuki T, Trimarchi S, Sawaki D, Grassi V, Costa E, Rampoldi V, Nagai R, Eagle KA. Circulating transforming growth factor-beta levels in acute aortic dissection. J. Am. Coll. Cardiol. 58(7), 775, 2011.
- 2). Maisel AS, Nakao K, Ponikowski P, Peacock WF, Yoshimura M, Suzuki T, Tsutamoto T, Filippatos GS, Saito Y, Seino Y, Minamino N, Hirata Y, Mukoyama M, Nishikimi T, Nagai R. Japanese-Western Consensus Meeting on Biomarkers Executive Summary. Int. Heart. J. 52(5), 253-265, 2011.

・ 和文論文

1. 水野由子、相澤健一、山崎力、鈴木亨: 人間ドック・健診の結果と対応- 東京大学検診部における循環器疾患/動脈硬化性疾患の取り組み- .日本臨床 69 (増刊号 7), 638-644, 2011.
2. 鈴木亨、永井良三: 大動脈解離の診断 4. バイオマーカー. 特集: 大動脈疾患の最新知見. 最新医学 66(7): 1597-1602, 2011.

・ 国際学会

1. Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Munemasa Y, Ishida J, Friedman SL, Nagai

- R: KLF6 Modulates Recruitment and Polarization of Inflammatory Cells Through Cardiomyocytes in Initiation of Cardiac Fibrosis American heart association scientific sessions 2011 (Orlando, FL, USA). 2011/11/11-18.
2. Aizawa K, Suzuki T, Zhan H, Sawaki D, Ishida J, Mastumura T, Nagai R : Klf5 Mediates a New Regulatory Pathway of Pathologic Vascular Injury Through DNA Double-Strand Break/Repair System. American heart association scientific sessions 2011 (Orlando, USA). 2011/11/11-18.
 3. Ishida J, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Matsumura T, Friedman SL, Nagai R: Kruppel-Like Factor 6 (KLF6) Regulates Obesity and Glucose Intolerance. American heart association scientific sessions 2011 (Orlando, USA). 2011/11/11-18.
 4. Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, Miyagawa K, Nagai R: Identification and characterization of ataxia telangiectasia mutated (ATM) in regulation of oxidative stress-induced vascular endothelial cells senescence. The 22nd Great Wall International Congress of Cardiology Asia Pacific Heart Federation Scientific Congress 2011 (Beijing, China). 2011/10/13-16.
 5. Fujimoto H, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Ishida J, Nagai R: Processed B-type natriuretic peptide is a biomarker of post-interventional restenosis in ischemic heart disease. HUPO 2011 10TH World Congress (Geneva, Swiss Confederation). 2011/9/4-7
 6. Aizawa K, Suzuki T, Zhan H, Miyagawa K and Nagai R: Ataxiatelangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidative stress-induced vascular endothelial cells senescence. 2011 Gordon Research Conferences; Mammalian DNA Repair (Ventura, CA, USA). 2011/2/6-11.

・国内学会

1. 藤本宏隆、鈴木亨、相澤健一、澤城大悟、石田純一、永井良三: プロセスされた B 型ナトリウム利尿ホルモンは冠動脈疾患における経皮的冠動脈インターベンション後再狭窄のマーカーである. 第 36 回日本医用マスメクトル学会年会 (大阪). 2011/9/15-16.
2. Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, Miyagawa K, Nagai R: Ataxia telangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidative stress-induced vascular endothelial cells senescence. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会 (横浜) 2011/8/3-4.
3. Ishida J, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Matsumura T, Friedman SL, Nagai R: Kruppel-like factor 6 (KLF6) is involved in Glucose Intolerance and obesity. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会 (横浜) 2011/8/3-4.
4. Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Munemasa Y, Ishida J, Friedman SL, Nagai R: Kruppel-like factor 6 modulates initiation of cardiac fibrosis. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会 (横浜) 2011/8/3-4.

慢性腎臓病(CKD)学

特任准教授

長瀬美樹

特任助教

吉田成孝

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~kid-endo/07-lab/18-nagaselab/nagaselabtop.html>

沿革と組織の概要

慢性腎臓病 (CKD) 学講座は、腎臓・内分泌内科 (藤田敏郎教授) および泌尿器科・男性科 (本間之夫教授) を協力講座として、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社からの寄付により、2009 年 1 月に大学院医学系研究科内に設立された講座です。

慢性腎臓病 (CKD) とは 2002 年に米国腎臓財団により提唱された疾患概念で、末期腎不全・人工透析の予備軍としてのみならず、心血管病 (CVD) による死亡のハイリスク群として注目を集めており、現行医療の最重要課題のひとつとされています。

本講座では、近年社会問題ともなっているメタボリックシンドロームによる CKD の発症メカニズムや、CKD が CVD を発症しやすい原因 (心腎連関) を解明し、新たな治療標的分子の同定、画期的な診断法・治療法の開発などトランスレーショナルリサーチを推進し、CKD 治療に応用可能なエビデンスを構築することを主要な研究テーマとしています。その際、協力講座や学内外の他講座と密接な連携を図り、その豊富な臨床知見や、多岐にわたる解析アプローチを活用・駆使し、治療戦略の理論的根拠や新規治療法開発につながるような病態生理の解明、さらには臨床研究によるヒトにおける意義の検討を推し進めていきま

す。本講座は本邦初の CKD に特化した講座であり、世界をリードする基礎研究拠点となることを目指しています。

研究

本講座では、メタボリックシンドロームが CKD を進展させるメカニズムについて、CKD の主徴候である蛋白尿の主因である糸球体足細胞障害に焦点をあて、アルドステロン／鉱質コルチコイド受容体 (MR) 系、食塩、アディポカイン、酸化ストレス、免疫細胞による炎症機転などの関与を検討しています。元来、アルドステロン／MR 系は腎臓での塩分の再吸収を司る系で、塩分の少ない環境で生命を維持する手段として重要な役割を果たしてきました。ところが近年、塩分の取り過ぎや過食といった生活習慣の変化に伴い、アルドステロン／MR 系の過剰な活性化による高血圧や心血管病、CKD が問題化するようになりました。我々はメタボリックシンドロームを呈する動物モデルを用いて、メタボリックシンドロームに伴う CKD がアルドステロン／MR 系に強く依存すること、脂肪細胞より分泌される未知の因子 (aldosterone-releasing factors: ARF) がアルドステロン過剰、腎での MR 活性化、ひいては腎障害をもたらすこと、肥満に塩分過剰が加わると MR 活性化が増強し、著しい心腎障害が

生じることを示してきました。さらに腎臓での MR 活性化は血中アルドステロン濃度が必ずしも高くななくても生じることが判明し、遺伝子改変マウスの解析を通じて新たな MR 活性化因子として低分子量 G 蛋白 Rac1 を同定しました。すなわち、Rac1 という細胞内情報伝達物質が遺伝子変異やある種の細胞外刺激により活性化されると、アルドステロン非依存性に MR を活性化し腎障害を引き起こすこと、Rac 阻害薬が腎保護薬として有望であることを世界に先駆けて報告しました。

現在、分子細胞生物学的・発生工学的手法など多角的アプローチでメタボリックシンドロームに伴う腎障害のメカニズムを解明するとともに、ヒトにおける Rac1・MR 活性化の意義の検証、新規診断法・治療薬の開発を進めています。

- (1) メタボリックシンドロームモデル動物 (KKAy、SHR 肥満、食餌性肥満など) を用いて、臓器障害、Rac1・MR 活性化状態、Rac 阻害薬や MR 拮抗薬の臓器保護効果、糖代謝・脂肪細胞への影響を検討する。また Rac1 活性化を惹起する因子を探索する。
- (2) 臓器・細胞特異的 Rac1 活性化・遺伝子欠損マウス (腎糸球体足細胞など) を作製し、当該細胞における Rac1 活性化と MR カスケード・臓器障害の関係を検証する。
- (3) SHR 肥満ラットと非肥満 SHR の脂肪細胞培養液の比較に基づき、脂肪細胞由来アルドステロン分泌刺激因子 ARF を同定する。
- (4) 新たな MR 活性化機構の同定。
- (5) 新規治療薬 (Rac、ARF、新たに同定された治療標的分子に対する阻害薬) の開発を進める。診断法に関しては、血中アルドステロン濃度に代わる臓器 MR 活性化指標を同定するとともに、活性型 Rac1 の可視化法を開発し、腎生検サンプルなど臨床検体を用いて Rac1・MR 系が関与する病態を特定する

ど。

教 育

大学院生を中心とした研究者育成のための教育も本講座の責務です。基礎実験や臨床試験の推進における教育はいうまでもなく、カンファレンスによる学術的思考のスキルアップや国際学会を含む学会での発表、論文作成や投稿を積極的に行い、将来の東京大学の研究を担える人材の育成に努めています。

出版物等

- (1) Shibata S, Mu S, Kawarazaki H, Muraoka K, Ishizawa K, Yoshida S, Kawarazaki W, Takeuchi M, Ayuzawa N, Miyoshi J, Takai Y, Ishikawa A, Shimosawa T, Ando K, Nagase M, Fujita T. Rac1 GTPase in rodent kidneys is essential for salt-sensitive hypertension via a mineralocorticoid receptor-dependent pathway. **J Clin Invest.** 2011;121(8):3233-43.
- (2) Nagase M, Fujita T. Endocrinological aspects of proteinuria and podocytopathy in diabetes: role of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system. **Curr Diabetes Rev.** 2011; 7(1):8-16.

分子構造・動態学

特任教授

廣川信隆

特任助教

小川寛之

ホームページ <http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/>

教 育

本講座では、最先端光学顕微鏡法によるイメージングの手法及びクライオ電子顕微鏡による原子レベルの解像度で機能蛋白の構造と動態を時間・空間分解能の極限まで追求する試みを行っている。フリークォーターは、電子顕微鏡の基礎技法、細胞骨格の細胞生物学、免疫細胞化学、組織培養、ナノスケールの顕微鏡法、分子生物学、分子遺伝学など、本人の希望にあわせて実際の研究室の研究に参加してもらっている。

学部・大学院教育は細胞生物学・解剖学大講座と一体となって行っている。教育は、講義と実習ならびにフリークォーターからなる。

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

研 究

本講座では、私達が発見した Kinesin superfamily molecular motors (KIFs) の構造、機能、動態を解析することを目的としている。

用いる手法は、最先端の光学顕微鏡法、クライオ電子顕微鏡、X線結晶解析、生物物理学、分子遺伝学等を駆使して課題を解決する。

すべての細胞は、細胞の機能にとり必須の機能蛋白分子を合成後、様々な膜小器官あるいは蛋白複合体さらには mRNA 蛋白複合体として目的地へ適正な速度で輸送する必要がある。この細胞内の物質輸送は細胞の重要な機能、形作りそして生存のため必須である。私達は今までにこの輸送機構の主役である微小管をレールとしたキネシンスーパーファミリーモーター分子群 (KIFs) を発見し哺乳類の全遺伝子 4 5 個を同定した。またこの KIFs が多様な機能分子を輸送するだけでなく脳の高次機能、神経回路網形成、左右の決定、腫瘍の抑制等に重要な役割を果たす事を明らかにして来た。このようにモーター分子群 KIFs は重要な細胞機能の根幹を担っていると同時に私達の体の様々な基本的生命現象に深く関わっておりこの研究は分子細胞生物学、神経科学、発生生物学、生物物理学、臨床医学等の広範な学問分野に大きな学術的意義を有すると思われる。私達は今まで遺伝子群の発見、機能の解析、個体レベルの機能解

析、作動原理等すべての課題について常に世界をリードする研究を行なって来た。しかしながら未知の多くの課題が存在しこれらを解く為、世界に先駆けて研究を大きく発展させることを目的としている。本年度は以下の研究成果を得た。

1) KIFs の細胞内物質輸送における機能とその制御機構を神経細胞を主なモデル系として解明。

A) 未知の KIFs の機能の解明：機能の未知の KIFs のカーゴ（積荷）、カーゴの識別、結合・乖離の機構、またカーゴに含まれる蛋白群の解明。

a) KIF5A は、KIF5B, KIF5C とともに KIF5 subfamily に属するが、その特異なカーゴとして、GABA receptor A を含む小胞を GABA receptor associated protein (GABARAP) を介して結合し輸送する事を解明した (Nakajima et al. Neuron in press)。

B) 神経系で発現する KIFs の脳・神経活動依存性記憶・学習等の高次脳機能に果たす役割の解明と外部環境の変化等による神経活動依存性におこる KIFs の脳の発達・働きへの寄与を解明する。

a) KIF17 knockout mouse の作製とその分子細胞生物学、電気生理学、行動学的解析により KIF17 が、海馬神経樹状突起で NMDA 型グルタミン酸受容体 NR2B を含む小胞を輸送するだけでなく、転写因子 CREB のリン酸化を介して、KIF17 mRNA, NR2B mRNA の転写を制御し、NR2A の安定性を proteasome を介して制御し、記憶・学習等の高次脳機能を司っている事を解明した (Yin et al. Neuron 2011)。

b) KIF がカーゴを解離する主な機構として 私達は、KIF17 を例として、KIF 尾部のリン酸化を解明した。KIF17 尾部、serine 1029 が CaMKII α によりリン酸化されると、KIF17 と Mint 1 の結合が解離する。これが

生体内でも起こっているか及びその脳高次機能における役割を明らかにするため、KIF17 KO mouse に 野生型 KIF17 (S1029S)、脱リン酸化 mutant KIF17 (S1029A)、リン酸化 mutant KIF17 (S1029D) を発現する Transgenic mouse を作製し、分子細胞生物学、電気生理学、行動学的に解析した結果、野生型 KIF17 では、KO の phenotype が、rescue され、脱リン酸化 mutant では、Mint 1-NR2B を含むカーゴが輸送されるが、乖離できず、りん酸化 mutant では、カーゴと結合できず従って輸送もされないの、両者とも、海馬での LTP, LTD 及び記憶、学習が障害されることが明らかになった。従ってこの機構が生体内でも起こっている事が示された (Yin et al. J. Neurosci. 2012)

c) 刺激の多い環境下で生育したマウスでは、コントロールに比較しシナプス小胞前駆体を輸送する KIF1A の量が著名に増加し、海馬でのシナプス密度が増加、空間記憶などが向上する事を解明し、KIF1A が刺激依存性の脳の構造的発達と、高次脳機能の向上に大きな役割を持つことを解明した (Kondo et al. Neuron 2012)。

C) 特定 KIF によるレール微小管の識別機構と、それを基に軸索 vs 樹状突起等の方向性輸送機構の解明。

a) KIF の軸索 vs 樹状突起への方向性輸送の機構として、軸索微小管は GTP tubulin enriched microtubules であり、KIF5 モーター領域は GTP tubulin に親和性が強く、これが軸索方向への輸送の決定機構となることを解明した (Nakata et al. J. Cell Biol 2011)。

b) 従来、微小管を構成する GTP-tubulin と GDP-tubulin の構造及びそれを構成する α tubuli, β tubulin の違いは、解像度の限界より不明であった。Single particle analysis を

応用した新しい algorithm を開発する事に成功し、GTP tubulin 及び、GDP tubulin からなる微小管の違い、それを構成する α tubuli, β tubulin の違いを、クライオ電顕を用いて解析し大きな構造変化を解明した。この結果、KIF5 モーター領域が、GTP tubulin enriched microtubules に affinity が高い根拠と軸索方向輸送の機構が明らかとなった (Yajima et al. J. Cell Biol, 2012)。

2) KIF の新しい機能

A) 私達は、中央モーター領域型の KIF2A を発見しこれが ATP 依存性に微小管の脱重合を促し、神経成長端の微小管の長さを制御する事により、軸索分枝を適正な長さに制御し、回路網形成に重要な役割を果たしている事を示したが、今回その KIF2A の活性制御の機構を明らかにした。KIF2A は、PIP α と結合し、その微小管脱重合能が促進される。PIP α を介した、KIF2A 活性制御機構が神経回路形成に重要な役割を有する事が明らかになった (Noda et al. PNAS 2012)。

発表論文

1. Yin, X., Y. Takei, M. Kido and N. Hirokawa. Molecular motor KIF17 is fundamental for memory and learning via differential support of synaptic NR2A.2B levels. *Neuron* 70; 310-325, 2011
2. Nakata, T., S. Niwa, Y. Okada, F. Perez, and N. Hirokawa. Preferential binding of a kinesin-1 motor to GTP-tubulin-rich microtubules underlies polarized vesicle transport. *J Cell Biol* 194 : 245-255, 2011.
3. Hirokawa, N. From electron microscopy to molecular cell biology, molecular genetics and structural biology: intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: genes, structure, dynamics and functions. *J Electron Microscopy* 60 (Supplement 1) (60th Anniversary Issue: Biological): S63-S92, 2011.
4. Noda Y., S.Niwa, N.Homma, H. Fukuda, S. Imajo-Ohmib, and N. Hirokawa. Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase alpha (PIP α) regulates neuronal microtubule depolymerase kinesin, KIF2A and suppresses elongation of axon branches. *Proc Natl Acad Sci, U.S.A* 109:1725-1730, 2012.
5. Hirokawa N., Y. Tanaka, and Y. Okada. Cilia, KIF3 Molecular Motor and Nodal Flow. *Curr Opi Cell Biol* 24:31-39, 2012.
6. Kondo, M., Y. Takei, and N. Hirokawa. Motor protein KIF1A is essential for hippocampal synaptogenesis and learning enhancement in an enriched environment. *Neuron* 73: 743-757, 2012.
7. Yin, X., X. Feng, Y. Takei, and N. Hirokawa. Regulation of NMDA Receptor Transport: A KIF17-cargo Binding/Releasing Underlies Synaptic Plasticity and Memory in vivo. *J Neurosci* 32: 5486-5499, 2012.
8. Yajima, H., T. Ogura, R. Nitta. Y. Okada, C.Sato, and N. Hirokawa. Conformational changes in tubulin in GMPCPP and GDP-taxol microtubules observed by cryoelectron microscopy. *J Cell Biol* 198: 315-322, 2012
9. Nakajima, K., X. Yin, Y. Takei, D-H. Seog, N. Homma, and N. Hirokawa. Molecular motor KIF5A is essential for GABA A receptor transport to neuronal surface and is involved in inhibitory transmission. *Neuron* in press, 2012

分子血管内分泌学講座

特任准教授

一色政志

特任助教

水野理介

研究員

西本光宏

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~kid-endo/07-lab/17-issikilab/issikilabtop.html>

沿革と組織の概要

本講座は、腎臓・内分泌内科および検査部を協力講座として、ノバルティスファーマ(株)の寄付により2009年4月に大学院医学系研究科内に設立されました。

血管系は諸臓器の機能発揮や維持に重要な役割を果たしている。高血圧を始めとする生活習慣病は血管の異常をきたし、その結果、心・腎・脳といった重要臓器の障害を来すことが知られています。この過程で種々の血管作動物質や血管構成細胞内シグナル伝達の異常が関与すると考えられます。本講座では、生活習慣病などがもたらす血管障害の分子機構や病態生理を解明し、心血管病治療に応用可能な知見の蓄積を目的として研究を行います。

研究

1. 【細胞内局所 Ca^{2+} シグナルによる血管内皮機能調節機構の解明】

我々が血管調節因子として特に注目しているのが血管内皮細胞内カルシウムシグナルです。

カルシウムイオンは、多くの生命現象に関与する極めて重要なシグナル分子です。カルシウムシグナルの重要な特性は、その時間・

空間的制御により細胞機能の多様性を発揮する点にあります。われわれは、これまで共焦点レーザー顕微鏡のイメージングシステムを利用していくつかの興味深い現象を観察してきました。培養内皮細胞に ATP などのアゴニストで刺激すると、細胞内カルシウム上昇は細胞辺縁のカベオラが豊富に存在する部分から開始し、細胞全体へとカルシウムウェーブとして広がっていく事を以前に報告しました (Isshiki M et al. PNAS 1998)。カベオラというのは、細胞膜に存在する直径約 100nm の陥凹構造であり、そこには細胞内カルシウム調節蛋白をはじめ血管機能に重要と思われる数多くのシグナル伝達分子が存在する事から近年その機能が注目されています。また、カベオラはダイナミックな細胞膜構造物であり、カルシウムウェーブ発火点であるこのカベオラの集中部位はシェアストレスにより流れの上流側へ、細胞遊走時には進行方向逆側へと集積する性質があります (Isshiki M et al. J Cell Sci 2002)。シェアストレスのセンサーの候補として細胞膜上の P2x4 受容体が提唱されており、内皮細胞の一酸化窒素 (NO) 産生とカップルしている事を示唆する実験データも得られています (Yamamoto

K, Isshiki M, et al. Nat Med, 2006)。近年は FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) を利用した細胞内局所のカルシウム動態と内皮細胞機能との関連の検討にも取り組んでいます。例えば、細胞内カルシウムストア内カルシウムが減少すると細胞外から細胞内へカルシウムが流入するという現象 (store-operated calcium entry, SOCE) がありますが、その流入経路がカベオラ膜であり、そこに存在する一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の活性化による NO 産生とリンクしていることを我々は示しました (Isshiki M et al, J Biol Chem 2002)。NO は血管トーンズの調節や抗動脈硬化に深く関与しているので、この経路が高血圧や動脈硬化の病態と関連しており、また治療のターゲットにもつながる可能性があります。また細胞外のカルシウム濃度に応じて従来のカルシウム指示薬ではとらえられない細胞膜直下のカルシウム動態とカルシウム依存性分子制御との関連 (Isshiki M. et al, Circ Res 2004) なども解析しています。

2. 【新規 Ca^{2+} 調節分子 STIM1 による血管調節と病態の解明】

近年、SOCE 制御には ER Ca^{2+} ストア上に存在する STIM1 という分子が重要な役割を果たすことが発見され、当研究室においてもこの STIM1 に着目して内皮細胞における役割を検討しています。

内皮細胞特異的 STIM1 ノックアウトマウスを作成して内皮機能、血圧への影響を解析し、動脈硬化や高血圧に伴う血管障害など病態との関連についての研究が進行しています。

3. 【新規および既知の血管作動性物質の探索及び新たな血管作用メカニズムの解明】

また、我々は新規血管作動物質の探索及び既知物質の新たな作用機構の解明にも興味をもって取り組んでいます。例えば、近年アルドステロンの転写を介さない血管内皮機能に及ぼす影響について培養細胞やラットの動脈リングのトーンズ測定などにより検討しました (Muto et al. Hypertens Res 2008)。また、選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノンが eNOS 拮抗分子であるカベオリンの発現抑制を介して内皮機能を改善することを発表しました (Muto et al. AHA2008)。最近では H_2S の血管機能に与える影響を生理学的・薬理的などにも興味を持ち研究を行っています。

4. 【食塩感受性高血圧の病態におけるリンパ管機能の寄与を生理学的に検討】

近年、食塩負荷によって生じる皮膚の毛細リンパ管新生が食塩感受性高血圧の病態に関連していることが報告されました。しかしながら、リンパ循環調節制御機構における食塩負荷の影響は未だ十分に解明されていません。現在、動物モデルを用いて、リンパ輸送の主体をなす集合リンパ管の機能特性変化に対する食塩の影響について興味を持ち研究を行っています。

出版物等

学会・講演会発表

1. 一色政志, 西本光宏, 高良洋平, 水野理介, 藤田敏郎. Intra-ER Ca^{2+} flow recharges preferentially to ER subcompartments at caveolin-rich cell edges in endothelial cells. 日本内分泌学会総会. 2011. 4.
2. 水野理介, 一色政志, 高良洋平, 西本光宏, 藤田敏郎. 摘出マウス腹壁抵抗血管における L-システイン- H_2S 経路による緊張制御機構の解析. 日本高血圧学会総会. 2011. 10.

3. 一色政志, 西本光宏, 水野理介, 藤田敏郎. 内皮細胞膜直下カベオラは Ca^{2+} 放出のためのストアとして働く. 日本高血圧学会総会. 2011. 10.
4. 高良洋平, 一色政志, 西本光宏, 水野理介, 藤田敏郎. アルドステロンは Rac1 を介してポドサイトの TRPC6 の膜移行を促進し Ca^{2+} シグナルを増強する.

国際学会発表

1. Isshiki, M. and Fujita T. Intra-Endoplasmic Reticulum (ER) Ca^{2+} Flow Recharges Preferentially to ER Subcompartments at Cavolin-Rich Cell Edges in Endothelial Cells. AHA Scientific Sessions 2011.

総説

1. 一色政志. 高血圧の基礎と最近の治療指針. バイオフィードバック研究 38(2); 97-100, 2011

コンチネンス医学講座

特任教授

井川靖彦

特任助教

相澤直樹

ホームページ <http://cont-med.umin.jp/>

沿革と組織の概要

コンチネンス医学講座は、泌尿器外科学分野(本間之夫教授)を協力講座として、アステラス製薬の出資によって、平成22年7月1日に新設された寄付講座である。「コンチネンス」というのは、英語の失禁(incontinence)の反対語である禁制(continenence)を片仮名で標記したものである。この「コンチネンス」のもつ本来の意味は、我慢できる・自制心のある、といったものであるが、こと排泄に限ると、失禁しない状態を意味する。しかし、広い意味では、「身体的・社会的に排泄障害のない状態」を指す。従って、「コンチネンス医学」は「排泄障害の予防・治療・管理に関する医学」を意味することになる。

本講座は、この「コンチネンス医学」に特化した世界でも例をみない研究講座で、排泄障害を基礎医学的・臨床的・社会的側面から総合的に捉え、その病態の解明、新規治療の開発、ケア方法の改善、患者のQOLの向上などを通して、コンチネンス医学の発展に寄与することを目指している。

尿失禁、頻尿、排尿困難、大便失禁、便秘といった排泄の問題は、生命に直接関わることはまれであるが、本人はもとより周囲の家族や介護者にとっても、日常生活上大きな支障となり、生活の質(QOL)を著しく低下させる要因となっている。また、排泄をしている姿・音・臭いを他者に知られ

ることは恥ずかしい思いがあり、「いくつになってもシモの世話だけは受けたくない。」といったように、排泄の問題は、根源的に人間の尊厳に関わるものでもある。排泄障害はこれまで、排尿障害は泌尿器科医が担当し、排便障害は大腸肛門専門医が担当するといったように、診療科単位で個別に扱われてきたが、本来、排泄の問題は、これらの専門医に加えて、リハビリテーション医、皮膚・排泄ケア(WOC)認定看護師、作業療法士、理学療法士、保健師、介護士、社会福祉行政の専門家などの多職種が関わって、全人的に、かつ、統合的に取り組むべき対象である、現在の講座の研究テーマは、主に下部尿路機能やその障害に関する基礎研究が多いが、今後は、このような視点から、関連する多くの職種の専門家が連携して統合的な排泄ケア・システムを構築することも目指したい。

診療

井川は、泌尿器科・男性科において、難治性排尿障害、小児泌尿器科疾患を主体とした専門外来を担当している。

教育

医学部学生の「泌尿器科学」の系統講義およびクリニカル・クラークシップを分担担当している。

研究

当講座では、下部尿路機能の制御機構と様々な下部尿路機能障害の病態生理を解明する研究を行っている。

特に、膀胱知覚伝達機構の解明、過活動膀胱の発症機序の同定、間質性膀胱炎のバイオマーカーの開発、加齢やメタボリック症候群における下部尿路機能障害の病態解析、下部尿路機能障害の新規薬物療法の開発などを主な研究テーマとしている。

膀胱知覚神経伝達機構に関する研究では、 $\beta 3$ -adrenoceptors, ATP/P2X3 purinoceptors、NO/ L-arginine 系, TRP channels 等の関与について検討してきた[1, 5, 6, 7]。また、エストロゲン欠乏状態および加齢が下部尿路機能並びに膀胱求心性神経活動に与える影響について検討した[2]。間質性膀胱炎(IC)については、DNA microarray 法による網羅的な遺伝子発現解析と、それに引き続いて定量的 RT-PCR 法による mRNA 発現量を検討した結果、潰瘍型 IC 患者の膀胱粘膜では、CXCL 3-binding chemokines (CXCL9, 10, 11) および TNFSF14 を始めとする Th1 関連ケモカインおよびサイトカインの発現が増加していることを確認した。現在、潰瘍型 IC 患者群の尿中にもこれらの物質が増加しているか否かを、非潰瘍型 IC 患者群および健常対照群と比較検討し、症状重症度の相関や、治療効果との相関を解析し、診断的マーカーや治療的マーカーとしての有用性を検証している。また、メタボリック症候群や糖尿病に伴う下部尿路機能障害の病態を多角的に解析し、治療薬や予防法の開発にも取り組んでいる。

以上の基礎研究に加えて、今後は、難治性下部尿路機能障害に対する機能再建手術の改良等についても積極的に取り組んでいく所存である。また、多職種が有機的に連携して統合的、かつ、全人的な排泄ケア・システムを構築するための枠組み作

りにも関わっていく予定である。

出版物等

1. Aizawa N, Igawa Y, Andersson KE, Iijima K, Nishizawa O, Wyndaele JJ. Effects of intravesical instillation of ATP on rat bladder primary afferent activity and its relationship with capsaicin-sensitivity. *Neurourol Urodyn*. 2011 Jan;30(1):163-8.
2. Aizawa N, Iijima K, Rosenbaum JS, Downs TR, Igawa Y, Andersson KE, Wyndaele JJ. Comparison of the effects of oestrogen deficiency and old age on primary bladder afferent activity and voiding behavior in the ageing female rat. *BJU int*. 2011 Jul;108 (2Pt2):E10-6.
3. Kurizaki Y, Ishizuka O, Imamura T, Ichino M, Ogawa T, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson KE. Relation between expression of $\alpha(1)$ -adrenoceptor mRNAs in bladder mucosa and urodynamic findings in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol*. 2011 Feb;45(1):15-9.
4. Takeda M, Homma Y, Araki I, Kakizaki H, Yamanishi T, Yokota T, Gotoh M, Igawa Y, Seki N, Takei M, Yoshida M, Sugaya K, Nishizawa O. The Japanese Naftopidil Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction Study Group. Predictive factors for the effect of the $\alpha 1$ -D/A adrenoceptor antagonist naftopidil on subjective and objective criteria in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BJU Int*. 2011 Jul;108(1):100-107.
5. Aizawa N, Igawa Y, Nishizawa O, Wyndaele JJ. Effects of nitric oxide on the primary bladder afferent activities of the rat with and without intravesical acrolein-treatment. *Eur Urol*. 2011 Feb;59(2):264-71.
6. Michel MC, Ochodnický P, Homma Y, Igawa Y. β -Adrenoceptor agonist effects in

experimental models of bladder dysfunction.
Pharmacol Ther. 2011 Jul;131(1):40-9.

7. Aizawa N, Wyndaele JJ, Homma Y, Igawa Y.
Effects of TRPV4 cation channel activation
on the primary bladder afferent activities of
the rat. Neurourol Urodyn. Epub 2011 Oct
28.

ゲノム医学

特任教授

間野博行

特任准教授

崔永林

特任講師

河津正人

沿革と組織の概要

「がん」は先進諸国における成人死因の第一位を占めており、他の主要な死亡原因である脳血管障害、心疾患による死亡者数が現在では減少に転じているのに比し、未だなお死亡者数が増加の一途をたどっている。毎年世界中で約800万人ががんのために亡くなっており、我が国だけでも30万人以上が死亡しているのが現状である。現行の殺細胞剤としての抗がん剤による治療効果はほぼ限界に達していると言わざるを得ず、がん治療の新たなブレークスルーを得るためには、それぞれのがん種における有効な分子標的治療法展開が必須であると考えられる。

近年我々は、悪性腫瘍の主たる原因遺伝子を機能スクリーニングによって同定する新たなcDNA機能アッセイ法を開発し、それを肺がん臨床検体に応用することで新しい融合型チロシンキナーゼEML4-ALKが発見された。本発見は速やかにALK阻害剤の臨床応用にまで展開し、海外において実際の肺がん患者に対する劇的な治療効果が確認された。こうして、「発がんの主要原因」が同定されれば、それを標的とした遺伝子診断法および分子標的治療剤が速やかに開発される事が我が国においても証明され、同発見は現在有効な治療法を持たない肺がん症例の今後の臨床を大きく変えようとしている。

一方、一度に数十億塩基対もの大量の塩基配列を解析可能な超並列高速シーケンサーが開発され、これを用いてがん臨床検体における遺伝子配列異常の網羅的解析が実行可能になった。このような塩基配列異常の大量解析と上述の機能スクリーニング法を有効に組み合わせ、さらにそのアプローチを大量のがん臨床検体に応用することで、様々ながん種における主要発がん原因遺伝子を効率よく同定することが期待される。

このような状況下において、ゲノム医学講座は、機能スクリーニング法とゲノム解析技術とを有機的に統合しヒト発がんメカニズムを解明することを目指して2009年9月に新たに設立された。実際の開設にあたっては協力講座として本学分子病理学講座（宮園浩平教授）および、寄付者としてアステラス製薬株式会社およびイルミナ株式会社のサポートをいただいた。

ゲノム医学講座は国内外の多くの研究期間と共同研究を展開しており、特に間野特任教授が兼務する自治医科大学分子病態治療研究センターゲノム機能研究部とは密接な連携を取り、両研究機関で得られる次世代シーケンサー解析データは共同の大型サーバーで解析を行っているところである。

教育

本学医科学博士学生及び修士学生の実験指導を行うとともに、修士学生に医科学修士講義の一部を、また医学部 M1 学生に対する病理学総論講義の一部をそれぞれ担当して行った。

また間野特任教授がゲノミクス解析のセミナー、講習会等を国内外で広く行い、発がんメカニズム解明におけるゲノム解析の重要性について啓蒙活動を行った。

研究

ゲノム医学講座は、ヒトがん細胞株及びがん臨床検体を用いて、主に以下の 2 種類のアプローチにより発がん原因を解明することを目指している。

(1) レトロウィルスライブラリーによる機能スクリーニング

これまで「がん遺伝子」の同定には、3T3 繊維芽細胞にがん細胞ゲノム DNA を直接導入し形質転換フォーカスをスクリーニングする「Focus formation assay」が 1980 年代から多用されてきた。しかしこの方法はがん細胞のゲノム DNA を直接利用するため、各遺伝子の発現はそれ自体のプロモーター・エンハンサーによって規定される。したがって繊維芽細胞で転写がオンになるプロモーターでドライブされるがん遺伝子は単離可能であるが、例えば臓器特異的プロモーターで発現制御されるがん遺伝子は繊維芽細胞内で発現がオフのままであり、スクリーニングから漏れてしまうのである。そこで我々は「がん組織内の mRNA から cDNA を作り、それらを発現させる組換え型レトロウィルスライブラリー」を構築するシステムを開発した。本ライブラリーを用いれば 3T3 細胞のみならず任意の増殖細胞にがん組織内 cDNA を導入・発現可能であり、しかもライブラリーに組み込んだ全ての cDNA の発現は強力なプロモーターであるレトロウィルス LTR によってドライブされる。我々のシステムは微量の臨床検体

からでも cDNA を増幅し多数のクローンからなるライブラリーを構築でき、しかも得られたライブラリー内の cDNA サイズが十分に長くかつ人為的配列変異がほとんど無いことを特徴とする、世界有数の機能スクリーニング法である。

我々は肺がんにおける新たな原因遺伝子を同定する目的で、このライブラリーシステムを用いて喫煙者に生じた肺腺がん切除検体から cDNA 発現レトロウィルスライブラリーを作成し、3T3 繊維芽細胞に感染させて複数の形質転換フォーカスを得た。それらの一つから回収した cDNA を解析したところ、新たな融合型がん遺伝子 *EML4-ALK* を発見することに成功した (*Nature* 448:561)。本遺伝子は、肺がん細胞中で 2 番染色体短腕内に極めて短い逆位 (～12 Mbp) が生じ、本来 2 番染色体短腕上に互いに反対向きにマップされる微小管会合タンパク *EML4* (Echinoderm microtubule associated protein like 4) 遺伝子と受容体型チロシンキナーゼ *ALK* (Anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子とが融合した結果生じたものであり、活性型チロシンキナーゼ *EML4-ALK* を産生することになる。

すでに *EML4-ALK* 陽性肺がん患者を対象とした *ALK* 阻害剤による臨床試験は、国内外で 6 種類以上の阻害剤について行われており、その数はさらに増加の一途をたどっている。既に第 I/II 相試験を終了した *ALK* 阻害剤である crizotinib は完全寛解症例の出現を含む 90% 以上の disease control rate という特効薬とも言うべき治療効果が報告され、同阻害剤は 2011 年に米国で承認された。2007 年の我々の報告から僅か 4 年後の薬剤承認は世界のがん研究開発史上圧倒的に最速のスピードである。こうして我が国の発見により固形腫瘍に対する特効薬開発までが極めて短期間のうちに展開された。

さらに我々はこのレトロウィルス法を用いたスクリーニングをスキルス胃がんに応用し、同疾患

細胞株 OCUM-1 より、MAP2K1 (MEK1) の活性型変異 Q56P を同定した (Carcinogenesis 33:956)。OCUM-1 に MAP2K1 阻害剤を投与すると速やかな細胞死が誘導されたが、同じスキルス細胞株である KATO-III は阻害剤の影響を受けなかった。すなわち MAP2K1 (Q56P) が、OCUM-1 細胞の本質的な発がん原因であると考えられた。さらに様々な消化器腫瘍検体及び細胞株において MAP2K1 の変異を探索したところ、様々な活性型変異を発見することに成功した。以上より MAP2K1 はヒトがんにおいて低頻度ながら強い発がん原因となることが証明された。

(2) がんゲノムリシーケンス

次世代シーケンサーを用いた網羅的配列解析は、近年のがん研究の大きなトレンドとなっている。我々はイルミナ社の次世代シーケンサー「Genome Analyzer IIx」あるいは「HiSeq 2000」システムを用いて極めて高精度に塩基配列異常を検出する新しいリシーケンス技術の開発に成功した。

ゲノム中のエクソン領域のみを純化した上でそのゲノム断片を配列解析することで、効率よく配列異常を有するタンパクをスクリーニングすることが出来る。ヒトゲノム内にエクソン領域が占める割合は約 1%程であり、タンパク配列異常を探索するのであれば、このエクソンキャプチャー法を用いることで効率よく次世代シーケンサー解析が可能である。

しかし発がん原因となる融合遺伝子は一般にイントロン間結合で生じ、上記エクソンキャプチャーを用いるとイントロン情報が失われるため融合遺伝子が検出不可能である。そこで我々はゲノムからエクソンを純化する代わりに、cDNA を基質としてエクソンを純化する「cDNA-キャプチャー法」を開発した。これを用いれば一度の配列解析で、当該遺伝子群の点突然変異、挿入・欠失および遺伝子融合の全てを検出可能になる (Cancer

Sci 103:131)。本手法をさらにがん検体に応用することで、現在我々は新たな発がん原因探索プロジェクトを大規模に行っている。

出版物等

1. Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y. Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts. *Int J Hematol*. 2011;94:81-89.
2. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Sugawara E, Hatano S, Asaka R, Okumura S, Nakagawa K, Mano H, Ishikawa Y. Pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor expressing a novel fusion, PPFIBP1-ALK: reappraisal of anti-ALK immunohistochemistry as a tool for novel ALK fusion identification. *Clin Cancer Res*. 2011;17:3341-3348.
3. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Ota Y, Sekiguchi Y, Hatano S, Asaka R, Noguchi M, Mano H. Identification of a novel fusion, SQSTM1-ALK, in ALK-positive large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96:464-467.
4. Suzuki HI, Arase M, Matsuyama H, Choi YL, Ueno T, Mano H, Sugimoto K, Miyazono K. MCPIP1 ribonuclease antagonizes dicer and terminates microRNA biogenesis through precursor microRNA degradation. *Mol Cell*. 2011;44:424-436.
5. Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez VE, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira S, Yamada Y. Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone

-
- H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica*. 2011;96:712-719.
6. Matsuyama H, Suzuki HI, Nishimori H, Noguchi M, Yao T, Komatsu N, Mano H, Sugimoto K, Miyazono K. miR-135b mediates NPM-ALK-driven oncogenicity and renders IL-17-producing immunophenotype to anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2011;118:6881-6892.
7. Iida A, Shinoe T, Baba Y, Mano H, Watanabe S. Dicer plays essential roles for retinal development by regulation of survival and differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:3008-3017.

分子精神医学

特任准教授

岩本和也

特任助教

文東美紀

ホームページ <http://www.molpsy.com>

沿革と組織の概要

分子精神医学講座は、2010年2月に、アステラス製薬、大日本住友製薬、吉富薬品の3社の寄附により新設された寄附講座である。本学大学院医学系研究科精神医学分野を協力講座とし、特任准教授および特任助教を各1名配置している。

統合失調症、気分障害、発達障害など、主要な精神疾患の病因・病態解明を目指した研究を推進し、分子生物学、神経科学的観点などから多面的に解析を行っている。特に、協力講座との連携のもと収集された試料や、国内外の精神疾患患者死後脳バンクから供与された脳試料などを用い、患者試料を出発点にした研究に力点をおいている。

教育

協力講座と共に、大学院生やフリークォーター学生の受け入れと教育のための体制を整えている。また、臨床研究者育成プログラムなどを通じ、研究教育に参画している。

研究

1) 死後脳を用いたゲノム研究

主要な精神疾患である統合失調症や気分障害の発症には、多数の遺伝子群と環境要因の双方が関与していると考えられている。遺伝-環境要因の相互作用は、患者脳組織における長期的かつ病的

な性質変化として検出されと考えられ、そのような性質変化の背景を、患者脳ゲノム解析を通して明らかにしていく。具体的には、DNAメチル化状態などエピゲノム状態変化や、神経細胞特異的なゲノム多型性に着目して研究を行っている。

2) 末梢由来試料を用いた研究

血液や唾液由来試料が精神疾患の病態を真に反映し得るかどうかは議論の余地のある問題であるが、将来的な診断法開発を念頭においた、バイオマーカー探索を多方面から推進している。特に、精神病リスク状態群や、初発統合失調症患者などに着目しオミックス動態の変動の有無の検討を行っている。

3) 動物モデルを用いた研究

理化学研究所脳科学総合研究センターや広島大学、札幌医科大学など他施設との共同研究において、統合失調症および自閉症モデル動物における、エピゲノム解析を中心としたオミックス解析を行っている。

出版物等

1. Kato T, Hayashi-Takagi A, Toyota T, Yoshikawa T, Iwamoto K. Gene expression analysis in lymphoblastoid cells as a potential

- biomarker of bipolar disorder. *Journal of Human Genetics* in press
2. Sugawara H, Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Miyauchi T, Komori A, Kazuno A, Adati N, Kusumi I, Okazaki Y, Ishigooka J, Kojima T, Kato T. Hypermethylation of serotonin transporter gene in bipolar disorder detected by epigenome analysis of discordant monozygotic twins. *Translational Psychiatry* 2011, 1:e24.
 3. Yamada K, Iwayama Y, Hattori E, Iwamoto K, Toyota T, Ohnishi T, Ohba H, Maekawa M, Kato T, Yoshikawa T. Genome-wide association study of schizophrenia in Japanese population. *PLoS One* 2011, 6:e20468.
 4. Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Oldham MC, Ukai W, Hashimoto E, Saito T, Gescwind DH, Kato T. Neurons show distinctive DNA methylation profile and higher interindividual variations compared with non-neurons. *Genome Research* 2011, 21: 688-696.
 5. Iwamoto K, Ueda J, Bundo M, Kojima T, Kato T. Survey of the effect of genetic variations on gene expression in human prefrontal cortex and its application to genetics of psychiatric disorders. *Neuroscience Research* 2011, 70:238-242.
 6. Sugawara H, Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Ishigooka J and Kato T. Comprehensive DNA methylation analysis of human peripheral blood leukocytes and lymphoblastoid cell lines. *Epigenetics* 2011, 6:508-515.
 7. Iwamoto K, Bundo M, Kasai K, Kato T. Measuring RNA editing of serotonin 2C receptor. *Biochemistry (Moscow)* 2011, 76: 912-914.

ライフサポート技術開発学 (モルテン) 寄附講座

特任准教授

森武俊

特任助教

野口博史

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

沿革と組織の概要

本講座は、理学・工学などの自然科学を基盤として、生活に起因する疾患・症候の病態を解明するとともに、直接介入可能な看護学的アプローチから広く生活支援を行う方法論を創り出す Life Support Technology を創設することを目的に、東京大学大学院医学系研究科・医学部に2010年10月1日に設立されたモルテンによる寄附講座である。

かねてから、看護学分野において強力にトランスレーショナルリサーチを進めていた東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻老年看護学／創傷看護分野の真田弘美教授と、医療・福祉機器開発を手がけていた株式会社モルテンの協力のもと、講座の設立が企画され、東京大学大学院情報理工学系研究科土肥健純教授の仲介もあり、東京大学情報理工学系研究科知能機械情報専攻から、森武俊准教授を招聘することにより本寄附講座が設立された。

その後、2011年5月7日には、学士会館にて設立祝賀パーティが開かれた。パーティでは、株式会社モルテンからは、民秋清史代表取締役社長、健康用品事業本部最高執行責任者梶原隆司取締役を含め関係者の方々、また、本学からは医学部健

康総合学科学科長大橋靖雄教授、情報理工学系研究科土肥健純教授をはじめ、看護学だけでなく、健康科学、工学系の先生方もお招きし、非常に盛大に行われた。

組織としては、2010年10月1日に、森武俊特任准教授が着任するとともに、大江真琴特任助教が着任した。その後、2011年4月に大江真琴特任助教が連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野の助教に異動し、代わって情報理工学系研究科知能機械情報学専攻から野口博史特任助教が着任した。2011年度の講座組織としては、特任准教授1名、特任助教1名である。また、連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野との共同研究で関係していた2名の修士学生が2011年度に巣立っている。

教育

授業に関しては、連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野の修士課程学生向け授業であるいくつかの講義に協力している。創傷看護学特論Ⅰでは、皮膚の力学的なモデリングと深く関与する材料力学について、講義を行った。また、老年看護学特論Ⅰにおいては、工学系の論文の特徴や

読み込み方などについて工学的研究の典型的な 2 件の論文をもとに講義を行った。さらには、学部向けの老年看護学 I について、みまもり工学についての講義を行っている。

研究指導の観点では、老年看護学／創傷看護分野に所属する修士・博士の学生について、共同研究等を通じ指導協力を行った。直接関係した修士論文テーマは、” Factors associated with callus in diabetic patients —Focused on plantar shear stress during gait—”並びに、” Development and evaluation of air mattress structure and function for discomfort reduction during head-of-bed elevation”として執筆が進められた。

さらには、連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野の学生に向けて、有限要素法のソフトウェアについての講習会を開くなど、工学的な知識・技術についての伝達についても取り組んだ。

研究

講座では、人間の日常生活行動に起因する様々な病気やけがを予防するため、その原因を解明し、効果的なモニタリング・予防機器を開発する研究を進めている。その中で、みまもり工学、看護工学、人間行動計測を中心とした科学・技術を追究している。また、情報工学、メカトロニクス、ロボティクスをベースに、みまもり・看護と工学とを越境する新たな領域の開拓を目指して研究を進めている。特に、みまもり工学としては、日々の生活をさまざまなセンサ技術でみまもることによってその人のふだんの状況を把握し、病気・怪我や事故を予見することで、健康で快適な暮らしを支援する方法論を確立することを目指した研究を推進している。

講座における主なテーマとしては、

- ・ベッドにおける生体情報モニタリング・マットレスによる生体情報観察・推定システムの開発

- ・日常生活環境における簡易モニタリング・生活パターンやその変化の推定アルゴリズムの作成
- ・足・下腿の三次元動態モニタリング・褥瘡予防を目的とした足の 3 次元時変状態計測
- ・測域センサによる人位置計測・行動推定
- ・生活行動データベースデザイン・データベース構築

に取り組んでいる。

また、工学部・工学系・情報理工学系との協調研究としては、

- ・個人用モビリティの運転・操縦の補助・支援
- ・生活行動や運転行動の確率モデル・統計的クラスタリング
- ・次世代モーションキャプチャ・マーカレスモーションキャプチャ

に取り組んできている。

臨床研究のフィールドとして、連携講座である老年看護学／創傷看護分野のフィールドである、東京大学附属病院の糖尿病・代謝内科におけるフットケア外来に参加している。

このようななかでも、特に連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野との共同研究により、看護と工学の融合による研究が実現できた。

一つには、糖尿病患者における足潰瘍予防のため、歩行中の足底せん断力を足底圧と同時に計測するシステムを構築し、その解析から、胼胝保有者における足底に生じるせん断力の特徴並びに要因を発見した。せん断力については、これまでも要因としては考えられていたが安全に計測可能なデバイスが無かったために研究が進んでいなかった。しかしながら、このたび、講座で新たに開発できたデバイスにより、計測が可能となり、実現できた研究である。

また、従来の褥瘡予防用のエアセルマットレス

においては、背上げ時に大きな外力を発生し、不快感を生むことが知られているため、その解消のために、背上げ時における不快感の原因について調査し、その結果に基づいて、背上げ角度に応じて、個々のエアセル圧を制御することで、背上げ時の苦痛が軽減されるマットレスを開発した。背上げ時の外力を多数かつオンラインで計測することができたこと並びに、角度からのフィードバックによるエアセル内圧制御という工学的な側面からのサポートにより、実現された研究である。

なお、研究活動の内、下記テーマについて、受賞している。

- ・日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌「エアマットレスにおけるエアセル内圧独立制御による殿部沈み込み防止効果の評価」。学術論文奨励賞受賞。
- ・「歩行時の足底圧力・せん断力同時測定システム」若手プレゼンテーション賞

出版物等

1. Fukada H, Mori T, Noguchi H, Tomomasa S. Use of active RFID and environment-embedded sensors for indoor object location estimation. Deploying RFID - Challenges, Solutions, and Open Issues. InTech, 219-36, 2011.
2. Fukui R, Mori T, Sato T. Home-use object transfer/storage robot system with compliant strategy and mechanism (commodities management and its extended application of daily life support for the elderly). J Robot Mechatron. 2011;(23)4:532-43.
3. Mori T, Hosoda N, Sato T. Object usual places extraction in smart space: robotic room. Robotics Research. 2011;(66):111-22.
4. Mori T, Urushibata R, Noguchi H, Shimosaka M, Sanada H, Sato T. Sensor arrangement for classification of life activities with pyroelectric sensors-arrangement to save sensors and to quasi-maximize classification precision. J Robot Mechatron. 2011;(23)4:494-504.
5. Noguchi H, Mori T, Sato T. Flexible discovery of components for sensor data processing by RDF in network middleware for home environment. J Robot Mechatron. 2011;(23)4:505-14.
6. Noguchi H, Mori T, Sato T. Object localization by cooperation between human position sensing and active RFID system in home environment. SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration. 2011;(4)3:191-8.
7. Odashima S, Mori T, Shimosaka M, Noguchi H, Sato T. Event understanding of human-object interaction: object movement detection via stable changes. Intelligent Video Event Analysis and Understanding. 2011;(332):195-210.
8. Yamamoto Y, Nakagami G, Mori T, Sakai K, Sanada H. Evaluation of preventive effect on buttocks immersion of independently controlled inner air cell pressure in air mattress. J Jpn WOCM. 2011;(15)3:239-49.
9. 森 武俊. 第7編 ロボットパーセプション. ロボットテクノロジー. オーム社編集, 2011, 8月
10. 久保 肇, 森 武俊, 佐藤 知正. マイクロ波ドップラーセンサによる移動・呼吸信号検出. 日本生体医工学会誌. 2011;(48)6:595-603
11. 小田嶋 成幸, 佐藤 知正, 森 武俊. 画像の安定変化を用いた複数視点統合による家庭内物体移動管理システム. 日本ロボット学会誌. 2011;(29)9:837-48
12. 仲上 豪二郎, 森 武俊, 大江 真琴, 真田 弘美. 看護学領域における工学の発展 (特集 見守りに役立つ見守り技術). ヒューマンインターフェース学会誌. 2011;(13)1:5-8
13. 森 武俊. 生活支援のためのセンサデータマイニングー「みまもり工学」への展開ー. 電子情報通信学会誌. 2011;(94)4:276-81

-
14. 森 武俊. 看護学における学際的交流の可能性
と意義－工学の視点から－ (ChapterⅢ看護研
究への期待 1.各界からの声：看護研究に期待
するもの). EB NURSING. 2011;(11)増刊
2:200-2

ユースメンタルヘルス講座

特任准教授

荒木 剛

特任助教

山崎修道

学術支援専門員

菊次 彩

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

沿革と組織の概要

ユースメンタルヘルス講座は、2011年5月に、大塚製薬の寄附により新設された寄附講座である。本学大学院医学系研究科精神医学分野を協力講座とし、特任准教授および特任助教を各1名配置している。

ユース（Youth）とは、主に10代～20代の思春期青年期の若者世代をさす言葉である。ユース期（思春期・青年期）は、生物の中で人間だけが持つ「自分が自分であるという意識＝自我機能」が育まれる人間の一生の中で非常に大切な時期であり、何らかの原因で自我の成長が上手くいかない場合には、精神疾患の発症につながると推測される。実際、ユース期の精神疾患の発症は多く見られている。そのため、精神的な健康を生涯にわたって保つためには、ユース期は非常に重要な時期になる。しかし、ユース期は、子どもと大人のはざまの時期に当たり、これまで精神医学の歴史の中で、特別に焦点を当てた研究や実践が行なわれてこなかった。この大切な時期において、からだ（生物学的変化）とこころ（心理的変化）と環境（社会的変化）の全ての要因を鑑みて、支援を行う必要がある。

ユースメンタルヘルス講座では、ユース期のメ

ンタルヘルスについて、これまでの生物学的精神医学と社会精神医学を融合させ、新たな社会精神医学を構築し、支援と人材育成を通じて成果を社会に還元していきたいと考えている。以下に述べる活動は協力講座である精神医学教室との協同によって成り立っている。

診療

1) こころのリスク外来

東大病院精神科において行われている精神疾患を発病して間もない人を主に対象として治療をおこなう「こころのリスク外来」にも参加している。本外来の開設時より関わりを持っており、引き続き支援を行っていく

2) 啓発事業

都立高校において、高校からの希望に応じて精神科医・コメディカルの派遣を行っている。学生全員に対してわかりやすく講演を行ったり、教員からの相談に応じたりするなど、多彩な活動を行っている。

3) 震災支援

東日本大震災の直後から、東大精神科は宮城県

東松島市において震災支援を行っていた。震災後 1 年を超えても継続した支援を続けている。震災後の精神医療の体制構築・一般市民への啓発活動など本講座との関連も深く、本講座教員が支援を継続している。

教育

協力講座である精神医学教室と共に、各種医学部講義・文学部講義への参画、駒場における全学自由研究ゼミナールへの講師としての参画、大学院生やフリークォーター学生の受け入れ、精神科研修生の教育、臨床研究者育成プログラムにおける mental health research course の指導、など様々な教育をおこなっている。

研究

1) IN-STEP (Integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention) 研究

統合失調症をはじめとする思春期に発症する精神疾患について、複数の神経画像検査や心理検査や血液検査などを行って、縦断的に個々人の経過をみていく研究である。欧米では行われているものの、日本では行われておらず、本研究は貴重な研究となっている。診断、予後予測など個々人の支援を行うに当たって何らか役立つ生物学的指標を探索している。

2) コホート研究

東京大学のみならず、学外連携組織である東京都精神医学総合研究所・東京都立松沢病院とともに思春期コホート研究の立ち上げに参画している。日本では複数のコホート研究が行われているものの、メンタルヘルスの要素を十分に取り入れたものはなかなかない。特にユース期における一定数の人々を複数年追跡して、どのような要因が精神疾患の発症に結び付くのかなどを明らかにしてい

きた。

3) 早期支援における RCT 研究

精神疾患においても早期支援の重要性が近年注目されるようになってきている。実際に早期支援の効果があるかどうかをみるためには RCT 研究が不可欠であり、現在、その研究を複数の協同研究として行っている。

臨床分子疫学講座

特任准教授

後藤田貴也

特任助授

山本隆史.

ホームページ http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/rinsyo_bunshi.html

沿革と組織の概要

臨床分子疫学講座は、東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科に関連する寄付講座（田辺三菱製薬）として2004年6月に東京大学大学院医学系研究科内に開講致しました。現在では、協力講座として病院薬剤部にもお世話になり、また、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構成部門の一つでもあります。当講座の研究室は中央診療棟2の8階の22世紀医療センター内および入院棟Bの10階にあります。講座の責任者は後藤田がつとめ、22世紀医療センター内の各部門や関連する腎臓内分泌内科・薬剤部の各研究室と密接な関係を保ちつつ、研究を中心とした活動を行なっております。

本講座は、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ます。とくに最近では、メタボリックシンドロームの成因的基盤とされる内臓脂肪蓄積や高血圧に関わる新規の遺伝素因の探索等に力を入れています。また、レニンアンジオテンシン系の抑制薬やスタチンなどの、メタボリック

シンドローム治療薬の作用機序に関する研究も行なっております。

診療

講座構成員は、病院の外来診療や病棟診療に当たっています。また、病院腎臓内分泌内科に関連する寄付講座として、クリニカルカンファランス等に積極的にに関わり、また、患者様と倫理委員会の同意・許可のもと、臨床検体を活用したトランスレーショナルリサーチを行っています。また、外部の診療機関とも提携して、メタボリックシンドロームに関する臨床データを集めて疫学解析なども行い、それらの成果の臨床現場への還元を目指しています。

教育

当講座は、大学院医学系研究科に所属し、常時、数名の医学系研究科大学院生の研究の指導を行っています。また、大学院生の学位の審査についても積極的に関わっております。また、学部の系統講義や統合講義における講義も、各スタッフが講師として活躍しております。

研究

本講座における基本的な研究目標をまとめると以下ようになります。

- ヒトとモデル動物の解析を通じて、メタボリックシンドロームの疾患感受性遺伝子および新規の関連因子を単離・同定する。
- 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う。
- 心血管疾患の新たなリスク診断法を開発する。
- 心血管疾患の新規の予防・治療薬の開発に貢献する。
- 心血管疾患の既存の治療薬の新たな作用機序を探る。

この中で、メタボリックシンドロームに関しては、まず、日本人の疫学データを因子分析により解析した結果から、メタボリックシンドロームに含まれる危険因子の重複には日本人においてもインスリン抵抗性の亢進がもっとも重要である可能性を示しました。

また、メタボリックシンドロームの動物モデルの遺伝解析を通じて、われわれは最近、内臓脂肪蓄積の原因となる新規遺伝子を単離・同定しましたので、以下に詳述致します。

高血圧自然発症ラット (SHR) は、メタボリックシンドロームに関連する高血圧やインスリン抵抗性を遺伝子の面から考える上で有用なモデル動物であります。われわれはこれまでに、SHR には CD36 を欠損する SHR (NCrj) と欠損しない SHR (Izm) が存在し、この 2 系統間には、内臓脂肪重量やインスリン分泌能、腎重量などに関する顕著な差違が存在し、これは CD36 遺伝子変異以外の遺伝的要因によることを報告してきました。そして、この SHR 2 系統間の交配に由来する F2 群を用いた QTL (quantitative trait locus) 解析を行った結果、ラット 1 番染色体長腕の D1Wox28 近傍に脂肪組織重量や血圧と有意な連鎖を示す QTL の存在を確認しました。

ついで、QTL 領域内遺伝子のマイクロアレイ解析を含む網羅的スクリーニングの結果、候補領域内中央に位置する SLC22A18 遺伝子に関して、

NCrj には存在するが、Izm には認められない遺伝子変異 (イントロンのドナースプライス部位の点突然変異) を同定しました。SLC22A18 遺伝子は、もっとも高発現している肝臓や腎臓以外にも、脂肪細胞や膵ラ氏島を含め ubiquitous に発現していますが、その遺伝子産物の生理的機能はほとんど分かっておりません。ただ、その構造上の特徴から物質の膜輸送に関わる蛋白質であると考えられますが、NCrj では変異によって生ずる exon skipping により蛋白の部分欠失が生じ、膜貫通型蛋白の構造に重大な変化が引き起こされるものと予想されます。実際に、SLC22A18 の外因性基質と想定される化合物と単離脂肪細胞とを用いた機能解析実験の結果、変異をもつ SHR の脂肪細胞では SLC22A18 の機能に異常が生じていることを確認しています。

以上の結果から、われわれは、SLC22A18 遺伝子の機能的変化が内臓脂肪蓄積や腎機能障害、あるいは血圧やインスリン分泌能の変化の原因となるとの仮説を立て、それを検証する目的で、培養細胞での過剰発現系と shRNA を用いた発現抑制系の確立、アデノウイルスベクターを用いた *in vivo* での過剰発現実験を行い、また発生工学的手法を用いて当該遺伝子を過剰発現 (Tg) あるいは欠損 (KO) するマウスの作製を試みております。今後は、それらの表現型の解析を通じて、内臓脂肪蓄積のメカニズムや遺伝的成因の解明へと繋げていきたいと思っております。また、興味深いことに、SLC22A18 の機能は合成化合物などの外因性基質によって調節できる可能性が考えられ、上記の仮説が証明されれば、SLC22A18 を治療標的としたメタボリックシンドロームに対する新規治療薬の開発応用も期待されます。

さらに、SHR の高血圧原因候補遺伝子として同定した KAT-1 (kynurenine aminotransferase-1) の欠損マウスを作製し、欠損ホモマウスが 8 週齢以降有意な血圧の上昇を示し、また、空腹時血糖

値の上昇とインスリン抵抗性の亢進、および高塩食下における24時間尿中カテコラミン分泌の亢進を呈し、さらに、活動度の増加に伴い高脂肪食による肥満誘発に抵抗性を示すことを確認しました。以上のことから、SLC22A18と同様、KAT-1を治療標的としたメタボリックシンドロームの新規治療薬の開発も期待されます。

出版物等

1. Amemiya-Kudo M, Oka J, Takeuchi Y, Okazaki H, Yamamoto T, Yahagi N, Matsuzaka K, Okazaki S, Osuga J, Yamada N, Murase T, Shimano H. Suppression of the pancreatic duodenal homeodomain transcription factor-1 (Pdx-1) promoter by sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c). *J Biol Chem.* 2011;286:27902-14.

免疫細胞治療学（メディネット）

特任准教授

垣見和宏

特任助教

松下博和

ホームページ <http://immunoth.umin.jp/>

沿革と組織の概要

「免疫細胞治療学（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特任准教授として着任し、がん治療における免疫細胞治療の役割を明確にすることを目的として、がんに対する免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施している。

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

2006年9月から中央診療棟2の9階に設置された新しい施設を使用することが可能となり、2007年2月から「がんに対する免疫細胞治療」の外来診療を開始した。施設の設計段階から、「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ルに基づき、UMIN臨床研究登録システムに登録し、東京大学医学部附属病院の各診療科と共同で臨床研究を実施している。2009年度から肝胆膵外科（國土典宏教授）2010年度から心臓外科（小野稔教授）の2つの講座を親講座として活動している。

診療・研究

癌に対する免疫細胞治療として、とくに

①腫瘍特異的な免疫応答の誘導法の開発

② $\gamma\delta$ （ガンマデルタ）T細胞を用いたがんに対する免疫細胞治療

③ペプチドワクチン・樹状細胞治療に関する研究と免疫応答を詳細に解析するための

④ 免疫モニタリングに関する研究を実施した。

さらに、上記に使用するための細胞培養施設(GMP 準拠)を講座内へ設置運営している。

・免疫細胞治療学(メディネット)講座で実施中の臨床研究

がんペプチドワクチン治療に関して

1. UMIN 登録番号: UMIN000001260

東京大学倫理委員会: 1935-(2)

NY-ESO-1f ペプチドがんワクチン療法

対象 進行食道癌・胃癌・肺癌・悪性黒色腫(メラノーマ)・膀胱癌

共同研究: 岡山大学、大阪大学

2. UMIN 登録番号: UMIN000001857

東京大学倫理委員会: 2475

NY-ESO-1 複合ペプチドがんワクチン療法

対象 進行食道癌・胃癌・肺癌・悪性黒色腫

共同研究: 岡山大学、大阪大学

樹状細胞治療に関して

3. UMIN 登録番号: UMIN000002136

東京大学倫理委員会: 2492

腎細胞癌に対する樹状細胞ワクチン治療

対象 腎細胞癌

共同研究: 泌尿器科

4. UMIN 登録番号: UMIN000002837

東京大学倫理委員会: 2759

食道癌 Stage II A (T2N0,T3N0) に対する術後樹状細胞ワクチン治療の安全性と有効性の評価

対象 食道癌

共同研究: 胃食道外科

5. UMIN000006646

臨床試験審査委員会 P2011025-11Z

腎細胞がんに対するインターフェロン α 併用樹

状細胞ワクチン治療の安全性と有効性の評価

6. UMIN000006730

臨床試験審査委員会 P2011028-11Z

進行・再発がん患者を対象とした HSP105 由来ペプチドパルス樹状細胞ワクチン治療

進行癌に対する $\gamma\delta$ T細胞治療に関して

7. UMIN 登録番号: C000000336

東京大学倫理委員会: 1290-(4)

非小細胞肺癌に対する $\gamma\delta$ T細胞療法の臨床研究
対象 非小細胞肺癌

共同研究: 呼吸器外科

8. UMIN 登録番号: UMIN000000854

東京大学倫理委員会: 1781-(1)

結腸・直腸癌肺転移切除例に対する免疫細胞療法の臨床研究

対象 結腸・直腸癌肺転移

共同研究: 呼吸器外科

9. UMIN 登録番号: UMIN000001419

東京大学倫理委員会: 2120-(1)

食道癌に対する活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞治療の臨床研究

対象 食道癌

共同研究: 胃食道外科

10. UMIN 登録番号: UMIN000001418

東京大学倫理委員会: 2176-(1)

肝細胞癌肝外転移に対する活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞療法の臨床研究

対象 肝細胞癌肝外転移

共同研究: 肝胆膵外科

11. UMIN 登録番号: UMIN000004130

臨床試験審査委員会: P201019-11Z

腹水貯留胃癌に対する $\gamma\delta$ T細胞治療

共同研究: 胃食道外科

術後再発予防を目指した $\gamma\delta$ T細胞治療に関して

12. UMIN 登録番号: UMIN000000931

東京大学倫理委員会：1810-(1)

GEM と活性化自己 $\gamma\delta$ T 細胞による膵癌術後
補助療法の臨床研究

対象 膵癌

共同研究：肝胆膵外科

13.UMIN 登録番号：UMIN000001417

東京大学倫理委員会：2177-(1)

活性化自己 $\gamma\delta$ T 細胞による肝内胆管癌術後補
助療法の臨床研究

対象 肝内胆管癌

共同研究：肝胆膵外科

14.UMIN 登録番号：UMIN000002839

東京大学倫理委員会：2760

食道癌 Stage II A (T2N0,T3N0) に対する術後
 $\gamma\delta$ T 細胞治療の有効性および安全性の評価

対象 食道癌

共同研究：胃食道外科

出版物等

英文論文

1. $\gamma\delta$ T-cell immunotherapy for lung cancer. Yoshida Y, Nakajima J, Wada H, Kakimi K. Surg Today. 2011 May;41(5):606-11.
2. Exploring immune therapy for renal cancer. Matsushita H, Kakimi K, Tomita Y, Tatsugami K, Naito S, Suekane S, Noguchi M, Moriya F, Matsuoka K, Itoh K, Kobayashi H, Eto M, Takahashi W, Kawano Y, Wada Y. Int J Urol. 2011 Jun;18(6):412-21.
3. Chemokine receptor CXCR3 facilitates CD8(+) T cell differentiation into short-lived effector cells leading to memory degeneration. Kurachi M, Kurachi J, Suenaga F, Tsukui T, Abe J, Ueha S, Tomura M, Sugihara K, Takamura S, Kakimi K, Matsushima K. J Exp Med. 2011 Aug 1;208(8):1605-20.
4. UV irradiation of immunized mice induces type 1 regulatory T cells that suppress tumor antigen specific cytotoxic T lymphocyte responses. Toda M, Wang L, Ogura S, Torii M, Kurachi M, Kakimi K, Nishikawa H, Matsushima K, Shiku H, Kuribayashi K, Kato T. Int J Cancer. 2011 Sep 1;129(5):1126-36.
5. Expansion of human peripheral blood $\gamma\delta$ T cells using zoledronate. Kondo M, Izumi T, Fujieda N, Kondo A, Morishita T, Matsushita H, Kakimi K. J Vis Exp. 2011 Sep 9;(55). pii: 3182. doi: 10.3791/3182.
6. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, Lee H, Arthur CD, White JM, Kalinke U, Murphy KM, Schreiber RD. J Exp Med. 2011 Sep 26; 208(10):1989-2003.
7. A phase I study of vaccination with NY-ESO-1f peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. Kakimi K, Isobe M, Uenaka A, Wada H, Sato E, Doki Y, Nakajima J, Seto Y, Yamatsuji T, Naomoto Y, Shiraishi K, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Oka M, Pan L, Hoffman EW, Old LJ, Nakayama E. Int J Cancer. 2011 Dec 15; 129(12):2836-46.
8. B cells regulate antibody responses through the medullary remodeling of inflamed lymph nodes. Abe J, Ueha S, Yoneyama H, Shono Y, Kurachi M, Goto A, Fukayama M, Tomura M, Kakimi K, Matsushima K. Int Immunol. 2012 Jan;24(1):17-27.
9. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, Rickert CG, Uppaluri R, Magrini VJ, Arthur CD, White JM, Chen YS, Shea LK, Hundal J, Wendl MC, Demeter R, Wylie T, Allison JP, Smyth MJ, Old LJ, Mardis ER, Schreiber RD. Nature. 2012 Feb 8;482(7385): 400-4.

講座が主催した講演会・研究集会

1. 第27回東大病院22世紀医療センター
産学連携メディカルフロンティアセミナー
「重粒子線-免疫併用療法の可能性の検討
ーマウスモデルを用いた基礎研究ー」
放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター
先端粒子線生物研究プログラム
転移機構解析研究チーム
チームリーダー 下川卓志先生
日時:2011年12月19日(月曜日)18:00~19:00
2. 第34回東大病院22世紀医療センター
産学連携メディカルフロンティアセミナー
「タンパク質カチオン化技術を用いた高純度・可
溶性がん抗原 タンパク質の調製技術の開発」
岡山大学大学院 自然科学研究科(工学部)
機能分子化学専攻 医用生命工学講座
准教授 二見淳一郎先生
日時:2012年2月3日(金曜日)15:00~16:00

腎疾患総合医療学講座

特任准教授

榎本 裕（泌尿器科）

特任助教

浜崎敬文（腎臓内科）

学術研究員

高良洋平（腎臓内科）

ホームページ <http://www.trc.umin.jp>

本講座は、「個々の患者に最適な腎不全医療の提供」を目的として、2004年にテルモ株式会社の出資により、腎臓内分泌内科を親講座として設立された（9年計画：3年3回）。具体的には腹膜透析（PD）の適切な普及を目標としている。

設立以来、東大病院内の診療基盤を確立したのち、全国大学・基幹病院の腎臓病医療者を対象として全人的総合的腎不全医療（Total Renal Care、以下 TRC と略す）の普及・啓蒙活動を目標に、取り組んできた。理論と実践が結びつくように示すことを重視し、理論構築面においては、医学部にとどまらない他分野との連携、実践面においては理論を取り入れた診療を行っている。このような取り組みを行なうことで、日本全体で、よい状態の腎不全患者が増え、PD 患者比率も増加する、と考えている。

第Ⅰ期の3年間（2004-2006年）は、東大内部の TRC 診療とそれと連動した理論強化。実践・理論ともプログラムを進歩させた結果、「個を見る腎不全医療」モデルとその実践を提示することができるようになった。第Ⅰ期後半から第Ⅱ期（2007年-2009年）期の間に、全国30の都道府県からの大学・基幹病院腎臓内科医療者の研修を受け入れ、第Ⅲ期も継続している。これまでの研

修受け入れは、2011年3月までに延べ132の医療機関から257名の腎臓病医療者（腎臓内科医師156名、腎臓病看護師101名）にのぼる。第Ⅲ期も、研修の受け入れを継続するが、フォローアップも重要な仕事となる。これらを行う中で、東大の診療自体も技術向上させ「個々の患者に最適な医療を」という東大病院の理念にも近づけることを目標としている。

東大は、総合大学であり他分野と連携しやすい。慢性疾患を扱うことの多い腎臓内科診療、とりわけ PD のフィールドにおいて、身体的な部分の多くは診療指針があるが、臨床現場では患者の個性をみる能力が問題となることが多い。これらは十分に科学的に取り組まれておらず、個々の医師の資質に依存する現状である。この対策として、当院腎臓内科の多くの医師の協力の元、医学部と文系分野の学際的な交流、すなわち医文連携を積極的に進め、理論構築を行ってきた。現在は、グローバル COE 死生学講座の文学部の哲学科、社会学科、早稲田大学人間科学科、および同志社大学と共同研究を開始した。また、工学分野との連携も開始し、非侵襲的腹膜組織評価法を高良が開発、現在臨床研究に進めている段階である。

院内診療においては、東大病院の協力の元、院

内臓内科シニア医師や内科看護師のローテーションを多数受け入れてきた。彼らが、腎不全・PD診療の本質についての教育を受けると同時に院外の医療者への教育の担い手として成長し、システムが強固になったと考えている。この分野において当講座は、当センターおよび東大病院の役割を果たしているものと自負している。

現時点では、日本全体でのPD患者数の増加には至っていないが、東大で研修を受けた施設のPD患者数は増加し、II期終了時の目標の150名に達し、設立当初の目標をII期終了時点（2009年3月）においてクリアしている。

活動内容

当講座の設立趣旨に鑑み、他医療機関からの腎臓内科医師および看護師の教育を重視している（担当：石橋由孝、高良洋平）。

なお、2011年度末をもって、石川晃特任准教授、石橋由孝特任助教の両スタッフが転出し、現在の榎本裕特任准教授、浜崎敬文特任助教が引き継いだ。

第一期：

2006年度：14施設（医師18名、看護師6名）

第二期：

2007年度：30施設（医師43名、看護師9名）

2008年度：38施設（医師：41名、看護師：24名）

2009年度：25施設（医師：27名、看護師：21名）

第三期：

2010年度受け入れ医療機関：

駒込共立クリニック、東京共済病院、愛知医大、取手協同病院、東京女子医大、新宿ヒロクリニック、市立大洲病院、九州厚生年金病院、市立豊中病院、久留米大学、琉球大学、新日鉄八幡病院、防衛医大、山形矢吹病院、川崎市立幸医療センター、豊見城中央病院、耳原総合病院、横浜市立大学病院、東京通信病院、加登病院、西神戸医療セ

ンター、杏林大学病院、西徳洲会病院

今後の活動の展望

これまで多くの医療従事者の研修を受け入れてきたことにより、TRCの活動は全国の腎臓病医療者に広く認識されてきたと考えている。

今回、講座の担当者が変更になったことにより、同様の研修受け入れが困難になったため、院内のPD診療の継続のほか、腎移植・血液透析も含めた腎代替療法の適正化のための活動を中心としていく予定である。

英語論文

1. Kumagai T, Ishibashi Y, Kawarazaki H, Kawarazaki W, Shimizu H, Kaname S, Fujita T. Effects of nocturnal oxygen therapy on sleep apnea syndrome in peritoneal dialysis patients. Clin Nephrol 70: 332-9, 2008
2. Mori E, Ishibashi Y, Kume H, Ishikawa A, Fujita T. Two Cases of Catheter Obstruction Caused by Subcutaneous Catheter Kinking Perit Dial Int 28: 677-678, 2008
3. Mimura I, Ishibashi Y, Tateishi R, Kaname S, Fujita T. Pegylated interferon alpha-2a monotherapy in a peritoneal dialysis patient with chronic hepatitis C. Nephrol Dial Transplant Plus 1: 233-235, 2008
4. Hirahara I, Ishibashi Y, Kaname S, Kusano E, Fujita T: Methylglyoxal induces peritoneal thickening by mesenchymal-like mesothelial cells in rats. Nephrol Dial Transplant 24, 437-47, 2009
5. Motonishi S, Ishibashi Y, Kawarazaki H, Katagiri D, Hirata Y, Kume H, and Fujita T: Peritoneal catheter obstruction by sigmoid colon wall. Kidney International 79, 1032, 2011
6. Hirohama D, Ishibashi Y, Kawarazaki H, Kume H, Fujita: Successful treatment of

Mycobacterium gordonae exit-site and tunnel infection by partial catheter reimplantation of the Tenckhoff catheter. Perit Dial Int 31,368-70, 2011

7. Katagiri D, Ishibashi Y, Kawarazaki C, Kume H, Fujita T: Peritoneal Findings from Two Patients with Takayasu's Arteritis on Peritoneal Dialysis. Perit Dial Int 31, 502-3, 2011
8. Muraoka K, Ishibashi Y, Yamaguchi J, Kawarazaki H, Kume H, and Fujita T: Early Partial Reimplantation of Tenckhoff Catheters to Treat Intractable Exit-Site/Tunnel Infection. Perit Dial Int 31, 350-3, 2011
9. Ayuzawa N, Ishibashi Y, Takazawa Y, Kume H, and Fujita T: Peritoneal Morphology after Long-term Peritoneal Dialysis with Biocompatible fluid: Recent Clinical Practice in Japan. Perit Dial Int 32,159-67, 2011
10. Kume H, Miyazaki H, Ishikawa A, Ishibashi Y, Fujita T, Homma Y: Peritoneal fixation prevents dislocation of Tenckhoff catheter. Perit Dial Int 31, 694-7, 2011
11. Ishikawa A, Kawarazaki H, Ando K, Fujita M, Fujita T, Homma Y: Renal preservation effect of ubiquinol, the reduced form of coenzyme Q10. Clin Exp Nephrol 15, 30-33, 2011
12. Takara Y, Ishibashi Y, Fujishiro M, Fujita T. Endoscopic treatment of obstructed peritoneal catheter. Kidney Int. 2011 80, 679, 2011.
13. Ikeda Y, Nangaku M, Ishibashi Y, Hirohama D, Uozaki H, Tojo A, Ishikawa A, Fujita T. A case of de novo focal segmental glomerulosclerosis occurred one and half years after kidney transplantation supposed to be caused by calcineurin. Clin Transplant. 26 Suppl 24,76-80, 2012

和文出版物など

1. 石橋由孝 EBM 透析療法；透析液の選択 2009 (東京医学館)
2. 石橋由孝 血液浄化各論 腹膜透析；腹膜透析液 腎と透析 65 巻,臨時増刊号 2008 (東京医学館)
3. 平原一郎、武藤重明、海野鉄男、井上真、安東康宏、湯村和子、石橋由孝、清水英樹、要伸也、藤田敏郎、草野英二 新しい動物モデルを用いた被のう性腹膜硬化症の解析 腎と透析 66 巻 2009
4. 石橋由孝 CKD のすべて「腹膜透析」 腎と透析 2009 年臨時増刊号 (東京医学館)
5. 石橋由孝 CAPD と残腎機能 今日の移植 2009 年 7 月号 (日本医学館)
6. 石橋由孝 慢性腎不全の治療 Medical Practice 2009 年 10 月号 (文光堂)
7. 中村元信、石橋由孝 臨床検査法概要 腹膜透析 P1535 金原出版 (東京)
8. 石川 晃 前立腺疾患 腎・尿路の腫瘍 内科学書 Vol.3 循環器疾患 腎・尿路疾患 2009 年 11 月 10 日発行 中山書店 (東京) 小川 聡 総編集 503-507 頁 2009 年
9. 石川 晃、本間之夫 CKD 患者における診断・評価の要点 泌尿器科疾患. 腎と透析 Vol.67 増刊号 CKD のすべて 2009 年 12 月 20 日発行 東京医学社 (東京)『腎と透析』編集委員会 編集 263-265 頁 2009 年
10. 石橋由孝 腹膜透析における適正透析と QOL 段階的 PD 導入の意義 腎と透析別冊 69, 98-100, 2010 (東京医学社)。
11. 石橋由孝、塚本真紀、高良洋平、藤田敏郎 新しい腎不全治療技術 日本透析医会医会誌 25 no3, 507-512, 2010
12. 片桐 大輔、塚本 真貴、藤本 志乃、是澤麻衣、鵜沼 智、衣笠 哲史、清水 英樹、河原崎 宏雄、高良 洋平、大瀬 貴元、石橋 由孝、藤田 敏郎 HD 受け入れ困難な症例に Acceptance and Commitment Therapy を用いてアプローチした PD から HD への移行症例 腹膜透析 腎と透析 71

別冊, 223-224, 2011 (東京医学社)

13. 衣笠哲史、石橋由孝 【腎代替療法の問題点を再考する】 長期生存をえるための方策、合併症対策 CAPD 腎と透析 71 no3, 385-391, 2011
14. 西松寛明、石川 晃、榎本 裕、野宮 明、細田千尋、鈴木基文、藤村哲也、福原 浩、久米春樹、本間之夫 東大病院泌尿器科における腹腔鏡補助下小石灰ドナー腎摘除術の検討 泌尿器外科 23, 671-676, 2010
15. 石橋由孝 透析室のスタッフから患者さんへの提言 導入期を含む慢性腎不全の受け入れ方 腎不全を生きる 45, 16-18, 2012

和文著書

腎移植 石川 晃 腎 泌尿器疾患ビジュアルブック学研メディカル秀潤社 164-167, 2010

統合的分子代謝疾患科学

特任准教授

原 一雄

特任助教

岩部 真人

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因・病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目指しています。これまでにアディポネクチン受容体などの生活習慣病の「鍵分子」を複数同定し、発生工学・RNA 工学を利用した機能解析によってどのように生活習慣病が発症・発展するかを解明してきました。また、アディポネクチン受容体のリガンドであるアディポネクチンは高分子量型が高活性であり、その測定がインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの診断に有用であることを見出しました。更に、アディポネクチンの受容体を

介して、植物由来ペプチドであるオスモチンが抗生活習慣病作用に重要な AMPK を活性化することを発見しました。臨床応用に向けて、立体構造解析から、アディポネクチン受容体の特異的リガンドによる生活習慣病根本的治療薬の開発に取り組んでいます。

出版物等

- (1) Grarup N, Overvad M, Sparso T, Witte DR, Pisinger C, Jorgensen T, Yamauchi T, Hara K, Maeda S, Kadowaki T, Hansen T, Pedersen O.: The diabetogenic VPS13C/C2CD4A/C2CD4B rs7172432 variant impairs glucose-stimulated insulin response in 5,722 non-diabetic Danish individuals. *Diabetologia* 54, 789-794 (2011)
- (2) Kobayashi N, Ueki K, Okazaki Y, Iwane A, Kubota N, Ohsugi M, Awazawa M, Kobayashi M, Sasako T, Kaneko K, Suzuki M, Nishikawa Y, Hara K, Yoshimura K, Koshima I, Goyama S, Murakami K, Sasaki J, Nagai R, Kurokawa M, Sasaki T, Kadowaki T.: Blockade of class IB phosphoinositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 108, 5753-5758 (2011)
- (3) Handa N, Takagi T, Saijo S, Kishishita S, Takaya D, Toyama M, Terada T, Shirouzu M, Suzuki A, Lee S, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Kadowaki T, Minokoshi Y, Yokoyama S.: Structural basis for compound C inhibition of the human AMP-activated protein kinase alpha 2 subunit kinase domain. *Acta Crystallogr. D Crystallogr.* 67, 480-487 (2011)
- (4) Kukimoto-Niino M, Yoshikawa S, Takagi T, Ohsawa N, Tomabeichi Y, Terada T, Shirouzu M, Suzuki A, Lee S, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Kadowaki T, Minokoshi Y, Yokoyama S.: Crystal Structure of the Ca²⁺/Calmodulin-dependent Protein Kinase Kinase in Complex with the Inhibitor STO-609. *J. Biol. Chem.* 286, 22570-22579 (2011)
- (5) Waki H, Nakamura M, Yamauchi T, Wakabayashi K, Yu J, Hirose-Yotsuya L, Take K, Sun W, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Fujita T, Aoyama T, Tsutsumi S, Ueki K, Kodama T, Sakai J, Aburatani H, Kadowaki T.: Global Mapping of Cell Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. *Plos Genet.* 7 e1002311 (2011)
- (6) Cho YS, Chen CH, Hu C, Long J, Ong RT, Sim X, Takeuchi F, Wu Y, Go MJ, Yamauchi T, Chang YC, Kwak SH, Ma RC, Yamamoto K, Adair LS, Aung T, Cai Q, Chang LC, Chen YT, Gao Y, Hu FB, Kim HL, Kim S, Kim YJ, Lee JJ, Lee NR, Li Y, Liu JJ, Lu W, Nakamura J, Nakashima E, Ng DP, Tay WT, Tsai FJ, Wong TY, Yokota M, Zheng W, Zhang R, Wang C, So WY, Ohnaka K, Ikegami H, Hara K, Cho YM, Cho NH, Chang TJ, Bao Y, Hedman ÅK, Morris AP, McCarthy MI; DIAGRAM Consortium; MuTHER Consortium, Takayanagi R, Park KS, Jia W, Chuang LM, Chan JC, Maeda S, Kadowaki T, Lee JY, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Shu XO, Mohlke KL, Kato N, Han BG, Seielstad M.: Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nature Genet.* 44, 67-72 (2011)
- (7) Kodama K, Horikoshi M, Toda K, Yamada S, Hara K, Irie J, Sirota M, Morgan AA, Chen R, Ohtsu H, Maeda S, Kadowaki T, Butte AJ.: Expression-based genome-wide association study links the receptor CD44 in adipose tissue with type 2 diabetes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 7049-7054 (2012)
- (8) Imamura M, Maeda S, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Morizono T, Takahashi A,

Horikoshi M, Nakamura M, Fujita H, Tsunoda T, Kubo M, Watada H, Maegawa H, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Shojima N, Ohshige T, Omori S, Iwata M, Hirose H, Kaku K, Ito C, Tanaka Y, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Kasuga M, Kamatani N, Nakamura Y, Kadowaki T, Diabet Genetics Replication, M:A single-nucleotide polymorphism in ANK1 is associated with susceptibility to type 2 diabetes in Japanese populations. *Hum. Mol. Genet.* 21, 3042-3049 (2012)

先端臨床医学開発

特任准教授

平田恭信

鈴木淳一

特任助教

若山幸示

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

沿革と組織の概要

先端臨床医学開発講座は、2004年10月に、心血管疾患の新しい治療法の開発とそれを臨床応用に発展させることを目的にアンジェスMG株式会社の寄附講座として医学部附属病院22世紀医療センター内に開設されました。

高度先進医療を安全かつ確実に医療現場に還元するためには、従来の診療科や研究範囲を超えた大きな枠組みのなかで研究成果を共有することが必要になっています。本講座では、近未来の先進医療に応用しうる、ユニークな病態解析、複合疾患モデル開発、新規治療法を有機的に結びつけ、これらの研究成果を臨床応用すべくトランスレーショナル・リサーチのさらなる充実に力をいれて研究を進めております。

研究

本講座では、以下のような基礎および臨床研究を進めています。

基礎研究

- ・皮下脂肪細胞由来幹細胞を用いた新規動脈硬化治療法の開発
- ・心臓移植後拒絶の病態解明と治療法の開発
- ・心不全の病態解明と治療法の開発
- ・心筋炎の病態解明と治療法の開発

- ・心筋梗塞の病態解明と治療法の開発
- ・動脈硬化の病態解明と治療法の開発
- ・動脈形成術後の病態解明と治療法の開発
- ・血管新生機序の病態解明と治療法の開発
- ・慢性腎臓病の病態解明と治療法の開発

臨床研究

- ・大動脈瘤・解離の発症機序とその治療法の開発
- ・動脈硬化に対する核酸医薬の効果
- ・歯周病の心血管疾患に対する影響
- ・冠動脈CTによる川崎病や先天性心疾患の解析
- ・睡眠時無呼吸症候群の心血管疾患への影響
- ・腎機能障害の心血管疾患に対する影響
- ・人工透析の心血管疾患に対する影響

今後の研究の展望

医学研究の基礎成果と臨床応用を結びつけるために、上記の研究活動を継続して参ります。

出版物等

英文原著論文

1. Ogawa M, Suzuki J, Yamaguchi Y, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. The effects of pharmacological plasminogen activator inhibitor-1 inhibition in acute and chronic

- rejection in murine cardiac allografts. **Transplantation**. 91: 21-6, 2011.
2. Aoyama N, Suzuki J, Wang D, Ogawa M, Kobayashi N, Hanatani T, Takeuchi Y, Izumi Y, Isobe M. *Porphyromonas gingivalis* promotes murine abdominal aortic aneurysms via matrix metalloproteinase-2 induction. **J Periodontal Res**. 46:176-183, 2011.
 3. Ngoc PB, Suzuki J, Ogawa M, Hishikari K, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. The anti-inflammatory mechanism of prostaglandin E₂ receptor 4 activation in rat experimental autoimmune myocarditis. **J Cardiovasc Pharm**. 57: 365-72, 2011.
 4. Maejima Y, Adachi S, Suzuki J, Hirao K, Ito H, Isobe M. Synergistic effect of combined HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin-II receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure -The HF-COSTAR Trial-. **Circ J**. 75: 589-595, 2011.
 5. Maejima Y, Okada H, Haraguchi G, Onai Y, Kosuge H, Suzuki J, Isobe M. Telmisartan, a unique ARB, improves left ventricular remodeling of infarcted heart by activating PPAR gamma. **Lab Invest**. 91: 932-44, 2011.
 6. Watanabe R, Nakajima T, Ogawa M, Suzuki J, Muto S, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Effects of pharmacological suppression of plasminogen activator inhibitor-1 in myocardial remodeling after ischemia reperfusion injury. **Int Heart J**. 52: 388-392, 2011
 7. Matsumoto K, Ogawa M, Suzuki J, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Regulatory T lymphocytes attenuate myocardial infarction-induced ventricular remodeling in mice. **Int Heart J**. 52: 382-387, 2011.
 8. Watanabe R, Ogawa M, Suzuki J, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. A comparison between imidapril and ramipril on attenuation of ventricular remodeling after myocardial infarction. **J Cardiovasc Pharm**. 2011 Nov 29. [Epub ahead of print]
 9. Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Yoshida T, Ashigaki N, Izumi Y, Isobe M. Clarithromycin suppresses the periodontal bacteria-accelerated abdominal aortic aneurysms in mice. **J Periodontal Res**. 2011 Dec 19. [Epub ahead of print]
 10. Sakamoto A, Nagai R, Saito K, Imai Y, Takahashi M, Hosoya Y, Takeda N, Hirano K, Koike K, Enomoto Y, Kume H, Homma Y, Maeda D, Yamada H, Fukayama M, Hirata Y, Ishizaka N. Idiopathic retroperitoneal fibrosis, inflammatory aortic aneurysm, and inflammatory pericarditis-Retrospective analysis of 11 case histories. **J Cardiol**. 2011 Dec 8. [Epub ahead of print]
 11. Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Tanaka K, Sahara M, Hirata Y, Nagai R, Sata M. The ATP-Binding Cassette Transporter ATP-Binding Cassette Transporter Subfamily G Member 2 Protects Against Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy and Heart Failure by Promoting Angiogenesis and Antioxidant Response. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 2011 Nov 23. [Epub ahead of print]
 12. Ikutomi M, Matsumura T, Iwata H, Nishimura G, Ishizaka N, Hirata Y, Ono M, Nagai R. Giant tumorous lesions surrounding the right coronary artery associated with immunoglobulin-g4-related systemic disease. **Cardiology**. 120: 22-6, 2011.
 13. Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Sato S. Improvement of endothelial function in parallel with the amelioration of dry cough and dyspnea due to interstitial pneumonia by intravenous cyclophosphamide pulse therapy

- in patients with systemic sclerosis: a preliminary report of two cases. **Mod Rheumatol**. 2011 Oct 21. [Epub ahead of print]
14. Maisel AS, Nakao K, Ponikowski P, Peacock WF, Yoshimura M, Suzuki T, Tsutamoto T, Filippatos GS, Saito Y, Seino Y, Minamino N, Hirata Y, Mukoyama M, Nishikimi T, Nagai R. Japanese-Western consensus meeting on biomarkers. **Int Heart J**. 52: 253-65, 2011.
15. Fukuda T, Kurano M, Iida H, Takano H, Tanaka T, Yamamoto Y, Ikeda K, Nagasaki M, Monzen K, Uno K, Kato M, Shiga T, Maemura K, Masuda N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R, Nakajima T. Cardiac rehabilitation decreases plasma pentraxin 3 in patients with cardiovascular diseases. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**. 2011 Sep 13. [Epub ahead of print]
16. Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Evaluating Japanese patients with the marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. **Am J Cardiol**. 108: 1801-7, 2011.
17. Higashikuni Y, Takaoka M, Iwata H, Tanaka K, Hirata Y, Nagai R, Sata M. Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. **Hypertens Res**. 35: 62-9, 2011
18. Hasumi E, Iwata H, Saito K, Fujiu K, Ando J, Imai Y, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Diagnostic efficacy of coronary CT angiography as a follow-up modality for procedure-related coronary dissection. **Int Heart J**. 52: 240-2, 2011.
19. Hatano M, Yao A, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Acute effect of sildenafil is maintained in pulmonary arterial hypertension patients chronically treated with bosentan. **Int Heart J**. 52: 233-9, 2011.
20. Kiyosue A, Nagata D, Myojo M, Sato T, Takahashi M, Satonaka H, Nagai R, Hirata Y. Aldosterone-induced osteopontin gene transcription in vascular smooth muscle cells involves glucocorticoid response element. **Hypertens Res**. 34: 1283-7, 2011.
21. Kamo T, Matsumura T, Hirata Y, Nagai R. Multiple pulmonary artery fistulas causing partial lung edema. **Intern Med**. 50: 1259-60, 2011.
22. Kato N, Kinugawa K, Seki S, Shiga T, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Kazuma K, Nagai R. Quality of life as an independent predictor for cardiac events and death in patients with heart failure. **Circ J**. 75: 1661-9, 2011.
23. Matsubara TJ, Iwata H, Shiga T, Hatano M, Yao A, Ono M, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Progressive coronary artery-pulmonary artery fistula after size-mismatch cardiac transplantation. **ASAIO J**. 57: 346-7, 2011.
24. Hatano M, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Hisagi M, Nishimura T, Yao A, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Less frequent opening of the aortic valve and a continuous flow pump are risk factors for postoperative onset of aortic insufficiency in patients with a left ventricular assist device. **Circ J**. 75: 1147-55, 2011.
25. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagai R, Sata M. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. **Atherosclerosis**. 215: 366-73, 2011.
26. Takahashi M, Shimizu T, Inajima T, Hosoya Y, Takeda N, Ishizaka N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R. A case of localized IgG4-related thoracic periarteritis and recurrent nerve palsy. **Am J Med Sci**. 341: 166-9, 2011.
27. Kinugasa S, Tojo A, Sakai T, Tsumura H, Takahashi M, Hirata Y, Fujita T. Selective

- albuminuria via podocyte albumin transport in puromycin nephrotic rats is attenuated by an inhibitor of NADPH oxidase. **Kidney Int.** 80: 1328-38, 2011.
28. Yamane T, Hanaoka K, Muramatsu Y, Tamura K, Adachi Y, Miyashita Y, Hirata Y, Nagano T. A Method for Enhancing Cell-penetration of Gd³⁺-based MRI Contrast Agents by Conjugation with Hydrophobic Fluorescent Dyes. **Bioconjug Chem.** 22: 2227-36, 2011.
29. Saito T, Watanabe M, Kojima T, Matsumura T, Fujita H, Kiyosue A, Takahashi M, Takeda N, Maemura K, Yamashita H, Hirata Y, Komatsu S, Ohtomo K, Nagai R. Successful blood sampling through azygos continuation with interrupted inferior vena cava. **Int Heart J.** 52: 327-30, 2011.
30. Myojo M, Iwata H, Kohro T, Sato H, Kiyosue A, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Prognostic implication of macrocytosis on adverse outcomes after coronary intervention. **Atherosclerosis.** 2011 Dec 16. [Epub ahead of print]
31. Oba S, Suzuki E, Nishimatsu H, Kumano S, Hosoda C, Homma Y, Hirata Y. Renoprotective effect of erythropoietin in ischemia/reperfusion injury: Possible roles of the Akt/endothelial nitric oxide synthase-dependent pathway. **Int J Urol.** 2011 Nov 29. [Epub ahead of print]
32. Itoh A, Horiuchi M, Wakayama K, Xu J, Bannerman P, Pleasure D, Itoh T. ZPK/DLK a mitogen-activated protein kinase kinase kinase, is a critical mediator of programmed cell death of motoneurons. **J Neurosci.** 31: 7223-8, 2011
33. Tada Y, Nakamura T, Funayama H, Sugawara Y, Ako J, Ishikawa SE, Momomura S. Early development of hyponatremia implicates short- and long-term outcomes in ST-elevation acute myocardial infarction. **Circ J.** 75: 1927-33, 2011.

英文総説

1. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. Effects of specific chemical suppressors of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiovascular diseases. **Expert Opin Inv Drug.** 20: 255-264, 2011.
2. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Isobe M, Hirata Y, Nagai R. Novel IKB inhibitors for treatment of nuclear factor-kappa B-related diseases. **Expert Opin Inv Drug.** 20: 395-405, 2011.
3. Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Morishita R, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Autoimmune giant cell myocarditis- clinical characteristics, experimental models and future treatments-. **Expert Opin Ther Targets.** 15: 1163-72, 2011.
4. Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Roles of prostaglandin E2 in cardiovascular diseases: focus on the potential use of a novel selective EP4 receptor agonist. **Int Heart J.** 52: 266-269, 2011.
5. Suzuki J, Ogawa M, Hishikari K, Watanabe R, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Novel effects of macrolide antibiotics on cardiovascular diseases. **Cardiovasc Ther.** 2011 Dec 5. [Epub ahead of print]

加圧トレーニング虚血循環生理学

特任准教授

中島敏明

特任講師

安田智洋

特任助教

福田平、蘭牟田宏之

特任研究員

森田敏宏、飯田陽子、長谷川貴亮

ホームページ <http://kaatsu.umin.jp/>

沿革と組織の概要

加圧トレーニングによる生体への影響について研究している。臨床においては、循環器疾患、耳鼻咽喉科疾患（OD）および呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患）患者に対して、加圧トレーニングの効果を検討している。また、加圧トレーニングを取り入れた心臓リハビリテーションを行っている。

研 究

加圧トレーニングは、下肢あるいは上肢を空圧式加圧バンドで加圧し、適度な血流制限下での運動により短期及び軽い負荷にても筋肥大効果が期待される、まさに、各種疾患患者ならびに高齢社会にふさわしいリハビリ法である。また、成長ホルモンをはじめとして、内分泌系が活性化されることから、疾患の種類によっては、直接的な改善効果が期待される。さらに、加圧することによる下肢血液のプーリング作用により、lower body negative pressure（LBPN）と同様な立位刺激効果を有することから、宇宙飛行士ならびに長期臥床患者の循環器系 deconditioning 防止効果を

有すると思われる。本講座は、各種疾患患者に対し、このトレーニングを施行し、そのリハビリ効果、疾患に対する直接的または副次的な効果を研究し、また従来のリハビリ法との比較試験を行い、本法の有用性を研究している。これらにより、健康者同様に、各種疾患患者においても筋肥大効果（廃用性萎縮の改善）が期待される。又、これらの効能により、本法は、日本のスポーツ界、看護予防、臨床ならびに宇宙医学と幅広い分野で貢献するものと考えられる。さらに、心臓リハビリテーションの筋力トレーニングをはじめ、起立性調節障害（OD）患者への応用も期待される。

一方、心筋を中心とする基礎電気生理（循環器内科基礎電気生理学教室 252 研究室）をはじめ、骨格筋などの興奮性細胞の電気生理学的及び分子生物学的基礎的研究も行っている。こうした検討の応用により、本法の機序の解明をめざしている。

出版物等

- 1) Madarame H, Takano H, Iida H, Hashida H, Morita T and Nakajima T. Blood Flow

-
- restrcited exercise in a ballet dancer with Churg-Strauss syndrome. *Gazzetta Medica Italiana* 2011; 170: 63-67.
- 2) Ozaki H, Miyachi M, Nakajima T, Abe T. Effects of 10- Weeks Walk Training With Leg Blood Flow Reduction on Carotid Arterial Compliance and Muscle Size in the Elderly Adults. *Angiology*. 2011; 62; 81-86.
 - 3) Ozaki H, Sakamaki M, Yasuda T, Fujita S, Ogasawara R, Sugaya M, Nakajima T, Abe T. Increases in Thigh Muscle Volume and Strength by Walk Training with Leg Blood Flow Reduction in Older Participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011; 66: 257-263.
 - 4) Tanaka T, Ikeda K, Yamamoto Y, Iida H, Kikuchi H, Morita T, Yamasoba T, Nagai R, Nakajima T. Effects of serum amyloid A and lysophosphatidylchoilne on intracellular calcium concentration in human coronary smooth muscle cells. *Int Heart J* 2011; 52: 185-193.
 - 5) Tsutsumi T, Takano N, Matsuyama N, Higashi Y, Iwasawa K, Nakajima T. High frequency powers hidden within QRS complex as an additional predictor of lethal ventricular arrhythmias to ventricular late potential in post-myocardial infarction patients *Heart Rhythm* 2011; 8:1509-1515.
 - 6) Iida H, Nakajima T, Kurano M, Yasuda T, Sakamaki M, Sato Y, Yamasoba T, Abe T. Effects of Walking with Blood Flow Restriction on Limb Venous Compliance in Elderly Subjects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011 Nov;31(6):472-476.
 - 7) Nakajima T, Morita T, Sato Y. Key considerations when conducting KAATSU training. *Int J KAATSU Training Res* 2011; 7: 1-6.
 - 8) Fukuda T, Fukumura K, Uchida Y, Ootsuka T, Yasuda T, Iida H, Morita T, Nagata T, Sato Y, Nakajima T. A case of dementia presenting remarkable improvement in activities of daily living through KAATSU training. *Int J KAATSU Training Res* 2011; 7: 13-17.
 - 9) Nakajima T, Yasuda T, Sato Y, Morita T, Yamasoba T. Effects of Exercise and Anti-Aging. *Anti-Aging Medicine* 2011; 8: 92-102.
 - 10) Fukuda T, Kurano M, Iida H, Takano H, Tanaka T, Yamamoto Y, Ikeda K, Nagasaki M, Monzen K, Uno K, Kato M, Shiga T, Maemura K, Matsuda N, Yamashita Y, Hirata Y, Nagai R, Nakajima T. Cardiac rehabilitation decreases plasma pentraxin 3 in patients with cardiovascular diseases. *European Journal of Cardiovascular Prevention Rehabilitation* (in press)
 - 11) Iwasaki S, Nakajima T, Chihara Y, Inoue A, Fujimoto C, Yamasoba T. Developmental changes in the expression of Kv1 potassium channels in rat vestibular ganglion cells. *Brain Research* 2012;1429:29-35.
 - 12) Takano NK, Tsutsumi T, Suzuki H, Okamoto Y, Nakajima T. Time frequency power profile of QRS complex obtained with wavelet transform in spontaneously hypertensive rats. *Comput Biol Med*. 2012 Feb;42(2): 205-212.
 - 13) Minami Y, Kaneda H, Inoue M, Ikutomi M, Morita T, Nakajima T. Endothelial dysfunction following drug-eluting stent implantation: A systematic review of the literature. *International Journal of Cardiology* (in press)
 - 14) Yasuda T, Fukumura K, Fukuda T, Iida H, Imuta H, Sato Y, Yamasoba T, Nakajima T. Effects of low-intensity, elastic band resistance exercise combined with blood flow restriction on muscle activation. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* (in press)
 - 15) Madarame H, Kurano M, Fukumura K,

- Fukuda T, Nakajima T. Hemostatic and inflammatory responses to blood flow-restricted exercise in patients with ischemic heart diseases: a pilot study. Clin Physiol Funct Imaging. 2012 (in press)
- 16) 高野奈美、堤健、山本由美子、高野治人、若月大輔、東祐圭、岩澤邦明、中島敏明、嶽山陽一. 冠動脈疾患患者のQRS内高周波の増大は、Late potential 法による心室性致死性不整脈予知を補足する。心臓 2011; 43 (SUPPL.1), 22
 - 17) 中島敏明: 心筋梗塞後の心臓リハビリテーションのすすめかた・重要性和有用性。Medical Practice 2011; 28, 1672-1675
 - 18) 中島敏明: 加圧トレーニングとは。日本医事新報 4539, 2011
 - 19) 中島敏明: アメリカスポーツ医学会年次集会 ACSM Congress2010 に参加して。日本加圧トレーニング学会雑誌 2011; 1;15-17.
 - 20) 中島敏明: 第7回日本加圧トレーニング学会総会をふりかえって。日本加圧トレーニング学会雑誌 2011; 1;19-20.
 - 21) 中島敏明、森田敏宏、佐藤義昭: 加圧トレーニング実施における留意点。日本加圧トレーニング学会雑誌 2011; 1;21-26.
 - 22) 中島敏明. 心疾患患者に最適な運動様式: 運動強度・運動時間・運動様式. 心臓 2012; 44, 279-285.
 - 23) 堤健、高野奈美、松山齊久、若月大輔、東祐圭、岩澤邦明、中島敏明. QR S内に埋没している異常高周波成分と致死性心室性不整脈発生との関連性。心電図 2011;31(Suppl 1): 16-17.
 - 24) 福田平、福田和也、大塚敬幸、安田智洋、蔵野美葉、飯田陽子、森田敏宏、佐藤義昭、中島敏明; 加圧トレーニングにより ADL が著明に改善した認知症の1例。日本加圧トレーニング学会雑誌 2011; 1;3-7.
 - 25) 飯田陽子、蔵野美葉、長谷川貴亮、高野治人、福田平、森田敏宏、中島敏明. 急性高強度筋力トレーニングは顆粒球の Pentraxin3 (PTX3) 及び myeloperoxidase (MPO) を放出する。日本心臓リハビリテーション (JJCR) 2012; 17: 248-252.

健康医科学創造

特任准教授

森田啓行

特任助教

興梠貴英

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～平成 22 年 12 月は㈱セラバリュースおよび㈱日立製作所の寄附により、平成 23 年 1 月以降はディーブイエックス㈱、㈱ウィン・インターナショナル、田辺三菱製薬㈱の寄附により講座が運営されている。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、「その活動拠点が病院にあり、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える。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つ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。

科学研究費補助金

個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト

(第2期) 疾患関連遺伝子研究平成20-24年度
メタボリック・シンドローム関連疾患における個別化医療の実現

研究分担者 森田啓行

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成21-23年度

急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究

研究分担者 森田啓行

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成22-24年度

遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究

研究分担者 森田啓行

文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)平成21-23年度

心筋転写因子HOPの会合分子発見同定と心不全の分子機構解明

研究代表者 森田啓行

出版物等

1. Kimura K, Takenaka K, Pan X, Ebihara A,

Uno K, Fukuda N, Kohro T, Morita H, Yatomi Y, Nagai R. Prediction of coronary artery stenosis using strain imaging diastolic index at rest in patients with preserved ejection fraction. *J Cardiol.* 2011;57: 311-315.

2. Morita H, Nagai R. Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England Journal of Medicine* 2011;365: 1448.

3. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Uno K, Iwata H, Sata M, Kohro T, Morita H, Yatomi Y, Nagai R. Reproducibility and diagnostic accuracy of three-layer speckle tracking echocardiography in a swine chronic ischemia model. *Echocardiography* 2011;28: 1148-1155.

4. Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. *Am J Cardiol.* 2011;108: 1801-1807.

5. 森田啓行. 周産期心筋症は遺伝性疾患か? *Medical Practice* 2011;28:169.

6. 森田啓行. 降圧薬の自己調節. *Medical Practice* 2011;28:360.

7. 中尾倫子, 森田啓行, 永井良三. 免疫疾患による動脈硬化. 血栓と循環 2011;19: 42-44.

8. 森田啓行. MT-Pharma MR Training Textbook 循環器 [ガイドライン・エビデンス編]. 編集協力. 田辺三菱製薬学術研修部編.

9. 森田啓行. 電話を用いたケアマネジメントと医療費節減. *Medical Practice* 2011;28: 939.

10. 森田啓行. ワルファリン内服患者の INR 自己モニタリング. *Medical Practice* 2011; 28: 1123.

11. 森田啓行, 興梠貴英. 研究開発戦略センターライフサイエンス分野科学技術・研究開発の国際比較 2011 年版. 調査協力.

-
12. 森田啓行. 心不全患者の電話モニタリング.
Medical Practice 2011;28: 1300.
 13. 小室一成, 竹村元三, 森田啓行, 山岸正和. 心筋症 発症原因から新しい治療法を考える.
Cardiac Practice 2011;22: 243-251.
 14. 森田啓行. 急性冠症候群患者における PCI 後 MACE の責任病変. Medical Practice 2011;28: 1478.
 15. 森田啓行. 循環器疾患の遺伝子診断. 呼吸と循環 2011;59: 817-823.
 16. 森田啓行. Direct-to-Consumer ゲノム解析.
Medical Practice 2011; 28: 1693.
 17. 森田啓行. 血圧測定はどこで, 何回? Medical Practice 2011; 28: 2057.
 18. 森田啓行. 新しい強心薬 ミオシンアクチベーター. Medical Practice 2011; 28: 2234.
 19. 永井良三, 山崎力監修, 森田啓行編集主幹, 興枳貴英, 今井靖編集. 循環器大規模臨床試験要約集 2011 年版. 田辺三菱製薬株式会社.

関節疾患総合研究講座

特任准教授

吉村典子

特任助教

岡敬之

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/center22/index.html>

沿革と組織の概要

関節疾患総合研究講座は2005年に、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、整形外科学講座およびリハビリテーション医学分野を協力講座として、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

近年、生活習慣病は健康管理の面からも大きな話題として取り上げられてはいるものの、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。特に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されておらず、治療・予防も対症療法の域を出ていないのが現状である。

2005年3月、関節疾患総合研究講座は、変形性関節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

開講した。

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、世界最大規模の住民コホートの前向き追跡調査を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、都市（東京都板橋区）、山村（和歌山県日高川町）、漁村（和歌山県太地町）と、特性の異なる3地域にコホートを設置し、2005年から2007年にかけて総数3,040人からなるベースライン調査を完了した。本研究への参加数は、変形性関節症のコホート研究では現在世界最大規模である。

ROADベースライン調査参加者3,040人（男性1,061人、女性1,979人、平均年齢70.3歳）のデータベースから、Kellgren-Lawrence法 grade 2以上をOAありとした場合の膝、腰椎のOAの有病率を検討した。40歳以上でみると、膝OAの有病率は全体で男性42.6%、女性62.4%であった。一方、腰椎OAの有病率は40歳以上でみた場合、

男性 81.5%、女性 65.5%であった。

この有病率を、平成 17 年度の年齢別人口構成に当てはめて、ここから本邦の OA 有病者数 (40 歳以上) を推定すると、X 線で診断される膝 OA の患者数は 2530 万人 (男性 860 万人、女性 1670 万人)、腰椎 OA の患者数 3790 万人 (男性 1890 万人、女性 1900 万人) となり、従来の試算よりもはるかに多いことがわかった。

今後の研究の展望

住民コホートにおいては、2008 年から 2010 年にかけて 3 年目の追跡調査を完了した。一般住民を対象としたこのコホート研究を基盤として、観察疫学とゲノム疫学の手法を駆使し、変形性関節症をはじめとする高齢者運動器疾患の発生病率、発生に関わる危険因子、ADL/QOL、要介護への影響、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。同時に 2011 年より第 3 回追跡調査をすでに都市部コホートで開始しており、今後山村、漁村コホートでも実施していく予定である。

出版物等

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss, osteoporosis and osteoporotic fracture in Japanese men: Ten-year follow-up of the Taiji Cohort Study. *J Bone Miner Metab* 29, 96-102, 2011
2. Matsudaira K, Palmer KT, Reading I, Hirai M, Yoshimura N, Coggon D: Prevalence and correlates of regional pain and associated disability in Japanese workers. *Occup Environ Med* 68, 191-196, 2011
3. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, Stykarsdottir U, Zhu Y, Meulenbelt I, Lories RJ, Karassa FB, Tylzanowski P, Bos SD; arcOGEN Consortium, Akune T, Arden NK, Carr A, Chapman K, Cupples LA, Dai J,

Deloukas P, Doherty M, Doherty S, Engstrom G, Gonzalez A, Halldorsson BV, Hammond CL, Hart DJ, Helgadóttir H, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Kaprio J, Kawaguchi H, Kisand K, Kloppenburg M, Kujala UM, Lohmander LS, Loughlin J, Luyten FP, Mabuchi A, McCaskie A, Nakajima M, Nilsson PM, Nishida N, Ollier WE, Panoutsopoulou K, van de Putte T, Ralston SH, Rivadeneira F, Saarela J, Schulte-Merker S, Shi D, Slagboom PE, Sudo A, Tamm A, Tamm A, Thorleifsson G, Thorsteinsdóttir U, Tsezou A, Wallis GA, Wilkinson JM, Yoshimura N, Zeggini E, Zhai G, Zhang F, Jonsdóttir I, Uitterlinden AG, Felson DT, van Meurs JB, Stefansson K, Ioannidis JP, Spector TD; Translation Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis (TreatOA): Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis* 70, 349-355, 2011,

4. Kerkhof HJ, Meulenbelt I, Akune T, Arden NK, Aromaa A, Bierma-Zeinstra SM, Carr A, Cooper C, Dai J, Doherty M, Doherty SA, Felson D, Gonzalez A, Gordon A, Harilainen A, Hart DJ, Hauksson VB, Heliovaara M, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Jonsdóttir I, Kawaguchi H, Kloppenburg M, Kujala UM, Lane NE, Leino-Arjas P, Lohmander LS, Luyten FP, Malizos KN, Nakajima M, Nevitt MC, Pols HA, Rivadeneira F, Shi D, Slagboom E, Spector TD, Stefansson K, Sudo A, Tamm A, Tamm AE, Tsezou A, Uchida A, Uitterlinden AG, Wilkinson JM, Yoshimura N, Valdes AM, van Meurs JB: Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TREAT OA consortium. *Osteoarthritis Cartilage* 19, 254-264, 2011

5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: The ROAD Study. *J Rheumatol* 38, 921-930, 2011
6. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, Melton LJ3, Cummings SR, Kanis JA and the IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology (Adachi J, Borgström F, Dimai HP, Clark P, Lau E, Lewiecki EM, Lips P, Lorenc R, McCloskey E, Ortolani S, Papaioannou A, Silverman S, Wahl DA, Yoshimura N). Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 22, 1277-1288, 2011
7. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis in the medial compartment at the knee: The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 19, 840-846, 2011
8. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort study of Japanese men: The Research on Osteoarthritis Against Disability Study. *Spine (Phila Pa 1976)* 36, 1312-1319, 2011
9. Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Deguchi H, Watanabe M, Enomoto S, Maekita T, Ueda K, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Oka M, Fujishiro M, Takeshita T, Iwane M, Mohara O, Ichinose M: Elevated risk of colorectal adenoma with *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 129, 2704-2711, 2011
10. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover over 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect: The Taiji Study. *J Bone Miner Metab* 29, 699-708, 2011
11. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, Akune T, Hirabayashi N, Matsuda S, Nojiri T, Hatanaka K, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Kawaguchi H, Nakamura K: Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: The second survey of the ROAD study. *J Orthop Sci* 16, 768-777, 2011
12. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Biochemical markers of bone turnover as predictors for occurrence of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: Ten-year follow-up of the Taiji cohort study. *Mod Rheumatol* 21, 608-620, 2011
13. Muraki S, Dennison E, Jameson K, Boucher BJ, Akune T, Yoshimura N, Judge A, Arden NK, Javaid K, Cooper C: Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 19, 1301-1306, 2011
14. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of falls and its association with knee osteoarthritis and lumbar spondylosis as well as knee and low back pain in Japanese men and women. *Arthritis Care Res* 63, 1425-1431, 2011
15. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K,

- Kawaguchi H, Yoshimura N: Independent association of joint space narrowing and osteophyte formation at the knee with health-related quality of life in Japan: A cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 63, 3859-3864, 2011
16. 吉村典子：大規模住民調査からみえてきた運動器疾患の実態: ROAD study. *医学のあゆみ* 236 (5), 315-318, 2011
17. 吉村典子：わが国における変形性関節症の疫学：大規模住民コホート研究 ROAD より. *Clinical Calcium* 21(6), 821-825, 2011
18. 吉村典子：ロコモの疫学. *Monthly Book Orthopaedics* 24 (7), 2011 年特集号「運動器病対策の基本戦略 ロコモとマーズ」, 27-32, 2011
19. 吉村典子：大腿骨頸部骨折の発生率の世界的動向. *Bone Journal Club*. 骨粗鬆症治療 10, 170-171, 2011
20. 中村耕三、吉村典子、阿久根徹、川口浩、石橋英明：ロコモティブシンドローム. *日本臨床* 69(7), 1323-1331, 2011
21. 吉村典子：骨粗鬆症による骨折の疫学について：椎体骨折、非椎体骨折それぞれについての現状. *Bone Joint Nerve* 1, 241-246, 2011
22. 岡 敬之、吉村典子：変形性膝関節症の画像診断・評価の最前線. *日本薬理学雑誌* 138, 18-21, 2011
23. 吉村典子：ロコモティブシンドロームの概要と変形性関節症. *日本栄養士会雑誌 (栄養日本)* 54(9), 4-8, 2011
24. 吉村典子：骨粗鬆症の疫学. 知っておきたい骨粗鬆症診療マニュアル *Monthly Book Orthopaedics* 2012 5 月増刊号, 7-11, 2012
25. 吉村典子：序幕 4 場：変形性関節症を俯瞰する「有病率の話をする」老いを内包する膝-早期診断と早期治療 (井原秀俊編)、pp14-17, 全日本病院出版会、東京、2010
26. 吉村典子、岡敬之：第 3 章 変形性関節症：大規模住民調査 ROAD から. pp25-36, 機能性食品素材の骨と軟骨への応用 (上原真理子、石見桂子監修)、株式会社シーエムシー出版、東京、2011
27. 吉村典子：腰痛・膝痛・骨折に関する大規模コホート追跡研究. 運動器疾患の予防と治療 *Advances in Aging and Health Research* 2010, pp21-25, 長寿科学振興財団、愛知県、2011
28. 吉村典子：骨粗鬆症の疫学、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (代表 折茂肇) 編, ライフサイエンス出版、東京、4-5, 2011

医療経営政策学

特任准教授

康永秀生

特任助教

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」に所属する寄附講座である。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

もに、その成果を発表している。DPC 研究班が集める毎年約300万件の退院症例データを蓄積するデータベースを、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

⑩AED 普及による心肺停止患者のアウトカム向上に関する研究

研究

(1) DPC 研究班としての研究活動

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

出版物等

1. Yasunaga H, Horiguchi H, Kuwabara K, Hashimoto H, Matsuda S. Delay in Tetracycline Treatment Increases the Risk of Complications in

- Tsutsugamushi Disease. *Intern Med* 2011;50(1): 37-42.
2. Yasunaga H, Horiguchi H, Kuwabara K, Hashimoto H, Matsuda S. Venomous Snake Bites in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84(1):135-136.
 3. Yasunaga H, Miyata H, Horiguchi H, Kuwabara K, Hashimoto H, Matsuda S. Effect of the Japanese herbal Kampo medicine Dai-kenchu-to on postoperative adhesive small bowel obstruction requiring long-tube decompression: a propensity score analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2011, Article ID 264289, 7 pages
 4. Yasunaga H, Miyata H, Horiguchi H, Tanabe S, Akahane M, Ogawa T, Koike S, Imamura T. Population Density, Call-response Interval, and Survival of Out-of-hospital Cardiac Arrest. *International Journal of Health Geographics* 2011; 10:26.
 5. Yasunaga H, Sugihara T, Imamura T. Difference in Willingness-to-pay for Prostate Cancer Screening between Ill-informed and Well-informed Men: A Contingent Valuation Survey. *Urology* 2011;77(6): 1325-9.
 6. Akahane M, Ogawa T, Koike S, Tanabe S, Horiguchi H, Mizoguchi T, Yasunaga H, Imamura T. The effects of sex on out-of-hospital cardiac arrest outcomes. *The American Journal of Medicine* 2011;124(4):325-33
 7. Hashimoto H, Ikegami N, Shibuya K, Izumida N, Noguchi H, Yasunaga H, Miyata H, Acuin JM, Reich MR. Cost containment and quality of care in Japan: is there a trade-off? *Lancet* 2011; 378(9797):1174-1182.
 8. Horiguchi H, Yasunaga H, Hashimoto H, Matsuda S. Incidence of severe adverse events requiring hospital care after trastuzumab infusion for metastatic breast cancer: a nationwide survey using an administrative claim database. *Breast J* 2011; 17(6):683-5.
 9. Koike K, Tanabe T, Ogawa T, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsumoto S, Imamura T. Effect of time and day of admission on 1-month survival and neurologically favourable 1-month outcome in out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients. *Resuscitation* 2011;82(7):863-8.
 10. Koike S, Tanabe T, Ogawa T, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsumoto S, Imamura T. Immediate defibrillation or defibrillation after cardiopulmonary resuscitation. *Prehospital Emergency Care* 2011; 15(3):393-400.
 11. Koike S, Ogawa T, Tanabe T, Matsumoto S, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, Imamura T. Collapse-to-emergency medical service cardiopulmonary resuscitation interval and outcomes of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a nationwide observational study. *Critical Care* 2011;15:R120.
 12. Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa KB, Horiguchi H, Fujimori K, Yasunaga H, Miyata H. Quantitative Assessment of the Advantages of Laparoscopic Gastrectomy and the Impact of Volume-Related Hospital Characteristics on Resource Use and Outcomes of Gastrectomy Patients in Japan. *Ann Surg* 2011;253(1):64-70.
 13. Nagase Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Shoda N, Kadono Y, Matsuda S, Nakamura K, Tanaka S. Risk factors for pulmonary embolism and the effects of fondaparinux after total hip and knee arthroplasty: a retrospective observational study with use of a national database in Japan. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93:e146 (1-7).
 14. Otake H, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsutani N, Matsuda S, Ohe K. Impact of hospital volume on chest tube duration, length of stay and mortality following lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;92: 1069-75.
 15. Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S. Acute Hepatitis B in Japan: Incidence, Clinical Practices and Health Policy. *Hepatol Res* 2011;41(1):39-45.
 16. Sugihara H, Yasunaga H, Horiguchi H, Nishimatsu H, Kume H, Matsuda S, Homma Y. Impact of Hospital Volume and Laser Usage on Postoperative

- Complications and In-hospital Mortality After Transurethral Surgery of Benign Prostate Hyperplasia: Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *J Urol* 2011;185:2248-2253.
17. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nishimatsu H, Matsuda S, Homma Y. Incidence rate and clinical features of priapism in Japan; 46 cases from Japanese Diagnosis Procedure Combination database 2006-2008. *International Journal of Impotence Research* 2011;23(2):76-80.
18. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, Yamada Y. Prevalence of Malignant Hyperthermia and Relationship with Anesthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database. *Anesthesiology* 2011;114(1):84-90.
19. Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Kuwajima K, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanyl introduction on practice patterns in general anesthesia. *J Anesth* 2011; 25(6):864-71.

コンピュータ画像診断学／予防医学

特任准教授

林 直人、宇野漢成

特任助教

吉川健啓、森典子、長崎実佳、浅羽研介、前田恵理子

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/english/center22/contribute/computer.html>

沿革と組織の概要

コンピュータ画像診断学／予防医学講座は、2005年5月に開講した。放射線医学講座を親講座とする寄付講座である。当講座は客員准教授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ーを導入している。

教育

現在、コンピュータ画像診断学／予防医学講座としては学生の受け入れを行っていないが、放射線医学講座の大学院生や研修医などの学生教育に協力している。研究テーマとして CAD をはじめとする画像処理の研究、あるいは、検診データを用いた疫学的研究を行う場合には積極的な支援を行っている。

研究

- 1) 検診データベースの構築：

独自の検診システムを開発し、日常の検診業務の運営や検診データの入力に活用している。この

検診システムは現在も改良を重ねている。検診で撮像された画像は病院の PACS に保存されている。研究目的に限って使用される医用画像は検診部門内に設置された独自の PACS に保存されている。

2) 画像処理ソフトウェア開発：

われわれは統合的ソフトウェア開発環境を構築した。このシステムは臨床サイドと研究サイドに分かれており、後者ではデータが匿名化されている。臨床サイドのシステムではソフトウェア開発のための症例登録と、開発されたソフトウェアの臨床応用が行われる。研究サイドではソフトウェアを開発するための典型症例の取出しと、集積された症例によるソフトウェアのテスト環境が整備されている。

3) ソフトウェアの臨床評価と応用、疫学的研究：

検診データベースに基づいた研究が他の様々な専門領域の研究者と共同で行われている。検診データのうち画像に関しては、開発されたソフトウェアを利用して解析されている。

出版物等

- Goto M, Abe O, Miyati T, Inano S, **Hayashi N**, Aoki S, Mori H, Kabasawa H, Ino K, Yano K, Iida K, Mima K, Ohtomo K. 3 Tesla MRI detects accelerated hippocampal volume reduction in postmenopausal women. *J.Magn.Reson. Imaging* ; 33(1):48-53 2011.
- Hanaoka S, Fritscher K, Welk M, Nemoto M, Masutani Y, **Hayashi N**, Ohtomo K, Schubert R. 3-D graph cut segmentation with Riemannian metrics to avoid the shrinking problem. *Med.Image Comput. Comput.Assist.Interv.* ;14 (Pt 3): 554-561 2011.
- Goto M, Abe O, Miyati T, Inano S, **Hayashi N**, Aoki S, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Iida K, Yano K, Ohtomo K. Accelerated hippocampal volume reduction in postmenopausal women: an additional study with Atlas-based method. *Radiol.Phys. Technol.* ; 4(2):185-188 2011.
- Fukuda T, Kurano M, Iida H, Takano H, Tanaka T, Yamamoto Y, Ikeda K, **Nagasaki M**, Monzen K, **Uno K**, Kato M, Shiga T, Maemura K, Masuda N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R, Nakajima T. Cardiac rehabilitation decreases plasma pentraxin 3 in patients with cardiovascular diseases. *Eur.J. Cardiovasc.Prev.Rehabil.* 2011.
- Takao H, **Hayashi N**, Inano S, Ohtomo K. Effect of head size on diffusion tensor imaging. *Neuroimage* ; 57(3):958-967 2011.
- Takao H, **Hayashi N**, Ohtomo K. Effect of scanner in asymmetry studies using diffusion tensor imaging. *Neuroimage* ; 54(2):1053-1062 2011.
- Takao H, **Hayashi N**, Ohtomo K. Effect of scanner in longitudinal studies of brain volume changes. *J.Magn.Reson. Imaging* ;34(2):438-444 2011.
- Inano S, Takao H, **Hayashi N**, Abe O, Ohtomo K. Effects of age and gender on white matter integrity. *AJNR Am.J. Neuroradiol.* ;32(11):2103-2109 2011.
- Goto M, Abe O, Miyati T, **Yoshikawa T**, **Hayashi N**, Takao H, Inano S, Kabasawa H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Iida K, Yano K, Ohtomo K. Entorhinal cortex volume measured with 3T MRI is positively correlated with the Wechsler Memory Scale-Revised logical/verbal memory score for healthy subjects. *Neuroradiology* ;53(8):617-622 2011.
- Takao H, **Hayashi N**, Ohtomo K. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging. *Eur.J.Radiol.* 2011.
- Gonoi W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, **Hayashi N**, **Maeda E**, **Yoshikawa T**, Tada

-
- M, **Uno K**, Ohtsu H, Koike K, Ohtomo K. Pancreas divisum as a predisposing factor for chronic and recurrent idiopathic pancreatitis: initial in vivo survey. *Gut* ;60(8):1103-1108 2011.
12. Kimura K, Takenaka K, Pan X, Ebihara A, **Uno K**, Fukuda N, Kohro T, Morita H, Yatomi Y, Nagai R. Prediction of coronary artery stenosis using strain imaging diastolic index at rest in patients with preserved ejection fraction. *J.Cardiol.* ; 57(3): 311-315 2011.
13. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, **Uno K**, Iwata H, Sata M, Kohro T, Morita H, Yatomi Y, Nagai R. Reproducibility and diagnostic accuracy of three-layer speckle tracking echocardiography in a swine chronic ischemia model. *Echocardiography* ; 28(10):1148-1155 2011.
14. Gono W, Akahane M, Akai H, Hagiwara K, Kiryu S, **Hayashi N**, Ohtomo K. Retroportal main pancreatic duct with circumportal pancreas: radiographic visualization. *Clin.Imaging* ; 35(6):442-446 2011.
15. Takao H, **Hayashi N**, Ohtomo K. White matter asymmetry in healthy individuals: a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Neuroscience* ;193:291-299 2011.

臨床運動器医学

特任准教授

阿久根徹

特任助教

村木重之

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/center22/index.html>

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、整形外科学講座および人類遺伝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

2011 年からは第二次追跡調査に着手している。既に終了したベースライン調査データおよび 2008 年から 2010 年にかけて実施した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. Kerkhof HJ, Meulenbelt I, Akune T, Arden NK, Aromaa A, Bierma-Zeinstra SM, Carr A, Cooper C, Dai J, Doherty M, Doherty SA, Felson D, Gonzalez A, Gordon A, Harilainen A, Hart DJ, Hauksson VB, Heliovaara M, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Jonsdottir I, Kawaguchi H, Kloppenburg M, Kujala UM, Lane NE, Leino-Arjas P, Lohmander LS, Luyten FP, Malizos KN, Nakajima M, Nevitt MC, Pols HA, Rivadeneira F, Shi D, Slagboom E, Spector TD, Stefansson K, Sudo A, Tamm A, Tamm AE, Tsezou A, Uchida A, Uitterlinden AG, Wilkinson JM, Yoshimura N, Valdes AM, van Meurs JB: Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the

TREAT-OA consortium. *Osteoarthritis Cartilage* 19: 254-264, 2011.

2. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U, Zhu Y, Meulenbelt I, Lories RJ, Karassa FB, Tylzanowski P, Bos SD; arcOGEN Consortium, Akune T, Arden NK, Carr A, Chapman K, Cupples LA, Dai J, Deloukas P, Doherty M, Doherty S, Engstrom G, Gonzalez A, Halldorsson BV, Hammond CL, Hart DJ, Helgadottir H, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Kaprio J, Kawaguchi H, Kisand K, Kloppenburg M, Kujala UM, Lohmander LS, Loughlin J, Luyten FP, Mabuchi A, McCaskie A, Nakajima M, Nilsson PM, Nishida N, Ollier WE, Panoutsopoulou K, van de Putte T, Ralston SH, Rivadeneira F, Saarela J, Schulte-Merker S, Shi D, Slagboom PE, Sudo A, Tamm A, Tamm A, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tsezou A, Wallis GA, Wilkinson JM, Yoshimura N, Zeggini E, Zhai G, Zhang F, Jonsdottir I, Uitterlinden AG, Felson DT, van Meurs JB, Stefansson K, Ioannidis JP, Spector TD: Translation Research in Europe Applied Technologies for Osteoarthritis (TreatOA): Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis* 70: 349-355, 2011.
3. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss in Japanese men: 10-year follow-up of the Taiji Cohort Study. *J Bone Miner Metab* 29: 96-102, 2011.
4. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and

- women: the ROAD study. *J Rheumatol* 38: 921-930, 2011.
5. Muraki S, Akune T, Oka H, Enyo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort study of Japanese men: the ROAD study. *Spine (Phila Pa 1976)* 36: 1312-1319, 2011.
 6. Muraki S, Oka H, Akune T, Enyo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis in the medial compartment of the knee: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 19: 840-846, 2011.
 7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover over 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect; the Taiji study. *J Bone Miner Metab* 29: 699-708, 2011.
 8. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Biochemical markers of bone turnover as predictors for occurrence of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: Ten-year follow-up of the Taiji cohort study. *Mod Rheumatol* 21: 608-620, 2011.
 9. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, Akune T, Hirabayashi N, Matsuda S, Nojiri T, Hatanaka K, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Kawaguchi H, Nakamura K: Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: The second survey of the ROAD study. *J Orthop Sci* 16: 768-777, 2011.
 10. Muraki S, Dennison E, Jameson K, Boucher BJ, Akune T, Yoshimura N, Judge A, Arden NK, Javaid K, Cooper C: Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 19: 1301-1306, 2011.
 11. Muraki S, Oka H, Akune T, En-Yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Independent association of joint space narrowing and osteophyte formation at the knee with health-related quality of life in Japan: A cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 63: 3859-3864, 2011.
 12. Muraki S, Akune T, Oka H, En-Yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of falls and its association with knee osteoarthritis and lumbar spondylosis as well as knee and lower back pain in Japanese men and women. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63: 1425-1431, 2011.
 13. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの基礎疾患である腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との関連．*Osteoporosis Japan* 19: 221-224, 2011.
 14. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：要介護予防からみた地域住民における加齢性筋肉減少症の実態と予防に関する研究：The ROAD Study．*Osteoporosis Japan* 19: 583-587, 2011.
 15. 吉村典子、中村耕三、阿久根徹、藤原佐枝子、清水容子、吉田英世、大森豪、須藤啓広、西脇祐司、吉田宗人、下方浩史：高齢者運動器疾患の疫学と新たな疾患概念 腰痛・膝痛・骨折に関する大規模コホート追跡研究. *Advances in Aging and Health Research* 2010: 21-25, 2011.

医療安全管理学

特任教授

児玉安司

特任助教

原田賢治

特任研究員

松浦（高橋）知子、水木麻衣子、瀬川玲子

ホームページ http://www.h.u-tokyo.ac.jp/center22/iryou_anzen.html
<http://square.umin.ac.jp/MSMCM/>

沿革と組織の概要

医療安全管理学講座（Department of Health Care Safety Management）は 2005 年 12 月、東京海上日動火災保険会社の寄付により東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センターに開講した。

20 世紀の終わりに、ブリストル小児病院事件やダナファーマー事件などの事件を契機として、多くの先進国で、医療事故や医事紛争に対する社会的関心が高まった。わが国では、1999 年を境として、医療事故や医事紛争に関するメディアの報道が激増し、医師法 21 条の警察届出を介して刑事事件化への危惧が高まる中で、いくつかの事件が捜査の対象となるとともに複数の無罪判決が出されるなど、医療への刑事手続の介入について、さまざまな議論と混乱が渦巻いている状況である。

一方、民事損害賠償をめぐる医事紛争については、永きにわたり、多数の紛争事案について、さまざまなチャンネルを通じて、訴訟になる前の説明や和解などの対応が行われてきている。このような努力にもかかわらず、民事医療訴訟新受件数は、1970 年ころ（新受件数年間約 100 件）から 2004 年（年間 1110 件）まで 10 年ごとに倍増するペースで増加を続けた。2004 年以後新受件数は

減少傾向を示しているが、2009 年において新受件数 733 件、既済件数 952 件（速報値）であり、多数の医療紛争事案について訴訟が行われている。

当講座では、医療事故や医事紛争の現実を直視しながら、患者・医療者・社会のそれぞれの視点から、健全な医療制度の再建と医療への信頼回復をめざし、よりよい法的システムのあり方を考えるとともに、大学病院という最先端の現場での経験を生かし、臨床現場との連携の中で、患者と医療者との対話による相互理解を推進する取り組みを行なっている。

研究

近年、医療事故事件は頻繁に報道され、医療紛争は社会的問題となっている。このような状況の中、（１）医療事故の防止に関する研究、（２）事故が発生した場合のその真の解決のための研究（紛争・訴訟化の防止）を進めることが緊急の課題である。そこで当講座では、（１）と（２）を含めた研究活動を積極的に進め、その成果を広く社会に還元すべく教育活動を展開している。

教育

当講座では、研究活動における成果を踏まえて、学内では大学院生等を対象に研究者を養成するための教育を進めている。専門職大学院である東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻 (School of Public Health, SPH) においては、医療安全管理学の講義と実習を担当した。

また、学外教育として、医療現場のスタッフを対象に、高度専門職業人を養成するための教育を行っている。

これらの学外教育活動をすすめていくために、各種教育プログラム、教材等の開発も行っている。

※医療安全支援センター総合支援事業（厚生労働省委託事業）

医療法の規定に基づき各都道府県等に設置されている「医療安全支援センター」の職員を対象に研修を行っている。

※診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業
人材養成研修部門

モデル事業関係者や病院の医療安全管理者等を対象に研修を行っている。

実践

当講座では、研究活動における成果を踏まえて、東京大学医学部附属病院に設置されている「患者相談・臨床倫理センター」の運営を支援している。

現場での取り組みをサポートするとともに、現場から発信されたテーマに関する研究や、現場のスタッフ等への教育を進めている。

出版物等

(原著)

1. 中島和江, 本間覚, 玉木長良, 金子道夫, 名川弘一, 原田賢治, 長村文孝, 大川淳, 倉林亨, 鳥谷部真一, 後藤百万, 相馬孝博, 武田裕, 高

橋りょう子, 森崎市治郎, 前田潔, 江原一雅, 富永隆治. 国立大学附属病院における「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」の利用経験とその評価. 医療の質・安全学会誌 2011;6巻3号,332-345.

著書

1. 「医療紛争解決とADR」日本弁護士連合会 ADRセンター編 児玉安司(共著) 弘文堂 2011.9.30刊
2. 「シリーズ生命倫理学 第1巻 生命倫理学の基本構図」今井道夫・森下直貴 編著 児玉安司(共著) 161-177, 丸善出版2012.1.31刊
3. 「看護管理学習テキスト 第2版 看護マネジメント論第3巻」井部俊子, 中西睦子・監修, 木村チヅ子, 村上美好・編集, 高橋知子, 原田賢治(共著) 日本看護協会出版会. 2011.4.1刊
4. 「医療安全とコミュニケーション」山内桂子 編・著, 高橋知子(共著) 麗澤大学出版会. 2011.6.10刊

学会・講演会発表 (国際学会、国内学会) (招待講演・シンポジウム)

国際学会

1. S. Andoh, K. Harada, Y. Kodama: PATIENT SAFETY SUPPORT CENTRES IN JAPAN. Quality & Safety in Healthcare Amsterdam 2011.5-8 April 2011.

国内学会

1. 原田賢治, 矢野ゆき, 佃未音. セクシュアル・ハラスメント防止のためのeラーニング教材の開発と有効性の検討. 第6回医療の質・安全学会学術集会 2011.11.19-20 東京
2. 小舘尚文, A. ロス, 種田憲一郎, 原田賢治. ヒューマンエラーを超えて ~イギリスにおける医療安全システム構築の試みと今後の課題. 第6回医療の質・安全学会学術集会 2011.11.19-20

-
3. 水木麻衣子、高橋知子、原田賢治、児玉安司
「平成 22 年度医療安全支援センターの寄せ
られた苦情相談の分析」. 第 6 回医療の質安
全学会学術集会. 2011.11.19-20

分子循環代謝病学（第一三共株式会社）

特任准教授

安東克之

特任助教

藤田 恵

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1日に第一三共株式会社の寄付によって、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腎心血管病について研究を行うべく、腎臓・内分泌内科を親講座として創設された寄付講座です。上記の2人を中心に若干名の非常勤職員・大学院生で構成されています。動物実験を中心に活動していますが、一部臨床試験にも関与し、主に事務局業務をしています。

教育

大学院生の教育を行っています。2007年3月に1名、2008年3月に1名、2010年3月に1名が、過程を終了して医学博士を取得しております。現在も若干名の大学院生の研究を指導しています。

研究

基礎研究：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腎合併症における中枢交感神経系の役割や腎障害の進行における交感神経系ならびにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）の関与について研究活動を行っています。

たとえば、食塩感受性あるいは肥満高血圧なら

びに慢性腎臓病モデル動物を用いて、これらの病態では脳における酸化ストレス亢進が交感神経刺激を生じて、血圧上昇の原因となっていることを示してきました。すなわち、脳内酸化ストレス亢進による交感神経刺激が高血圧を伴う多くの生活習慣病の病態として、重要である可能性を示しました。これらの病態では組織 RAAS の亢進が知られており、心や腎では特にアルドステロン-酸化ストレスが臓器障害の発症並びに進行に重要な役割を果たしていることから、現在脳内アルドステロンの関与などについて検討を加え興味深い成績を発表しています。

腎障害を糸球体障害と間質障害に分けて交感神経系の役割を解明した研究はこれまでにはありません。そこで、糸球体特異的に交感神経亢進を抑えるナノキャリアーを用い、糸球体障害進行における交感神経の役割を明らかにしつつあります。

また、食塩感受性高血圧モデルにおいては幼少時期の食塩過剰摂取の方が血圧上昇・腎障害が顕著であることを見出し、ミネラルコルチコイド受容体（MR）の亢進、炎症亢進、rac-1 の関与を示す成績を得ています。幼少時の肥満高血圧についても同様のコンセプトの検討を進めています。

また、MR 亢進には炎症が重要な役割を果たしている可能性がいられています。われわれは、食塩過剰摂取がなくても炎症のみでも MR 亢進を来

たし、腎障害が進行する可能性を、ループス腎炎モデルを用いて示すことができ、さらに詳細なメカニズムについて検討を進めています。

臨床研究：現在、いくつかの大規模臨床試験の事務局として本講座が関与し、また他施設が主催する臨床研究のステアリング・コミッティーとしても活動しています。

出版物等

1. Ishikawa A, Kawarazaki H, Ando K, Fujita M, Fujita T, Homma Y. Renal preservation effect of ubiquinol, the reduced form of coenzyme Q10. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15(1): 30-33.
2. Kawarazaki H, Ando K, Fujita M, Matsui H, Nagae A, Muraoka K, Kawarasaki C, Fujita T. Mineralocorticoid receptor activation: a major contributor to salt-induced renal injury and hypertension in young rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; 300(6): F1402-F1409.
3. Shibata S, Mu S, Kawarazaki H, Muraoka K, Ishizawa K, Yoshida S, Kawarazaki W, Takeuchi M, Ayuzawa N, Miyoshi J, Takai Y, Ishikawa A, Shimosawa T, Ando K, Nagase M, Fujita T. Rac1 GTPase in rodent kidneys is essential for salt-sensitive hypertension via a mineralocorticoid receptor-dependent pathway. *J Clin Invest.* 2011; 121(8): 3233-3243.
4. Ando K, Haneda M, Ito S, Kashihara N, Node K, Nangaku M, Shimosawa T, Kishimoto J, Fujita T. Design and rationale of Japanese Evaluation between Formula of Azelnidipine and Amlodipine Add on Olmesartan to Get Antialbuminuric Effect Study (J-FLAG): Evaluation of the antialbuminuric effects between calcium channel blocker with sympatholytic action in hypertensive patients with diabetes and albuminuria. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25: 341-7. Erratum 2011; 25: 365-366.
5. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Ando K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Fukagawa M, Teraoka S. Natural history of mineral and bone disorders after living donor kidney transplantation: One-year prospective observational study. *Ther Apher Dial.* 2011; 15(5): 481-487.
6. Matsuoka H, Ando K, Ueshima K, Babazono T, Kario K, Sato T, Nakao K, Fujita T, on behalf of the SAKURA Trial Investigators. Design and rationale of the Study of Assessment for Kidney function by Urinary microalbumin in RAndomized (SAKURA) trial: Comparison of the antialbuminuric effects between L-/N-type and L-type calcium channel blocker in hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria. *Clin Exp Hypertens.* 2011;33(7): 455-462.
7. Fujita M, Ando K, Kawarazaki H, Kawarasaki C, Muraoka K, Ohtsu H, Shimizu H, Fujita T. Sympathoexcitation by brain oxidative stress mediates arterial pressure elevation in salt-induced chronic kidney disease. *Hypertension* 2012;59(1): 105-112.
8. Ando K, Fujita M. Reactive oxygen species and the central nervous system in salt-sensitive hypertension: possible relationship to obesity-induced hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012; 39(1): 111-116.
9. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt-sensitive hypertension. *Ann Med* 2012; 44(suppl 1): S119-S126.
10. Kawarazaki H, Ando K, Shibata S, Muraoka K, Fujita M, Kawarazaki C, Fujita T. Major role of mineralocorticoid receptor and small GTPase Rac1 activation in salt induced hypertension and kidney injury in young rats. *J Hypertens.* in press

医療品質評価学

特任准教授

宮田 裕章

特任助教

大久保 豪

特任研究員

友 滝 愛

ホームページ <http://hqa.umin.jp/>

沿革と組織の概要

医療品質評価学講座は東京大学大学院医学系研究科 22 世紀医療センターに設置されている寄付講座です。当講座は東京大学医学部 心臓外科・呼吸器外科を協力講座として、2006 年 4 月に発足しました。また、2009 年より東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学講座を、2010 年より東京大学大学院医学系研究科小児外科学講座を協力講座に加え、三講座を中心にした様々な部門の支援の下で運営を行っています。

医療の目的は医療費を削減することではなく、患者に対してより良いサービスを提供することです。Institute of Medicine が 21 世紀の医療改革にむけて、患者中心主義を主軸の 1 つとして提示したように、今後の医療においては患者の価値を中心に考えることは、ますます重要となります。医療においては、良質なサービスを提供することをまず第 1 の目的として設定し、その為にどのような資源を投入する必要があるのかを検討することが不可欠です。従って、診療報酬をはじめとした医療提供体制や臨床現場における取り組みの調整・検討を行う上でも、「医療の質向上」という視点に基づくことが必要とされます。

医療品質評価学講座は「医療の質向上」というコンセプトを主軸に、臨床現場のスタッフの方々との連携の下で研究・実践活動を行っています。当講座では、各領域において臨床現場が理解・納得できる指標を同定し、継続的に情報を活用するための臨床データベースの構築・運営の支援を行っています。一方で実証的なデータに基づいた「医療の質評価」や「アウトカム分析」、「政策研究」や、医学研究における学術的質の担保、医療の質の評価法など、学術的方法論の構築・体系化についても取り組んでいます。

研究

「医療の質向上」を考える上では、まず各領域における「医療の質」自体を適切に同定し、評価を行うことが必要とされます。医療に関わらずどのような領域でも、“専門家”と名乗る集団が存在する場合には、ハイレベル（あるいは熟練した）な専門家と、経験の少ない（あるいは訓練中の）非専門家との間では、なんらかの差が生まれるはずですが、従って、専門領域を適切に定義し、専門家の関わりやその関わりによってもたらされる影響を正しく把握することが、医療の質において必要とされる要素です。これは継続的に専門分野別

の治療提供体制 (structure) や診療過程 (process)、治療成績 (outcome) を測定し、臨床現場が理解納得して改善に活用すること (plan-do-study-act) により実現されます。このようなパフォーマンスの指標を各領域で明らかにし、全体との比較の下で改善に取り組むことによって質が向上することは、医療だけでなく製造業や教育などさまざまな分野で広く示されています。しかしながら最近まで日本には、ほとんどの領域において、医療の質を示す信頼できる客観的な指標がありませんでした。適切な指標を求めるには臨床現場が理解・納得できる情報を継続的に収集し、その情報を分析・活用するデータベース事業を行うことが極めて重要となります。医療品質評価学講座では、日本外科学会や心臓外科領域、日本消化器外科学会との連携の下、上記事業に取り組んでいます。

医療の質を考える上で、アウトカム (治療結果) は不可欠な要素です。ただし医療では、患者の個々の状態像が異なるため、アウトカムを考える上では、重症度を考慮した指標を用いることが重要です。医療品質評価学講座においては、患者のための最善の医療を長期的に提供することができる体制を構築するため、体系的なデータ収集に基づいたアウトカム分析を行っています。心臓外科領域では、国際的な連携の下で、日本全国から詳細なデータを蓄積しています、これらのデータ分析から、心臓血管外科手術におけるリスクの同定が行われ、重症度補整された各施設の臨床成績や特徴を示すレポートなどの情報が臨床現場で活用されています。またリスク分析に基づき、患者の術前の条件を入力すると各個人の手術における成功率、合併症の発生率などがフィードバックされる予後の推定機能なども実装されています (JapanSCORE)。このような情報は医療提供者が術前カンファレンスなどで活用可能なだけでなく、インフォームドコンセントなどで利用され

ることで、患者側にとっても治療をよりよく理解するために有用となっています。更にデータベースに登録された詳細な臨床データを活用し、各種投薬や手術手技、医療機器についての評価を行なう他施設共同研究を実施しています。

データベース事業を通した米国胸部外科学会の医療の質向上への取り組みが、様々な領域における改善活動の枠組みとなっていくように、日本における心臓外科領域での一定の成果は、心臓外科以外の外科領域やさまざまな内科領域など、医療における多くの分野で応用することが可能な研究・実践活動です。

また心臓外科領域におけるこの一連の体系的な活動の理論と手法を基に、現在様々な臨床現場と連携を行なっています。新たに共同研究を行っている一般社団法人 National Clinical Database は、全国 2600 以上の施設が参加し、一般外科領域において年間 100 万症例の集積が見込まれる事業となっています。このような規模で専門医制度と連携する臨床データベースは国内外にもほとんど例がないものです。また既に一定の成果を挙げている心臓外科領域についても、国内だけでなくアジア諸国の主要施設と共同研究を進め、アジア全体のデータベース事業および、医療の質向上を体系的に支援する活動にも注力しています。今後は国際的な枠組みの中でも、医療の質向上を体系的に支援する活動を行っていく予定です。

出版物等

1. 宮田裕章, 渋谷健司, 大久保豪, 後藤満一, 埴岡健一, 高本眞一. 東日本大震災の経験から明らかとなった日本の医療再生への課題. *Surgery Frontier* 2011;18(4):49-55.
2. Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, et al. Impact of remifentanyl introduction on

- practice patterns in general anesthesia. *J Anesth* 2011;25(6):864-871.
3. Yasunaga H, Miyata H, Horiguchi H, Kuwabara K, Hashimoto H, Matsuda S. Effect of the Japanese herbal kampo medicine dai-kenchu-to on postoperative adhesive small bowel obstruction requiring long-tube decompression: a propensity score analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:264289
 4. Yasunaga H, Miyata H, Horiguchi H, et al. Population density, call-response interval, and survival of out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Health Geogr* 2011;10:26.
 5. Mogi S, Kohsaka S, Miyata H, et al. Comparison between working day and holiday acute coronary syndrome presentation. *Int J Cardiol* 2011;153(1): 85-87.
 6. Miyata H, Motomura N, Yozu R, Kyo S, Takamoto S, Japan Cardiovascular Surgery Database. Cardiovascular surgery risk prediction from the patient's perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:e71-e76.
 7. Shibuya K, Hashimoto H, Ikegami N, et al. Future of Japan's system of good health at low cost with equity: beyond universal coverage. *The Lancet* 2011;378(9798): 1265-1273.
 8. Hashimoto H, Ikegami N, Shibuya K, et al. Cost containment and quality of care in Japan: is there a trade-off? *The Lancet* 2011; 378(9797):1174-1182.
 9. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, et al. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure* 2011;17(9):742-747.
 10. 副島久美子, 宮田裕章, 高橋理, 石田也寸志, 大出幸子. 病院標準化死亡比 (Hospital Standardized Mortality Ratio: HSMR) の算出の検討について. 大和証券ヘルス財団研究業績集 2011; 34 号: 56-61.
 11. 村上新, 北堀和男, 高岡哲弘, 他. 「日本先天性心臓血管外科手術データベース」について. *日本小児循環器学会雑誌* 2011; 27(1): 2-8.
 12. 宮田裕章, 友滝愛, 大久保豪, 他. 臨床データベースにおける科学的質の評価Ⅱ: 医療水準評価に用いるデータの信頼性と中立性. *外科治療* 2011;104(4):381-386.
 13. 宮田裕章, 大久保豪, 吉江悟, 甲斐一郎. 社会医学領域における定性的研究の評価基準の活用を検討. *日本衛生学雑誌* 2011;66(1):83-94.
 14. 宮田裕章, 本村昇, 村上新, 他. “ともに生きる医療”を支える臨床データベース: 現状と展望. *Jpn Pharmacol Ther* 2011; 39 (supplement): S193-S199.
 15. 岩中督, 宮田裕章, 大久保豪. 多施設共同大規模データベースの意義. *日本臨牀* 2011;69(増刊 3):625-630.
 16. Miyata H, Motomura N, Tsukihara H, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database. Risk models including high-risk cardiovascular procedures: clinical predictors of mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(5):667-674.
 17. Saito A, Motomura M, Miyata H, Takamoto S, Kyo S, Ono M; Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Age-specific risk stratification in 13488 isolated coronary artery bypass grafting procedures. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(4):575-580.
 18. Suzuki H, Gotoh M, Sugihara K, et al. Nationwide survey and establishment of a clinical database for gastrointestinal surgery in Japan: Targeting integration of a cancer registration system and improving the outcome of cancer treatment. *Cancer Sci* 2011;102(1):226-230.
 19. Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, et al.. Quantitative assessment of the advantages of laparoscopic gastrectomy and the impact of volume-related hospital characteristics on resource use and outcomes of gastrectomy

- patients in Japan. Ann Surg 2011;253(1): 64-70.
20. 宮田裕章, 大久保豪, 友滝愛, 他. 臨床データベースにおける科学的質の評価Ⅰ:医療水準を測定する枠組みの妥当性. 外科治療 2011; 104(2):198-203.

学会発表

1. 後藤満一, 宮田裕章, 杉原健一. 本邦の医療情報環境の現状と課題 データベース構築と情報サービス 診療の静態・動態調査と専門医評価を目的とした外科手術・治療情報データベースの構築. 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 名古屋. 2011/10.
2. 宮田裕章, 後藤満一, 杉原健一, 大久保豪, 友滝愛, 岩中督. 消化器外科領域における臨床データベースの発展に向けた課題. 第 66 回日本消化器外科学会総会, 名古屋. 2011/7.
3. 村上新, 北堀和男, 高岡哲弘, 他. 日本先天性心臓血管外科手術データベースの現状と展望. 第 47 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 福岡. 2011/7/.
4. 宮田裕章, 橋本英樹, 後藤満一, 他. 外科系データベースの構築と医療評価 臨床データベースにおける科学的質の評価. 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 紙上開催. 2011/5.
5. 村上新, 北堀和男, 高岡哲弘, 他. 外科系データベースの構築と医療評価 日本先天性心臓血管外科手術データベース(JCCVSD)の展開. 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 紙上開催. 2011/5.
6. 後藤満一, 宮田裕章, 杉原健一, 日本消化器外科学会データベース委員会. 外科系データベースの構築と医療評価 NCD における消化器外科関連事項 医療統計と医療評価. 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 紙上開催. 2011/5.
7. 齋藤綾, 本村昇, 宮田裕章, 月原弘之, 高本眞一, 許俊鋭, 小野稔. CABG における年齢別リスクモデルの比較 JACVSD 登録症例 13488 例の分析. 第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会, 千葉. 2011/2.
8. 須藤三和, 内田直里, 宮田裕章, 他. 日本における胸部大血管手術における周術期心房細動の特徴. 第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会, 千葉. 2011/2.
9. 本村昇, 宮田裕章, 高本眞一. National Clinical Database(NCD)と日本心臓血管外科学会との関わり. 第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会, 千葉. 2011/2.
10. 岩中督, 宮田裕章, 大久保豪, 友滝愛, 里見進. National Clinical Database の現状と将来展望. 第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会, 千葉. 2011/2.
11. Mogi S, Kohsaka S, Miyata H, et al. Percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome comparison between weekend versus weekday presentation. American College of Cardiology 11& i2 Summit 2011, New Orleans. 2011/4.
12. Endo A, Kohsaka S, Miyata H, et al. Who will not receive optimized medical therapy after percutaneous coronary intervention? Analysis from Japanese prospective multicenter registry. American College of Cardiology 11& i2 Summit 2011, New Orleans. 2011/4.

抗加齢医学

特任教授

井上聡

特任講師

浦野友彦

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/koukarei.html>

沿革と組織の概要

抗加齢医学講座は、2006年株式会社コカ・コーラ東京研究開発センターの寄付金により22世紀医療センターに設立された寄付講座で、加齢医学講座を協力講座としている。

肥満、糖・脂質代謝異常、メタボリック症候群、骨粗鬆症、変形性関節症、動脈硬化症、認知症、加齢黄班変性症、前立腺癌、乳癌ならびに易感染性といった各臓器の加齢変化に伴い発症する疾患の遺伝的素因と環境要因の両面を解明し、そのメカニズムを探求するべく研究を行っている。特に性ホルモンをはじめとする内分泌因子、核内受容体とそれらの標的因子、関連因子が個体老化と疾患に果たす役割に関して重点をおいている。また個体の老化メカニズムについて探り、個体、臓器、細胞の各レベルでの老化の基礎研究を進めるとともに、様々な疾患の予防、健康のための医学を目指している。これらの成果は、疾患の診断ならびに治療への臨床応用へと結びつき、このようなアプローチにより、臨床と基礎の基盤のもとに抗加齢医学としての新しい分野の学問を確立することを本講座の目的としている。

研究

人は加齢に伴い、各臓器における変化が進行し、健康を損なう様々な状態を同一人に重複して引き

起こすようになる。代謝の加齢における代表的な変化として肥満と糖・脂質代謝異常があげられる。一方、運動器の加齢における代表的な疾患としては骨粗鬆症（Osteoporosis）、変形性関節症（Osteoarthritis）、筋減少症（Sarcopenia）等がある。また、前立腺癌や乳癌といった癌も加齢とともに発症頻度は増加し、生活の質（Quality of daily living）ならびに生命予後を大きく左右する。以上のように、肥満、糖・脂質代謝異常、骨粗鬆症、変形性関節症、筋減少症、前立腺癌ならびに乳癌は、各臓器の加齢変化として捉えることが出来る一面をもつ。これら疾患は遺伝要因と生活習慣がその発症基盤に存在していると考えられている。当講座ではこのような疾患の発症メカニズムを探求し、その予防、診断、治療へと結びつく臨床応用をめざした研究を行っている。特に、抗加齢医学の分野では、いまだ病気になっていない段階で健康長寿を目指して対応していく予防医学のアプローチ、ならびに個体、臓器、細胞の各レベルでの老化のメカニズムを探るアプローチを重視している。

これらを達成するため、エストロゲンやアンドロゲンといった性ホルモンをはじめとする内分泌因子が老化と疾患に果たす役割に関して重点をおいている。性ホルモンは核内受容体をその作用点とし、それら受容体の入り口から出口までをネッ

トワークとして探っている。

エストロゲンに関する研究においては、独自に標的遺伝子を見出してきた。特に、Estrogen-responsive finger protein (Efp/TRIM25)の生体内での役割に関して多くの知見を得ている。当講座の研究により、Efp が乳癌やインフルエンザをはじめとするウイルス感染症の発症や進行において重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、Efp は TRIM ファミリーという蛋白の一員である。TRIM ファミリーはヒトでは約 60 種類程度存在する。我々は Efp 以外の TRIM ファミリーである、TRIM5α、Terf (TRIM17)、TRIM44、TRIM63 といった蛋白の癌や自然免疫、その他の機能解析も進めている。

アンドロゲンに関する研究においては、免疫沈降法とゲノムタイリングアレイ (DNA チップ) を組み合わせ、ヒトゲノム上のアンドロゲン結合部位を検出する ChIP-chip 法で標的因子の系統的同定に成功した。そこで、UGT1A1、CDH2、APP、FOXP1 といった新規アンドロゲン応答遺伝子をゲノム上から包括的に同定し、その新規機能と前立腺癌における臨床的意義を明らかにしている。

また、骨粗鬆症、変形性関節症、加齢性黄斑変性症をはじめとする加齢に伴い発症する疾患の遺伝的素因を探索すべく遺伝子多型 (SNP) とのヒト遺伝解析と、それら疾患関連遺伝子、核内受容体とその標的因子、関連因子の遺伝子改変動物を用いたマウス遺伝学研究を進めている。

以上のようなアプローチにより、抗加齢医学という新しい分野の学問を確立し、臨床応用しているよう試みている。

出版物等

1. Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Fujimura T, Tsuda H, Osaki A, Saeki T, Inoue S: Estrogen-related receptor γ modulates cell proliferation and estrogen signaling in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 123, 1-7, 2011.
2. Oyama M, Nagashima T, Suzuki T, Kozuka-Hata H, Yumoto N, Shiraishi Y, Ikeda K, Kuroki Y, Gotoh N, Ishida T, Inoue S, Kitano H, Okada-Hatakeyama M: Integrated Quantitative Analysis of the Phosphoproteome and Transcriptome in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer. *J Biol Chem* 286, 818-829, 2011.
3. Tsuchihashi T, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Kabasawa S, Takita H, Ueyama K, Okazaki Y, Inoue S, Awata T, Katayama S, Yoneya S: Complement Factor H and High-Temperature Requirement A-1 Genotypes and Treatment Response of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 118, 93-100, 2011.
4. Takayama K, Tsutsumi S, Katayama S, Okayama T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Kawazu C, Hasegawa A, Ikeo K, Gojyobori T, Ouchi Y, Hayashizaki Y, Aburatani H, Inoue S: Integration of cap analysis of gene expression and chromatin immunoprecipitation analysis on array reveals genome-wide androgen receptor signaling in prostate cancer cells. *Oncogene* 30, 619-630, 2011.
5. Urano T, Narusawa K, Sasaki N, Shiraki M, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S: A single-nucleotide polymorphism in the hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1) gene is associated with spinal osteophyte formation and disc degeneration in Japanese women. *Eur Spine J* 20, 572-577, 2011.
6. Kou I, Takahashi A, Urano T, Fukui N, Ito H, Ozaki K, Tanaka T, Hosoi T, Shiraki M, Inoue S, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M, Mori S, Ikegawa S: Common variant s in a novel gene, *FONG* on chromosome 2q33.1 confer risk of osteoporosis in Japanese. *PLoS*
1. Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Fujimura T, Tsuda H, Osaki A, Saeki T, Inoue S: Estrogen-related receptor γ modulates cell proliferation and estrogen

- ONE*6, e19641, 2011.
7. Nakajima Y, Osakabe A, Suzuki T, Kishimoto Y, Kuroda T, Fujimura T, Homma Y, Murayama A, Inoue S, Yanagisawa J: Estrogen regulates tumor growth through a nonclassical pathway that includes the transcription factors ER β and KLF5. *Sci Signal* 4, ra22, 2011.
 8. Ikeda K, Tsukui T, Horie-Inoue K, Inoue S: Conditional expression of constitutively active estrogen receptor α in osteoblasts increases bone mineral density in mice. *FEBS Lett* 585, 1303-1309, 2011.
 9. Kabasawa S, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Inoue S, Awata T, Katayama S, Yoneya S: Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population. *Ophthalmology* 118, 1082-1088, 2011.
 10. Shigekawa T, Ijichi N, Ikeda K, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S, Aogi K, Tsuda H, Osaki A, Saeki T, Inoue S: FOXP1, an estrogen-inducible transcription factor, modulates cell proliferation in breast cancer cells and 5-year recurrence-free survival of patients with tamoxifen-treated breast cancer. *Horm Cancer* 2, 286-297, 2011.
 11. Azuma K, Urano T, Watabe T, Ouchi Y, Inoue S: PROX1 suppresses vitamin K-induced transcriptional activity of steroid and xenobiotic receptor. *Genes Cells* 16, 1063-1070, 2011.
 12. Yamashiro K, Mori K, Nakata I, Tsuchihashi T, Horie-Inoue K, Nakanishi H, Tsujikawa A, Saito M, Iida T, Yamada R, Matsuda F, Inoue S, Awata T, Yoneya S, Yoshimura N: Association of Elastin Gene Polymorphism to Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52, 8780-8784, 2011.

統合画像情報学（富士フィルム）

特任准教授

吉岡直紀

特任助教

高尾英正

（2011 年 6 月 設置期間満了）

沿革と組織の概要

近年の医療画像機器（Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, Computed Radiography, 超音波, 内視鏡等）の進歩にあいまって、診断における画像の重要性は高まりつつあり、臨床の現場では、これまでにはない膨大な量の画像情報が生み出されている。コンピュータによる情報通信、処理能力も飛躍的に向上しているが、現行では、大量の画像情報は、画像データにいくらかの文字情報が付加した情報がデータベースに蓄積されているに過ぎない。高次の画像情報の関する体系的な記述方法さえも確立されてはおらず、本講座の研究領域は未開拓の分野である。既存のコンピュータ支援による画像解析、診断法の助けを借りながら、臨床的に有用な情報の客観的な記述、蓄積法の開発が急務となっている。

本講座は、これらの開発を主な目的とし、東京大学大学院医学系研究科放射線医学教室を親講座として、平成 18 年 7 月に開設された。

さまざまな種類の先進的な画像診断装置から得られる大量の画像データから、臨床的に有用な情報の抽出・解析、統合・蓄積、再利用する手法について、連続的かつ体系的な研究を行うため、工学系の研究成果のみならず、認知科学等の幅広い知見をとり入れた技術開発を行う予定である。作成した知識データベースをもとに、疫学的研究

への貢献、専門医の診断を支援する高度なエキスパートシステムへの応用、初学者から臨床医まで広い層を対象とした教育システムへの応用、遠隔地から利用可能なシステムへの応用を目指す。

研 究

本講座では、以下の 3 つに重点をおいて研究をすすめる。

1. 画像からの臨床情報抽出、解析手法の研究：臨床的に有用な高次情報作成のために、コンピュータ支援による画像解析技術を応用しながら、画像データからの情報の抽出、解析の手法の研究を行う。
2. 高次画像情報の蓄積法の研究：画像から得られた情報の客観的体系的記述法を創出し、画像情報データベースへの蓄積法を研究する。
3. 蓄積情報の有機的活用：作成した知識データベースを利用して、その有機的活用法を研究し、臨床へのフィードバックを目指す。

なお、本講座は、平成 23 年 6 月 30 日をもって、5 年の設置期間を満了し、終了いたしました。

出版物等

1. Cortical thickness, gray matter volume, and white matter anisotropy and diffusivity in

- schizophrenia. Murakami M, **Takao H**, Abe O, Yamasue H, Sasaki H, Gono W, Takano Y, Takei K, Kasai K, Ohtomo K. *Neuroradiology*. 2011 Nov;53(11):859-66. Epub 2011 Jan 7.
2. Effect of scanner in asymmetry studies using diffusion tensor imaging. **Takao H**, Hayashi N, Ohtomo K. *Neuroimage*. 2011 Jan 15; 54(2):1053-62
 3. MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on signal intensity. **Takao H**, Akai H, Tajima T, Kiryu S, Watanabe Y, Imamura H, Akahane M, **Yoshioka N**, Kokudo N, Ohtomo K. *Eur J Radiol*. 2011 Feb;77(2):325-9.
 4. Entorhinal cortex volume measured with 3T MRI is positively correlated with the Wechsler Memory Scale-Revised logical/verbal memory score for healthy subjects. Goto M, Abe O, Miyati T, Yoshikawa T, Hayashi N, **Takao H**, Inano S, Kabasawa H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Iida K, Yano K, Ohtomo K. *Neuroradiology*. 2011 Aug;53(8):617-22. Epub 2011 Apr.
 5. Effect of head size on diffusion tensor imaging. **Takao H**, Hayashi N, Inano S, Ohtomo K. *Neuroimage*. 2011 Aug 1;57(3): 958-67. Epub 2011 May 14.
 6. Effect of scanner in longitudinal studies of brain volume changes. **Takao H**, Hayashi N, Ohtomo K. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Aug;34(2):438-44. Epub 2011 Jun 20.

臨床試験データ管理学

客員准教授

山口拓洋

特任助教

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（現在は臨床研究支援センター）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、平成 22 年度からは東京 CRO 株式会社に代わりメビックス株式会社の寄付により講座の運営がなされております。

臨床試験におけるデータ管理は重要であるという共通認識は存在しますが、本邦では十分な教育システムが存在せず試験ごとの対応であったため、試験の大型化・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 23 年度は新規に 33 件の統計コンサルテーションおよび 2 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っており、現状は統計・データ管理の観点からの支援が中心です。

さらに、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。東京大学大学院医学系研究科内科学講座の藤田敏郎教授が中心となって実施されている、「アルブミン尿を有する高血圧患者におけるレニン・アンジオテンシン系抑制薬投与を中心とした通常療法に対するエプレレノン併用の優位性を検証する臨床試験」

(Evaluate) において、本講座は、薬剤疫学講座、UMIN センターと協調してデータ管理・安全性評価（含コーディング）・システム運用に中心的に活動を行っております。また、トランスレショナルリサーチ推進センター（TR センター）が主導で実施中の臨床試験「進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究」（藤堂 具紀 TR センター特任教授）では、TR センター内でデータセンター業務を担当し、システム導入から活動を行っております。これに関連してデータ収集における EDC を Vanderbilt University が開発・提供している REDCap を採用し、その日本語化などで海外との連携も図っています。さらに、22 世紀医療センターに所属している他の講座と連携し、計画中の高度医療下での臨床研究の立案にデータセンターおよび統計の立場から、計画書の作成から関与を行っております。最後に、東大病院臨床研究支援センターの生物統計統計・データ管理部門として、センターの立ち上げから関与しております。

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・教育実践へのフィードバックを行います。

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おります。

これまでの本邦における臨床試験データ管理は、「なぜ、データ管理が必要なのか？」や「どういう人材が必要なのか？」といった本質が論じ

られることはなく、臨床試験において臨床データが集まった後のテクニカルな入力ミスや変換ミスをなくすことに主眼が置かれ続けてきた感は否めません。しかしながら、これらは臨床データ管理学の役割のあくまで一部分にしか過ぎません。臨床試験実施中の進捗状況やデータを直接眺められるのはまぎれもなくデータ管理担当者であり、その判断により試験をコントロール可能な重要な役割を担っています。従って、これからの臨床データ管理担当者は、自分の専門領域を軸としながらも、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) Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama K, Kobayashi K, Kami M, Kubo A, Kunii Y, Shimizu T, Mukasa K, Otsuka F, Miyara A, Minagawa A, Ito K, Ito K. Clinico-

- pathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *British Journal of Haematology* 2011 Mar 4. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08606.x. [Epub ahead of print]
- 2) Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011; 17(3): 401-11.
 - 3) Ooba N, Yamaguchi T, Kubota K. The Impact in Japan of Regulatory Action on Prescribing of Dopamine Receptor Agonists: Analysis of a Claims Database between 2005 and 2008. *Drug Safety* 2011; 34(4): 329-38.
 - 4) Nojiri S, Gemba K, Aoe K, Kato K, Yamaguchi T, Sato T, Kubota K, Kishimoto T. Survival and Prognostic Factors in Malignant Pleural Mesothelioma: A Retrospective Study of 314 patients in the West Part of Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2011; 41(1): 32-9.
 - 5) Fukuhara S, Akizawa T, Fukagawa M, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, Kurokawa K. Mineral and Bone Disorders Outcomes Study for Japanese Chronic Kidney Disease Stage 5D Patients: Rationale and Study Design. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2011; 15(2): 169-175.
 - 6) Mieno MN, Yamaguchi T, Ohashi Y. Alternative statistical methods for estimating efficacy of interferon beta-1b for multiple sclerosis clinical trials. *BMC Medical Research Methodology* 2011; 26(11): 80-5.
 - 7) Takeda T, Yamaguchi T, Yaegashi N. Perceptions and attitudes of Japanese gynecologic cancer patients to Kampo (Japanese herbal) medicines. *International Journal of Clinical Oncology* 2011 Jun 25. [Epub ahead of print]
 - 8) Akizawa T, Kido R, Fukagawa M, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, Fukuhara S, Kurokawa K. Decreases in PTH in Japanese Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism: Associations with Changing Practice Patterns. *Clinical Journal of American Society of Nephrology* 2011; 6(9): 2280-8.
 - 9) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukuhara S. Erythropoiesis-Stimulating Agent Responsiveness and Mortality in Hemodialysis Patients: Results from a Cohort Study From the Dialysis Registry in Japan. *American Journal of Kidney Disease* 2011 Sep 2. [Epub ahead of print]
 - 10) Ueta T, Mori H, Kunimatsu A, Yamaguchi T, Tamaki Y, Yanagi Y. Stroke and Anti-VEGF Therapy. *Ophthalmology* 2011; 118(10): 2093-2093.
 - 11) Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, Kunii Y, Mukasa K, Ito K, Ito K. Antithyroid Drug-Induced Hematopoietic Damage: A Retrospective Cohort Study of Agranulocytosis and Pancytopenia Involving 50,385 Patients with Graves' Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 Nov 2. [Epub ahead of print]
 - 12) Kodama Y, Matsumura T, Yamaguchi T, Takita M, Kawagoe S, Kimura Y, Hirahara S, Suzuki H, Ohta H, Onozawa S, Wada T, Nakamura Y, Nakano K, Kami M, Yuji K. Age, gender, will, and use of home-visit nursing care are critical factors in home care

- for malignant diseases; a retrospective study involving 346 patients in Japan. *BMC Palliative Care* 2011; 10(1): 17. [Epub ahead of print]
- 13) Tsugihashi Y, Kakudate N, Yokoyama Y, Yamamoto Y, Mishina H, Fukumori N, Nakamura F, Takegami M, Ohno S, Wakita T, Watanabe K, Yamaguchi T, Fukuhara S. A novel Internet-based blended learning programme providing core competency in clinical research. *Journal of Evaluation Clinical Practice* 2011 Dec 2. doi: 10.1111/j.1365-2753.2011.01808.x. [Epub ahead of print]
- 14) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T. Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica* 2011 Dec 16. [Epub ahead of print]
- 15) Inuzuka R, Tatebe S, Wakiguchi S, Nakajima H, Ohtsu H, Dimopoulos K, Aotsuka H. B-type natriuretic peptide at the early stage of univentricular circulation reflects inadequate adaptation to volume overload. *Int J Cardiol*. 2011 Mar 11.
- 16) Watanabe E, Yamashita T, Suzuki S, Saikawa T, Hirai M, Yamazaki T, Ohtsu H, Ogawa S, Investigators TJ. Statin treatment for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2011;52(2):103-6.
- 17) Aikou S, Ohmoto Y, Gunji T, Matsuhashi N, Ohtsu H, Miura H, Kubota K, Yamagata Y, Seto Y, Nakajima A, Goldenring JR, Kaminishi M, Nomura S. Tests for serum levels of trefoil factor family proteins can improve gastric cancer screening. *Gastroenterology*. 2011 Sep;141(3):837-845. e1-7. Epub 2011 May 27.
- 18) Fujita M, Ando K, Kawarazaki H, Kawarasaki C, Muraoka K, Ohtsu H, Shimizu H, Fujita T. Sympathoexcitation by brain oxidative stress mediates arterial pressure elevation in salt-induced chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012 Jan; 59(1):105-12. Epub 2011 Nov 14.
- 19) Maeda E, Akahane M, Yoshioka N, Takao H, Matsuda I, Kamiya K, Hirano K, Tada M, Ohtsu H, Fukushima N, Ohtomo K. Comparison of CT findings of biliary tract changes with autoimmune pancreatitis and extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma. *Jpn J Radiol*. 2011 Dec 27. [Epub ahead of print]
- 20) Nakayama A, Morita H, Miyata T, Ando J, Fujita H, Ohtsu H, Akai T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Nagai R. Inverse association between the existence of coronary artery disease and progression of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2012 Mar 3. [Epub ahead of print]
- 21) Nakayama A, Morita H, Ando J, Fujita H, Ohtsu H, Nagai R. Adverse cardiovascular outcomes associated with concurrent use of clopidogrel or ticlopidine and proton-pump inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2012 Mar 30. [Epub ahead of print]
- 22) Kodama K, Horikoshi M, Toda K, Yamada S, Hara K, Irie J, Sirota M, Morgan AA, Chen R, Ohtsu H, Maeda S, Kadowaki T, Butte AJ. Expression-based genome-wide association study links the receptor CD44 in adipose tissue with type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Apr 12. [Epub ahead of print]

薬理動態学

特任准教授

樋坂章博

特任助教

池淵祐樹

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/yakuri.html>

沿革と組織の概要

「薬理動態学」とは、薬の体内分布・時間推移の解析として確立されたモデリングとシミュレーション技術、すなわち薬物動態学の、薬効・副作用の解析への適用を意図して命名した講座名です。密接に関連する領域としては、システム薬理学、計量薬理学、あるいはファーマコメトリクスなどがあります。

本講座では、医療を担う大学病院の研究室として、現在の薬がかかえる課題を広範に収集し、薬の効果・安全性を高め、その個人差を克服する研究を行います。またスタッフは、本学における医学薬学分野の研究と教育に加えて、製薬会社での創薬と本院での薬剤師の両方の豊富な経験を有しており、薬の多様な側面を知る専門家として、関連するレギュレーションに関しても積極的に発言しています。

本講座は薬剤部を親講座とし、武田薬品工業株式会社、MSD 株式会社、東和薬品株式会社、第一三共株式会社、エーザイ株式会社、中外製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社、および田辺三菱製薬株式会社のご賛意を得て開設されています。

臨床業務と教育

本講座は診療および教育を主業務としてはいませんが、スタッフは薬剤部を通じて臨床業務およ

び医学部、薬学部の学生と大学院生、研究生、さらに薬剤部の実習生と研修生の教育に関与しています。詳細は薬剤部の年報をご参照ください。

研究

本講座の研究活動について概要を述べます。

薬物間相互作用の網羅的解析と予測

現在日本では 2000 を越える医薬品が使われており、その中には組み合わせて飲むことによって、思わぬ副作用を生じるものがあります。私たちは、そのような薬物間相互作用の報告を網羅的に収集して機構に基づく解析を行うことで、その程度を一括して予測する新しい方法論を提示しました。現在はその方法論を生かして病院薬剤部や薬局での適正使用を促進しているほか、合理的に臨床試験を計画し適正な注意喚起を促すために、今後の医薬品開発のあり方の提言を進めています。

また、臨床で問題となる薬物間相互作用に関わる 300 以上の薬剤について、系統的に分類した初めての本格的なリストを本学薬学部の研究室と共同で作成し、全国の薬局に無料配布される雑誌で毎年公表しており、本院にとどまらず多くの病院・薬局での処方鑑査に加えて、新薬開発やレギュレーションの分野でも利用されています。

東大病院における臨床薬理試験の支援

本院は厚生労働省の「早期・探索臨床試験拠点整備事業」の拠点病院の指定を受けており、臨床研究支援センターに Phase I ユニットができるなど、活発な活動が開始されています。本講座ではこの活動を全面的に支援しており、特にアルツハイマー病の原因治療となりうると期待して東大病院として開発を進めている β セクレターゼ阻害剤、TAK-070 を始めとする複数の臨床薬理試験の計画、推進、解析等について多くの役割を担っています。さらにアルツハイマー病については、神経病理学の岩坪威教授、および Phase I ユニットの森豊隆志特任准教授と共同で疾患のモデリングの研究を開始しており、ADNI あるいは J-ADNI と行った統合的な今後の診断あるいは治療への貢献を目指しています。

消化管での薬物吸収と代謝の評価と予測

医療で用いられる薬の多くは消化管からの吸収を期待した経口薬ですが、薬によっては吸収性が低かったり、あるいは吸収の過程で消化管において代謝を受けることで、その効果が弱くなったり不安定になるものがあります。しかし、消化管での吸収および代謝は関連する要因が多く、他の薬物体内動態のプロセスに比べて十分な解析ができていませんでした。本講座では、薬物間相互作用の情報を上手に使うことで、消化管での代謝を精度良く評価する新しい方法を開発するとともに、消化管における薬の移動・吸収・代謝・輸送を正確に再現する新しい薬物動態モデル (Translocation model) を構築しました。今後、*in vitro* 実験から経口薬の生物学的利用率をこれまでよりも精度良く予測できるようになると期待されます。

臨床試験での人種差の評価に関する研究

医薬品開発は国際的なプロジェクトであり、そ

のために新薬の臨床試験は、日本よりも海外で行っていることがほとんどです。したがって新薬の開発においては海外の成績を十分に活用し、その上で日本人との人種差を集中して評価することで、日本人に適した用法用量を適切に設定することが大変重要です。

本講座では、代表的な薬物代謝酵素 CYP3A4 の基質薬について、多数の薬剤の薬物動態の人種差の情報を網羅的に調査した結果、これまでの第 I 相試験における薬物動態の人種差の評価の多くは、試験間差の影響が除けていないために信頼性に乏しいこと、一方で明確な薬物動態の人種差を示す薬剤は非常に少なく、むしろ個人差の方が大きいことが明らかとなりました。

これらの結果は日本人による第 I 相試験の意義の再考を促すものと考えられます。

未熟児・新生児・乳児の薬用量設定の研究

新薬の開発時に小児で臨床試験を行うのは大変難しく、そのために小児の薬用量が検証されている薬物は少数しかありません。また、胎児は母体に異物代謝・排泄の能力を依存するので薬物消失能力は極めて低く、出生後に急激に発達することが分かっています。したがって、未熟児・新生児を含む2歳以下の幼児の薬用量設定は大変深刻な問題です。

本講座では、小児の肝臓試料等を用いた最新の報告を利用して小児の解毒能力の発達を考慮した薬物動態学的解析を進め、在胎期間、生後日数・年数に応じた薬用量設定式を提唱しました。この設定式は薬物の排泄経路の違いを考慮したものであり、特に生後1年以下の場合には、従来用いられてきた体表面積などに基づく換算式からは外れることが示されています。

薬物動態解析用ソフトの開発と公開

本講座の研究技術の基盤として、薬物動態の基

礎理論に基づいたモデリングとシミュレーションの技術があります。そのような解析は、しばしば極めて高価なソフトウェアを必要としますが、私たちはそのほとんどを自分達で開発したソフトウェア Napp で実施しています。2010 年からは私たちは Napp を web 上で公開し、その紹介記事をも公表しました (樋坂章博. 薬剤学, 71, 168-178, 2011)。Napp の特徴はモデリングに対する柔軟性であり、PK あるいは PK/PD 解析に用いるモデルであれば、ほぼ全ての解析が実行可能です。今後のこの分野における Napp の果たす役割が期待されます。

今後の研究の展望

以上で述べた他に、本講座では薬剤部と共同して薬物性肝障害の機構やこれを生ずる素因の研究、腎機能変動時、あるいは透析導入時の抗生物質の動態変化および投与量最適化に関する研究、プロテオミクスを利用した薬物動態の個人差の要因解析などの多くの研究プロジェクトを進めています。

出版物等

1. Koshimichi H, Ito K, Honma M, Hisaka A, and Suzuki H. Analysis and Prediction of Drug Transfer into Human Milk Taking into Consideration Secretion and Reuptake Clearances across the Mammary Epithelia. *Drug Metab Dispos.* 2011; 39: 2370-80.
2. Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, Yahagi N, Fujita T, and Suzuki H. A Proposal of a Pharmacokinetically-Optimized Dosage Regimen of Antibiotics in Patients Receiving Continuous Hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 5804-12.
3. Yamamoto T, Terakawa H, Hisaka A, Suzuki H. Bayesian Estimation of Pharmacokinetic Parameters of Vancomycin in Patients with Decreasing Renal Function. *J Pharm Sci.*

2012; 101: 2968-75.

4. 大野能之, 山本武人, 樋坂章博, 鈴木洋史: 薬物動態理論に基づいた血液浄化療法時の薬物投与設計-第 56 回日本透析医学会ワークショップより. *透析会誌.* 2012; 45: 117-119.
5. 大野能之, 樋坂章博, et al. CKD における薬剤の使用法とその留意点. *Medical Practice* 28(6): pp1103-1108, 2011.
6. 杉山雄一, 樋坂章博, et al. 特集 薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用 薬物間相互作用はここまで予測できる. *ファーマトリビューン* 4 月号. pp7-17, 2011.
7. 大野能之, 樋坂章博, et al. (2011). 消化管内の pH 上昇とキレート形成による薬物間相互作用. *ファーマトリビューン* 4 月号. pp18-21, 2011.
8. 大野能之, 樋坂章博 (監修). 排尿障害患者の処方変更. *ファーマトリビューン* 3 月号. pp6-13, 2011.

シンポジウム・国際学会発表

1. Hisaka A, Mori A, Koh S, Tsukihashi A, Ando H, and Suzuki H. Evaluation of Oral Bioavailability and Intestinal Availability from Pharmacokinetic Changes Associated with Drug-Drug Interaction. 17th North American ISSX, Atlanta: (Oct 16~20, 2011).
2. Ando H, Hisaka A, Suzuki H. Prediction of Time-Course of Drug Concentrations in Enterocytes and Blood during Oral Absorption by Translocation Model, a New Physiological Pharmacokinetic Model for Gastrointestinal Tracts. 17th North American ISSX, Atlanta: (Oct 16~20, 2011).
3. Hisaka A, Tsukihashi A, et al. Significance of intestinal metabolism for various substrate drugs of CYP3A4. International Symposium on BA/BE of Oral Drugs Products, Kobe, Japan: (Jun 29~ Jul 1, 2011).
4. Ando H, A. Hisaka A, et al. Simulation of drug concentrations in enterocyte during

- absorption with a new pharmacokinetic model of gastrointestinal tracts; translocation model. International Symposium on BA/BE of Oral Drugs Products, Kobe, Japan: (Jun 29~Jul 1, 2011).
5. Hisaka A, Tsukihashi A, and Suzuki H. Calculation of Unambiguous Intestinal Availability from Drug-drug Interaction. 4th APISSX. Tainan, Taiwan : (April 22~25, 2011)
 6. Sasaki Y, Hisaka A, Suzuki H. Selective Degradation of CYP3A4 in Human Liver Microsome. 4th APISSX. Tainan, Taiwan : (Apr 22~25, 2011).
 7. Hisaka A. True and False in Significant Ethnic Differences; How Should We Evaluate Them in Asian Drug Development (Symposium). 26th JSSX meeting. Hiroshima: (Nov 16~18, 2011).
 8. 樋坂章博. 個人間変動と人種差をどのように定量化すべきか. 東京大学薬学部医薬品評価科学 第10回 IC「薬物動態・薬効予測とレギュラトリーサイエンス」 東京: (2011年5月25日)
 9. 樋坂章博. 薬物間相互作用はどこまで予測できるか (特別講演). 第16回長崎クリニカルファーマシー研究会 長崎: (2011年3月19日)
 10. 樋坂章博. CYPの発現量の個人間変動モデリング (講演). CBI学会 第314回研究講演会 東京: (2011年1月20日).
 11. 大野能之、山本武人、樋坂章博、鈴木洋史. CKD患者の薬物投与設計. (シンポジスト) 第20回日本医療薬学会年会. 千葉: (2010年11月13日~14日).
 12. 樋坂章博. 薬物間相互作用予測におけるPISCSの活用 (講演). 第322回CBI研究講演会: (2011年12月5日).

重症心不全治療開発

特任教授

許 俊鋭

特任准教授

五條理志、西村 隆

特任助教

稲福 斉、小川陽子

特任研究員

清水 剛、根日屋英之

学術支援専門員

角屋丘美子

医療技術補佐員

石井正晃

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

沿革と組織の概要

本寄付講座の目的は「重症心不全研究対策の推進」であり、「重症心不全の集学的診断・治療戦略の研究」および「重症心不全に対応した先端的医療システムの構築」を研究目標としている。重症心不全治療を支える以下の柱を中心に、集学的診断・治療戦略の研究を行い、重症心不全に対応した先端的医療システムを構築することを計画している。

中でも、特に本邦において早急にとりくむ必要性の高い研究項目は、①補助人工心臓（VAD）Destination Therapy プログラムの確立と臨床的有効性の検討、②小児（新生児・乳児）心臓移植プログラムの確立、小児補助人工心臓の臨床導入③重症心不全薬物治療体系の確立：特に補助人工心臓治療症例に対する LVAD 離脱を含めた薬物治療体系（ β -blocker, ACEI, spironolactone, digitalis, amiodaron hANP, PDEⅢ阻害薬, PDE

V 阻害薬 etc）の確立と臨床的有効性の検討、④重症心不全理学療法（体外式カウンターパルセーション治療、和温療法）プログラムの確立と臨床的有効性の検討であると考えている。また、リアルタイム三次元超音波診断装置は重症心不全の診断および治療効果の評価に必要な高度な心機能情報を提供することにより、早期の臨床導入を推進している。

本寄付講座における先端的医療システムの構築により、入退院を繰り返す高齢者を含めた重症心不全患者の在宅治療・社会復帰が促進される効果が期待される。また、海外渡航移植に依存してきた小児（新生児・乳児）心臓移植も本邦で開始され、今後の発展が期待される。

診療

1. 心臓移植治療

現在、東京大学医学附属病院では 22 例の国内

心臓移植症例と8例の渡航心臓移植症例を治療してきたが、現在外来通院している症例は22例で、2例は他院で治療を受けている。これらの症例は、原則的には月一回の外来診療を受けている。臨床的な拒絶反応の有無にかかわらず、移植後1年以内は月一回の心筋生検、1年以後は年一回の心筋生検のため入院治療を受け、臨床的或いは心筋生検所見で拒絶反応が見られた場合は、入院治療を行っている。平成22年7月に臓器移植法が改正され、8月以後国内移植は急増し、東大病院でも平成22年8月～平成24年3月までに13例の心臓移植が実施された。

2. 補助人工心臓治療

①東大病院における補助人工心臓治療

東京大学医学部附属病院では2002年11月以降、78例に対して補助人工心臓装着術を行い、内科的治療抵抗性の重症心不全症例の救命に尽力してきた。この多くは心臓移植手術や自己心機能回復による人工心臓離脱手術を受けることができた。現在、補助人工心臓装着患者は30名おり、このうち10例は入院加療を継続している。

平成23年度における補助人工心臓の新規植込み症例は20例で、体外設置型ニプロ補助人工心臓を7例に植込型補助人工心臓EVAHEARTを6例に、DuraHeartを7例に植込んだ。全例順調な術後経過をたどっている。

②協力病院における補助人工心臓治療

東大病院における移植の発展のためには、心臓移植待機症例の長期補助人工心臓治療は極めて重要である。現時点では移植症例の90%以上が補助人工心臓ブリッジ(BTT)症例であり、ブリッジ期間は平均950日におよぶ。平成23年3月までは大部分のブリッジ症例に用いている保険償還可能な東洋紡補助人工心臓は体外設置型であり、移植まで入院治療を要した。しかし、平成23年4月以後、EVAHEART、DuraHeartによるBTTを積極的に施行し在宅治療に移行することで、ニプ

ロ補助人工心臓による長期入院は減少しつつある。

平成23年度は協力病院での補助人工心臓植込み手術10例をサポートした(信州大学病院、佐久総合病院、秋田大学病院、群馬県立心臓血管センター、名古屋徳洲会病院)。

3. コンパクトCP治療

平成23年度、重症心不全症例に対するコンパクトCPを用いたカウンターパルセーション治療は、筑波記念病院の協力の下に実施した。3例に実施し、3例ともすでに冠動脈バイパス手術(CABG)を実施されていた患者であった。2例で狭心性改善効果が得られ、外来でCCP治療を継続し、安定した治療効果が得られた。1例は無効で狭心症を再発し冠動脈バイパス手術が必要となった。

4. 和温療法

和温療法は、鄭忠和教授により開発された新しい重症心不全に対する理学療法である。平成23年度は鹿児島大学病院と協力し、和温療法高度医療申請を行い、現在全国7施設でそのための多施設共同臨床試験が進行中である。

教育

学部教育としては夏に心臓外科と協力してM4臨床統合講義学を行っている。内容は、重症心不全に対する心臓移植・補助人工心臓治療を中心とした非薬物治療を担当している。

M3で行われるBSLでは、学生1人が2名の患者を担当し、補助人工心臓診療チームと行動を共にする。見学ではなく、積極的な参加型の実習を目指し、術前診断・管理、手術、術後管理を一貫した流れの中で学べるように配慮している。また2週間のBSLの間には2単位のクルズスを担当し、心臓移植・補助人工心臓治療・心臓再生医療に関する基礎知識を学習する。M3の最後に行われるクリニカルクラークシップでは参加型実習を徹底して、補助人工心臓チームの一員として診療に参

加して、日常的な補助人工心臓症例の創部管理や心不全薬物治療・心臓リハビリテーション実習を含んだ実際的な内容としている。

大学院生は、人工心臓領域と心臓再生医療領域のどちらか一つのテーマを選択し、動物実験を中心に研究する。人工心臓研究は国立循環器病研究センター人工臓器部と、心臓再生医療は国立成育医療研究センター生殖医療部と joint project を組んでいる。

研究

重症心不全治療開発講座の主たる研究目的は、本邦における末期的重症心不全症例に対して心臓移植や機械的補助循環（LVAD 等）による治療戦略を研究し推進することである。本邦においては末期的心不全の究極的治療法である心臓移植が極端なドナー心不足により 1997 年の臓器移植法成立後も極めて少なく年間平均 10 例以下のレベルに留まっていた。それ故、補助人工心臓（VAD）を用いた長期心不全治療は 2 年以上に亘る心臓移植へのブリッジ治療として不可欠である。しかしながら現時点では体外設置型補助人工心臓である東洋紡 VAD のみが市販製品として心臓移植のブリッジに保険償還可能な VAD である。それ故、VAD 装着症例は心臓移植に到達するか死亡するまで入院していなければならない。過去 20 年間、欧米先進国では植込型補助人工心臓が開発され、今日では標準的なブリッジデバイスとなっている。2002 年以後欧米では、植込型補助人工心臓の適応は心臓移植へのブリッジから心臓移植を受け皿としない長期在宅治療（Destination Therapy=DT）に拡大されてきている。心臓移植が極端に限られている日本だからこそ、重症心不全治療戦略に植込型補助人工心臓の導入が不可欠である。過去 3 年間、重症心不全治療開発講座は日本の小児心臓移植の道を開くために、臓器移植法改正に全力を挙げて取り組んできたが、平成 21 年 7 月に衆参

両議院で可決され、平成 22 年 7 月に施行された。また、心臓移植へのブリッジを含めた補助人工心臓による在宅治療推進のために、世話講座である心臓外科と協力し、EVAHEART, DuraHeart, Jarvik 2000, HeartMate II などの第二世代・第三世代の植込型補助人工心臓臨床治験を計画し取り組んできた。EVAHEART, DuraHeart は昨年 12 月に製造販売承認され今年 4 月に保険償還された。その他は今年後半にはこれらの植込型補助人工心臓は市販される見込みである。また、講座では体外式カウターパルセーション補助循環装置（コンパクト CP）の開発にも取り組んでいる。この装置は米国で市販されている EECF に比較して下肢への衝撃を軽減した小柄な日本人患者に適したデザインとなっている。その他、いくつかの補助人工心臓関連合併症（出血、血栓、右心不全、感染など）を減少させる基礎的・臨床的研究に取り組んでいる。以上の結果、東京大学医学部附属病院においてはこの 4 年間に末期的重症心不全治療は格段に進歩した。

出版物等

● 論文、著書（英文、和文）（原著、総説）

英文論文

1. Taro Shiga, Koichiro Kunugawa, Masaru Hatano, Atsushi Yao, Takashi Nishimura, Miyoko Endo, Naoko Kato, Yasunobu Hirata, Shunei Kyo, Minoru Ono, Ryozo Nagai; Age and Preoperative Total Bilirubin Level Can Stratify Prognosis After Extracorporeal Pulsatile Left Ventricular Assist Device Implantation; Circulation Journal; 75(1): 121-128; 2011
2. Sawa Y, Tatsumi E, Funakubo A, Iwasaki K, Kishida A, Masuzawa T, Matsuda K, Myoui A, Nishimura M, Nishimura T, Tomizawa Y, Tono T, Yamaoka T, Watanabe H; Journal of Artificial Organs 2010: the year in review; Journal of Artificial Organs; 2011

3. Tohru Izumi, Michiaki Horie, Mitsuaki Isobe, Sachio Kawai, Masatoshi Kawaba, Kazuo Kimura, Makoto Komeda, Shunei Kyo, Akira Matsumori, Masunori Matsuzaki, Shinichiro Morimoto, Tsutomu Saji, Chikao Yutani; Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis(JCS2009)-Digest Version-; JCS Joint Working Group; Circulation Journal; 75(3):734-743;2011
4. M. Kawata, T. Nishimura, Y. Hoshino, O. Kinoshita, M. Hisagi, M. Ando, T. Morota, N. Motomura, S. Kyo, M. Ono; Negative pressure wound therapy for left ventricular assist device-related mediastinitis: two case reports; Journal of Artificial Organs; 14: 159-162;2011
5. Chitaru Kurihara, Takashi Nishimura, Osamu Kinoshita, Mistuhiro Kawata, Motoyuki Hisagi, Shunei Kyo, Minoru Ono; Successful treatment of outflow vascular prosthesis; Journal of Artificial Organs; 14: 155-158;2011
6. Masahiko Ando, Takashi Nishimura, Kenji Yamazaki, Shunei Kyo, Minoru Ono, Tomonori Tsukiya, Toshihide Mizuno, Yoshiyuki Taenaka, Eisuke Tatsumi; Electrocardiogram-Synchronized Rotational Speed Change Mode in Rotary Pumps Could Improve Pulsatility;Artificial organs; 35(10): 941-947;2011
7. Masahiko Ando, Yoshiaki Takewa, Takashi Nishimura, kenji Yamazaki, Shunei Kyo, Minoru Ono, Tomonori Tsukiya, Toshihide Mizuno, Yoshiyuki Taenaka, Eisuke Tatsumi; Coronary Vascular resistance Increases Under Full Bypass Support of Centrifugal pumps-Relation Between Myocardial perfusion and Ventricular Workload During Pump Support; Artificial organs; DOI:10.111/j.1525-1594.01298.x;2011
8. Masahiko Ando, Takahi Nishimura, Yoshiaki Takewa, Daisuke Ogawa, kenji Yamazaki, Koichi Kashiwa, Shunei Kyo, Minoru Ono, Yoshiyuki Taenaka, Eisuke Tatsumi; A novel counterpulse drive mode of continuous flow left ventricular assist devices can minimize intracavit backward flow during pump weaning; Journal of Artificial Organs; 14: 74-79;2011
9. Masahiko Ando, Takashi Nishimura, Yoshiaki Takewa, Daisuke Ogawa, kenji Yamazaki, Koichi Kashiwa, Shunei Kyo, Minoru Ono, Yoshiyuki Taenaka, Eisuke Tatsumi; What is the ideal off-test trial for continuous-flow ventricular-assist-device explantation? Intracavit back-flow analysis in a mock circulation model; Journal of Artificial Organs ; 14:70-73;2011
10. Chitaru Kurihara, Minoru Ono, Takashi Nishimura, Kan Nawata, Osamu Kinoshita, Motoyuki Hisagi, Noboru Motomura, Shunei Kyo,; Prolonged biventricular assist device support as a bridge to heart transplantation; Jprnal of Artificial Organs; s10047-011-0539-5;2011
11. Masahiko Ando, Yoshiaki Takewa, Takashi Nishimura, kenji Yamazaki, Shunei Kyo, Minoru Ono, Tomonori Tsukiya, Toshihide Mizuno, Yoshiyuki Taenaka, Eisuke Tatsumi; A novel counterpulsation mode of rotary left ventricular assist devices can enhance myocardial perfusion; Joirnal of Artificial Organs;14:185-191;2011
12. Takafumi Inoue, Takashi Nishimura, Arata Murakami, Keiichi Itatani, Tetshiro Takaoka, Kazuo Kitahori, Akihito Umeki, Toshiko Takezoe, Koichi Kashiwa, Shunei Kyo, Minoru Ono; Left ventricular assist device support with a centrifugal pump for 2 months in a 5-kg child; Journal of Artificial Organs; 14:253-256;2011
13. Chitaru Kurihara, Takashi Nishimura, Kan Nawata, Osamu Kinoshita, Motoyuki Hisagi, Noboru Motomura, Shunei Kyo, Minoru Ono;

- Successful bridge to recovery with VAD implantation for anthracycline-induced cardiomyopathy; *Journal of Artificial Organs*; 14:249-252;2011
14. Masaru Hatano, Koichiro Kinugawa, Taro Shiga, Naoko Kato, Miyoko Endo, Motoyuki Hisagi, Takashi Nishimura, Atsushi Yao, Yasunobu Hirata, Shunei Kyo, Minoru Ono, Ryozi Nagai ;Less Frequent Opening of the Aortic valve and a Continuous Flow Pump Are Risk Factors for Postoperative Onset of Aortic Insufficiency in Patients With a Left Ventricular Assist Device; *Circulation Journal*; 75:1147-1155;2011
 15. Shunei Kyo, Kazuhito Imanaka, Hiromi Kurosawa, Munetaka Sueda, Tetsuro Miyata, Kiyozo Morita, Minoru Nomura, Yoshiki Sawa, Taijiro Sueda, Koichi Tabayashi, Shinichi Takamoto, Yuichi Ueda, Ryohei Yozu; Guidelines for Preoperative Cardiovascular Evaluation and Management for Monocardiac Surgery(JCS2008)-Dinest Version-JCS Joint Working Group; *Circulation Journal*; 75(4):989-1009;2011
 16. Teruhiko Imamura, Koichiro Kinugawa, Taro Shiga, Miyoko Endo, Toshiro Inaba, Hisataka Maki, Atsushi Yao, Takashi Nishimura, Yasunobu Hirata, Shunei Kyo, Minoru Ono, Ryozi Nagai; A case of late-flow left ventricular assist device; *Journal of Artificial Organs*; 15:200-203;2012
 17. Shimizu Tsuyoshi, Shunei Kyo, Sei Morizumi, Takashi Ando, Shigeyoshi Gon, Yoshihiro Suematsu; Effect of external counterpulsation on cardiac work following cardiac surgery; Implications of the mechanism responsible for clinical benefits; *Journal of Cardiology*; 59: 84-90;2012
 18. Koichi Kashiwa, Takashi Nishimura, Aya Saito, Hitoshi Kubo, Aoi Fukaya, Hisayoshi Tamai, Tomoyuki Yambe, Shunei Kyo, Minoru Ono; Left heart bypass support with the Rotaflow Centrifugal Pump as a bridge to decision and recovery in an adult; *Journal of Artificial Organs*; 15:207-210;2012
 19. Shunei Kyo, Taishi Minami, Takashi Nishimura, Satoshi Gojo, Minoru Ono; New era for therapeutic strategy for heart failure; Destination therapy by left ventricular assist device; *Journal of Cardiology*; 59: 101-109;2012
 20. Mitsuhiro Kawata, Takashi Nishimura, Yasuhiro Hoshino, Osamu Kinoshita, Motoyuki Hisagi, Masahiko Ando, Tetsuro Morota, Noboru Motorumra, Shunei Kyo, Minoru Onno; Negative pressure wound therapy for left ventricular assist device-related mediastinitis; two case reports; *Journal of Artificial Organs*; 14(2): 159-162; 2011
 21. Akihide Umeki, Takashi Nishimura, Masahiko Ando, Yoshiaki Takewa, Kenji Yamazaki, Shunei Kyo, Minoru Ono, Tomonori Tsukiya, Toshihide Mizuno, Yoshiyuki Taenaka, Eisuke Tatsumi; Alteration of LV end-diastolic volume by controlling the power of the continuous-flow LVAD, so it is synchronized with cardiac beat; development of a native heart load control system(NHLCS); *Journal of Artificial Organs*; 15:128-133;2012
- 和文論文**
1. 許 俊鋭 ; Destination therapy ; *Annual Review 循環器* 2011 ; 337-346 ; 2011
 2. 西村 隆 ; VAD 装着中の右心不全管理と感染管理 ; *呼吸と循環* ; 59(4) : S14-S15;2011
 3. 権 重好、森住 誠、清水 剛、末松義弘、許 俊鋭;若き心臓血管外科医の労働環境に関する意識調査; *日本外科学会雑誌*; 112(1): 63-69;2011
 4. 許 俊鋭;心臓における人工臓器; *Clinical Engineering*;22(1):3-8;2011
 5. 五條理志、上 大介; (特集) 臨床工学技士が知っておきたい人工臓器と再生医療の展望

- 心臓における再生医療;Clinical Engineering; 22(1): 9-14;2011
6. 許 俊鋭;冠動脈疾患 上 診断と治療の進歩 V. 冠動脈疾患における治療学の進歩 その他の治療法 補助人工心臓(VAD);日本臨床;69 : Sppl7:472-478;2011
 7. 小野 稔;特集:胸部外科診療に役立つ疾患別最新データ 心筋症・心筋炎など;胸部外科; 64(8)666-672;2011
 8. 北郷将史、増澤 徹、西村 隆、許 俊鋭;治療用人工心臓のためのアキシアル型磁気浮上モータの開発;日本 AEM 学会誌; 19(2)280-285;2011
 9. 五條理志;特集 血管心筋再生はどこまできたか 重症心不全に対する再生治療 心臓移植・人工心臓患者に心臓再生医療をどう活かすか;HeartView;15(8):122-127;2011
 10. 許 俊鋭、西村 隆、五條理志、小野 稔;補助人工心臓・心臓移植の現状と展望;循環器内科; 70(1):71-77;2011
 11. 絹川弘一郎、筒井裕之、猪又孝元、小野 稔;特集 心不全治療の新展開ー外科医との共働による新たな治療戦略ー新しい重症心不全治療の幕開けの時代に;内科; 108(1)117-128; 2011
 12. 小野 稔;植込み型人工心臓の現状 Dura Heart; 心臓; 43(7)853-858;2011
 13. 今中和人、許 俊鋭;がん患者の周術期管理のすべて 合併症を持つがん患者の周術期管理 心疾患・不整脈;外科治療;104 : 171-177;2011
 14. 五條理志;《トピックス》心不全に対する再生医療ー幹細胞移植・細胞シート 特集 心不全治療の新展開ー外科医との共働による新たな治療戦略;内科;108(1)107-111;2011
 15. 許 俊鋭;医療機器を考える懇談会 臓器移植法改正後の我が国における補助人工心臓治療:課題と展望; Japan Assosiation for the Advancement of Medical Equipment News; 83:26-40;2011
 16. 許 俊鋭;未来技術の旗手たち 国産の人工心臓がついに発売 20 年の産学共同開発が実る;商工ジャーナル;7 : 36-39;2011
 17. 小野 稔;急性心筋梗塞 第5章 合併症への対応 心原性ショックに対する補助人工心臓治療;最新医学・別冊; 251-260;2011
 18. 小野 稔;心臓移植の現状と展望;Medical Sience Digest; 37(5):10-13;2011
 19. 許 俊鋭;特集 経皮的補助循環ーメカニズムとその実際ー経皮・経心房中隔左心バイパスシステム -TandemHeart-; Clinical Engineering; 22(6):543-544;2011
 20. 許 俊鋭;特集 経皮的補助循環ーメカニズムとその実際ー経皮的補助循環ー過去・現在・未来; Clinical Engineering; 22(6); 507-512; 2011
 21. 小野 稔;補助人工心臓の現状と小児人工心臓の今後の展望;日本小児循環器学会雑誌; 27(3) : 111-117;2011
 22. 許 俊鋭;特集 ガイドラインに基づいた心不全の非薬物療法 補助人工心臓; CARDIAC PRACTICE; 22(1) : 56-59;2011
 23. 許 俊鋭;特集 臨床工学技士が知っておきたい人工臓器と再生医療の展望; Clinical Engineering;22(1)3-8;2011
 24. 許 俊鋭;Topics「移植認定医制度 日本移植学会認定医制度について」;移植;46(1)8-12;2011
 25. 許 俊鋭;特集 経皮的補助循環ーメカニズムとその実際ーわが国発の体外式カウターパルセーション; Clinical Engineering; 22(6) ; 548-551;2011
- 他 34 篇

総合滅菌システム管理学

特任准教授

上寺祐之

特任助教

岸井こずゑ

ホームページ 準備中

沿革と組織の概要

医学は目覚ましいスピードで進歩しています。臓器移植手術、人工臓器移植術（人工血管、人工弁、人工関節、人工内耳、眼内レンズなど）、心臓血管外科手術、顕微鏡外科手術、血液浄化療法などの高度先進医療は、国民の健康増進や長寿社会の実現に貢献しています。このような状況において、多くの併存疾患を有する患者さんや易感染性患者さんを治療する機会は急増しています。

低侵襲性治療法は、これらの方々に安全かつ容易に行えます。さらに、在院日数の短縮化に貢献するので、医療経済の観点からも有望視されています。具体的には、内視鏡外科手術、Navigation手術、Interventional Radiology など様々な種類の治療法が開発されています。これらの治療を支える新しい手術器械も日進月歩の勢いで開発されています。そのため、これらの新しい装置や器械を適切に滅菌することは重要です。医療関連感染（HAI: healthcare associated infection）を防止できるだけでなく、使用可能年数（service life）を長く保てます。

ところが、本邦においては、洗浄・消毒・滅菌を専門とする研究拠点は極めて乏しい状況です。実質的には、『総合滅菌システム管理学講座』は本邦において唯一の研究拠点です。そして、(1)大学内に設置されているという研究的環境、(2)手術部

と感染制御部を協力講座とする臨床的環境、(3)滅菌器などを製造するサクラ精機を協力企業とする産学連携のための環境に恵まれています。海外においては、同様の研究拠点はドイツと英国の大学に各々一つだけあります。

診療

手術器械や医用材料の消毒・滅菌は、手術部および材料部の基本的な業務の一つです。したがって、手術部および材料部の業務を支援することは、当講座の重要な使命です。

昨今、新興・再興感染症や医療ツーリズムの出現により、消毒・滅菌の質保証を国際標準化することは急務の課題になっています。そのための国際規格として ISO/TC 198 は重要です。洗浄・消毒・滅菌に関する全てを網羅しています。さらに、科学的根拠に基づいて業務を行う Validation（バリデーション）を重視しています。

当講座の上寺は ISO/TC 198 の本邦における国内主査をしています。ISO 活動に積極的に参加することにより、当院における滅菌業務の国際標準化を支援しています。

滅菌業務には、様々な法的規制もあります。労働安全衛生法のボイラー則においては、圧力容器である滅菌器には年 1 回の法的検査を施行しなければなりません。労働基準監督署の管轄です。当

講座では、この検査に立ち会うとともに、この機会を活用して滅菌器などの精度管理の向上に取り組んでいます。

様々な低温滅菌法が実用化されてはいるものの、エチレンオキシド滅菌法は手術部および材料部において未だに重要な役割を果たしています。当院の手術部、材料部において、それぞれ週2～3回運転しています。

労働安全衛生法において、エチレンオキシドは特定化学物質第2類に分類されます。その結果、作業環境測定士による年2回の作業環境測定を施行しなければなりません。作業環境測定を有効に行うためには、滅菌を熟知した院内の専門家と作業環境測定士の緊密な連携は重要です。当講座は、年2回の作業環境測定を積極的に支援しています。

教育

手術部においては、毎年、医学生および1年目と2年目の新研修医を対象に手術時手指消毒およびガウンテクニックの実習を行っています。当講座は、この実習を全面的に支援しています。院内感染対策の基本である『手洗い』の質向上および励行に寄与しています。

洗浄・消毒・滅菌に関しては、日本医療機器学会などを中心とする多くの講習会の講演を引き受けています。日本医療機器学会が認定する第一種滅菌技師および第二種滅菌技士の認定更新に資する講習会活動にも参加しています。

研究

低侵襲性治療法や高度先進医療に使用する高性能な装置や器械を、適切に洗浄・消毒・滅菌する方法について総合的に研究しています。特に、ISO国際規格に準拠して洗浄・消毒・滅菌するために必要な事項を検討しています。さらに、新興・再興感染症への対策として、プリオンやB型肝炎ウイルス（HBV）の消毒法も検討しています。

『水』は、医療だけでなくグローバルな観点からも注目されています。世界の人口は70億人を超えました。そのうちの2/3の人々は水不足に悩んでいます。一方、地球の表面の2/3は海です。現在、逆浸透膜（RO膜：Reverse osmosis membrane）を使用して海水から飲料水を製造する技術は世界中で注目されています。RO膜は、病院内で滅菌水を製造するときにも使用します。

このような背景も手伝って、病院における水質管理法は、世界各国において検討されています。米国では、手術器械や軟性内視鏡などを再処理するときに使用する水について AMMI TIR34: 2007 Water for the reprocessing of medical devices を作成しています。水質は、洗剤、消毒剤、滅菌剤の作用に影響するとともに、器械の耐用年数にも関わっています。最終すすぎ水に多量の Endotoxin が含まれていると、Endotoxin が手術器械に残留しえます。その結果、眼内レンズを移植する白内障の手術において Toxic Anterior Segment Syndrome (TASS) という炎症性の術後合併症を引き起こすことがあります。

水に関連した基準には、欧州の EN 285: 2006、日本薬局方の注射用蒸留水に関する規定などがあります。透析液中の endotoxin 濃度は透析患者の治療成績に影響を与えるので、透析液に関する ISO 国際規格もあります。したがって、水質は医療環境管理において重要です。病院における最適な水質管理法について、国内外の基準やガイドラインをふまえて総合的に研究しています。

出版物等

1. Uetera Y, et al.: Evaluation of water quality in a single chamber washer-disinfector equipped with a reverse osmosis plant. Zentralsterilisation 20(1): 50–55, 2012
2. Uetera Y, et al.: Performance of a new type of containers equipped with reusable filters

- investigated using wireless loggers and microbiological methods. Zentralsterilisation 19(2): 111–116, 2011 上寺祐之, 他.
3. 手術治療の変遷が中央材料室の業務に及ぼす影響. 建築設備士 2012;3:35-39.
 4. 上寺祐之, 他. 洗浄インジケータ. INFECTION CONTROL 2012;21(3):61-63.
 5. 上寺祐之, 他. 滅菌保証 滅菌の理論について 対数的死滅則の概要と、その歴史的形成過程. 感染制御 2011 02;7(1):25-31.
 6. 上寺祐之, 他. 滅菌保証 滅菌の理論について 高压蒸気滅菌法における F 値の計算方法. 感染制御 2011 04;7(2):125-132.
 7. 上寺祐之, 他. 滅菌保証 滅菌の理論について 対数的死滅則に基づいた生物学的インジケータの理解. 感染制御 2011 06;7(3):222-230
 8. 上寺祐之, 他. 医療現場における滅菌ガイドラインの最近の動向 本邦におけるより良き滅菌保証を目指して. 病院設備 2011 05;53(3):64-70.
 9. 上寺祐之. ISO 14160 の歴史的経緯及びプリオン不活性化. ISO/JIS 規格準拠 ヘルスケア製品の滅菌及び滅菌保証 監修 上寺祐之 他. 日本規格協会. 2011 年 4 月、477–485.
 10. 上寺祐之. B 型肝炎ウイルス(HBV)の化学消毒に関する文献的検討—代替ウイルスとしての DHBV の有用性と欧米のガイドライン. ISO/JIS 規格準拠 ヘルスケア製品の滅菌及び滅菌保証 監修 上寺祐之 他. 日本規格協会. 2011 年 4 月、485–501.
 11. 上寺祐之. B 型肝炎ウイルス(HBV)の代替ウイルス—特に、湿熱消毒における代替ウイルス—. ISO/JIS 規格準拠 ヘルスケア製品の滅菌及び滅菌保証 監修 上寺祐之 他. 日本規格協会. 2011 年 4 月、502–504 上寺祐之.
 12. WD における熱水消毒の基本的要件— A_0 値を中心にして—. ISO/JIS 規格準拠 ヘルスケア製品の滅菌及び滅菌保証 監修 上寺祐之 他. 日本規格協会. 2011 年 4 月、615–626.
 13. 上寺祐之. ワイヤレス式温度計測ロガーを用いる WD の管理方法. 特に、熱水消毒工程の管理. ISO/JIS 規格準拠 ヘルスケア製品の滅菌及び滅菌保証 監修 上寺祐之 他. 日本規格協会. 2011 年 4 月、650–655.

分子創薬・代謝制御科学

特任准教授

岡崎 啓明

特任助教

岩部 美紀

ホームページ http://www.h.u-tokyo.ac.jp/english/center22/en_contribute/molecular.html

沿革と組織の概要

我が国の糖尿病患者数は約 890 万人、予備群を含めて約 2,210 万人と推定され、大きな社会問題となっています。さらに世界的にも増加の一途をたどっており、根本的な画期的新規糖尿病治療薬の開発が待たれています。現在、糖尿病治療には様々な作用機序の薬物が用いられていますが、生活習慣病に対する「根本的」治療薬の開発については、世界的に競争も激しく、その登場が強く望まれているのが現状です。

以上の背景のもと、分子創薬・代謝制御科学講座は、糖尿病発症メカニズムの解明のため、抗糖尿病を発揮することが期待される合成低分子化合物を探索し、さらにそれをツールとして、その作用機序解明と標的分子探索を行い、画期的な糖尿病治療薬を創出することを目的とし、研究を行っています。本講座は、平成 23 年 5 月に開講し、親講座である東京大学医学系研究科糖尿病・代謝内科と強力な連携体制をとることにより、糖尿病発症の分子メカニズムの解明に基づいた革新的糖尿病治療薬の創出を目指し、臨床応用の実現化、社会還元を目標として、日夜研究に取り組んでおります。

研 究

本講座では、抗糖尿病作用を有する各種合成低

分子化合物を探索し、それを最適化し、新規糖尿病・生活習慣病治療薬として、臨床応用への実現を目指しています。

抗糖尿病作用を有する各種合成低分子化合物の探索や作用解析には、我々が構築した独自のスクリーニング／アッセイシステムを使用し、さらにそれを発展させながら、各種培養細胞や無細胞系などを用いた *in vitro* の系と、糖尿病モデルマウスや各種遺伝子改変動物を用いた *in vivo* の系を駆使しながら研究を進めています。

本研究の遂行により、インスリン抵抗性改善作用、抗動脈硬化作用を長期にわたり発揮する、糖尿病及び生活習慣病の根本的な治療薬の開発が期待されると考えています。さらに糖尿病だけでなく、その関連疾患であるガンやアルツハイマーなどの疾患に対しても新規に創出した治療薬が効果を発揮する可能性もこれまでの内外の研究からも示唆され、22 世紀に向けた医療に貢献できる研究成果をあげていきたいと考えております。

出版物等

- (1) Handa N, Takagi T, Saijo S, Kishishita S, Takaya D, Toyama M, Terada T, Shirouzu M, Suzuki A, Lee S, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Kadowaki T, Minokoshi Y,

- Yokoyama S.: Structural basis for compound C inhibition of the human AMP-activated protein kinase α 2 subunit kinase domain. *Acta Crystallogr. D Crystallogr.* 67, 480-487 (2011)
- (2) Kukimoto-Niino M, Yoshikawa S, Takagi T, Ohsawa N, Tomabeche Y, Terada T, Shirouzu M, Suzuki A, Lee S, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Kadowaki T, Minokoshi Y, Yokoyama, S.: Crystal Structure of the Ca^{2+} /Calmodulin-dependent Protein Kinase Kinase in Complex with the Inhibitor STO-609. *J. Biol. Chem.* 286, 22570-22579 (2011)
- (3) Waki H, Nakamura M, Yamauchi T, Wakabayashi K, Yu J, Hirose-Yotsuya L, Take K, Sun W, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Fujita T, Aoyama T, Tsutsumi, S, Ueki K, Kodama T, Sakai J, Aburatani H, Kadowaki T.: Global Mapping of Cell Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. *Plos Genet.* 7 e1002311 (2011)
- (4) Ohta K, Sekiya M, Uozaki H, Igarashi M, Takase S, Kumagai M, Takanashi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Kubota M, Nishi M, Okazaki H, Iizuka Y, Yahagi N, Yagyu H, Fukayama M, Kadowaki T, Ohashi K, Ishibashi S, Osuga J.: Abrogation of neutral cholesterol ester hydrolytic activity causes adrenal enlargement. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 404, 254-260 (2011)
- (5) Sekiya M, Osuga J, Igarashi M, Okazaki H, Ishibashi S.: The role of neutral cholesterol ester hydrolysis in macrophage foam cells. *J. Atheroscler. Thromb.* 18, 359-364 (2011)
- (6) Amemiya-Kudo M, Oka J, Takeuchi Y, Okazaki H, Yamamoto T, Yahagi N, Matsuzaka K, Okazaki S, Osuga J, Yamada N, Murase T, Shimano H.: Suppression of the pancreatic duodenal homeodomain transcription factor-1 (pdx-1) promoter by sterol regulatory element-binding protein-1c (srebp-1c). *J. Biol. Chem.* 286, 27902-27914 (2011)

リピドミクス社会連携講座

特任教授

清水孝雄

特任准教授

北芳博

特任助教

徳岡涼美

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

沿革と組織の概要

リピドミクス講座は、株式会社島津製作所と小野薬品工業株式会社の出資により、平成23年4月に設置された社会連携講座です〔設立時の協力講座：生化学・分子生物学講座 細胞情報学教室(清水孝雄 教授)・国際生物医科学講座 生物医科学教室(北潔 教授)〕。

教員構成は、清水孝雄 特任教授(平成23年10月着任)、北芳博 特任准教授(平成23年6月着任)、徳岡涼美 特任助教(平成23年6月着任)の3名となっています(平成24年8月現在)。この他に、助教(1名)、大学院生(1名)、客員研究員(2名)、研究補佐(2名)により研究活動を行っています。

教育

リピドミクス講座では、以下の学部生講義および大学院生向けの講義等を担当しています。

- ・学部講義：「生理活性脂質(清水)」 「細胞情報学概論(清水)」 「脂質と生体膜(北)」
- ・医科学修士講義：「脂質メディエーター(清水)」 「プロテオーム・メタボローム(北)」
- ・博士講義(医学共通講義)：「生理活性脂質の分析法(北)」
- ・生化学ゼミナール(学部生対象／北・徳岡)

これらに加え、細胞情報学との連携により、医学部生の学生実習(生化学・基礎編「糖質(北)」)も担当しています。

研究

リピドミクス講座では、最新の質量分析技術の開発を通して、脂質代謝を基盤とする生命現象や疾患メカニズムの解明に取り組んでいます。具体的には、以下に示すようなテーマについて研究を行っています。

脂質メディエーターの高感度一斉定量解析技術の開発と応用

プロスタグランジンやロイコトリエンなどのエイコサノイド(アラキドン酸代謝物)に代表される脂肪酸系の生理活性脂質、血小板活性化因子(PAF)に代表されるリゾリン脂質系生理活性脂質など、多数の脂質メディエーターが疾患や生理に関わる分子として注目されています。疾患等のメカニズムの研究において、既知の脂質メディエーター群の包括的定量解析は仮説に基づかない発見的手法として有効であると同時に、脂質メディエーター群の量的なバランス「定量的脂質メディエータープロファイル」が、病態を特徴づけるパラメタとして有用です。私たちはこれまでLC-MS法による脂質メディエーターの高感度一斉定量法を独自に開発してきましたが、さらに高感度に、より多くの成分を、より短時間で一斉定量解析することにより、大規模臨床検体解析やハイスループットスクリーニングに対応可能な技術として確立することを目指しています。

脂質バイオマーカー探索法の開発と応用

LC-MS 法による未知の生理活性脂質や脂質バイオマーカー探索においては、クロマトグラフィー手法による脂質分離と、質量分析計による検出～同定解析 (MSⁿ解析、精密質量分析、等) を高度に融合させる必要があります。分析装置メーカーとの協働により、脂質のクロマトグラフィー分離の抱える問題点 (多数の分離困難な脂質が存在) の解決をはかると同時に、LC-MS における検体間の差分解析および特徴抽出技術の開発、データベースとリンクした測定システムの構築を目指しています。

臨床検体からの脂質解析基盤技術の開発と応用

血液、尿、便、バイオプシー試料などのヒト臨床検体を対象としたリピドミクス解析は、動物実験と比べて個人差によるデータのばらつきが大きく、試料の採取・保存の条件が必ずしもリピドミクス解析に最適化されていないことが問題です。我々は、リピドミクス解析に供する臨床試料の取り扱い技術を開発し、実用性の高いリピドミクス解析手法の創出に取り組んでいます。

脂質代謝解析法の開発

シンプルなりピドミクス解析により膨大な脂質プロファイルデータが得られますが、それだけでは脂質代謝経路 (パスウェイ) の状態を知るには不十分です。代謝流量 (生成・分解の速度) の変化が必ずしも代謝物の静的な量に反映されないためです。この問題を解決するために、安定同位体を用いたメタボリックラベリング法を細胞や個体のリピドミクス解析に応用するための技術基盤の開発に取り組んでいます。

マウス疾患モデルを用いた脂質バイオマーカー／脂質メディエーター探索

生活習慣病を含む各種疾患のマウスモデルの解析に最新のリピドミクス技術を応用して、脂質バイオマーカー探索を行います。各種遺伝子欠損マウス、遺伝子導入マウスを用いた比較解析も併せて実施することで、重要な脂質マーカー、脂質メディエーター、および脂質代謝プロファイルの発見を目指しています。

新規脂質メディエーター代謝経路の探索

これまで、脂質メディエーターの代謝は、産生酵素や分解酵素の研究により主要な経路が明らかにされていますが、生体内には、組織や細胞種に特異的な脂質メディエーター代謝経路が存在する可能性があります。実際、私たちは、遺伝子欠損マウスの解析から従来の知見とは異なる新たな脂質メディエーターの産生経路の存在を示唆するデータを得ています。培養細胞や動物モデルに対し、新たなリピドミクス技術を用いることで、新規脂質代謝経路の存在とその意義を明らかにします。

出版物等

1. 北芳博, 清水孝雄 エイコサノイドの高感度一斉定量法 臨床検査 56, 177-187 (2012)
2. Saito Y, Watanabe K, Fujioka D, Nakamura T, Obata J, Kawabata K, Watanabe Y, Mishina H, Tamaru S, Kita Y, Shimizu T, Kugiyama K. Disruption of group IVA cytosolic phospholipase A₂ attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury partly through inhibition of TNF α -mediated pathway. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 302, H2018-H2030 (2012)
3. Jönsson F, Mancardi DA, Zhao W, Kita Y, Iannascoli B, Khun H, van Rooijen N, Shimizu T, Schwartz LB, Daëron M, Bruhns P. Human Fc γ RIIA induces anaphylactic and allergic reactions. *Blood*, 119, 2533-2544 (2012)
4. Ueno N, Taketomi Y, Yamamoto K, Hirabayashi T, Kamei D, Kita Y, Shimizu T, Shinzawa K, Tsujimoto Y, Ikeda K, Taguchi R, Murakami M. Analysis of two major intracellular phospholipase A₂s in mast cells reveals crucial contribution of cPLA₂ α , not iPLA₂ β , to lipid mobilization in proximal mast cells and distal fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, 286, 37249-37263 (2011)

脂肪細胞機能制御学

特任准教授

脇 裕典

特任助教

亀井 望

沿革と組織の概要

本邦を含め全世界で肥満症・メタボリックシンドローム・糖尿病が急増しています。脂肪細胞は長い間、余剰エネルギーを蓄積するだけの受動的な臓器だと考えられていましたが、10余年の研究によりレプチンやアディポネクチンおよび炎症性サイトカインなど全身の代謝を制御・調節する分子を積極的に分泌する内分泌臓器として役割が明らかにされてきました。また肥満やインスリン抵抗性を伴う糖尿病の治療薬であるチアゾリジン誘導体が脂肪細胞分化のマスターレギュレーターである核内受容体型転写因子 peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) のアゴニストであることが明らかにされ、脂肪細胞における転写制御や転写制御ネットワークが糖脂質代謝の鍵となることが明らかにされました。近年では長らくその性質が分からなかった脂肪細胞の前駆細胞（間葉系幹細胞）について表面マーカーを用いたフローサイトメトリーや遺伝子改変によるリニエージ・トレーシング等の技術を用いた研究が進んでいます。以前からヒト新生児やげっ歯類には余剰エネルギーを必要に応じて蓄積する白色脂肪細胞のほかに、ミトコンドリアに富みエネルギーを消費して熱産生を行う褐色脂肪細胞があることが知られていましたが、最近の Positron emission tomography を用いた研究によりヒト成人にも機能的な褐色脂肪細胞が存在すること、および褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞の分

化を制御する転写因子ネットワークが明らかになるなど、褐色脂肪細胞が肥満治療の標的として積極的な研究対象となっています。近年では肥満した脂肪組織では肥大化した脂肪細胞のみならず、マクロファージを中心とした炎症性細胞、その極性的変化が重要な役割を果たすことが明らかとなり、炎症性サイトカインを介した脂肪細胞と炎症性細胞の相互作用も重要なトピックの一つです。

当講座は、上述した通り社会的に急増する肥満症・メタボリックシンドロームの中心的な病態を形成する脂肪細胞の機能制御とその破綻のメカニズムの解明と治療への応用を目指し、ノバルティスファーマ株式会社の出資により社会連携講座として平成23年度に設置されました。協力講座とする糖尿病・代謝内科と密接な連携をとりながら、次世代シーケンサーを用いた網羅的なエピゲノム解析や、生化学・遺伝子工学的手法、また免疫学的手法（フロー・サイトメトリー）などを用いて、定常状態や肥満やメタボリックシンドロームの病態、脂肪細胞分化など、脂肪細胞のさまざまな機能に関わるクロマチンの制御、アディポネクチン・RASなどの内分泌因子、PPAR γ 等の転写因子による制御ネットワークを研究するとともに、脂肪組織レベルでの肥満の病態に重要な役割を果たす脂肪細胞と炎症細胞などの細胞間ネットワークを解明する研究を推進します。社会連携講座の使命として、学術的感覚と社会感覚を備えた国際的な若手の人材育成にも力を注いでいます。

教育

医学部学生を対象とした内科症候学では肥満の講義を、医科学専攻修士課程においては臨床医学概論・肥満、糖尿病、脂質代謝異常を担当するほか、協力講座である糖尿病・代謝内科（代謝栄養病態学）の大学院生の指導を行っています。

研究

（１）次世代シーケンサーを用いた脂肪細胞特異的な転写調節機構とエピゲノム解析

次世代シーケンサーはゲノムサイエンス分野での革新的な新しい技術の一つで、転写因子やエピゲノム（クロマチンを構成するヒストンやDNA修飾などDNA配列の変化を伴わない表現型の変化）の研究が全ゲノムレベルで可能となり、新たな知見や概念が明らかにされています。当講座では東京大学先端科学技術研究センターの油谷浩幸研究室の協力により、遺伝子の転写制御やエピゲノム制御をゲノムワイドに解析する次世代シーケンサーを用いて、脂肪細胞分化や正常・病態における脂肪細胞の細胞特異的な転写制御領域や転写因子ネットワークの解明、新たな制御因子の同定、その制御異常について解明を試みています。同解析からこれまで手法では不明であった分化に重要な遺伝子の制御領域を同定し、遠位に存在する脂肪細胞に特異的なエンハンサーの重要性を示すとともに、バイオインフォマティクスを活用したモチーフ解析との組み合わせにより、新たな分化制御因子NFIを同定し報告しました（PLoS Genet 7(10), 2011 e1002311）。正常な脂肪細胞分化に加えて、褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞の分化や、前駆脂肪細胞、病態における脂肪細胞における転写ネットワークの解明、およびその制御による治療への応用を目指しています。

（２）免疫学的手法（フロー・サイトメトリー）を用いた脂肪組織内の免疫細胞の役割の検討

脂肪組織には様々な免疫細胞が存在することが、また、その存在と極性等の性質が正常状態と肥満状態では大きく異なることが明らかとなってきました。私たちはこれまで明らかでなかった脂肪組織中の様々な免疫細胞の存在についてその同定と脂肪細胞との相互作用、および全身のインスリン抵抗性との関わりを検討しています。脂肪細胞へのこれらの免疫細胞の浸潤を阻害することが新たな糖尿病治療になるかどうか検討しています。

出版物等

1. Waki H, Nakamura M, Yamauchi T, Wakabayashi K, Yu J, Yotsuya L, Take K, Sun W, Iwabuchi M, Okada-Iwabuchi M, Fujita T, Aoyama T, Tsutsumi S, Ueki K, Kodama T, Sakai J, Aburatani H and Kadowaki T: Global Mapping of Cell-Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. *PLoS Genet* 2011; 7(10):e1002311.
2. Villanueva CJ, Waki H, Godio C, Nielsen R, Chou WL, Vargas L, Wroblewski K, Schmedt C, Chao LC, Boyadjian R, Mandrup S, Hevener A, Saez E and Tontonoz P: TLE3 is a dual-function transcriptional coregulator of adipogenesis. *Cell Metab* 2011; 56: 413-427.
3. 脇 裕典、中村 正裕、山内 敏正、門脇 孝. 脂肪細胞分化のエピゲノム制御 最新医学社 最新医学 メタボリックシンドローム II（後篇）—メタボリックシンドロームの基礎— 2011; 66: 1344-1358.
4. 脇 裕典、山内 敏正、門脇 孝. 脂肪細胞の分析学的検査の実践—高分子量アディポネクチンの測定法 医学書院 臨床検査 2011; 55(6): 587-591.
5. 脇 裕典、山内 敏正、門脇 孝. 脂肪細胞と転写因子ネットワーク研究：最近の展開—次世代シーケンサーが切り開くエピゲノム・転写因子研究. 医歯薬出版 医学のあゆ

-
- み エネルギー代謝転写因子ネットワークと生活習慣病 2011; 237(6): 655-660.
6. 脇 裕典. チーム医療と患者会 医薬ジャーナル社 やさしい糖尿病教室改定版 2011; 71-72.
7. 脇 裕典、山内 敏正、門脇 孝. 脂肪細胞分化と骨代謝 医薬ジャーナル社 Clinical Calcium 2011; 21(5): 63-68.
8. 脇 裕典 臨床医学の展望 2011 糖尿病学 15.患者教育・療養指導の進歩 日本医事新報 2011; 4535: 65-66.

健康空間情報学

特任准教授

藤田 英雄

特任助教

内村 祐之、脇 嘉代

ホームページ <http://uhi.umin.jp>

沿革と組織の概要

本講座は、時間的・空間的に分散して取得管理された電子的な健康・医療データを、携帯電話や無線LAN端末といったモバイル情報機器と、携帯電話などの情報ネットワークとによって仮想的に統合できる新しい健康情報空間を構築し、その実証実験を行うことを使命とする。医療提供者側に対しては、特に医療機関において診療時間内という限られた時空間でのみではなく、いつでもどこからでも施設内と同様の情報環境にアクセスできる仮想情報空間を提供することを目指し、そのメリットやデメリットを研究する。また患者や保健サービス利用者には、どこからでも自身の医療・健康情報を携帯電話や無線LAN端末を用いて仮想的に持ち運びできるような環境を提供する。こうした情報環境は、救急時などに確かな病歴・処方情報を医療機関に提示でき、リスクに対して自身を守る大きな価値を持つものと考えられ、このような実証研究の延長として将来的には、医療もしくは保健サービス提供者と、その利用者（患者等）の双方が、同時に物理的に医療機関にいないければ医療ができないという時間的・空間的制約を取り除く将来の診療の在り方そのものへの検討を行うことも目指す。モバイル IT および周辺機器環境開発を軸とし、これを応用し疫学・情報工学・臨床工学専門家の協力による臨床医学的検証

を行う。

研究

(1) モバイルクラウド 12 誘導心電図による臨床医療変革の試み

急性心筋梗塞の院内死亡率は再灌流療法などの技術革新により、わが国でもこの 20 年で 20% 台から 7% 台まで激減したが、病院前心停止に陥る患者は 14% にも及ぶ。

発症から PCI 施行施設への直接搬送は 32%～78% とされ、病院前トリアージに 12 誘導心電図は重要である。わが国では病院前 12 誘導心電図診断はまだ標準化がなされていない。そこで、当講座ではスマートフォンを中継器として機能させ、サーバを通して 12 誘導心電図をインターネットで伝送できるシステムを開発した。本システムは大幅なコスト低減が図られ、潜在的普及力をもち、循環器救急領域に於いてユビキタスな救急診断体制を構築しプレホスピタルからの一貫した臨床的アウトカムを改善する可能性がある。更なる検証と改良開発、および実地臨床フィールドにおける臨床応用を行っている。現在北里大学、大分大学、医療法人北斗 北斗病院とともにドクターカー、救急車、および広域医療圏における医療連携モデルでそれぞれ実地試験を行っている。

(2) ICT を利用した2型糖尿病管理システム

我が国において糖尿病が疑われる人は約 2,210 万人に達しその半数は十分な治療を享受しておらず（平成 19 年国民健康・栄養調査）糖尿病患者の治療体制整備と医療資源の効果的利用が課題である。医療 IT 技術を用いた eHealth は糖尿病患者の血糖コントロールと QOL を改善するが医療者の業務を増大させるという問題がある。安全性を重視し半自動応答により医療者の負担を軽減した糖尿病診療支援システム Dialbetics を開発し先端的な eHealth の樹立を目指している。11 名を対象としたパイロット試験では Dialbetics 使用により糖尿病患者の HbA1c が有意に低下するという成績を得て、現在 50 名を超える規模で臨床試験を行っている。

(3) 診療情報・生体情報を統合したモバイル個人健康医療情報プラットフォーム Smart PHR の開発

個人が健康診断や医療機関により提供される検査値などの健康医療情報を本人自身が管理し活用する Personal Health Record (PHR) が近年提唱されているがこれをモバイル ICT とクラウドコンピューティング技術によるプラットフォームとして確立するための開発を開始した。Smart PHR というこのプラットフォームでは先に開発した服薬情報をはじめとした在宅での生体情報の自動取り込み、クラウドによる医療連携等の機能を実現し、実地フィールドにおける臨床実地試験を策定中である。

(4) 携帯電話を用いた外来患者案内システム

携帯電話を活用し、外来患者の待ち時間（診察待ち～会計待ち～調剤待ち）の短縮、または、有効活用を支援するモバイル ICT によるシステムを構築した。実証試験を行った結果、患者の待ち時間のみならず待ち行列制御によって診療時間

の短縮も得られる成果を得た。

発表論文

- Hasumi E, Iwata H, Saito K, Fujiu K, Ando J, Imai Y, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Diagnostic efficacy of coronary CT angiography as a follow-up modality for procedure-related coronary dissection. *Int Heart J*. 2011;52(4):240-2.
- Kawashima D, Ohno T, Kinoshita O, Motomura N, Kiyosue A, Fujita H, Ando J, Ohtomo K, Shigeeda T, Kato S, Kadowaki T, Nagai R, Takamoto S, Ono M. Prevalence of vitreous hemorrhage following coronary revascularization in patients with diabetic retinopathy. *Circ J*. 2011;75(2):329-35.
- Myojo M, Iwata H, Kohro T, Sato H, Kiyosue A, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Prognostic implication of macrocytosis on adverse outcomes after coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2012 Mar;221(1):148-53.
- Nakayama A, Morita H, Ando J, Fujita H, Ohtsu H, Nagai R. Adverse cardiovascular outcomes associated with concurrent use of clopidogrel or ticlopidine and proton-pump inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2012 Mar
- Nakayama A, Morita H, Miyata T, Ando J, Fujita H, Ohtsu H, Akai T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Nagai R. Inverse association between the existence of coronary artery disease and progression of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2012 Mar
- Waki K, Sugawara Y: Implications of integrase inhibitors for HIV-infected transplantation recipients: raltegravir and dolutegravir (S/GSK 1349572). *Bioscience Trends*. 5(5):189-191, 2011.
- Waki K, Sugawara Y, Tamura S, Mieno MN, Yamashiki N, Kadowaki T, Kokudo N: Outcome

- of liver transplantation for recipients with hepatitis B and hepatitis C virus coinfection: analysis of the UNOS data. *Transplantation* 92(7):809-814, 2011.
- Waki K, Hayashi A, Ikeda S, Ikeda S, Nagatsuka K, Honma Y, Kadowaki T, Yoshinoya S: Measuring platelet aggregation in dialysis patients with a whole blood aggregometer by the screen filtration pressure method. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 15(2):203-206, 2011.
 - Oba S, Noda M, Waki K, Nanri A, Kato M, Takahashi Y, Poudel-Tandukar K, Matsushita Y, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S: Smoking Cessation Increases Short-Term Risk of Type 2 Diabetes Irrespective of Weight Gain: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One*, 2011
 - Ohe H, Waki K, Yoshitomi M, Morimoto T, Nafady-Hego H, Satoda N, Li Y, Sakaguchi S, Uemoto S, Bishop GA, Koshiha T: Factors affecting operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation: impact of early post-transplant events and HLA match. *Transplant International*. 25(1): 97-106, 2012.
 - Ohe H, Ying Li, Nafady-Hego H, Waki K, Sakaguchi S, Wood K, Calne R, Uemoto S, Koshiha T: Minimal But Essential Doses of Immunosuppression: A More Realistic Approach to Improve Long-Term Outcomes for Pediatric Living-Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. 91(7):809-810, 2011.
 - Riichiro Mizoguchi, Kouji Kozakil, Hiroko Kou, Yuki Yamagata, Takeshi Imai, Kayo Waki, Kazuhiko Ohe: River Flow Model of Diseases. *International Conference on Biomedical Ontology*. 2011
 - Waki K, Sugawara Y, Tamura S, Yamashiki N, Fujita H, Kadowaki T, Kokudo N: Simultaneous pancreas-kidney transplantation in the United States: an analysis of the UNOS registry. *Clinical Transplant* 2010:35-44.
 - Waki K, Fujita H, Uchimura Y, Aramaki E, Omae K, Kadowaki T, Ohe K: DialBetics: Smartphone-based self-management for type 2 diabetes patients. *Diabetes Science and Technology* 2012, 6: 983-985

附属病院

敷地・建物

敷地総面積は、113,853 m²、建物総面積は、244,001 m²である。

組織

病院長の下に、内科、外科、感覚・運動機能科、小児・周産・女性科、精神神経科、放射線科の6診療部門および薬剤部、看護部、検査部、手術部、放射線部、救急部、企画情報運営部、事務部（総務課、管理課、経営戦略課、医事課）等の中央施設部門、臨床研究支援センター等の臨床研究部門からなり、常勤職員数は教員677名、看護師・医療技術職員1,493名、事務職員等184名の計2,354名（平成23年4月1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の病院運営審議会（総長指名2名、医学系研究科長、医学系研究科副研究科長、病院長、事務部長、病院長指名2名、外部有識者2名の計10名から構成）から、病院の運営に対する意見等をいただくなど、外部からの意見を病院運営に反映させることとしている。

病院執行部は、病院長、副院長、病院長補佐、事務部長、看護部長、企画情報運営部長、その他病院長が必要と認める者で病院運営審議会での承認を得た者により構成され、病院運営に関する最終的な意思決定を行っている。また、診療科（部）長は病院長指名とし、任期1年を設定し、適宜、病院体制の見直しが可能となるようにしている。さらに、各診療科（部）の運営は、診療運営組織（入院診療運営部、外来診療運営部、中央診療運営部）と運営支援組織（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23年度においては新たに3つの組織を設置した。周産期医療にはこれまでも力を入れてきたが、新たに6床の母体・胎児集中治療管理室（MFICU）を整備するなどし、9床の新生児集中治療管理室（NICU）とあわせて、総合周産期母子医療センターとして東京都の指定を受けた（4月）。また、ゲノム情報に基づいた最適なゲノム医学診療の提供を目的とし、ゲノム医学センターを設置（4月）。これまでの臨床ゲノム情報部と臨床ゲノム診療部を含み、新たにゲノム解析部門を加えた3部門で構成されている。さらに、厚生労働省がわが国の基礎研究の成果の実用化に向けて、国内での早期・探索的臨床試験の実施体制を整備する事業を開始し、当院は神経・精神疾患を対象とした事業拠点に選定されたことから、この事業の推進の中核を担う組織として早期・探索開発推進室を設置した（8月）。

診療実績

平成23年度の入院延患者数は384,042名、1日平均1,049名、外来延患者数は750,926名、1日平均3,078名であった。

平均在院日数は、一般病棟で13.0日、新入院患者数は27,137人であった。

手術件数10,170件、厚生労働省の先進医療承認件数は14件で、高度医療機関としての機能を果たしている。

地域医療においても、救急患者16,679名をはじめ、小児・周産期の分野においては、分娩件数849件、NICU（9床）、PICU（6床）もほぼ満床

で推移した。

臨床検査件数は、7,060,332 件、うち血液学的検査 1,077,043 件、生化学的検査 4,329,791 件、内分泌学的検査 302,152 件、免疫学的検査 498,489 件、微生物学的検査 165,540 件、生理機能検査 108,676 件、採血・採液等検査 238,144 件であった。

放射線検査・治療患者数は 260,274 名、うち X 線 CT 検査 45,779 件、MRI 検査 13,814 件であった。

平成 23 年度中の死亡患者数は 332 名、うち病理解剖を行ったものは 64 件、剖検率は 19.28% で、外部からの受託解剖が 2 件あった。

病院再開発計画

平成 23 年度は、前年度から引き続き、未来の研究・開発の拠点となる「東京大学クリニカルリサーチセンター」建築構想に向けた活動を一層推進している。

本院の再開発は昭和 56 年以来、将来計画委員会病院部会を軸として営々と継続されており、その一環として昭和 63 年に中央診療棟 1、平成 6 年に外来診療棟がオープンした。その後、平成 13 年 7 月には本院・分院の組織統合が行われ、同年 9 月に入院棟 A がオープンした。

さらに、旧中央診療棟において診療を行っていた救急部や光学医療診療部、生理学検査、リハビリテーション部等の診療体制の充実を図るための中央診療棟Ⅱ期工事が平成 14 年度から計画され、平成 17 年度末に竣工、翌 18 年度より順次運用が開始された。この新しい中央診療棟 2 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、院内学級、組織バンク、CPC 等の部門が配置されている他、平成 16 年より活動を開始した 22 世紀医療センターの拠点となっている。

22 世紀医療センターは、本院をフィールドとして新たな臨床医学や医療関連サービスの研究と

開発を行う組織である。本センターは予防医学、疫学研究、臨床試験、医療安全、機器等をテーマとする 20 の寄付講座と社会連携講座 1 講座（平成 24 年 4 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なっている。

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

海老原文、金子 誠、増田亜希子、蔵野 信

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・助教授が兼任）が全体を統括し、各検査室では教員はじめ、必要に応じ各領域の専門家の協力を得てこれを運営している。昭和50年（1975年）10月、検査第1部の病理組織検査室が病理部として分離独立した。

昭和57年（1982年）7月中央検査部に専用の汎用コンピュータが導入されて、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、お互いに連携を取りながら一体となって運営されることになった。平成13年4月に本院と分院が組織的に統合され、実質的には7月より分院の職員が加わった。同年

4月消化器内科に技師を2名派遣し腹部超音波検査を開始した。同年9月22日、新入院棟が完成し、それに伴い各科から検査部への検体搬送は、中型搬送システムを用いて行われることとなり、また緊急検査室へはエアーシューターが使われることとなった。分院との統合により検体数が増加した。さらに病棟に常駐して検査を実施するため病棟検査部門を新設し、平成14年(2002年)12月より2名の病棟検査技師を配置した。平成15年(2003年)4月からは3名に増員した。国立大学病院検査部門の人事交流が開始され、平成14年度(2002年)は東大と筑波大・山梨大との間で、平成15年度(2003年)は東大と筑波大・東京医科歯科大との間で技師を1名ずつ1年間入れ換え配置し、交流を実施した。平成15年7月から病棟採血血管システムが稼働し、検査部で入院患者の翌日分の採血・採尿管を準備して病棟へ配信するサービスを開始した。

平成16年(2004年)4月、国立大学が法人化になったのに伴い、人事院規則から労働基準法に準拠することになり、公務員は非公務員となり、従来の当直は夜勤として位置づけられ、教員の講師以上は裁量労働制になるなど、労働形態が大きく変化した。また病院の独立採算制推進により、検査においても従来にも増して検査の適正化、医療経済の観点からの効率化が求められるようになった。さらに平成16年度からスタートした研修の必修化と、特定機能病院におけるDPCの導入によってもさまざまな影響が出現している。2005年4月、東大病院検査部は創立50周年を迎えた。1955年に設立された東大病院検査部が歩んできたこの半世紀は、そのまま我が国の臨床検査の歴史でもあった。東大病院検査部も先駆けとなった中央検査システムの導入は、その後の我が国の医療の発展に大きな貢献をなし、以後、全国の大学病院を中心に次々と中央検査部が作られることとなった。今後も、臨床検査医学、さらには中央診

療施設としての検査部の発展に努めるべく、検査部員一同、気持ちを新たにした。

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）、2009年4月から抗がん剤イリノテカンの代謝に関与するUGT1A1遺伝子多型検査を開始した。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ード医療への貢献が期待できる薬剤反応性遺伝子検査を拡充していく予定である。

2006年11月、検査部生理検査部門が新中央診療棟2へ移転した。これまで、旧中央診療棟に分散していた生理検査室は、有機的に統合されることとなった。この長年の念願が達成できるとともに、以下の拡充・新設がなされた。1) Vascular Board 支援のための無侵襲血管検査の拡充（頸動脈・下肢血管エコー、ABPI/CAVI）、2) 腹部エコー検査中央化、3) 生理機能検査の依頼状・結果報告の電子化、4) 光トポグラフィー、磁気刺激（CMCT）検査の開始、5) He 併用フローボリューム曲線（アイソフロー）検査の開始

2007年1月、検査部検体検査部門が、ISO 15189「臨床検査室-品質と能力に関する特定要求事項」の認定を受けた。本規格は、臨床検査室の質の向上と認定のための国際基準を提供する目的で作成されたもので、国際的に臨床検査室の認定基準として広く受け入れられているものである。東大検査部は、本規格の品質マネジメントシステムにより、臨床検査室としてのさらなる質の向上を目指すとともに、臨床検査のグローバルな標準化や検査データの共有化に寄与したいと考えている。

診療

主な業務は臨床検査業務である。そのほか、教員は総合内科外科を検査部として週2回担当し、一部の教員は内科の専門外来診療にも従事している。生理機能検査では、教員が臨床検査技師を指導しながら、実際の検査業務も行っている。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。

出版物等

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

1. Arano, T., Nakagawa, H., Tateishi, R., Ikeda, H., Uchino, K., Enooku, K., Goto, E., Masuzaki, R., Asaoka, Y., Kondo, Y., Goto, T., Shiina, S., Omata, M., Yoshida, H., and Koike, K. Serum level of adiponectin and the risk of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. *Int. J. Cancer*. 129:2226-2235, 2011.
2. Chaya, T., Shibata, S., Tokuhara, Y., Yamaguchi, W., Matsumoto, H., Kawahara, I., Kogo, M., Ohoka, Y., Inagaki, S. Identification of a negative regulatory region for the exchange activity and characterization of T332I mutant of Rho guanine nucleotide exchange factor 10 (ARHGEF10). *J. Biol. Chem.* 286: 29511-20, 2011.
3. Dohi, T., Miyauchi, K., Okazaki, S., Yokoyama, T., Ohkawa, R., Nakamura, K., Yanagisawa, N., Tsuboi, S., Ogita, M., Yokoyama, K., Kurata, T., Yatomi, Y., Daida, H. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 219: 907-912, 2011.
4. Enooku, K., Tateishi, R., Kanai, F., Kondo, Y., Masuzaki, R., Goto, T., Shiina, S., Yoshida, H., Omata, M., Koike, K. Evaluation of molecular targeted cancer drug by changes in tumor marker doubling times. *J. Gastroenterol.* 47: 71-78, 2011.
5. Ichinose, A., Souri, M. ; Japanese collaborative research group on "Acquired haemorrhaphilia due to factor XIII deficiency". As many as 12 cases with haemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently found in Japan. *Thromb. Haemost.* 105: 925-927, 2011.

6. Ikeda, H., Tateishi, R., Enooku, K., Yoshida, H., Nakagawa, H., Masuzaki, R., Kondo, Y., Goto, T., Shiina, S., Kume, Y., Tomiya, T., Inoue, Y., Nishikawa, T., Ohtomo, N., Tanoue, Y., Ono, T., Koike, K., and Yatomi, Y. Prediction of hepatocellular carcinoma development by plasma ADAMTS13 in chronic hepatitis B and C. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 20: 2204-2211, 2011.
7. Kage, H., Sugimoto, K., Sano, A., Kitagawa, H., Nagase, T., Ohishi, N., Takai, D. Suppression of Tgfb1 in lung alveolar epithelium-derived cells using adeno-associated virus type 2/5 vectors to carry short hairpin RNA. *Exp. Lung Res.* 37: 175-185, 2011.
8. Kimura, K., Takenaka, K., Pan, X., Ebihara, A., Uno, K., Fukuda, N., Kohro, T., Morita, H., Yatomi, Y., Nagai, R. Prediction of coronary artery stenosis using strain imaging diastolic index at rest in patients with preserved ejection fraction. *J. Cardiol.* 57: 311-315, 2011.
9. Kimura, K., Takenaka, K., Ebihara, A., Uno, K., Iwata, H., Sata, M., Kohro, T., Morita, H., Yatomi, Y., Nagai, R. Reproducibility and diagnostic accuracy of three-layer speckle tracking echocardiography in a Swine chronic ischemia model. *Echocardiography.* 28: 1148-1155, 2011.
10. Kitano, K., Watanabe, K., Emoto, N., Kage, H., Hamano, E., Nagase, T., Sano, A., Murakawa, T., Nakajima, J., Goto, A., Fukayama, M., Yatomi, Y., Ohishi, N., Takai, D. CpG island methylation of microRNAs is associated with tumor size and recurrence of non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 102: 2126-2131, 2011.
11. Kurano, M., Iso-O, N., Hara, M., Noiri, E., Koike, K., Kadowaki, T., Tsukamoto, K. Plant sterols increased IL-6 and TNF- α secretion from macrophages, but to a lesser extent than cholesterol. *J. Atheroscler. Thromb.* 18: 373-383, 2011.
12. Kurano, M., Iso-O, N., Hara, M., Ishizaka, N., Moriya, K., Koike, K., Tsukamoto, K. LXR agonist increases apoE secretion from HepG2 spheroid, together with an increased production of VLDL and apoE-rich large HDL. *Lipids Health Dis.* 10: 134, 2011.
13. Masuda, A., Fujii, T., Iwasawa, Y., Nakamura, K., Ohkawa, R., Igarashi, K., Okudaira, S., Ikeda, H., Kozuma, S., Aoki, J., Yatomi, Y. Serum autotaxin measurements in pregnant women: application for the differentiation of normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Clin. Chim. Acta.* 412: 1944-1950, 2011.
14. Masuzaki, R., Shiina, S., Tateishi, R., Yoshida, H., Goto, E., Sugioka, Y., Kondo, Y., Goto, T., Ikeda, H., Omata, M., and Koike, K. Utility of contrast enhanced ultrasonography with sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 26: 759-764, 2011.
15. Mu, S., Shimosawa, T., Ogura, S., Wang, H., Uetake, Y., Kawakami-Mori, F., Marumo, T., Yatomi, Y., Geller, D.S., Tanaka, H., Fujita, T. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nat Med.* 17: 573-580, 2011.
16. Nakagawa, H., Ikeda, H., Nakamura, K., Ohkawa, R., Masuzaki, R., Tateishi, R., Yoshida, H., Watanabe, N., Tejima, K., Kume, Y., Iwai, T., Suzuki, A., Tomiya, T., Inoue, Y., Nishikawa, T., Ohtomo, N., Tanoue, Y., Omata, M., Igarashi, K., Aoki, J., Koike, K., and Yatomi, Y. Autotaxin as a novel serum marker of liver fibrosis. *Clin. Chim. Acta.* 412: 1201-1206, 2011.
17. Nakai, Y., Ikeda, H., Nakamura, K., Kume, Y., Fujishiro, M., Sasahira, N., Hirano, K., Isayama, H., Tada, M., Kawabe, T., Komatsu,

- Y., Omata, M., Aoki, J., Koike, K., and Yatomi, Y. Specific increase in serum autotaxin activity in patients with pancreatic cancer. *Clin. Biochem.* 44: 576-581, 2011.
18. Soga, T., Sugimoto, M., Honma, M., Mori, M., Igarashi, K., Kashikura, K., Ikeda, S., Hirayama, A., Yamamoto, T., Yoshida, H., Otsuka, M., Tsuji, S., Yatomi, Y., Sakuragawa, T., Watanabe, H., Nihei, K., Saito, T., Kawata, S., Suzuki, H., Tomita, M., and Suematsu, M. Serum Metabolomics Reveals gamma-Glutamyl Dipeptides as Biomarkers for Discrimination among Different Forms of Liver Disease. *J. Hepatol.* 55: 896-905, 2011.
19. Tsukada, K., Sugawara, Y., Kaneko, J., Tamura, S., Tachikawa, N., Morisawa, Y., Okugawa, S., Kikuchi, Y., Oka, S., Kimura, S., Yatomi, Y., Makuuchi, M., Kokudo, N., and Koike, K. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: experience in a single center. *Transplantation* 91: 1261-1264, 2011.
20. Yamamoto, C., Fukuda, N., Jumabay, M., Saito, K., Matsumoto, T., Ueno, T., Soma, M., Matsumoto, K., Shimosawa, T. Protective effects of statin on cardiac fibrosis and apoptosis in adrenomedullin-knockout mice treated with angiotensin II and high salt loading. *Hypertens. Res.* 34: 348-353, 2011.
21. Yoshikado, T., Takada, T., Yamamoto, T., Yamaji, H., Ito, K., Santa, T., Yokota, H., Yatomi, Y., Yoshida, H., Goto, J., Tsuji, S., and Suzuki, H. Itraconazole-induced cholestasis: involvement of the inhibition of bile canalicular phospholipid translocator MDR3/ABCB4. *Mol. Pharmacol.* 79: 241-250, 2011.

手術部

教授

安原洋（部長）

准教授

深柄和彦（材料管理部部長）

上寺祐之（総合滅菌システム管理学）

講師

小松孝美（副部長）、福島亮治（非常勤）

助教

齋藤祐平、村越智（材料管理部）

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

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、講師、助教1名、看護師長1名、主任副師長3名、副師長3名、看護職員68名、職員11名（行一3名、行二3名、日々雇用3名、時間雇用2名）計90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。2011年より薬剤部より1名職員が派遣され、麻酔薬や麻薬管理を行っている

2001年7月の本院と分院との統合により、手術部も本院と分院が統合された。この統合および2001年9月の新病棟開設により手術件数が増加したため、新中央診療棟2が完成するまでの措置として、2001年10月から新病棟4階のICU・HCU処置室を手術室15号室、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。手術室16号室においては、整形外科の外来手術も併せて行った。

手術列に関しては2001年9月までは定時手術枠9.5列/日であったが、2001年10月からは手術室2室の増設に伴い12列/日とした。2007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枠14列/日で運用を開始した。その後、2007年6月16列/日、2008年7月18列/日、2009年5月18.5列/日、2010年5月19列/日、2011年7月20列/日と順調に手術室の使用枠を拡張している。また、2009年10月からは一部外来枠も運用開始した。

診療

手術部は、入院患者及び救急入院患者に手術の場を提供し、その運用を管理している。

2006年度の総手術件数は8,485件（うち救急手術は1181件）、2007年度9,550件（うち救急手術は1246件）、2008年度9,921件（うち救急手術は1221件）、2009年度9,944件（うち救急手術は1233件）、2010年度10,394件（うち救急手術は1210件）と手術件数は年々増加していたが、2011年度は10,170件と堅調な実績であった。

た。

手術申込および術後の手術情報は、全てコンピュータ管理されている。手術申込は、1999 年 5 月より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。術後の実施入力も、2000 年 3 月より手術部内設置の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、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、現在は、翌週とその後の空枠情報をホームページ上に掲載して手術室のさらなる有効利用に取り組んでいる。

最近の手術の特徴として先進的な手術機器使用の高度先進手術や移植手術の施行、腹腔鏡・胸腔鏡手術の施行、重篤な合併症を有する患者の手術の増加があげられる。先進的な手術機器を使用する手術は、レーザー照射術、透視装置を用いた大動脈瘤のステント留置術、補助心臓装置装着術や虚血性心疾患への MIDCAB 手術に代表される *minimally invasive surgery*、経食道的術中三次元超音波診断法を用いた手術、脳神経外科、整形外科、耳鼻科手術領域へのナビゲーション手術などがある。さらに、2011 年 11 月からは 3 診療科によるロボット支援手術を開始した。

教 育

高度先進医療の安全、確実な遂行のためには、手術部の看護職員、臨床工学技士、非看護職員への教育は益々重要になってきている。また、感染症の手術においては、院内感染症や職業性感染を防止するため医師、看護職員、非看護職員などへの教育、その実践を周知徹底している。さらに、針刺し事故防止のため、診療科と協議し、術野に *neutral zone* を設置するなどの工夫も実行している。

医学部学生の教育として、M2 学生を対象に外

科系統講義と手術部実習を担当している。系統講義では無菌操作、消毒・滅菌法、感染防止法、外科感染症に加えて、外科手術における横断的な課題である栄養管理についても講義を行っている。外科系のベットのサイド教育が開始される前に手術前手洗手法、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も行っている。

1999 年 6 月より術野の LAN を介して、各診療科の動画を教室へリアルタイムで配信し、1997 年 2 月よりは、術中写真および標本写真などの静止画像も配信して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、消毒・滅菌法、感染防止法、手術時手洗手法、ガウンテクニック、周術期感染防止法について講義を行い、手術時手洗手法について指導している。さらに、先進的な機器が手術部に導入された時には、関連診療科の医師を対象に講習会を開催して、正しい機器の取扱法を周知徹底している。

看護職員の教育は、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、新人期間後も、手術介助技術の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、周術期栄養管理などについて講義を行っている。

臨床工学技士および臨床工学技士専門学校生には各種手術用 ME 機器、特に体外循環法、手術用電気メス・レーザー機器、手術室電気安全工学などについての講義と実習を支援している。また、手術用 ME 機器は、マニュアルを作成し、看護職員を対象に安全な使用方法を周知徹底している。

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・消毒法、感染防止法、手術に

使用する医療器械の保守点検法、医療廃棄物の取扱方法などについて指導している。また、手術部で使用される医療材料やこれらの在庫管理をとおして手術部内の医療経済についての情報を共有している。さらに医療機器の故障・破損についても保守点検情報を共有して医療安全を推進している。

研 究

次の課題について研究を行っている。

- (1) 手術部における医療安全
- (2) 手術部の効率化、IT化
- (3) 手術部における経営効率
- (4) 手術自体の安全確保
- (5) 手術環境の維持、改善（清潔環境、空調工学、手術照明など）
- (6) 周術期における感染制御
- (7) 新たな消毒・滅菌法の開発
- (8) 手術用ME機器の導入・開発
- (9) 手術器材個別識別管理法
- (10) 単回使用器材に対する処理方法の検討
- (11) 術中画像記録システムの開発、運用
- (12) 低侵襲手術と生体反応
- (13) 周術期の患者栄養管理
- (14) その他

おわりに

手術手技および手術を取り巻く技術の急速な進歩により手術は益々、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、手術室を効率的、かつ安全に運用し、手術患者へのサービスを向上することは、今後の手術部の重要課題となっている。

出版物等

1. Omata J, Fukatsu K, Maeshima Y, Moriya T, Murakoshi S, Noguchi M, Okamoto K, Fukazawa S, Saitoh D, Mochizuki H, Yamamoto J, Hase K. Enteral nutrition rapidly reverses total parenteral nutrition-induced impairment of hepatic immunity in a murine model. *Clin Nutr* 28:668-73, 2009
2. Furuya Y, Yanagie H, Wakahara T, Mishina Y, Akimoto H, Quang le M, Hiroshima K, Yasuhara H. Improved survival in patients with breast rhabdoid tumors with multi-agent adjuvant chemotherapy combined with irradiation. *Cancer Chemother Pharmacol* 64:623-7, 2009.
3. Uetera Y, Kawamura K, Kobayashi H, Saito Y, Yasuhara H, Saito R. Studies on viral disinfection: An evaluation of moist heat disinfection for HBV by using A0 concept defined in ISO 15883-Washer-Disinfectors. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 64:327-336, 2010.
4. Uetera Y, Saito Y, Yasuhara H, Kumada N, Misawa Y. Sterilizing electronic instruments for neuro-navigation using the "Prion Cycle" at 134 C for 18 min in a prevacuum autoclave. *Zentralsterilisation* 18(3):169-179, 2010.
5. Fukatsu K, Tanabe K, Maeshima Y, Omata J, Yasuhara H, Saitoh D. Neutrophil elastase inhibitor restores gut ischemia reperfusion-induced impairment of gut immunity with reduced plasma interleukin-6 concentrations in mice. *Surg Infect* 11:517-22, 2010.
6. Furuya Y, Wakahara T, Akimoto H, Long CM, Yanagie H, Yasuhara H. A case of postoperative recurrent intussusception associated with indwelling bowel tube. *World J Gastrointest Surg* 2:85-8, 2010.
7. Uetera Y, Kawamura K, Kobayashi H, Saito Y, Yasuhara H, Saito R. Studies on Viral Disinfection: An Evaluation of Moist Heat

-
- Disinfection for HBV by Using A0 Concept Defined in ISO 15883-Washer-Disinfectors. PDA J Pharm Sci Technol 64:327-36, 2010.
8. Furuya Y, Wakahara T, Akimoto H, Kishimoto T, Hiroshima K, Yanagie H, Yasuhara H. Clear cell adenocarcinoma with enteroblastic differentiation of the ascending colon. *J Clin Oncol* 29(22):e647-9, 2010.
 9. Fukatsu K, Kudsk KA. Nutrition and gut immunity. *Surg Clin North Am.* 91(4):755-70, 2011.
 10. Omata J, Fukatsu K, Murakoshi S, Moriya T, Ueno C, Maeshima Y, Okamoto K, Saitoh D, Yamamoto J, Hase K. Influence of adding pyrroloquinoline equinone to parenteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *JPEN* 34:616-24, 2011.
 11. Murakoshi S, Fukatsu K, Omata J, Moriya T, Noguchi M, Saitoh D, Koyama I. Effects of adding butyric acid to PN on gut-associated lymphoid tissue and mucosal immunoglobulin A levels. *JPEN* 35:465-72, 2011.
 12. Fukatsu K. Friend or foe? Linkage between hormonal response and innate immunity. *J Surg Res* 172:83-4, 2012.
 13. Nakamura K, Ogawa S, Dairiki K, Fukatsu K, Sasaki H, Kaneko T, Yamaji T. A new immune-modulating diet enriched with whey-hydrolyzed peptide, fermented milk, and isomaltulose attenuates gut ischemia-reperfusion injury in mice. *Clin Nutr* 30: 513-6, 2011

放射線部

教授（部長）

大友 邦

准教授（副部長）

赤羽 正章

助教

佐々木 弘喜

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、併任）1名、赤羽正章准教授（副部長）1名、佐々木弘喜助教（医局長）1名、矢野技師長以下診療放射線技師69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）、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、6台のマルチスライスCT装置（320列×1台、64列CT×5台）で検査に対応している。MRIは中央診療棟2地下1階のMRI室に7台の装置が設置されている（3T MRI×3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、アイソトープ内部照射療法

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や統計処理画像も診療に供されている。この他、小型サイクロトロンで製造したポジトロン核種（ ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F ）で標識したトレーサを用いる PET 検査が血流・代謝の評価やレセプターイメージング等に利用されている。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 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。平成21年度からは、放射性同位元素を用いた骨転移除痛療法や悪性リンパ腫に対する放射免疫療法が行われている。平成23年度に GMP 基準のホットラボ室が備えられた。

3) 放射線治療部門

業務内容： 深部放射線治療、ガンマナイフ治療、密封小線源治療、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

	入院患者(件数)	外来患者(件数)	合 計
一般撮影(半額)	94,737	71,170	165,907
一般撮影(全額)	3,746	1,113	4,859
血管造影検査	3,897	148	3,845
X線CT検査	18,472	27,307	45,779
MRI検査	4,900	8,914	13,814
骨密度量	304	1,818	2,122
診断部門 小計	125,856	110,470	236,326
SPECT	654	819	1,473
全身シンチグラム	257	505	762
部分(動態)シンチグラム	192	41	233
甲状腺シンチグラム	17	30	47
部分(動態)シンチグラム	73	87	160
ポジトロン断層撮影(PET)	199	298	497
ポジトロン断層撮影(PET/CT)	626	900	1,526
核医学部門小計	2,018	2,680	4,698
高エネルギー放射線治療(体外照射)	4,294	13,191	17,485
ガンマナイフ定位放射線治療	16	111	127
直線加速器定位放射線治療	4	36	40
全身照射	49	0	49
腔内照射高線量率イリジウム	32	98	130
腔内照射低線量率イリジウム	3	0	3
前立腺癌永久挿入密封小線源療法	13	0	13
非密封線源内用療法(甲状腺がん)	72	0	72
内用療法(癌能亢進症)	7	0	7
DMRT(人裁)	13	99	112
治療計画	287	678	965
治療部門 小計	4,790	14,213	19,003
合 計	132,664	127,363	260,027

薬剤部

教授

鈴木洋史

准教授

伊藤晃成

助教

大野能之、高田龍平、高山和郎、藤野知子、本間 雅、柳原良次、
山本武人

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

組織の沿革

薬剤部の2011年12月1日現在の構成員はスタッフ9名、薬剤師職員59名、薬学系研究科大学院生13名、医学系研究科大学院生4名、同薬学部4年生4名である。また、薬理動態学寄付講座特任准教授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。

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、注射薬に関しては自動調剤機、バーコードラベルプリンターが導入されている。

3) 製剤部門

注射剤、点眼剤、消毒剤等の無菌製剤ならびに錠剤、カプセル剤、軟膏剤、坐剤等の一般製剤、入院患者および在宅療養患者のための中心静脈栄養（IVH）輸液の調製を行っている。また、抗悪性腫瘍剤の注射薬の調製を、処方鑑査支援システム（各診療科から提出されたプロトコル、患者情報、調剤済み処方せんをデータベース化）を利用した厳重な処方鑑査の上で行っている。さらに、高度先進医療をサポートするため、必須であるが市販されていない製剤の開発および患者個別の特殊製剤の開発、それらの物理的特性試験および含有量均一性試験、安定性などの品質管理試験を行い、品質保証された薬剤の安定供給を行っている。

4) 薬務・薬品管理部門

薬務室は病院採用医薬品（院内、院外採用）の定期的見直し、薬剤部内の購入物品等の帳票の処理、薬剤業務の諸統計資料作成、薬事委員会事務

ならびに部内外との連絡調整などの事務的な事項の処理を行っている。薬品管理室は院内取扱い医薬品 2339 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 血液・腫瘍内科および無菌病棟を対象とした注射薬の混合調製を病棟のスタッフステーションで行っている。
- ③ 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（2011 年度）

院内採用薬品	2,339 品目
処方せん枚数 or 件数	
外来	450,008 枚
(院外	: 372,475 枚)
(院内	: 77,533 枚)
外来化学療法	: 10,746 枚
入院	: 220,922 枚
注射	: 203,842 枚
IVH	: 7,235 件
化学療法	: 9,227 件
TDM 件数	8,049 件
薬剤管理指導件数	7,558 件

教 育

医学部附属病院薬剤部では、本学医学部医学科、医学部健康総合科学科、および薬学部の学生の医療薬学関連の教育を担当するとともに、独自の薬剤師卒後研修制度を主宰している（2009 年度までは一年間、2010 年度以降は半年間）。

医学部医学科学生の教育としては「病因・病理学」の選択講義を担当し、薬物療法に関する基盤知識、特に臨床的に重要な薬物動態学および薬力学的な考え方を教育している。また 6 年次に医学部臨床実習の一部として、3 日間の臨床薬剤学実習を実施し、適正な処方設計とそのリスクマネジメントなど薬物療法を実践するために必須な知識を教育している。医学部健康総合科学科学生に対しては、必須講義「薬理・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「基礎薬科学特論Ⅳ」「クリニカルサイエンス特論」「医療薬学特論（偶数年度開講）」を担当し、医療における薬学の実践を教育している。なお、薬学部からは卒業研究、修士及び博士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。

病院薬剤部の担う薬剤師教育の重要性は、平成18年度より開始した薬学部6年制教育への移行により、ますます高まっている。平成23年度末には6年制教育への移行後初の薬剤師国家試験が予定されており、平成24年度から新たに6年制を卒業した薬剤師が現場にやってくる。薬剤部ではこれまでに入職前の薬剤師に対し独自の薬剤師卒後研修制度を行なってきた歴史がある。従来の1年間の研修期間を半年に短縮しながらも6年制の卒業生に対して同様の制度を継続中である。平成23年度は4年制最後にあたる研修生6名がこのプログラムを修了している。

外部に対しては定期的に「調剤技術研究会」および「処方と薬の情報研究会」を開催し、地域医療を担う薬剤師のレベルアップを図るなど、薬剤師生涯教育の一端を積極的に担っている。

研 究

各生体要素の分子レベルでの機能と、生命活動全体において果たしている機能の関係は、単純な一対一対応では理解できないことが判ってきており、薬剤と単一標的分子の関係のみの理解では臨床効果を評価・予測する上では不十分である。薬剤、標的分子を取り巻く他の多種分子がどのように組み上がって全体を構成し、どこに位置して機能し、全体としてどのように動作しているのかを明らかにする必要がある、これはすなわち生命活

動を「システムとして理解」することに対応している。

薬効標的・副作用と想定される複数候補分子の中から、最も密接に関連する標的分子を同定する、あるいは創薬段階の初期において、発現しうる効果・副作用を包括的に予測するなど、現在では未だ解決困難な問題点に関して、システム薬理学の手法を用いて解決することを目指し、以下のような研究を進めている。

1. 脂質・胆汁酸・尿酸などの生体内輸送を制御する分子メカニズムを解明し、それらの統合的理解に基づく生活習慣病治療法の確立を目指した研究
2. 骨吸収・骨形成に関わるシグナル分子の動的制御メカニズムを解明し、それらの統合的理解に基づく骨代謝疾患治療法の確立を目指した研究
3. 創薬段階で意図しなかった分子に対する作用を包括的に考慮した、分子標的抗がん剤の薬理・毒性発現メカニズムの定量的理解と、臨床応用および新規創薬手法の確立を目指した研究
4. 大規模オミクス解析を用いて、薬物の副作用発現に関わる分子メカニズムを解明し、それらの定量的な理解に基づく副作用発現の予防・治療法の確立を目指した研究
5. 薬物の体内動態に関連する分子機能の精密な定量化に基づく臨床薬理動態学研究

出版物等

- (1) Iwayanagi Y, Takada T, Tomura F, Yamanashi Y, Terada T, Inui K and Suzuki H. Human NPC1L1 expression is positively regulated by PPARalpha. *Pharm Res* 28(2): 405-412, 2011
- (2) Kariya Y, Honma M, Hanamura A, Aoki S, Ninomiya T, Nakamichi Y, Udagawa N and Suzuki H. Rab27a and Rab27b are involved

- in stimulation-dependent RANKL release from secretory lysosomes in osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 26(4):689-703, 2011
- (3) Koshimichi H, Ito K, Hisaka A, Honma M and Suzuki H. Analysis and prediction of drug transfer into human milk taking into consideration secretion and reuptake clearances across the mammary epithelia. *Drug Metab Dispos* 39(12):2370-2380, 2011
- (4) Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Suzuki H, Hosoya T and Shinomiya N. ABCG2/BCRP dysfunction as a major cause of gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30(12):1117-1128, 2011
- (5) Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Takada Y, Okada C, Sakurai Y, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H and Shinomiya N. Identification of ABCG2 dysfunction as a major factor contributing to gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30(12):1098-1104, 2011
- (6) Nakayama A, Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Ikebuchi Y, Ito K, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H and Shinomiya N. ABCG2 is a high-capacity urate transporter and its genetic impairment increases serum uric acid levels in humans. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30(12):1091-1097, 2011
- (7) Sekine S, Ito K, Saeki J and Horie T. Interaction of Mrp2 with radixin causes reversible canalicular Mrp2 localization induced by intracellular redox status. *Biochim Biophys Acta* 1812(11):1427-1434, 2011
- (8) Soga T, Sugimoto M, Honma M, Mori M, Igarashi K, Kashikura K, Ikeda S, Hirayama A, Yamamoto T, Yoshida H, Otsuka M, Tsuji S, Yatomi Y, Sakuragawa T, Watanabe H, Nihei K, Saito T, Kawata S, Suzuki H, Tomita M and Suematsu M. Serum metabolomics reveals gamma-glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease. *J Hepatol* 55(4):896-905, 2011
- (9) Yamamoto N, Honma M and Suzuki H. Off-target serine/threonine kinase 10 inhibition by erlotinib enhances lymphocytic activity leading to severe skin disorders. *Mol Pharmacol* 80(3):466-475, 2011
- (10) Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, Yahagi N, Fujita T and Suzuki H. Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 55(12):5804-5812, 2011
- (11) Yamanashi Y, Takada T, Yoshikado T, Shoda J and Suzuki H. NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. *Gastroenterology* 140(5):1664-1674, 2011
- (12) Yoshikado T, Takada T, Yamamoto T, Yamaji H, Ito K, Santa T, Yokota H, Yatomi Y, Yoshida H, Goto J, Tsuji S and Suzuki H. Itraconazole-induced cholestasis: involvement of the inhibition of bile canalicular phospholipid translocator MDR3/ABCB4. *Mol Pharmacol* 79(2):241-250, 2011

リハビリテーション部

教授

芳賀信彦（部長）

講師

緒方直史

助教

中原康雄、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、講師1名、助教2名、特任臨床医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16名となった。作業療法部門は作業療法士7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4名が所属している。その他にDHには、看護師、臨床心理士などが活動している。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、すでにその作業が終了した。2009年度より、リハビリテーション部内で勤務する言語聴覚士1名が加わり、現在2名の言語聴覚士が言語療法や摂食嚥下障害に対する治療を行っている。

診 療

2006年11月にリハビリテーション部は旧中央

診療棟 2 階から新中央診療棟 6 階に移転した。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。2010 年度にはがん患者リハビリテーションの施設基準も取得している。

年間の新患者数はおよそ 1,000 人で、入院患者の約 25% に相当する 250 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。毎朝、前日の新患者のプレゼンテーションを行い、毎週木曜の午前中に、過去 1 週間の入院新患者の回診を教授以下の医師により行っている。

精神疾患のリハビリテーションについては、作業療法士 3 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、すでにその作業が終了した。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、切断と義肢、代表的疾患としての脳血管障害、神経筋疾患、骨関節疾患、小児疾患、呼吸障害のリハビリテーションをテーマとして年間 7 単位行っている。臨床実習は各グループに対して水曜から金曜までの 3 日間行っている。この必修の臨床実習に加えて、数名の希望者に対して専門病床を有する外部機関（国立

療養所東京病院、JR 東京総合病院、東京都リハビリテーション病院、荏原病院)の協力により、4週間の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十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、2011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) 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) 動作解析を用いた小児の運動発達に関する研究
- 3) 高齢者運動器障害の早期発見、診断、重症化予防に関する研究
- 4) 血友病患者のリハビリテーションに関する研究
- 5) 二分脊椎症患者のリハビリテーションに関する研究
- 6) 先天性四肢形成不全の治療とリハビリテーションに関する研究
- 7) 骨系統疾患患者の障害に関する研究
- 8) 先天性無痛症の骨格系障害に関する研究

出版物等

- (1) Mori Y, Susami T, Haga N, Tamura K, Kanno Y, Saijo H, Takato T: Extraction of six molars under general anesthesia in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Oral Maxillofac Surg* 69: 1905-1910, 2011
- (2) Ohte S, Shin M, Sasanuma H, Yoneyama K, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Maruki Y, Matsuoka M, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Furuya H, Kamizono J, Kitoh H, Nakashima Y, Susami T, Haga N, Komori T, Katagiri T: A novel mutation of ALK2, L196P, found in the most benign case of fibrodysplasia ossificans progressiva activates BMP-specific intracellular signaling equivalent to a typical mutation. R206H. *Biochem Biophys Res Commun* 407: 213-218, 2011
- (3) Taketomi S, Hiraoka H, Nakagawa T, Miyamoto Y, Kuribayashi S, Fukuda A, Takeda H, Fukai A, Hirota J, Nakajima K, Haga N, Nakamura K: Osteochondral autograft for medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia: long-term result. *J Orthop Sci*, 2011 published online

-
- (4) Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ (eds), Haga N, and The International Clinical Consortium on FOP. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP 4: 1-100, 2011

病理部

教授（部長）

深山正久＊

准教授

宇於崎宏＊（副部長）、石川俊平＊

講師

高澤豊（病理部）、柴原純二（米国留学）

病院講師

牛久哲男

助教

池村雅子、前田大地、松坂恵介（病理部）、森川鉄平（病理部、米国留学）、
日野るみ＊、篠崎綾＊、新谷裕加子＊

医員

市村香代子、黒飛京子

ホームページ <http://pathol.umin.ac.jp/>

沿革と組織の概要

病院病理部と病因病理学専攻人体病理学・病理診断学分野（＊）は、一つのユニットとして機能し、東大病院の病理診断業務（剖検・病理診断）と、人体病理の教育、研究に当たっている。

平成23年度の病理部固有のスタッフ構成は、講師1名、病院講師1名、助教3名、医員2名であった。

診療（病理診断・剖検）

平成23年度は、生検14,716（検体数19,770）件、細胞診26,427件、迅速診断701件、迅速細胞診596件、院内剖検64例（剖検率18%）、受託剖検2例であった。

例年通り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。手術症例については、以下

のカンファランスを行っている（責任スタッフ）。呼吸器外科（前田助教）、肝臓・胆膵（篠崎助教）、泌尿器（新谷助教）、婦人科（前田助教、高澤講師）、乳腺（池村助教）、整形外科（牛久病院講師）。生検について臨床各科と定期的にカンファランスを行っている臓器は、腎臓（宇於崎准教授）、皮膚（高澤講師）、消化管（牛久病院講師、松坂助教）である。

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、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、報告書、スライドのレビューを全例について行っており、確実な診断を保証するため、継続的に努力している。

バーチャルスライド・スキャナーを導入し、すべての生検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、宇於崎准教授が中心となって取り組んでいる。

厚生労働省「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」への協力を継続している。

教 育

M2を対象に系統病理学講義、実習を行っている。ベッドサイドラーニング (BSL) は M4 を対象に行っている。クリニカル・クラークシップでは、3名の学生を受け入れた。

卒後臨床研修制度で各研修医に義務付けられている CPC レポートの指導を行った。平成 22 年度から CPC ダイジェストを院内に公開すると共に、臨床研修医が自ら問題を解決して、CPC の内容を理解できるよう、CPC e-learning を作成した (高澤講師、池村助教)。

また、研修二年目のプログラムとして、平成 23 年度には、5名の研修医 (延べ 18 ヶ月) を病理部に受け入れた。

研 究

宇於崎准教授は、富士ゼロックス・産業技術総合研究所等と共同研究を行ってきた (「自然言語処理とオントロジーに基づく自由テキスト入力支援の医療文書への応用」)。科学技術機構「研究成果最適展開支援プログラム ハイリスク挑戦タイプ」(A-STEP) 平成 23 年度採択課題となった。

高澤講師を中心に、死後 CT 画像の病理解剖を補助する手段としての有用性に関する研究を継続しており、オートプシー補助 CT 室に設置した CT 装置を用い、死後画像と病理解剖結果との対比を行っている (文献 7、8)。

手術症例に関するカンファランスを基に、腫瘍性疾患の概念整理、病理形態学的解析に取り組んでいる。また、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、癌特異抗体を用いた新たな診断、治療方法の開発に取り組んでいる。

胃癌のセンチネルリンパ節への転移を検出するための抗体パネル作成のため、原発巣、転移巣についての組織マイクロアレイを構築し、検討を進めている (牛久病院講師、松坂助教)。

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

部長・准教授

山上 聡

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：山上聡）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、病棟の准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。平成23年度の移植症例数は88件であった。従来の全層角膜移植に加えて、角膜移植の最も多い適応疾患である水疱性角膜症に対しては、角膜内皮移植を導入し、良好な結果を得ている。移植提供眼は保存期間内に可能な限り速やかに移植手術を行う必要があるため、原則として臨時（救急）手術として行っている。

角膜移植部の活動として、附属病院での角膜移植手術の実施以外に、各地のアイバンクの協力のもとに提供眼の摘出、医学的検査、移植眼を必要としている他の医療機関への眼球の再送があげ

られる。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でよりほぼ100%の判明率が得られている。
- 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（[角膜の外科治療]）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。また現在臨床応用を目指して、霊長類を用いた角膜内皮細胞の再生医療の研究を積極的にすすめている。その他新規ムチンの発現と機能解析、コンタクトレンズ使用者で問題となっているアカントアメーバ角膜炎の研究、角膜移植拒絶反応や長期成績に関する統計学的検討などを行っている。

出版物等

1. Yamaguchi M, Ebihara N, Shima N, Kimoto M, Funaki T, Yokoo S, Murakami A, Yamagami S: Adhesion, migration, and proliferation of cultured human corneal endothelial cells by laminin-5: Invest Ophthalmol Vis Sci. 52:679-84, 2011.
2. Shima N, Kimoto M, Yamaguchi M, Yamagami S. Increased proliferation and replicative lifespan of isolated human corneal endothelial cells with L-ascorbic acid 2-phosphate. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52: 8711-7, 2011.
3. Mimura T, Usui T, Obata H, Yamagami S, Mori M, Funatsu H, Noma H, Dou K, Amano S. Severity and determinants of pinguecula in a hospital-based population. Eye Contact Lens. 37:31-5, 2011.
4. Sugita S, Yamada Y, Horie S, Nakamura O, Ishidoh K, Yamamoto Y, Yamagami S, Mochizuki M. Induction of T regulatory cells by cytotoxic T-lymphocyte antigen-2 α on corneal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52:2598-605, 2011.
5. Mimura T, Usui T, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Toyono T, Mori M, Amano S. Relationship between conjunctivochalasis and refractive error. Eye Contact Lens. 37:71-8, 2011.
6. Miyazaki D, Haruki T, Takeda S, Sasaki S, Yakura K, Terasaka Y, Komatsu N, Yamagami S, Touge H, Touge C, Inoue Y. Herpes simplex virus type 1-induced transcriptional networks of corneal endothelial cells indicate antigen presentation function. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52:4282-93, 2011.
7. Takeda S, Miyazaki D, Sasaki S, Yamamoto Y, Terasaka Y, Yakura K, Yamagami S, Ebihara N, Inoue Y. Roles played by toll-like receptor-9 in corneal endothelial cells after herpes simplex virus type 1 infection. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52:6729-36, 2011.

無菌治療部

教授

黒川峰夫

講師

滝田順子

助教

吉見昭秀

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

沿革と組織の概要

無菌治療部は1995年6月に院内措置によって設置され、1996年5月に文部省（当時）により助教授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、助教1で運営されています。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ましたが、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ます。

診療

同種および自家造血幹細胞移植を中心とした診療を行っています。1995年以降2008年末まで約550例の造血幹細胞移植を行ってきました。尚、1996年に骨髓移植財団認定施設、1998年に国際間骨髓移植認定施設、2000年にHLAミスマッチ骨髓移植認定施設となっています。2009年度には79件の移植が行われています。移植患者は成人4：小児1の割合です。成人患者（あるいはドナー）については血液・腫瘍内科が、小児患者（あるいはドナー）については小児科（血液腫瘍グループ）が担当科となり、両科・グループ

が緊密に無菌治療部スタッフと連携をとりながら診療にあたっています。また、末梢血幹細胞採取に関しては輸血部スタッフと、骨髓採取に関しては手術部スタッフと、放射線照射には放射線科スタッフとの連携が重要であり、その他無菌集中治療に関係する各診療科・診療部との緊密な協力のもとに運営されています。

自家・同種造血幹細胞移植（骨髓・末梢血幹細胞、臍帯血）

自家造血幹細胞移植は化学療法後の骨髓回復期に患者様の末梢血または骨髓から造血幹細胞を採取凍結し、改めて大量化学療法・放射線療法をした後に、造血幹細胞を輸注する治療法です。さらに、他人の造血幹細胞を大量化学療法・放射線療法後に移植する同種移植も患者様の病態に応じて積極的に行っています。もととなる造血幹細胞としては血縁者・骨髓バンク・臍帯血などあらゆる種類のものから患者様の状態とご希望に基づいて最適なものを選択し使用します。

高齢者移植

同種造血幹細胞移植は、疾患の治癒まで期待できる非常に有効な治療法ではありますが、大量化学療法・放射線療法などの治療に関連した副作用、

合併症により、高齢者においてはその適応が制限されています。しかし近年、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植（ミニ移植）の確立や、支持療法の進歩に伴い、高齢者に対する移植適応は拡大しています。当科においては、倫理委員会の承認を得て、55-60歳以上の高齢者に対する同種造血幹細胞移植を積極的に行っており、疾患予後の改善を目指しています。

教 育

無菌治療部のスタッフは、M2を対象とする血液内科学系統講義、M3を対象とするBSL、M4を対象とするクリニカルクラークシップといった学生教育においても、血液腫瘍内科および小児科・血液腫瘍グループのメンバーと共同して取り組んでいます。

研 究

新しい造血幹細胞移植法開発を目指した臨床的および基礎的研究に重点を置いています。造血幹細胞の生成・維持機構の解明、造血器腫瘍発症機構の研究を行っています。さらにはiPS細胞プログラミング技術を用いた造血器腫瘍細胞のiPS細胞化の研究を行っています。また、特に小児領域では、乳児白血病、神経芽細胞腫や横紋筋肉腫などの固形腫瘍の発症機構の研究に注力しています。

出版物等

- (1) Arai S, Yoshimi A, Shimabe M, Ichikawa M, Nakagawa M, Imai Y, Goyama S, Kurokawa M. Evi-1 is a transcriptional target of mixed-lineage leukemia oncoproteins in hematopoietic stem cells. *Blood*. 2011 Jun;117(23):6304-14.
- (2) Kagoya Y, Kataoka K, Nannya Y, Kurokawa M. Pretransplant predictors and posttransplant sequels of acute kidney injury after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Mar;17(3):394-400.
- (3) Kagoya Y, Takahashi T, Yoshimoto T, Ichikawa M, Hangaishi A, Fukayama M, Kurokawa M. Recurrent pericardial effusion after treatment for primary effusion lymphoma-like lymphoma: an autopsied case. *Ann Hematol*. 2011 Feb;90(2):219-20.
- (4) Kagoya Y, Takahashi T, Nannya Y, Shinozaki A, Ota S, Fukayama M, Kurokawa M. Hyperbilirubinemia after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of clinical and pathologic findings in 41 autopsied cases. *Clin Transplant*. 2011 Sep-Oct;25(5):E552-7.
- (5) Kataoka K, Sato T, Yoshimi A, Goyama S, Tsuruta T, Kobayashi H, Shimabe M, Arai S, Nakagawa M, Imai Y, Kumano K, Kumagai K, Kubota N, Kadowaki T, Kurokawa M. Evi1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity. *J Exp Med*. 2011 Nov 21;208(12):2403-16.
- (6) Kobayashi CI, Yamamoto G, Hayashi A, Ota S, Imai Y, Fukayama M, Kurokawa M. Fatal amebic colitis after high-dose dexamethasone therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2011 Feb;90(2):225-6.
- (7) Kobayashi H, Ichikawa M, Hangaishi A, Imai Y, Kurokawa M. Concurrent development of "Burkitt-like" lymphoma and BCL-2-rearranged low-grade B cell lymphoma sharing the same germinal center origin. *Int J Hematol*. 2011 Jan;93(1):112-7.
- (8) Koya J, Nannya Y, Yoshizato T, Ono K, Seo S, Nakagawa M, Ichikawa M, Kurokawa M. Disseminated tuberculosis following unrelated cord blood transplantation for refractory peripheral T-cell lymphoma: Clinical role of serum procalcitonin levels. *J Infect*. 2011 Mar;62(3):237-40.
- (9) Masamoto Y, Nannya Y, Kurokawa M.

- Voriconazole is effective as secondary antifungal prophylaxis in leukemia patients with prior pulmonary fungal disease: case series and review of literature. *J Chemother.* 2011 Feb;23(1):17-23.
- (10) Nakagawa M, Shimabe M, Watanabe-Okochi N, Arai S, Yoshimi A, Shinohara A, Nishimoto N, Kataoka K, Sato T, Kumano K, Nannya Y, Ichikawa M, Imai Y, Kurokawa M. AML1/RUNX1 functions as a cytoplasmic attenuator of NF- κ B signaling in the repression of myeloid tumors. *Blood.* 2011 Dec 15;118(25):6626-37.
- (11) Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A, Imai Y, Takahashi T, Kurokawa M. The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk. *Transpl Int.* 2011 May;24(5):469-76.
- (12) Nishimoto N, Arai S, Ichikawa M, Nakagawa M, Goyama S, Kumano K, Takahashi T, Kamikubo Y, Imai Y, Kurokawa M. Loss of AML1/Runx1 accelerates the development of MLL-ENL leukemia through down-regulation of p19ARF. *Blood.* 2011 Sep; 118(9):2541-50.
- (13) Ogura M, Todo T, Tanaka M, Nannya Y, Ichikawa M, Nakamura F, Kurokawa M. Temozolomide may induce therapy-related acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2011 Sep;154(5):663-5.
- (14) Sakata-Yanagimoto M, Sakai T, Miyake Y, Saito TI, Maruyama H, Morishita Y, Nakagami-Yamaguchi E, Kumano K, Yagita H, Fukayama M, Ogawa S, Kurokawa M, Yasutomo K, Chiba S. Notch2 signaling is required for proper mast cell distribution and mucosal immunity in the intestine. *Blood.* 2011 Jan;117(1):128-34.
- (15) Seo S, Nakamoto T, Takeshita M, Lu J, Sato T, Suzuki T, Kamikubo Y, Ichikawa M, Noda M, Ogawa S, Honda H, Oda H, Kurokawa M. Crk-associated substrate lymphocyte type regulates myeloid cell motility and suppresses the progression of leukemia induced by p210Bcr/Abl. *Cancer Sci.* 2011 Dec;102(12):2109-17.
- (16) Yamamoto G, Maki H, Ichikawa M, Kurokawa M. Pure red cell aplasia with follicular lymphoma showing regression and progression parallel to lymphoma. *Int J Hematol.* 2011 Dec;94(6):576-7.
- (17) Yamazaki S, Nakamura F, Nasu R, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. Haemophagocytic lymphohistiocytosis is a recurrent and specific complication of acute erythroid leukaemia. *Br J Haematol.* 2011 Jun;153(5):669-72.
- (18) Yamazaki S, Fujioka Y, Nakamura F, Ota S, Shinozaki A, Yamamoto G, Kamikubo Y, Nannya Y, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. Composite diffuse large B-cell lymphoma and CD20-positive peripheral T-cell lymphoma. *Pathol Int.* 2011 Nov; 61(11):662-6.
- (19) Yoshimi A, Goyama S, Watanabe-Okochi N, Yoshiki Y, Nannya Y, Nitta E, Arai S, Sato T, Shimabe M, Nakagawa M, Imai Y, Kitamura T, Kurokawa M. Evi1 represses PTEN expression and activates PI3K/AKT/mTOR via interactions with polycomb proteins. *Blood.* 2011 Mar;117(13):3617-28.
- (20) Yoshimi A, Kurokawa M. Key roles of histone methyltransferase and demethylase in leukemogenesis. *J Cell Biochem.* 2011 Feb;112(2): 415-24.
- (21) Yoshimi A, Kurokawa M. Evi1 forms a bridge between the epigenetic machinery and signaling pathways. *Oncotarget.* 2011 Jul; 2(7):575-86.
- (22) Yoshizato T, Nannya Y, Yoshiki Y, Nakamura F, Imai Y, Ichikawa M, Kurokawa M. Nilotinib-induced hypothyroidism in a patient with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2011 Mar;93(3):400-2.17.

光学医療診療部

准教授

藤城光弘

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

沿革と組織の概要

病院検査部に所属していた内視鏡部門は、1996年4月より院内措置として、1997年4月より正式に光学医療診療部として独立した。消化管内視鏡検査を中心に年間1万7千件を超す内視鏡が行われている。専任教員は准教授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・外科、耳鼻咽喉科、女性外科等の医師が担当している。2006年10月に新棟（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、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡を用いた小腸内視鏡が、急激に増加するとともに、より精度の高い画像強調拡大観察に

よる診断内視鏡や、消化管腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術などの治療内視鏡の件数が増加している。この他に、光学医療診療部では、外来、手術室、放射線部等、他部門で使用される全ての内視鏡の洗浄消毒を行っている。

教 育

光学医療診療部を使用する各診療科における学生教育の一部として、内視鏡に関する教育を光学医療診療部で行っている。卒後教育については、各診療科の教育プログラムに沿って、内視鏡の研修が行われている。

研 究

光学医療診療部を使用する各診療科と協同で、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

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
上部内視鏡	7324	7920	7597	8265	8131	8796	9822	10262	10556	10963
下部内視鏡	3529	3873	3728	4084	4327	4360	4679	4996	5152	5208
気管支鏡	220	207	194	212	201	201	165	226	255	197
超音波内視鏡	583	586	476	461	438	484	402	518	551	630
小腸内視鏡	-	-	-	-	-	-	133	181	311	282
耳鼻咽喉科	93	68	61	89	127	91	63	75	70	108
婦人科	103	124	139	88	58	117	256	307	361	378
合計	11852	12778	12195	13199	13282	14043	15520	16566	17256	17764

出版物等

- (1) Ono S, Fujishiro M, Kodashima S, Minatsuki C, Hirano K, Niimi K, Goto O, Yamamichi N, Koike K. Controversy on the management of anticoagulants and antiplatelet agents for scheduled endoscopy. *Dig Endosc* 23:1-4, 2011
- (2) Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Niwa T, Deguchi H, Watanabe M, Enomoto S, Maekita T, Ueda K, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Arii K, Oka M, Fujishiro M, Takeshita T, Iwane M, Mohara O, Ichinose M. Elevated risk of colorectal adenoma with *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: A population-based case-control study. *Int J Cancer*. 129:2704-11, 2011
- (3) Goto O, Mitsui T, Fujishiro M, Wada I, Shimizu N, Seto Y, Koike K. New method of endoscopic full-thickness resection: a pilot study of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery in an ex vivo porcine model. *Gastric Cancer*. 14:183-7, 2011
- (4) Nakai Y, Ikeda H, Nakamura K, Kume Y, Fujishiro M, Sasahira N, Hirano K, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Komatsu Y, Omata M, Aoki J, Koike K, Yatomi Y. Specific increase in serum autotaxin activity in patients with pancreatic cancer. *Clin Biochem*. 44:576-81, 2011
- (5) Fujishiro M. Can endoscopists become more aggressive or have more options for patients with antithrombotic agents? *Dig Dis Sci*. 56:2517-2519, 2011
- (6) Enomoto S, Oka M, Ohata H, Mukoubayashi C, Watanabe M, Moribata K, Muraki Y, Shingaki N, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Fujishiro M, Mohara O, Ichinose M. Assessment of gastroesophageal reflux disease by serodiagnosis of *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis stage. *World J Gastrointest Endosc* 3: 71-77, 2011
- (7) Kawahara Y, Uedo N, Fujishiro M, Goda K, Hirasawa D, Lee JH, Miyahara R, Morita Y, Singh R, Takeuchi M, Wang S, Yao T. The usefulness of NBI magnification on diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc*. 23 Suppl 1:79-82, 2011.
- (8) Uedo N, Fujishiro M, Goda K, Hirasawa D, Kawahara Y, Lee JH, Miyahara R, Morita Y, Singh R, Takeuchi M, Wang S, Yao T. The usefulness of NBI magnification on diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc*. 23 Suppl 1:58-71, 2011.
- (9) Ono S, Fujishiro M, Kanzaki H, Uedo N, Yokoi C, Akiyama J, Sugawara M, Oda I, Suzuki S, Fujita Y, Tsubata S, Hirano M, Fukuzawa M, Kataoka M, Kamoshida T, Hirai S, Sumiyoshi T, Kondo H, Yamamoto Y, Okada K, Morita Y, Fujiwara S, Morishita S, Matsumoto M, Koike K. Conflicting clinical environment about the management of antithrombotic agents during the periendoscopic period in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 26: 1434-40, 2011
- (10) Niimi K, Fujishiro M, Goto O, Kodashima S, Minatsuki C, Hirayama I, Mochizuki S, Ono S, Yamamichi N, Kakushima N, Ichinose M, Koike K. Prospective single-arm trial of two-week rabeprazole treatment for ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 24:110-6, 2012.
- (11) Goto O, Isayama H, Fujishiro M, Koike K. Gastrointestinal: EUS-guided FNA for a mimicking esophageal submucosal tumor in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol*. 26:1215, 2011.
- (12) Ozawa S, Tachimori Y, Baba H, Fujishiro M, Matsubara H, Numasaki H, Oyama T, Shinoda M, Takeuchi H, Tanaka O, Teshima

- T, Udagawa H, Uno T, Barron JP. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2003. *Esophagus* 8:9–29, 2011
- (13) Takara Y, Ishibashi Y, Fujishiro M, Fujita T. Endoscopic treatment of obstructed peritoneal catheter. *Kidney Int.* 80:679, 2011.
- (14) Nakata H, Enomoto S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Deguchi H, Shingaki N, Moribata K, Maeda Y, Mori Y, Iguchi M, Tamai H, Yamamichi N, Fujishiro M, Kato J, Ichinose M. Transnasal and standard transoral endoscopies in the screening of gastric mucosal neoplasias. *World J Gastrointest Endosc* 3: 162-170, 2011.
- (15) Goto O, Fujishiro M, Oda I, Kakushima N, Yamamoto Y, Tsuji Y, Ohata K, Fujiwara T, Fujiwara J, Ishii N, Yokoi C, Miyamoto S, Itoh T, Morishita S, Gotoda T, Koike K. A multicenter survey of the management after gastric endoscopic submucosal dissection related to postoperative bleeding. *Dig Dis Sci.* 57:435-9, 2012.
- (16) Hotta K, Saito Y, Fujishiro M, Ikehara H, Ikematsu H, Kobayashi N, Sakamoto N, Takeuchi Y, Uraoka T, Yamaguchi Y. The Impact of Endoscopic Submucosal Dissection for the Therapeutic Strategy of Large Colorectal Tumors. *J Gastroenterol Hepatol.* 27: 510–515, 2012
- (17) Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Minatsuki C, Niimi K, Ono S, Yamamichi N, Koike K. Short-term healing process of artificial ulcers after gastric endoscopic submucosal dissection. *Gut Liver.* 5:293-7, 2011.
- (18) Ishizaka N, Sakamoto A, Fujishiro M, Nagai R, Koike K. Gastrointestinal malignancies and cardiovascular diseases-Non-negligible comorbidity in an era of multi-antithrombotic drug use. *J Cardiol.* 58:199-207, 2011
- (19) Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M, Ito T, Chiba H, Gunji T, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsuhashi N, Koike K. An effective training system for endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasm. *Endoscopy* 43:1033-8, 2011.
- (20) Yamamichi N, Shimamoto T, Minatsuki C, Yoshida Y, Fujishiro M, Kodashima S, Kato J, Goto O, Ono S, Niimi K, Takahashi Y, Konno-Shimizu M, Ichinose M, Koike K. Postprandial fullness correlates with rapid inflow of gastric content into duodenum but not with chronic gastritis. *BMC Gastroenterol.* 11:140, 2011
- (21) Muraki Y, Enomoto S, Iguchi M, Fujishiro M, Yahagi N, Ichinose M. Management of bleeding and artificial gastric ulcers associated with endoscopic submucosal dissection. *World J Gastrointest Endosc* 4: 1-8, 2012
- (22) Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M, Ohno A, Ito T, Chiba H, Gunji T, Fukushima JI, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsuhashi N, Koike K. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging helps determine the management of gastric adenomas. *Gastric Cancer.* 2012 Jan 18.
- (23) Ono S, Fujishiro M, Kodashima S, Takahashi Y, Minatsuki C, Mikami-Matsuda R, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Tsuji Y, Mochizuki S, Niimi K, Yamamichi N, Kaneko M, Yatomi Y, Koike K. Evaluation of safety of endoscopic biopsy without cessation of antithrombotic agents in Japan. *J Gastroenterol.* 2012 Feb 18.
- (24) Watanabe M, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Yoshida T, Mukoubayashi C, Deguchi H, Enomoto S, Ueda K, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Nobutake Y, Fujishiro M, Iwane M, Tekeshita T, Mohara O, Ushijima T, Ichinose M. Development of gastric cancer in non-atrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter*

- pylori antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *Int J Cancer*. 2012 Mar 2.
- (25) Muraki Y, Enomoto S, Iguchi M, Niwa T, Maekita T, Yoshida T, Moribata K, Shingaki N, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Tamai H, Kato J, Fujishiro M, Ichinose M. Diazepam during endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasias. *World J Gastrointest Endosc* 4: 80-86, 2012
- (26) Niimi K, Fujishiro M, Goto O, Kodashima S, Koike K. Safety and efficacy of colorectal endoscopic submucosal dissection by the trainee endoscopists. *Dig Endosc*. 24 Suppl 1:154-8, 2012
- (27) Yamamichi N, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Mikami-Matsuda R, Shimamoto T, Konno-Shimizu M, Takahashi Y, Takeuchi C, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Minatsuki C, Fujishiro M, Mitsushima T, Koike K. Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. *BMC Med*. 10:45, 2012
- (28) Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc*.4:162-6, 2012
- (29) Fujishiro M, Jung HY, Goda K, Hirasawa K, Kakushima N, Lee IL, Morita Y, Oda I, Takeuchi M, Yamamoto Y, Zhou PH, Uedo N. Desirable training and roles of Japanese endoscopists towards the further penetration of endoscopic submucosal dissection in Asia. *Dig Endosc*. 24 Suppl 1:121-3, 2012
- (30) Uedo N, Jung HY, Fujishiro M, Lee IL, Zhou PH, Chiu PW, Chang D, Goda K. Current situation of endoscopic submucosal dissection for superficial neoplasms in the upper digestive tract in East Asian countries: a questionnaire survey. *Dig Endosc*. 24 Suppl 1:124-8, 2012
- (31) Kakushima N, Hirasawa K, Morita Y, Takeuchi M, Yamamoto Y, Oda I, Goda K, Uedo N, Fujishiro M. Terminology for training of endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc*. 24 Suppl 1:133-5, 2012
- (32) Goda K, Fujishiro M, Hirasawa K, Kakushima N, Morita Y, Oda I, Takeuchi M, Yamamoto Y, Uedo N. How to teach and learn endoscopic submucosal dissection for upper gastrointestinal neoplasm in Japan. *Dig Endosc*. 24 Suppl 1:136-42, 2012

臨床研究支援センター

教授（センター長）

齊藤延人

准教授（副センター長）

荒川義弘

助教

里中弘志

野崎浩二（平成 23 年 9 月まで）

上田哲也（平成 23 年 10 月から）

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

沿革と組織の概要

臨床研究支援センターの前身である臨床試験部は、平成 13 年 4 月、従来の「治験管理センター」を改組して、医薬品等の製造販売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。

臨床試験部においても、これまで治験などの臨床試験の院内の実施を多角的に支援してきた。しかし、院内の臨床研究が盛んになるにつれ、自主臨床試験の実施の支援の要望が高くなり、さらには多施設共同研究の研究事務局の支援の必要性も高くなった。

臨床研究を通して新規医療技術を臨床開発することや臨床に必要なエビデンスを形成することは大学病院の使命であり、医師が主導して行うトランスレーショナルリサーチや、市販の医薬品を適応外で使用する研究など多くの臨床研究の実施には倫理性・科学性の確保だけでなく、高い信頼性の確保も求められるようになってきた。

そこで、これらの要望に応え、支援をより充実させ臨床研究の円滑な実施を推進する基盤として、

平成 22 年 4 月に東大病院内に従来の臨床試験部を改組して臨床研究支援センターを設立した。

センター内には、院内での臨床試験の実施を支援する「サイト管理ユニット（従来の臨床試験部に相当）」と、多施設共同研究などの研究事務局を支援する「中央管理ユニット」を設置した。

サイト管理ユニットには「事務局部門」、「治験薬・安全性情報管理部門」、「コーディネーター部門」が含まれ、臨床試験審査委員会（IRB）事務局業務、試験薬・安全性情報の管理、治験および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を行っている。

中央管理ユニットには、従来の「コンサルテーション部門」に加えて、「生物統計・データ管理部門」「安全性情報部門」、施設間の実施の調整等を行う「オペレーション部門」、および品質管理を行う「モニタリング部門」を設置した。これらの各部門が、プロトコール（実施計画書）等の作成支援や、プロジェクトマネジメント（研究の推進・進捗管理）、データ管理やモニタリング・統計解析、および安全性情報報告などの支援を行っている。

平成 23 年 7 月には、厚生労働省「早期・探索

的臨床試験拠点（精神・神経疾患領域、医薬品）」に採択され、センターの大幅な人員拡充が可能になった。また、first-in-human 試験を実施することが可能な臨床第Ⅰ相試験の施設（臨床試験棟）と組織（P1 ユニット）を平成24年4月に開設すべく整備を開始した。

これらにより、臨床研究支援センターでは、治験と治験以外の臨床研究を同一組織で支援し、臨床研究から治験へのシームレスな支援が可能となった。

平成24年3月現在の構成員は、教授1名、准教授1名、助教2名。サイト管理ユニット所属の専任の薬剤師11名（特定有期雇用5名を含む）、看護師8名（特定有期雇用1名を含む）、事務員3名（派遣3名を含む）、および研究生1名である。中央管理ユニット所属の専任の特任専門員（特定有期雇用）1人、非常勤の特任専門員（短時間特定有期雇用）1人、専任の特任専門職員2人、医療技術職員（特定有期雇用）2人

診療・業務

臨床研究支援センターは、臨床試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。

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

平成21年からは、臨床試験審査委員会の審査対象の拡大に合わせ、すべての侵襲的介入試験を支援対象にしている。

治験についても、申請から承認までの期間を短縮し、かつ審査内容を充実させるために、委員会に先立ちプロトコール説明会を行っている。これにより、情報不足のために臨床試験審査委員会で再審査となることはほぼ無くなった。

臨床試験審査委員会事務局業務として、平成23年度治験については、新規申請39件、平成21年度からの継続申請68件、一部変更申請570件、有害事象・安全性情報報告630件、終了・中止・中断報告41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69件（臨床試験56件、臨床使用13件）、一部変更申請264件、有害事象・安全性情報報告61件、終了・中止・中断報告69件であった。

治験の新規申請に先立って行うプロトコール説明会はのべ18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コンサルテーションはのべ72回行った。

臨床研究支援センターでは、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年度よ

り3年間東京大学が担当し、推進室事務局も東京大学に設置している。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。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21年4月よりアライアンスに対して文部科学省から5年間特別研究経費「大学病院臨床試験アライアンス推進事業(大学間連携事業)」が交付され、東大病院に専任の推進室事務局(2名)を配置するなど、さらなる展開を図ることとなった。東京大学が運営交付金を受け、共同事業契約の下、各大学に運営交付金を配分するという東大病院では初めての試みである。7大学と事務局にそれぞれ課題を付し、大学間で連携して推進している。

アライアンスでは平成24年3月までに57件の治験を導入し、うち国際共同試験は29件、アライアンス推進室が実施計画策定のための実施可能性調査に協力したのは9件、実施施設の選定に協力したものは39件であった。また、共同でプロトコール説明会を開催したのは36件であった。これまでに14件については治験依頼者から厚生労働省への新薬の承認申請に至り、このうち9件については承認を得て販売されている。

アライアンスでは東京大学が中心となり、草の根の臨床研究を支援するための臨床研究支援システム(UHCT ACRess)を富士通と開発し、平成23年度運用を開始した。当システムは、被験者の登録・割付、スケジュール管理、データ収集、進捗管理等の機能を有し、研究者によるカスタム化が容易なシステムである。平成24年3月現在、16件の臨床試験が本システムを使用して稼働中である。

臨床研究支援センターで試験薬等を管理・調剤するプロトコール数は、平成23年度治験111件、製造販売後臨床試験2件、医療機器2件、自主

臨床試験40件、未承認薬の臨床使用1件であった。処方枚数は、治験・製造販売後臨床試験1046件、自主臨床試験等484件であった。多施設共同二重盲検比較試験の中央試験薬管理も3試験で担当している。また、臨床研究支援センター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。

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、また、そのほかにも自主臨床試験専任のコーディネーターもニーズに合わせて採用している。担当する年間のべ患者数は、平成18年度3777人、平成19年度4853人、平成20年度は5172人、平成21年度4761人、平成22年度3776人、平成23年度3604人であった。モニタリング対応件数は、平成19年度はのべ569件、平成20年度はのべ952件、平成21年度はのべ840件、平成22年度はのべ672件、平成23年度はのべ712件であった。

患者への啓発活動等の一環としては、患者向けホームページの更新、パンフレットの作成・外来各受付カウンター等への配置を行った。また、これらに被験者募集中の試験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。

中央管理ユニットは、平成22年度に設立し、体制整備を開始した。当年度中H23年度までに支援対象として採択したプロジェクトは9件あり、医師主導の治験1件、高度医療2件、や再生医療1件、その他の開発型の自主臨床試験1件、市販後の自主臨床試験4件など品質管理が必要

な臨床試験であった。企業からの資金提供のある市販後の自主臨床試験については、潜在する利益相反状態を管理するために、企業資金を受託研究契約にて導入し、アカデミア（東大病院）主導で科学的デザインにより企業とは独立して試験を実施する体制を整備した。また、医師主導の治験においては、平成24年2月に治験計画届を規制当局に提出することができた。

教 育

平成23年度、臨床研修医の初期臨床研修カリキュラムの一環として1ヶ月研修の研修医を計1名を受け入れた。さらに医学系研究科医科学修士課程実習を計5名受け入れた。荒川は薬学系研究科修士課程院生を対象とした講義「クリニカルサイエンス」を担当した。

また、従来、文部科学省主催で開催していた全国国公私立大学病院臨床研究（治験）コーディネーター養成研修を平成22年度からは東大病院主催で開催することとなり、10月に5日間の実習を開催し、全国の大学病院より68名が参加した。臨床研究の研究者を対象とした公開セミナーを当センター主催で毎年開催しており、平成24年3月23日に「第11回東大病院臨床試験セミナー」（東大病院早期・探索的臨床試験拠点整備事業記念シンポジウム、UHCT アライアンス共催）を開催した。

研 究

平成19年4月に「臨床試験データ管理学講座」（寄付講座）を生物統計学分野と当センターが親講座となり開設した。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23年度の学会等研究発表・講演件数は、23件であった：日本臨床薬理学会2件（南、合

田）、CRCと臨床試験のあり方を考える会議3件（山田、永松、田原）、臨床試験や研究に関する招待講演18回（荒川14回、里中1回、上田1回、渡部2回）であった。平成23年度の新聞報道等は3件であった。

投稿論文等出版物については、総説等5報であった。

出版物

- (1) 荒川義弘：治験環境の変化と活性化策～治験の国際化への対応、未承認薬問題、アカデミアによる開発～、医薬ジャーナル増刊号『新薬展望2011』第I部新薬創出をめぐる新環境、医薬ジャーナル社、大阪、47, S-1, 233-241 (2011).
- (2) 荒川義弘：東大病院臨床研究支援センター（UT-CresCent）——臨床研究から治験までシームレスな支援体制の構築——、Jpn Pharmacol Ther（日本臨床試験研究会雑誌第2号）39, S158-162 (2011).
- (3) 吉田浩輔、今村恭子、北川雅一、荒川義弘、山本晴子：臨床研究実施のガイドライン策定について—費用の適正化・透明化を目指して—、Jpn Pharmacol Ther（日本臨床試験研究会雑誌第2号）39, S170-175 (2011).
- (4) 荒川義弘：はじめに～アジアでの早期臨床試験実施体制～、特集「アジア臨床試験の最前線～UHCT アライアンス3カ国視察レポート～」（荒川義弘企画）、医薬ジャーナル 47, 1823-1824(2011).
- (5) 小池竜司、中村哲也、荒川義弘：シンガポールにおける臨床薬理試験の実施体制、特集「アジア臨床試験の最前線～UHCT アライアンス3カ国視察レポート～」（荒川義弘企画）、医薬ジャーナル 47, 1834-1838(2011).

企画情報運営部

教授

大江和彦

准教授

小池創一

講師

美代賢吾

特任講師（病院）

渡辺宏樹

助教

田中勝弥、新秀直、横田慎一郎

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

沿革と組織の概要

企画情報運営部は、東京大学医学部附属病院が医療制度のさまざまな変革や大学病院組織の変革の動きに対して戦略的かつ迅速に対応するとともに医療情報を最大限活用した運営を行うため、2002年度まで中央医療情報部、新病院整備企画室（院内措置）、経営改善企画室（院内措置）、医事課、管理課などに分散していた病院運営支援部門を統合し、2003年（平成15年）4月に新設された。前身である中央医療情報部は、1975年、東京大学医学部附属病院に院内措置として設置された情報処理部をその前身としている。1983年、文部省（当時）により正式に東京大学医学部附属病院の中央診療施設のひとつとして中央医療情報部が設置された。同時に大学院第一基礎医学として博士課程の学生の受け入れが可能となりました。初代教授、中央医療情報部長は日本の医療情報学を確立した開原成允（現名誉教授）であり現在は二代目である。1997年には中央医療情報部に所属していた教授1と助教授1が大学院重

点化に伴い大学院を本務とするようになり、2003年に前述したように企画情報運営部となった。

企画情報運営部では、これまで中央医療情報部が行ってきたオーダリングシステムを中核とする病院情報システムの調達、開発、導入、運用を行っていくことに加えて、電子カルテシステムの導入などにより診療情報の電子化を進めていきます。さらに病院全体での戦略的な情報管理・分析を行い、それにもとづいた運営支援を行うとともに、中長期計画の立案とその実行支援、企画調整をも任務としている。

具体的には

- 1) オーダリングシステムと電子カルテシステムの導入による診療データの電子化管理
- 2) 診療データと経営データを含めた病院情報の一元化をすること
- 3) 一元管理された病院情報の活用による病院運営分析、及びそれに基づいた経営企画案及び経営戦略案の策定を病院執行部の諮問を受けて提示すること

- 4) 病院執行部が決定した運営方針に基づいた施設整備計画案、物品の調達案などの策定をすること
 - 5) 診療スタッフが安全で質の高い医療を、ゆとりをもって実践できる環境づくり、及びそのために必要な部門間意見調整と運営支援を行うこと
- などの業務を行っている。

以上の業務を円滑に行うため、企画情報運営部は「医療情報管理部門」と「企画調整部門」の2つで構成されている。

■「医療情報管理部門」の職務とスタッフ

- ・電子カルテシステムなど病院情報管理システム
- ・運用・管理・開発指導・運用監督
- ・情報化に関わる院内教育
- ・プライバシー保護教育等
- ・各種病院情報管理システムの運用に関する日常管理業務全般
- ・各種病院情報管理システムの仕様見直しに関する業務
- ・経営分析に関する各種資料・データ収集
- ・各種病院情報管理システムの運用に関する事務業務全般

担当：大江教授、美代講師、渡辺特任講師、田中助教、新秀直、横田慎一郎、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
- ・病院経営分析手法の研究・教育
- ・病院経営シミュレーション実施による将来分析

- ・病院将来計画に関する院内意見調整・ヒアリング等
- ・調査・統計、整備計画に関する企画事務
- ・診療報酬等病院収入及び決算に関する調査・分析・統計類の作成
- ・経営改善案に関する調査、分析、報告書の作成

担当：小池准教授、井出助教（パブリックリレーションセンター）、新助教、天羽宏治技術専門員

業 務

医療情報システム関係では、2010年度から2011年度にかけては入院棟情報システムの5年目のシステム更新を行い、大幅に性能向上が実現された。また初めて仮想サーバ環境によるシンクライアント端末システムを研究棟領域に同時25台のシステムとして導入を進めた。外来では医療文書作成管理システムと持ち込みCD取込みシステムを稼働させ、診療情報提供書の取込みや持ち込みCD取込みを病院業務として実現させた。企画調整部門での実績は企画経営部のページを参照ください。

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

石川ひろの

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/u hosp/>

中毒データベース

HIV感染症マニュアル

医薬品添付文書データベース

服薬指導データベース

薬剤情報提供データ

医療材料データベース

標準看護計画

文部科学省文書広報システム

大学病院に関する統計資料収集システム群

国立大学病院関係医事紛争記録集

高度先進医療申請データ集

各種業務担当者・委員会等名簿

各種官職指定・業務指定HP及びML

○総合

(1)情報提供・検索

医療・生物学系リンク集

医療用語集

医学研究機関・医療機関データベース

(2)情報提供支援

一般公開ホームページサービス

会員制ホームページサービス

永久保存ホームページサービス

VOD 動画像配信サービス

(3)情報交流支援

電子メール

メーリングリスト開設

ニュース

電子会議室

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5-6例の実施に留まっている。今後、臓器提供者や、移植施設の確保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20年12月まで400例以上を施行している。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 (2009)

1. Song P, Tang W, Tamura S, Hasegawa K, Sugawara Y, Dong J, Kokudo N. The management of hepatocellular carcinoma in Asia: a guideline combining quantitative and qualitative evaluation. *Biosci Trends* 2010; 4:283-7.
2. Kaneko J, Sugawara Y, Togashi J, Tamura S, Motoi R, Fukayama M, Kokudo N. Sarcomatous change of hepatocellular carcinoma in a patient undergoing living donor liver transplantation. *Biosci Trends* 2010; 4:279-82.

3. Hasegawa K, Kokudo N, Shiina S, Tateishi R, Makuuchi M. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: Start of a randomized controlled trial (SURF trial). *Hepatol Res* 2010; 40:851-2.
4. Ishizawa T, Bandai Y, Ijichi M, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2010; 97:1369-77.
5. Harada N, Ishizawa T, Muraoka A, Ijichi M, Kusaka K, Shibasaki M, Yamamoto K, Hasegawa K, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescence navigation hepatectomy by visualization of localized cholestasis from bile duct tumor infiltration. *J Am Coll Surg* 2010; 210:e2-6.
6. Shindoh J, Imamura H, Kokudo N. Isolated sling suspension during resection of the Spiegel lobe of the liver: a safe alternative technique for difficult cases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17:359-64.
7. Inagaki Y, Tang W, Zhang L, Du G, Xu W, Kokudo N. Novel aminopeptidase N (APN/CD13) inhibitor 24F can suppress invasion of hepatocellular carcinoma cells as well as angiogenesis. *Biosci Trends* 2010; 4:56-60.
8. Takamoto T, Hashimoto T, Sano K, Maruyama Y, Inoue K, Ogata S, Takemura T, Kokudo N, Makuuchi M. Recovery of liver function after the cessation of preoperative chemotherapy for colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2747-55.
9. Kokudo N, Arita J. Staging for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2010; 30: 931-3.
10. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, Seyama Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Nakajima J, Kokudo N. Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg* 2010; 251: 902-9.
11. Shindoh J, Mise Y, Satou S, Sugawara Y, Kokudo N. The intersegmental plane of the liver is not always flat--tricks for anatomical liver resection. *Ann Surg* 2010; 251:917-22.
12. Inoue Y, Takahashi M, Arita J, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Makuuchi M, Kokudo N. Intra-operative freehand real-time elastography for small focal liver lesions: "visual palpation" for non-palpable tumors. *Surgery* 2010; 148:1000-11.
13. Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Tateishi R, Yoshida H, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Akahane M, Makuuchi M, Omata M, Kokudo N. Postoperative surveillance with monthly serum tumor markers after living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010; 40:278-86.
14. Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Pre-emptive antiviral therapy in living donor liver transplantation for hepatitis C: observation based on a single-center experience. *Transpl Int* 2010; 23:580-8.
15. Ishizawa T, Mise Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical technique: new advances for expanding indications and increasing safety in liver resection for HCC: the Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17:389-93.
16. Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Makuuchi M. Single HCC between 2 and 5 cm: the grey zon: surgeon's perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17:430-3.
17. Kishi Y, Imamura H, Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Evaluation of donor vasculobiliary anatomic variations in liver graft procurements. *Surgery* 2010; 147:30-9.

-
18. Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Incidence and management of biliary complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2010; 24:535-42.

検診部

部長・特任教授

山崎 力（臨床疫学研究システム学講座）

特任准教授

鈴木 亨（ユビキタス予防医学講座）

特任助教

大池 裕美子、小田島 慎也、小野 敏嗣、鈴木 一詩、中尾 倫子、
相澤 健一（ユビキタス予防医学講座）、
水野 由子（ユビキタス予防医学講座）

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

組織の沿革

平成 18 年（2006 年）11 月の東京大学医学部
付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 5 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、神経内科）の支援から成り立っ
ている。

検診部スタッフは医師が 8 名（うち 4 名が専任、
4 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 5 名専任、事務
も 5 名専任である。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。放射線部に放射
線技師、検査部に検査技師、栄養相談室に栄養管
理士ら、数名が検診部所属スタッフとして配属さ
れている。

診 療

全員が受診する基本検診の他、現在下記の 11
のオプションを提供している。1)心血管ドック、
2)家庭血圧検診、3)脳血管ドック、4)もの忘れ検
診、5)大腸がん検診、6)子宮がん検診、7)乳がん
検診、8)肺がん検診、9)腫瘍マーカー検診、10)
胃がんリスク検診、11)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・縦断的解析を行っている。

活動実績

平成23年度（平成23年4月1日～平成24年3月31日）の受診者総数は6,671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 2,285人、心血管ドック 460人、家庭血圧

検診 24人、脳血管ドック 652人、もの忘れ検診 94人、大腸がん検診 342人、子宮がん検診 407人、乳がん検診 467人、肺がん検診 600人、腫瘍マーカー検診 786人、胃がんリスク検診 466人、上部消化管内視鏡後日実施6人、口腔歯科検診 82人であった。

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22年度の紹介状発行数は院内あてに935通、院外あてに167通であった。

広報活動も積極的に行っており、平成23年度内のパンフレット配布部数は25,000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。

出版物等

・英文論文

- (1) Yamashita T., Inoue H., Okumura K., Kodama I., Aizawa Y., Atarashi H., Ohe T., Ohtsu H., Kato T., Kamakura S., Kumagai K., Kurachi Y., Koretsune Y., Saikawa T., Sakurai M., Sato T., Sugi K., Nakaya H., Hirai M., Hirayama A., Fukatani M., Mitamura H., Yamazaki T., Watanabe E., and Ogawa S., on behalf of the J-RHYTHM II Investigators: Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). *Europace* 13:473-479, 2011
- (2) Yamamoto K., Ozaki H., Takayasu K., Akehi N., Fukui S., Sakai A., Kodama M., Shimonagata T., Kobayashi K., Ota M., Horiguchi Y., Ebisuno S., Yamazaki T., Ohtsu H., Hori M.: The Effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese

- patients with mild-to-moderate hypertension J-ELAN study. *Hypertens Res* 34(3):325-330, 2011
- (3) Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, Shiba T, Kitazato H, Iwamoto Y, Akanuma Y, Kadowaki T, for the J-PREDICT study investigators: Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int* 2(3):134-140,2011
 - (4) Kohro T, Yamazaki T, Izumi T, Daida H, Kurabayashi M, Miyauchi K, Tojo T, Nagai R, on behalf of the JCAD II Investigators: Intensively lowering both low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure does not reduce cardiovascular risk in Japanese coronary artery disease patients. *Circ J* 75:2062-2070,2011
 - (5) Suzuki T, Yamazaki T, Ogawa S, Nagai R, Yamashita T, and the J-RHYTHM II Investigators: Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: Results from the Japanese rhythm management trial II (J-RHYTHM II) for atrial fibrillation study. *Heart Rhythm* 8:1831-1836,2011
 - (6) Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takemoto S, Nagai R, and Hirata Y: Evaluating Japanese Patients With the Marfan Syndrome Using High-Throughput Microarray-Based Mutational Analysis of Fibrillin-1 Gene. *Am J Cardiol* 108: 1801-1807,2011
 - (7) Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue K, Kodama T, Ueki K, Kadowaki T: Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metab* 13:294-307,2011
 - (8) Suzuki T, Trimarchi S, Sawaki D, Grassi V, Costa E, Rampoldi V, Nagai R, Eagle KA. Circulating transforming growth factor-beta levels in acute aortic dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58(7), 775, 2011
 - (9) Maisel AS, Nakao K, Ponikowski P, Peacock WF, Yoshimura M, Suzuki T, Tsutamoto T, Filippatos GS, Saito Y, Seino Y, Minamino N, Hirata Y, Mukoyama M, Nishikimi T, Nagai R. Japanese-Western Consensus Meeting on Biomarkers Executive Summary. *Int. Heart. J.* 52(5), 253-265, 2011.
 - (10) Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Sato S. Improvement of endothelial function in parallel with the amelioration of dry cough and dyspnea due to interstitial pneumonia by intravenous cyclophosphamide pulse therapy in patients with systemic sclerosis: a preliminary report of two cases. *Mod Rheumatol.* 2011 Oct 21. [Epub ahead of print]
 - (11) Kazushi Suzuki, Jiayi Zhou, Toshiya Sato, Mutsuo Oyake, Mitunori Yamada, Hitoshi Takahashi, Yuji Takahashi, Jun Goto, Shoji Tsuji: DRPLA transgenic mouse substrains

- carrying single copy of full-length mutant human DRPLA gene with variable sizes of expanded CAG repeats exhibit CAG-repeat-length- and age-dependent change s in behavioral abnormalities and gene expression profiles. *Neurobiology of Disease* 2012; 46: 336-350.
- (12) Ono S, Fujishiro M, Kodashima S, Minatsuki C, Hirano K, Niimi K, Goto O, Yamamichi N, Koike K. Controversy on the management of anticoagulants and antiplatelet agents for scheduled endoscopy. *Dig Endosc*. 2011 Jan;23(1):1-4.
- (13) Ono S, Fujishiro M, Kanzaki H, Uedo N, Yokoi C, Akiyama J, Sugawara M, Oda I, Suzuki S, Fujita Y, Tsubata S, Hirano M, Fukuzawa M, Kataoka M, Kamoshida T, Hirai S, Sumiyoshi T, Kondo H, Yamamoto Y, Okada K, Morita Y, Fujiwara S, Morishita S, Matsumoto M, Koike K. Conflicting clinical environment about the management of antithrombotic agents during the periendoscopic period in Japan. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 Sep;26(9): 1434-40.
- (14) Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Minatsuki C, Niimi K, Ono S, Yamamichi N, Koike K. Short-term healing process of artificial ulcers after gastric endoscopic submucosal dissection. *Gut Liver*. 2011 Sep;5(3):293-7.
- (15) Yamamichi N, Shimamoto T, Minatsuki C, Yoshida Y, Fujishiro M, Kodashima S, Kato J, Goto O, Ono S, Niimi K, Takahashi Y, Konno-Shimizu M, Ichinose M, Koike K. Postprandial fullness correlates with rapid inflow of gastric content into duodenum but not with chronic gastritis. *BMC Gastroenterol*. 2011 Dec 21;11:140.
- ドック・健診の結果と対応- 東京大学検診部における循環器疾患/動脈硬化性疾患の取り組み-. *日本臨床* 69 (増刊号 7), 638-644, 2011.
- (2) 鈴木亨、永井良三：大動脈解離の診断 4. バイオマーカー. 特集：大動脈疾患の最新知見. *最新医学* 66(7): 1597-1602, 2011.
- (3) 中尾倫子, 森田啓行, 永井良三. 免疫疾患による動脈硬化. *血栓と循環* 2011; 19(1): p42-44
- (4) 小野敏嗣, 藤城光弘, 小田島慎也, 皆月ちひろ, 三神梨恵, 平山慈子, 清水真己, 望月暁, 新美恵子, 後藤修, 山道信毅, 小池和彦. 内視鏡の読み方 拡大観察が治療方針決定に有用であった大腸粘膜内癌の1例. *臨床消化器内科* 26 巻 11 号 Page1565-1568.
- (5) 小野敏嗣, 藤城光弘, 皆月ちひろ, 三神梨恵, 平山慈子, 清水真己, 望月暁, 新美恵子, 後藤修, 小田島慎也, 山道信毅, 小池和彦. 【低用量アスピリン時代の消化器内視鏡】 [内視鏡診断・治療における注意とリスク] アスピリン内服中の生検およびESDの際の注意点. *消化器内視鏡* 23 巻 7 号 Page1262-1265.
- (6) 小野敏嗣, 藤城光弘, 小池和彦. 【アスピリン消化管におけるその功罪】 消化管におけるアスピリンの副作用 アスピリン常用者に対する内視鏡はどう行えばよい? 生検とポリペクトミーを中心に. *消化器の臨床* 14 巻 2 号 Page187-190.

書籍

- (1) 山崎力：Late-Breaking Clinical TrialsⅢ：Late-Breaking Clinical TrialsⅢ AHA Highlights 2010 協和企画 pp18-20,2011
- (2) 永井良三、山崎力 監修、森田啓行、興梠貴英、今井靖 編集：循環器大規模臨床試験要約集 2011 年版 アトリクス,2011
- (3) series モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作成と利用 脳・神経疾患歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (Dentatorubral-pallidoluytian atrophy : DRPLA) モデルマウス (鈴木一詩/辻 省次/佐藤俊哉)

・和文論文

- (1) 水野由子、相澤健一、山崎力、鈴木亨：人間

和文総説

- (1) 興梠貴英、山崎力：I 日本の疫学研究の最新話題 5.JCAD－日本人の二次予防患者の実態－ Lipid 22(1):45-51,2011
- (2) 山崎力：サブグループ分析の真の目的とは、日本醫事新報 4529:91-93,2011
- (3) 山崎力：臨床疫学 ロシグリタゾンの心血管リスク、日本醫事新報 4530:95-96,2011
- (4) 山崎力：脂質異常症 UPDATE～最新 Evidenceを考察する～ 室医会報(平成20・21年度) 14:75-77,2011
- (5) 山崎力：特集レニン・アンジオテンシン系阻害薬の新しい話題 ACE 阻害薬. Angiol Front 10(1):19-23,2011
- (6) 山崎力：脂質異常症 ACCORD Lipid. 心・腎血管疾患クリニカル・トライアル Annual Overview 2011 36-37,2011
- (7) 山崎力：脂質異常症 Alpha Omega. 心・腎血管疾患クリニカル・トライアル Annual Overview 2011 38-39,2011
- (8) 山崎力：Late-Breaking Clinical TrialsⅢ：Late-Breaking Clinical TrialsⅢ AHA Highlights 2010 18-20,2011
- (9) 山崎力：JUPITER 試験から打ち切り症例について考える、日本醫事新報 4547:90-93, 2011
- (10) 山崎力：積極的脂質低下療法の現状と今後の展望、大津市医師会誌 34:20-22,2011
- (11) 小出大介、山崎力：臨床試験登録の国際状況 Publication Bias に対する取り組みはどこまで進んだか、心不全 ON-SITE 4:18-19, 2011
- (12) 山崎力、桑島巖、村川祐二、内山真一郎、後藤信哉：J-CLEAR シンポジウム Xa 阻害薬の登場と Ablation 普及で脳卒中は激減するか? Ther Res 32(8):987-1004,2011
- (13) 水野由子、相澤健一、山崎力、鈴木亨：冠動脈疾患(上)－診断と治療の進歩－人間ドック・健診の結果と対応－東京大学検診部における循環器疾患/動脈硬化性疾患の取り組み－ 日本臨床 69(7):638-644,2011
- (14) 山崎力：各種ガイドライン (慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞二次予防、高血圧) ファーマナビゲーターβ遮断薬編 メディカルビュー社 118-128,2011
- (15) 山崎力：大規模臨床試験の結果を実地臨床に活かすための ABC. Heart View 15(12): 12-15,2011
- (16) 山崎力：臨床試験の終了はどのように行われるか、日本醫事新報 4573:86-88,2011
- (17) 永井良三、山崎力 監修、森田啓行、興梠貴英、今井靖 編集：循環器大規模臨床試験要約集 2011 年版,2011
- (18) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 鈴木一詩 最新医学 67 巻 5 号

・国際学会

- (1) Suzuki T., Yamazaki T., Ogawa S., Nagai R., Yamashita T, and the J-RHYTHM II investigators. Left atrial dimension and frequency of atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: result from the Japanese rhythm management trial II for atrial fibrillation (J-RHYTHM II) study. American College of Cardiology 60th Annual Scientific Session. (New Orleans, Louisiana,USA: 2011/4/2-5)
- (2) Suzuki T., Yamazaki T., Ogawa S., Nagai R., Yamashita T, and the J-RHYTHM II investigators. Echocardiographic predictors of progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: result from the Japanese rhythm management trial II for atrial fibrillation (J-RHYTHM II) study. American Heart Association Scientific Sessions 2011 (Orlando, Florida, USA:2011/11/12-16)
- (3) Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Munemasa Y, Ishida J, Friedman SL, Nagai R: KLF6 Modulates Recruitment and Polarization of Inflammatory Cells Through Cardiomyocytes in Initiation of Cardiac Fibrosis American heart association scientific sessions 2011 (Orlando, FL, USA).

- 2011/11/11-18.
- (4) Aizawa K, Suzuki T, Zhan H, Sawaki D, Ishida J, Mastumura T, Nagai R : Klf5 Mediates a New Regulatory Pathway of Pathologic Vascular Injury Through DNA Double-Strand Break/Repair System. American heart association scientific sessions 2011 (Orlando, USA). 2011/11/11-18.
 - (5) Ishida J, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Matsumura T, Friedman SL, Nagai R: Kruppel-Like Factor 6 (KLF6) Regulates Obesity and Glucose Intolerance. American heart association scientific sessions 2011 (Orlando, USA). 2011/11/11-18.
 - (6) Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, Miyagawa K, Nagai R: Identification and characterization of ataxia telangiectasia mutated (ATM) in regulation of oxidative stress-induced vascular endothelial cells senescence. The 22ed Great Wall International Congress of Cardiology Asia Pacific Heart Federation Scientific Congress 2011 (Beijing, China). 2011/10/13-16.
 - (7) Fujimoto H, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Ishida J, Nagai R: Processed B-type natriuretic peptide is a biomarker of post-interventional restenosis in ischemic heart disease. HUPO 2011 10TH World Congress (Geneva, Swiss Confederation). 2011/9/4-7
 - (8) Aizawa K, Suzuki T, Zhan H, Miyagawa K and Nagai R: Ataxiatelangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidativestress-induced vascular endothelial cells senescence. 2011 Gordon Research Conferences; Mammalian DNA Repair (Ventura, CA, USA). 2011/2/6-11.
 - (9) Age effect on cerebral blood flow in adults using pseudo-continuous arterial spin labeling. The 17th Annual meeting of the Organization of Human Brain Mapping. Quebec, CANADA.
 - (10) Association between cognitive deterioration

and lifestyle-related diseases - study on normal populations attending comprehensive medical checkups. The 11th Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease.

・国内学会

- (1) 座長 三浦哲嗣、演者 山崎力:ランチョンセミナー 動脈硬化退縮を目指した治療戦略～大規模臨床試験をもとに～ 第21回日本疫学会学術総会 (札幌:2011年1月21日)
- (2) 興梠貴英、麻生英樹、山崎力:長期家庭血圧測定データの時系列解析結果と背景因子の背景の検討第47回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会 (福岡:2011年6月4日)
- (3) Suzuki T, Kohro T, Hayashi D, Yamazaki T, Nagai R. On behalf of the JCAD Study Investigators. Frequency and Impact of Lifestyle Modification in Patients With Coronary Artery Disease: The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. 第75回日本循環器学会総会・学術集会 (横浜:2011年8月3-4日)
- (4) 大関敦子、渡辺昌文、眞鍋一郎、王国琴、今井靖、山内敏正、原一雄、渡邊綾、河原崎秀一、前村浩二、門脇孝、山崎力、永井良三: ARID5B はアディポネクチンプロモーターのPPREを介して転写制御に寄与する. 第32回日本肥満学会 (淡路:2011年9月23-24日)
- (5) 座長 植田真一郎、山崎力:特別企画3 我が国における大規模臨床試験の発展に向けて. 第34回日本高血圧学会総会 (宇都宮:2011年10月21日)
- (6) 座長 阿部功、山崎力:一般口演(臨床 25) 薬物療法(ARB+利尿薬) 第34回日本高血圧学会総会 (宇都宮:2011年10月21日)
- (7) 荒川基記、中井健亮、改田剛俊、池田裕子、小嶋雅子、安野伸浩、内田昌嗣、田中政彦、杉村和明、宮田晋次、山崎力、日高慎二:高血圧症患者に対する減塩指導を目的とした携

- 帯電話サイトによるリアルタイムコミュニケーション手法の有効性に関する研究. 第34回日本高血圧学会総会(宇都宮:2011年10月21日)
- (8) 大関敦子、渡辺昌文、眞鍋一郎、王国琴、今井靖、山内敏正、原一雄、渡邊綾、河原崎秀一、前村浩二、門脇孝、山崎力、永井良三: ARID5B はアディポネクチンプロモーターのPPREを介して転写制御に寄与する. 第15回日本心血管内分泌代謝学会(大阪:2011年11月25-26日)
- (9) 座長 山崎力、桑島巖: パネルディスカッション4 臨床試験とバイオマーカー. 第32回日本臨床薬理学会年会(浜松:2011年12月3日)
- (10) 人間ドック受診者における認知機能低下例と生活習慣病諸因子との関連鈴木一詩ほか、第52回日本神経学会学術大会
- (11) 人間ドック受診者におけるヘリコバクター・ピロリ菌感染と認知機能低下との関連の検討 鈴木一詩ほか、第53回日本神経学会学術大会
- (12) 藤本宏隆、鈴木亨、相澤健一、澤城大悟、石田純一、永井良三: プロセスされたB型ナトリウム利尿ホルモンは冠動脈疾患における経皮的冠動脈インターベンション後再狭窄のマーカーである. 第36回日本医用マスペクトル学会年会(大阪). 2011/9/15-16.
- (13) Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, Miyagawa K, Nagai R: Ataxia telangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidative stress-induced vascular endothelial cells senescence. 第75回日本循環器学会総会・学術集会(横浜) 2011/8/3-4.
- (14) Ishida J, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Matsumura T, Friedman SL, Nagai R: Kruppel-like factor 6 (KLF6) is involved in Glucose Intolerance and obesity. 第75回日本循環器学会総会・学術集会(横浜) 2011/8/3-4.
- (15) Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Munemasa Y, Ishida J, Friedman SL, Nagai R: Kruppel-like factor 6 modulates initiation of cardiac fibrosis. 第75回日本循環器学会総会・学術集会(横浜) 2011/8/3-4.
- (16) Nakao T, Morita H, Inajima T, Amiya E, Saito Y, Watanabe M, Manabe I, Maemura K, Nagai R: Pineal Hormone Melatonin Ameliorates Angiotensin II-Induced Vascular Endothelial Damage via its Antioxidative Property. 第75回日本循環器学会学術集会(横浜) 2011/8/3-4.
- (17) 小野敏嗣. 講演: 消化管内視鏡検査における「抗血小板・抗凝固剤」～内視鏡関連ガイドライン - 最近の話題～ 第13回近畿消化管内視鏡ガイドライン講習会(大阪:2011年1月23日)
- (18) 小野敏嗣, 藤城光弘, 小田一郎. シンポジウム: ガイドラインを検証する 消化管内視鏡検査時の抗血栓薬の扱いに関する多施設現状調査. 第81回日本消化器内視鏡学会総会(名古屋:2011年8月17-19日).
- (19) 小野敏嗣, 藤城光弘, 小田島慎也, 皆月ちひろ, 三神梨恵, 平山慈子, 清水真己, 望月暁, 新美恵子, 後藤修, 山道信毅, 小池和彦. 一般演題: 消化管内視鏡検査における抗血栓薬内服下生検の安全性の検討. JDDW2011(福岡:2011年10月20-23日).
- (20) (4)座長(一般演題) 小野敏嗣. 第93回日本消化器内視鏡学会関東地方会(東京:2011年12月10日).

・その他

- (1) 山崎力. 「臨床研究概論 B」大規模臨床試験の現状と課題. 横浜市立大学大学院医学研究科修士及び博士課程講義(横浜:2011年1月26日)
- (2) 山崎力. 臨床薬理とバイオインフォマティクス. 浜松医科大学医学部4年生特別講義(浜松:2011年2月2日)
- (3) 座長 山崎力、桑島巖. Xa阻害薬の登場とAblation 普及で脳卒中は激減するか? J-CLEAR 特別シンポジウム(東京:2011年5月7日)

-
- (4) 山崎力. 今後望まれる臨床試験. 日本循環器心身医学会・国立精神・神経医療研究センター・国立循環器病研究センター(厚生労働省科学研究班共催)平成 23 年度合同研修会(東京:2011 年 11 月 27 日)
 - (5) 山崎力. 「臨床研究概論 B」大規模臨床試験の現状と課題. 横浜市立大学大学院医学研究科修士及び博士課程講義(横浜:2011 年 12 月 21 日)

ティッシュ・エンジニアリング部

部長・教授

高戸 毅

副部長

星 和人

特任准教授

小川誠司、小山博之、斎藤 琢、菱川慶一、星 和人、山上 聡

特任教員

古村 眞、藤原夕子、丸茂丈史、三浦 裕、森崎 裕、横尾誠一

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（イーライリリー株式会社）、血管再生医療寄付講座（第一製薬株式会社）、腎臓再生医療寄付講座（持田製薬株式会社）、軟骨・骨再生医療寄付講座（富士ソフト株式会社）、造血再生医療プロジェクト、角膜再生プロジェクト、小児再生医療研究室の 4 つの寄付講座および 3 つのプロジェクトとから構成され、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 名の特任准教授と 1 - 2 名の特任教員が配置され、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部研究室開設

2005年6月 アムニオテック(株)(後、アルブラスト(株)に社名変更)の寄付により角膜組織再生医療寄付講座(アルブラスト)更新

2005年7月 武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座更新

2005年9月 麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座更新

2005年11月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新

2005年11月 富士ソフトABC(株)の寄付により、メニコン軟骨・骨再生医療寄付講座から富士ソフトABC軟骨・骨再生医療寄付講座へ更新

2007年1月 小児外科学講座が母体となり、小児再生医療研究室が設立

2007年7月 日本イーライリリー(株)の寄付により、骨・軟骨再生医療寄付講座更新

2008年11月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新

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より改良された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と幹細胞操作技術の開発・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、バイオマテリアルの三次元精密造形、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・バイオマテリアル工学の研究を行っている。

腎臓再生に関しては、これまでの腎臓由来体性幹細胞中心の研究から、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞へと進めている。特に、合成ハイドロゲルを用いたゲノム安定性を保つ3次元培養法の開発に力を注いでいる。さらに、ヒトiPS細胞のepigeneticsレベルでの違いに注目し、腎臓構成細胞へ分化する最適なヒトiPS細胞の樹立を試みている。

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。平成23年3月18日、ヒト幹細胞臨床研究「口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発」が、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづく審議を経て実施許可を受けた。

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。

小児再生医療研究室においては、気管組織からの細胞を用いた気道再生の研究が行われている。また、羊水細胞による新生児治療法の基礎的研究が行われている。

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。造血再生プロジェクトにおいては、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。角膜再生プロジェクトでは、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10例の患者さんに対して無事終了し、東大病院を中心とした大規模臨床

治験を開始している。また、軟骨再生プロジェクトにおいて、平成23年3月18日、ヒト幹細胞臨床研究「口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発」が、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづく審議を経て実施許可を受けており、来年度から臨床研究が開始される予定である。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. Ogata N, Shinoda Y, Wettschureck N, Offermanns S, Takeda S, Nakamura K, Segre GV, Chung UI, Kawaguchi H. $G\{\alpha\}_q$ Signal in Osteoblasts Is Inhibitory to the Osteoanabolic Action of Parathyroid Hormone. *J Biol Chem*. 2010; 286:13733-40.
2. Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T, Ohya T, Yoshikawa M, Kyomoto M, Saito T, Nakamura K, Kawaguchi H. Reduction of peritendinous adhesions by hydrogel containing biocompatible phospholipid polymer MPC for tendon repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 93:142-9.
3. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung UI, Kawaguchi H. Transcriptional

- regulation of endochondral ossification by HIF-2 α during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nat Med.* 2010; 16:678-86
4. Kato M, Takaishi H, Yoda M, Tohmonda T, Takito J, Fujita N, Hosogane N, Horiuchi K, Kimura T, Okada Y, Saito T, Kawaguchi H, Kikuchi T, Matsumoto M, Toyama Y, Chiba K. GRIP1 enhances estrogen receptor α -dependent extracellular matrix gene expression in chondrogenic cells. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18:934-41.
 5. Fukai A, Kawamura N, Saito T, Oshima Y, Ikeda T, Kugimiya F, Higashikawa A, Yano F, Ogata N, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H. Akt1 in murine chondrocytes controls cartilage calcification during endochondral ossification under physiologic and pathologic conditions. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:826-36.
 6. Nagase Y, Iwasawa M, Akiyama T, Ogata N, Kadono Y, Nakamura M, Oshima Y, Yasui T, Matsumoto T, Masuda H, Bouillet P, Nakamura K, Tanaka S. Antiapoptotic molecule Bcl-2 is essential for the anabolic activity of parathyroid hormone in bone. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1192:330-7.
 7. Shinoda Y, Kawaguchi H, Higashikawa A, Hirata M, Miura T, Saito T, Nakamura K, Chung UI, Ogata N. Mechanisms underlying catabolic and anabolic functions of parathyroid hormone on bone by combination of culture systems of mouse cells. *J Cell Biochem.* 2010; 109:755-63.
 8. Morizaki Y, Zhao C, An KN, Amadio PC. The Effects of Platelet-Rich Plasma on Bone Marrow Stromal Cell Transplants for Tendon Healing In Vitro. *J Hand Surg Am.* 2010; 35:1833-41.
 9. Ogata N. Cytokines in bone diseases. Genetic defects of PTH/PTHrP receptor in chondrodysplasia. *Clin Calcium.* 20:1481-8, 2010.
 10. Yoshikawa M, Hishikawa K, Idei M, Fujita T. Trichostatin A prevents TGF- β 1-induced apoptosis by inhibiting ERK activation in human renal tubular epithelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2010; 642(1-3):28-36.
 11. Inowa T, Hishikawa K, Matsuzaki Y, Isagawa T, Takeuchi T, Aburatani H, Kitamura T, Fujita T. GADD45b Determines Chemoresistance and Invasive Growth of Side Population Cells of Human Embryonic Carcinoma. *Stem Cells Int.* 2010; 782967.
 12. Marumo T, Hishikawa K, Yoshikawa M, Hirahashi J, Kawachi S, and Fujita T. Histone deacetylase modulates the proinflammatory and fibrotic changes in tubulointerstitial injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298:F133-141.
 13. Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Immunological response to tissue-engineered cartilage derived from auricular chondrocytes and a PLLA scaffold in transgenic mice. *Biomaterials* 2010; 31: 1227-34.
 14. Iwata K, Asawa Y, Fujihara Y, Tanaka Y, Nishizawa S, Nakagawa T, Nagata S, Takato T, Hoshi K. The effects of rapid- or intermediate-acting insulin on the proliferation and differentiation of the cultured chondrocytes. *Curr Aging Sci* 2010; 3:26-33.
 15. Ko E, Fujihara Y, Ogasawara T, Asawa Y, Nishizawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K. Administration of the insulin into the scaffold atelocollagen for tissue engineered cartilage. *J Biomed Mater Res A* in press.
 16. Tanaka Y, Yamaoka H, Nishizawa S, Nagata S, Ogasawara T, Asawa Y, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. The optimization of porous polymeric scaffolds for chondrocyte-atelocollagen based tissue-engineered cartilage. *Biomaterials* 2010; 31:4506-16.

-
17. Yamaoka H, Nishizawa S, Asawa Y, Fujihara Y, Ogasawara T, Yamaoka K, Nagata S, Takato T, Hoshi K. Involvement of Fibroblast Growth Factor 18 in Dedifferentiation of Cultured Human Chondrocytes. *Cell Prolif* 2010; 43:67-76.
 18. Yamaoka H, Tanaka Y, Nishizawa S, Asawa Y, Takato T, Hoshi K. The application of atelocollagen gel in combination with porous scaffolds for cartilage tissue engineering and its suitable conditions. *J Biomed Mater Res A* 2010; 93: 123-132.
 19. Yonenaga K, Nishizawa S, Fujihara Y, Asawa Y, Sanshiro K, Nagata S, Takato T, Hoshi K. The optimal conditions of chondrocyte isolation and its seeding in the preparation for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010; 16: 1461-9.
 20. Yonenaga K, Nishizawa S, Akisawa M, Asawa Y, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Utility of NucleoCounter for the chondrocyte count in the collagenase digest of human native cartilage. *Cytotechnology* 2010; 62: 539-45.

企画経営部

准教授

小池創一

助教

井出博生、新秀直

その他

薬剤師 2（中島、本多）、看護師 2（小林、鈴木）、技術系職員 1（天羽）、事務職員 12（尾田、菅野、比田井、小渕、西村、正藤、小林、丸山、村松、水野、中村、浅川）

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2名が専任となり、薬剤師2名（併任）・看護師2名（併任）・技術系職員1名（専任）および事務職員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、GCUの増床と拡張、MFICUの設置)
- ・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
- ・救命救急センターの立ち上げ

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の客員研究員 2 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、医療設備の効率の利用に関連して、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。

(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

論文

- (1) Koike S, Tanabe S, Ogawa T, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsumoto S, Imamura T. Effect of time and day of admission on 1-month survival and neurologically favourable 1-month outcome in out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients. *Resuscitation* 2011; 82(7): 863 ~ 868.
- (2) Koike S, Tanabe S, Ogawa T, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsumoto S, Imamura T. Immediate defibrillation or defibrillation after cardiopulmonary resuscitation. *Prehospital Emergency Care* 2011; 15(3): 393 ~ 400.
- (3) Koike S, Tanabe S, Ogawa T, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsumoto S, Imamura T. Time and CPR quality data in national OHCA database. *Prehospital*

Emergency Care 2011; 15(4); 579~580.

- (4) Koike S, Ogawa T, Tanabe S, Matsumoto S, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, Imamura T. Collapse-to-emergency medical service cardiopulmonary resuscitation interval and outcomes of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a nationwide observational study. Critical Care 2011; 15(3);R120.

こころの発達診療部

准教授

金生由紀子

助教

桑原 齊、川久保友紀

ホームページ <http://kokoro.umin.jp/>

沿革と組織の概要

こころの発達診療部は、特別教育研究経費による「こころの発達」臨床教育センターに対応する診療部門として、2005 年 4 月に、院内措置で開設された。「こころの発達」臨床教育センターは、児童精神医学・脳科学を基礎としながら幅広い職種におけるこころの発達に関する専門家の育成を目的とした。精神神経科（小児部）での 37 年間にわたる発達障害の治療教育などの蓄積を踏まえつつ、精神神経科、小児科はもちろん教育学研究科、さらにはこころの発達や発達障害に関わる他の教育機関・診療機関とも連携して活動を展開してきた。こころの発達診療部は、このセンターの実践的な教育・育成の場であると同時に、こころの発達に関わる様々な問題を有する患者の診療の場として機能してきた。

2009 年度で「こころの発達」臨床教育センターが期間満了を迎えると同時に、2010 年度から医学系研究科脳神経医学専攻統合脳医学講座にこころの発達医学分野が開設された。それに伴って、こころの発達診療部は、専門性の高い児童精神医療及び児童精神医学の発展に資する人材の育成と共に研究に対応することにも重点を置くこととなった。こころの発達医学分野の教員 3 名に加えて、こころの発達診療部専任の診療要員として特任臨床医 2 名、非常勤心理職 3 名が配

置された。

診 療

こころの発達診療部では、2011 年度には常勤・非常勤を合わせて 10 名の医師が診療に携わり、また、常勤・非常勤を合わせて 7 名の心理職が診療を担当してきた。

診療の対象は、こころの発達に関する多様な問題であり、その中でも発達障害に比較的重きを置いている。ここで言う発達障害とは、自閉症を中心とする自閉症スペクトラム障害（autism spectrum disorder: ASD）、注意欠如・多動性障害（attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）、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児童思春期強迫性障害（obsessive-compulsive disorder: OCD）までも含めたかなり幅広いものである。新来患者数は新体制への移行で減少した 2010 年度よりやや増加して約 200 名となった。一般外来の他にチック/強迫外来を設定した影響は若干あるものの、PDD、チック障害、ADHD が新来患者の大部分を占めていることは 2010 年度と変わらない。

再来も一般外来と専門外来（高機能 ASD 外来、チック/強迫外来）に分けられる。一般外来では、治療期間を区切って専門的な診断・評価に基づい

て治療方針を策定して実施し、一定の方向性を明らかにして地域の医療・療育・教育機関につなぐ。専門外来は、専門的な診療への高いニーズにこたえと同時に研究にも対応する外来となっている。

児童精神科医による外来では、薬物療法や精神療法だけでなく、心理教育、学校などの関連機関との連携を含めて行っている。

治療教育は、発達心理外来と集団療育からなる。発達障害児・者を対象として、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る。発達心理外来では、多くの場合に、(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る。集団療育は、従来通りに ASD 幼児数名を組み合わせて約 10 回実施された。

2010 年度から開始された高機能 ASD 成人の集団認知行動療法は、プログラムをさらに整備して実施している。

2011 年度は診療へのニーズに応じて ADHD 学童の親を対象とするペアレントトレーニングプログラムも開始した。小集団で実施し、参加者が、育てにくさを持つ子どもへの理解を深めて、適切な対応の仕方を学ぶことを目指している。

これらの他に、精神神経科病棟を使用した発達障害検査入院も実施している。うつなどの精神症状を有するもののその基盤に ASD や ADHD などの発達障害の存在が疑われて精査を希望する成人を対象とする。精密な評価の結果に基づいて、こころの発達診療部の医師・心理職から患者本人に障害特性及びその対応法への説明を行う。

また、小児科をはじめとする院内他科とのリエゾン活動にも力を入れている。

教 育

医学生に対して、小児新患ポリクリと ASD 幼児集団療育の参加を行っている。心理系大学院生に対して、ASD 幼児集団療育の研修を行っている。

2011 年度は、初期研修医（主として小児科重点コース履修者）の 1 ヶ月間の研修として、新患の予診とり、再来の陪席、治療教育の見学、地域の児童精神関連施設の見学などを組み合わせたプログラムを実施した。精神科後期研修医に対しては、例えば ADHD 学童のペアレントトレーニングという 1 つのプログラムに 3 ヶ月間積極的に参加することを軸に、多様な診療活動の見学も含めたプログラムを実施した。

成人の発達障害への関心の高まりに対応して、医師や心理職などを対象とする発達障害研修会を 2011 年 6 月に開催し、60 名以上が参加した。

研 究

これまで精神神経科が発達障害に関わる他の研究機関・教育機関・診療機関と連携して行ってきた ASD や ADHD の原因究明と効果的発達支援・治療法の開発を目指す研究に引き続き参加すると共に、こころの発達診療部の診療活動の特性を生かした研究も進めている。

臨床評価、治療

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、ASD 幼児を対象とした治療教育効果の検討を行っている。治療教育効果の検討にあたっては個別療育と集団療育の相違を多面的な評価に基づいて検討している。高機能 ASD 成人の集団認知行動療法については効果を予備的に検討して、プログラムを整備すると共に RCT での効果の検証を開始した。

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）や児童思春期OCDを対象としてチックや強迫症状などを評価して症状間の関連を検討する研究も進行している。

神経心理

ASD、ADHD、トゥレット症候群を対象とした神経心理学的研究が行われており、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る。

遺伝

ASD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きた。遺伝と環境との相互作用にも注目しており、親の年齢や生殖補助医療と発達障害との関連について検討している。また、ASDの多発家系についてエクソンシーケンスによる解析を進めている。

脳画像

ASDを主な対象として、MRIによる形態画像研究、NIRSやfMRIによる機能画像研究を行っている。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ASD及びADHDで積極的に進められている。ADHD児童におけるメチルフェニデートの効果予測の指標としてNIRSが活用できるかの検討もされている。ADHD成人及びトゥレット症候群成人を対象として遅延報酬課題を用いてfMRI計測も行っている。

出版物等

1. Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K: Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype

on phonetic mismatch negativity. PLoS ONE. 6(10): e24929, 2011.

2. Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K: Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults. PLoS ONE 6(10): e25944, 2011.
3. Marui T, Funatogawa I, Koishi S, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Jinde S, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe K, Kano Y, Kato N: The NADH-ubiquinone oxidoreductase 1 alpha subcomplex 5 (NDUFA5) gene variants are associated with autism. Acta Psychiatr Scand. 123(2): 118-124, 2011.
4. Sumiyoshi C, Kawakubo Y, Suga M, Sumiyoshi T, Kasai K: Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings. Neurosci Res. 69:252-257, 2011.
5. Iwanami A, Okajima Y, Ota H, Tani M, Yamada T, Hashimoto R, Kanai C, Watanabe H, Yamasue H, Kawakubo Y, Kato N: Task dependent prefrontal dysfunction in persons with Asperger's disorder investigated with multi-channel near-infrared spectroscopy. Research in Autism Spectrum Disorders, 5(3): 1187-1193, 2011.
6. Kuroda M, Wakabayashi A, Uchiyama T, Yoshida Y, Koyama T, Kamio Y: Determining differences in social cognition between high-functioning autistic disorder and other pervasive developmental disorders using new advanced "mind-reading" tasks. Research in Autism Spectrum Disorders 5, 554-561, 2011.
7. 野中舞子, 河野稔明, 菊池なつみ, 桑原斉, 島田隆史, 金生由紀子: トウレット症候群に関する教員の認識及び経験 —特別支援学級と通常学級の比較—. 児童青年精神医学とその近接領域, 52(1):61-73, 2011.

8. 金生由紀子：Gilles de la Tourette 症候群をめぐる最近の話題. 鈴木則宏/祖父江元/荒木信夫/宇川義一/川原信隆(編), Annual Review 神経 2011, 中外医学社, pp268-277, 2011.
9. 里村嘉弘, 金生由紀子：統合失調症と気分障害. 本郷一夫/金谷京子(編): 臨床発達心理学の基礎, ミネルヴァ書房, pp58-71, 2011.
10. 金生由紀子：子どものチックとこだわり. 小児科, 52(4):477-485, 2011.
11. 金生由紀子：精神疾患の診断と治療 Update 序. 小児科臨床, 64(5):5-6, 2011.
12. 金生由紀子：精神疾患の診断と治療 Update 3. 強迫性障害. 小児科臨床, 64(5):21-28, 2011.
13. 金生由紀子：強迫症状・こだわり (強迫性障害). 精神科臨床サービス, 11(2):243-247, 2011.
14. 金生由紀子：チック症・前編 チック症の症状、種類、原因、治療. 小学保健ニュース, No.942 付録:2-3, 2011.
15. 金生由紀子：チック症・後編 チック症における本人、保護者、学校への対応. 小学保健ニュース, No.943 付録:2-3, 2011.
16. 金生由紀子：トゥレット症候群を中心に motoric 強迫スペクトラム障害の捉え方・概念について. Bulletin of D&A, 9(1):6-8, 2011.
17. 金生由紀子：併存症状ーチック、トゥレット、発達性協調運動障害. 別冊発達 31『ADHD の理解と援助』, pp69-75. 2011.
18. 金生由紀子：トゥレット障害と強迫性障害との関連. 精神科診断学, 4(1):86-90, 2011.
19. 金生由紀子：引きこもり. ドクターサロン, 55(11):21-25, 2011.
20. 金生由紀子：最前線!!子どもの脳と心ートゥレット症候群を中心にー. 子どものからだと心 白書 2011, pp153-162, 2011.
21. 金生由紀子：チック障害. 臨床精神医学, 40 増:377-379, 2011.
22. 川久保友紀：自閉症スペクトラム障害の成人の不安のコントロールの集団療法的な試み. アスペハート, 29:44-47, 2011.
23. 石井礼花：発達障害の NIRS・MRI/DTI. 児童青年精神医学とその近接領域, 52(4):421-425, 2011.
24. 金生由紀子：トゥレット障害の強迫性. 松下正明(編): 精神医学キーワード事典, 中山書店, pp41-43, 2011.
25. 金生由紀子：2.子どもの強迫性の展開と人格形成. 齊藤万比古/笠原麻里(編): 子どもの心の診療シリーズ6 子どもの人格発達障害, 中山書店, pp152-169, 2011.
26. 桑原斉：発達障害者支援法: 精神科研修ノート. 笠井清澄他 (編): 診断と治療社, pp486, 2011.
27. 石井礼花：注意欠如多動性障害の脳画像. 松下正明(編): 精神医学キーワード辞典, 中山書店, p576-578, 2011.
28. 金生由紀子：チック症候群. 笠井清澄/村井俊哉/三村将/岡本泰昌/大島紀人(編): 精神科研修ノート, 診断と治療社, pp463-465, 2011.

緩和ケア診療部

部長

中川恵一（放射線科 准教授）

副部長

岩瀬 哲（助教）

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

平成 20 年度における日本のがんによる死亡者数は 34 万人を超えており、死因の第 1 位を占めています。このような背景により、わが国では 1984 年度から「対がん 10 力年総合戦略」、1994 年度には「がん克服新 10 力年戦略」、2004 年度には「第 3 次対がん 10 力年総合戦略」が策定され、実施されてきました。さらに、2006 年 6 月に「がん対策基本法」が成立、日本のがん対策の基本方針を定める法律が策定されております。

これらのがん対策のなかで、緩和ケアは重要な位置を占めており、がん対策基本法では「自宅や施設においても、適切な医療や緩和ケアを受けることができる体制の整備を進めること」と、がん医療における緩和ケアが重要視されていることが示されています。さらに 2012 年にはがん対策推進基本計画が見直され、「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」を重点課題とし、癌治療の中での緩和ケアの位置づけはますます重要なものとなっております。

東大病院緩和ケア診療部では、緩和ケアチームを中心として、単に身体症状のコントロールだけでなく、こころのケアや社会的なサポートも同時に行い、患者さんの QOL (Quality of life) を総合的に高めることを目的として活動を行っています。また、医学部生などの教育や緩和医療学研

究の拠点ともなっています。研究においては、第 3 次対がんの厚労省研究班に属しており、全国的な緩和ケアにおける臨床試験を展開する中心的な役割を担っております。

診療

東大病院では専従医師 3 名、専任医師 2 名、がん専門看護師、臨床心理士を中心に多分野の専門家で構成される緩和ケアチームが一般病棟へ赴き、主治医のチーム、病棟スタッフ、リハビリテーション部、地域医療連携部などと連携して、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。依頼内容としては、疼痛コントロールなど身体症状に関するものが多い結果となっておりますが、精神症状や心理臨床を担当する専門家がコンサルテーションをしているため、患者とご家族を含めた総合的な心理社会的な側面からのサポートを行っております。

これまで、緩和ケアチームでは過去 7 年間で 2500 例近くの新規依頼を受けており、2011 年度の診療状況は、合計 470 件の新規依頼があり、依頼件数は年々増加傾向にあります。また、月別の新規患者数は、2 月の 55 件が最も多く、癌種別患者数では、胃がん (63 例) が最も多く、膵がん (57 例)、肺がん (36 例)、子宮がん (30 例)、頭頸部がん (28 例)、肝がん (26 例)、乳

がん（23例）、卵巣がん（15例）、食道がん（14例）、大腸がん（14例）などという結果となっております。

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

2008年度より、緩和医療学会により“認定研修施設”に認定され、都内または地域の施設より、緩和ケアの研修生を受け入れており、がん拠点病院の指定要件にもなる「緩和ケア講習会」の開催も年2回行っております。また、がんプロフェッショナル基盤養成プランからも緩和ケアの研修を受け入れております。

2) 教育課程

研修医配置及び研修内容

- ・ 研修医は全て緩和ケアチームに配属されます。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。

- ・ 週に一度の Research meeting を行い、緩和ケアにおける臨床試験、介入試験、質問紙調査などを、リサーチのプロフェッショナルを交えて討論し、研修の場としております。

研修内容と到達目標

- ・ 病棟診療（コンサルテーションでの診察患者は1日約40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

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
 - がん患者の心理社会的サポート

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 3 名（助教または講師 3 名）、がん専門看護師 2 名、研修医 1-2 名、臨床心理士 1 名からなる診療チーム（緩和ケアチーム）に参加し、緩和ケアチームで 1 日約 30 例～40 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、麻薬専門薬剤師、リサーチレジデント、東大大学院医学系研究科の教員が参加し、緩和ケアチームの提供する緩和ケアが集学的に議論され、専門的な見地から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
- 7) 緩和ケアにおける臨床研究と質問紙調査

出版物等

1. Sakumi A. Shiraishi K. Onoe T. Yamamoto K. Haga A. Yoda K. Ohtomo K. Nakagawa K. Single-arc volumetric modulated arc therapy planning for left breast cancer and regional nodes. Journal of Radiation Research. 2012;53(1):151-3
2. Takahashi W. Yamashita H. Saotome N. Iwai Y. Sakumi A. Haga A. Nakagawa K. Evaluation of heterogeneity dose distributions for Stereotactic Radiotherapy (SRT): comparison of commercially available Monte Carlo dose calculation with other algorithms. Radiation Oncology. 2012;7:20, 2012.
3. Hashimoto M. Uematsu M. Ito M. Hama Y. Inomata T. Fujii M. Nishio T. Nakamura N. Nakagawa K. Investigation of the feasibility of a simple method for verifying the motion of a binary multileaf collimator synchronized with the rotation of the gantry for helical tomotherapy. Journal

- of Applied Clinical Medical Physics. 2012; 13(1):3700.
4. Yamashita H. Nakagawa K. Okuma K. Sakumi A. Haga A. Kobayashi R. Ohtomo K. Correlation between bladder volume and irradiated dose of small bowel in CT-based planning of intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2012;42(4): 302-8.
 5. Kida S. Saotome N. Masutani Y. Yamashita H. Ohtomo K. Nakagawa K. Sakumi A. Haga A. 4D-CBCT reconstruction using MV portal imaging during volumetric modulated arc therapy. *Radiotherapy & Oncology*. 2011;100(3):380-5.
 6. Sakumi A. Haga A. Kida S. Saotome N. Okano Y. Shiraishi K. Onoe T. Yoda K. Ohtomo K. Nakagawa K. First in-situ dose calculation report using in-treatment kilovoltage cone-beam ct and in-treatment linac parameters during volumetric modulated arc therapy. *Journal of Radiation Research*. 2011;52(4):536-7.
 7. Yoda K. Nakagawa K. Technical note: Extension of Van Herk's treatment margin model for anisotropic systematic positioning errors in cartesian coordinate system. *Medical Physics*. 2011;38(7):3913-4.
 8. Nakagawa K. Ohkuma K. Yamashita H. Masuda M. Matsumoto Y. Gotoh T. Radiation therapy did not alleviate complete paralysis due to metastasis of lung adenocarcinoma to thoracic vertebrae until four months later. *Acta Oncologica*. 2011; 50(4):606-8.
 9. Yamashita H. Okuma K. Wakui R. Kobayashi-Shibata S. Ohtomo K. Nakagawa K. Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (END) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma--a retrospective analysis. *Radiotherapy & Oncology*. 2011;98(2):255-60.
 10. Yamashita H. Kida S. Sakumi A. Haga A. Ito S. Onoe T. Okuma K. Ino K. Akahane M. Ohtomo K. Nakagawa K. Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial markers during 320-multislice computed tomography scanning of thoracic esophageal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011;79(2):588-95.
 11. Sakumi A. Shiraishi K. Onoe T. Yamamoto K. Haga A. Yoda K. Ohtomo K. Nakagawa K. Single-arc volumetric modulated arc therapy planning for left breast cancer and regional nodes. *Journal of Radiation Research*. 2012;53(1):151-3.
 12. Murakami I. Takeuchi T. Mori-Uchino M. Mori S. Fujii T. Aoki D. Nakagawa K. Kanda T. An adeno-associated virus vector efficiently and specifically transduces mouse skeletal muscle. *Molecular Biotechnology*. 2011;49(1):1-10.
 13. Koga T, Maruyama M, Ito Y, Nakagawa K, Shibahara J, Todo T. Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Cancer : Epub ahead of print* , 2011
 14. Nakamura N, Shikama N, Takahashi O, Sekiguchi K, Hama Y, Akahane K, Nakagawa K. The relationship between the bladder volume and optimal treatment planning in definitive radiotherapy for localized prostate cancer. *Acta Oncol : Epub ahead of print*, 2011
 15. Nakagawa K. Kida S. Haga A. Masutani Y. Yamashita H. Imae T. Tanaka K. Ohtomo K. Iwai Y. Yoda K. Cone beam computed tomography data acquisition during VMAT delivery with subsequent respiratory phase sorting based on projection

- image cross-correlation. *Journal of Radiation Research*. 2011; 52(1):112-3.
16. Kawaguchi T. Iwase S. Koinuma M. Onodera Y. Takeuchi H. Umeda M. Matsunaga T. Unezaki S. Nagumo Y. Determinants affecting quality of life: implications for pharmacist counseling for patients with breast cancer in Japan. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2012; 35(1):59-64.
17. Yamamoto D. Iwase S. Yoshida H. Kuroda Y. Yamamoto C. Kitamura K. Odagiri H. Nagumo Y. Efficacy of meloxicam in combination with preoperative chemotherapy for breast cancer - Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 02-1 trial. *Anticancer Research*. 2011; 31(10):3567-71.
18. Matsuo N. Morita T. Iwase S. Efficacy and undesirable effects of corticosteroid therapy experienced by palliative care specialists in Japan: a nationwide survey. *Journal of Palliative Medicine*. 2011;14(7): 840-5.
19. Iwase S. Yamamoto D. Kuroda Y. Kawaguchi T. Kitamura K. Odagiri H. Teramoto S. Akazawa K. Nagumo Y. Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial. *Anticancer Research*. 2011;31(4):1483-7
20. 金井良晃、黒田佑次郎、岩瀬哲、中川恵一：支持療法 疼痛緩和．臨床外科 2011;66(11):257-264
21. 白石憲志郎、中川恵一：泌尿器科放射線治療の進歩. *Urology Today* 2011;18(2):51-3
22. 井垣浩、中川恵一：放射線治療の現状と展望—高精度放射線治療を中心に—．成人病と生活習慣病 2011;41(5)：515-9
23. 井垣浩、作美 明、中川恵一：悪性神経膠腫．映像情報 Medical 2011;43(12):935-9
24. 井垣浩、中川恵一：医療機関における放射線診療と安全性. *日本臨牀* 2012;70(3):475-8
25. 中川恵一：放射線のひみつ. 朝日出版社、東京、2011
26. 井垣浩、中川恵一：放射線生物学. 放射線医学、放射線医学総論（榎林勇、杉村和朗監修、富山憲幸、中川恵一編）. 金芳堂、京都、101-7, 2012
27. 中川恵一：放射線医が語る 被爆と発がんの真実. KK ベストセラーズ、東京、2012

がん相談支援センター

准教授

野村幸世

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

沿革と組織の概要

我が国のがん対策として、「がん診療連携拠点病院」の整備が進められています。東京大学医学部附属病院は平成20年度から地域がん診療連携拠点病院に指定されました。この地域がん診療連携拠点病院の役割の一つとして、全国どこに居住していても適切ながん医療を受けられることをサポートし、がん患者さんおよびご家族あるいは地域住民のがんに関する相談事を聞き、適切な部門や施設に誘導するという役割があげられます。この目的のために、「がん相談支援センター」が開設されました。

組織は2名の常勤の相談員と1名のセンター長からなります。

診療

平日の日中に電話及び対面にて相談を行っています。対面は原則予約制としていますが、実際には予約なしの相談にも対応しています。

1. がんになったときに必要な情報を提供

各種のがんに関する情報、冊子を提供しています。また、医師の説明を正確に理解するため、難しい医学用語をやさしく説明し、医師の話を理解する手助けをします。

2. がん療養上の各種相談

医学的問題だけではなく、医療費、退院後の療養に仕方、介護サービスの受け方の相談を行います。

3. セカンドオピニオンの情報提供

セカンドオピニオンの受け方、セカンドオピニオンを行っている施設の情報を提供します。

4. がんに関する一般的情報の提供および相談

がんの治療やがん検診などについて知りたい方のために情報発信、情報提供を行います。

特色

東京大学医学部附属病院受診者に限らず、広く日本全国からがんに関する相談をお受けします。相談には長年、がん患者さんとの診療にたずさわった経験者があたります。

一人でも多くの患者さんが、少しでもより納得のいく診療を受けられますよう、手助けをさせていただきます。

ゲノム医学センター

臨床ゲノム情報部門

部長・教授

門脇 孝

1. 組 織

ゲノム医学・遺伝医学およびその基礎となる臨床情報管理・疫学調査といった広範・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、循環器内科、糖尿病・代謝内科および関連する寄付講座（臨床疫学システム講座など）等の研究者が参加している。本情報部（現在は臨床ゲノム情報部門に改組）は、附属病院におけるゲノム医学および臨床疫学研究を推進するとともに、ゲノム・臨床疫学の教育、またゲノム・臨床研究実施に必要な情報・試料匿名化、疫学統計に関する統計・研究デザインコンサルティングなどの研究支援も担っている。

2. 研 究

主として糖尿病代謝・高血圧・動脈硬化性疾患といった生活習慣病を中心に本部門で研究を推進してきた。

理化学研究所と共同で、1000 Genomes Project のデータを利用した imputation を実施し、これまでの解析では同定されなかった日本人を含む東アジア民族における 2 型糖尿病感受性遺伝子の探索を実施した。10,811,164 個の遺伝子多型について 5,976 人の 2 型糖尿病患者と 20,829 人の対照者で imputation を行い、2 型糖尿病との関連を検討したところ、これまでの GWAS で報告され

ている領域と異なる 19 カ所に 2 型糖尿病との関連の可能性のある領域を見いだした。現在、東アジアの民族で、13,718 人の 2 型糖尿病と 10,588 人の対照者で再現性の確認を行っている。

このことは、次世代シーケンサーを使ったヒトゲノム多様性の情報が、2 型糖尿病などの common disease の疾患感受性遺伝子同定に役立つことを示している。また、東アジアの研究グループによる国際コンソーシアム AGEN (Asian Genetic Epidemiology Network) に参加し、2 型糖尿病 6,952 人、非糖尿病 11,865 人を対象とした GWAS から 8 つの新規 2 型糖尿病感受性領域を同定した。これらの結果より、欧米人と同様に日本人を含む東アジアの民族を対象とした GWAS によって東アジア民族の 2 型糖尿病感受性遺伝子が同定可能であることが判明した。

動脈硬化性疾患は多因子疾患であり、臨床データベース構築および平行して遺伝的素因についての解析を平行して実施している。

データベース構築においては循環器内科入院中の全症例についてデータベース化を進めるとともに、動脈硬化性疾患の代表である冠動脈疾患患者の冠動脈造影・冠動脈インターベンションに関するデータベースシステムを独自に構築し、そのシステムを外部の医療機関にも導入し、統一されたフォーマットにて冠動脈疾患のデータ収集を行う体制を整えた。これにより多施設共同観察研究の遂行が非常に容易となり、日本人冠動脈疾患に関する

予後・治療反応性などが明らかになることが期待される。自施設のみのデータベースになるがそれを活用し血液中 IgG4 濃度が冠動脈疾患予測因子になり得ること、赤血球の大球化 (macrocytosis) が冠動脈疾患の予後不良に相関すること等を明らかにした。これら冠動脈疾患患者から得た遺伝子検体を用い、現在、理化学研究所と共同で新規の動脈硬化性疾患関連遺伝子を現在探索中である。

一部の遺伝性疾患についての遺伝子解析・情報収集を実施しており、一例として大血管・眼・骨格を多系統に障害する結合式疾患であるマルファン症候群・遺伝性大動脈疾患についての解析を当部門で臨床ゲノム診療部門との共同体制で実施、日本人におけるマルファン症候群の遺伝子変異を含めた臨床像につき報告した。

3. References

- 1: Iwata M, Maeda S, Kamura Y, Takano A, Kato H, Murakami S, Higuchi K, Takahashi A, Fujita H, Hara K, Kadowaki T, Tobe K. Genetic risk score constructed using 14 susceptibility alleles for type 2 diabetes is associated with the early onset of diabetes and may predict the future requirement of insulin injections among Japanese individuals. *Diabetes Care* 35:1763-70, 2012
- 2: Kodama K, Horikoshi M, Toda K, Yamada S, Hara K, Irie J, Sirota M, Morgan AA, Chen R, Ohtsu H, Maeda S, Kadowaki T, Butte AJ. Expression-based genome-wide association study links the receptor CD44 in adipose tissue with type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109:7049-54, 2012
- 3: Imamura M, Maeda S, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Morizono T, Takahashi A, Horikoshi M, Nakamura M, Fujita H, Tsunoda T, Kubo M, Watada H, Maegawa H, Okada-Iwabuchi M, Iwabuchi M, Shojima N, Ohshige T, Omori S, Iwata M, Hirose H, Kaku K, Ito C, Tanaka Y, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Kasuga M, Kamatani N; Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Nakamura Y, Kadowaki T. A single-nucleotide polymorphism in ANK1 is associated with susceptibility to type 2 diabetes in Japanese populations. *Hum Mol Genet.* 21:3042-9, 2012
- 4: Kohro T, Iwata H, Fujiu K, Manabe I, Fujita H, Haraguchi G, Morino Y, Oguri A, Ikenouchi H, Kurabayashi M, Ikari Y, Isobe M, Ohe K, Nagai R. Development and implementation of an advanced coronary angiography and intervention database system. *Int Heart J* 2012;53: 35-42.
- 5: Sakamoto A, Ishizaka N, Saito K, Imai Y, Morita H, Koike K, Kohro T, Nagai R. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta.* 2012;413: 577-81
- 6: Myojo M, Iwata H, Kohro T, Sato H, Kiyosue A, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Prognostic implication of macrocytosis on adverse outcomes after coronary intervention. *Atherosclerosis* 2012; 221:148-53
- 7: Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. *Am J Cardiol* 2011;108: 1801-7.

ゲノム医学センター

臨床ゲノム診療部門

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 水曜日）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

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が稼動している。

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、関連臨床各科、企画情報運営部との連携によって、プロトンポンブ阻害剤、ワーファリン、イレイノテカン、タクロリムス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。順次、対象薬物の範囲の拡大に努めている。

3. References

1. Doi H, Yoshida K, Yasuda T, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, Matsumoto N. Exome Sequencing Reveals a Homozygous SYT14 Mutation in Adult-Onset, Autosomal-Recessive Spinocerebellar Ataxia with Psychomotor Retardation. *Am. J. Hum.*

- Genet.* 89: 320-327, 2011
2. Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokuda T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S. A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Hum. Mol. Genet.* 20:3684-3692, 2011
 3. Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T, Tsuji S. Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa in a Japanese family with a novel mutation in FLVCR1. *Neurogenet.* 12:117-21, 2011.
 4. Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, Goto J, Suzuki Y, Shimosawa N, Takano H, Onodera O, Nishizawa M, Aubourg P and Tsuji S. Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3 and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes. *Neurogenet.* 12: 41-50, 2011.
 5. Matsukawa T, Wang X, Liu R, Onuki Y, Kubota A, Hida A, Kowa H, Fukuda Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Aoki S, Takizawa T, Shimizu J, Goto J, Proud CG and Tsuji S. Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5. *Neurogenet.* 12:259-61, 2011
 6. Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. *Am. J. Cardiol.* 108:1801-1807, 2011
 7. Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, St George-Hyslop P, Goto J and Tsuji S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J. Hum. Genet.* 56:671-675, 2011
 8. Yokoseki A, Ishihara T, Koyama A, Shiga A, Yamada M, Suzuki C, Sekijima Y, Maruta K, Tsuchiya M, Date H, Sato T, Tada M, Ikeuchi T, Tsuji S, Nishizawa M and Onodera O. Genotype-phenotype correlations in early onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminaemia. *Brain* 134:1387-99, 2011.
 9. Fujisawa T, Homma K, Yamaguchi N, Kadowaki H, Tsuburaya N, Naguro I, Matsuzawa A, Takeda K, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Nishitoh H, and Ichijo H. A novel monoclonal antibody reveals a conformational alteration shared by amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants. *Ann. Neurol.* (in press)
 10. Hashimoto Maeda M, Mitsui J, Soong B-W, Takahashi Y, Ishiura H, Hayashi S, Shirota Y, Ichikawa Y, Matsumoto H, Arai M, Okamoto T, Miyama S, Shimizu J, Inazawa J, Goto J and Tsuji S. Increased gene dosage of myelin protein zero causes Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol.* 71:84-92, 2012
 11. Hida A, Ishiura H, Arai N, Fukuoka H, Kurono H, Hasuo K, Shimizu K, Goto J, Uesaka Y, Tsuji S and Takeuchi S. Title: Adult-onset Alexander disease with a novel R66Q mutation of GFAP gene presenting severe vocal cord paralysis during sleep. *J. Neurol.* (in press)
 12. Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, Yonekura J, Miyakawa S, Endo M, Hamada J, Kan S,

- Mochizuki H, Momose Y, Tsuji S, Sakai F. Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 83: 205-212, 2012
13. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, Yoshida S, Kihira T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ranum LPW, Tamaoki T, Ichikawa Y, Date H, Goto J, and Tsuji S. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch. Neurol.* (in press)
 14. Lee Y-C, Durr A, Majczenko K, Huang Y-H, Liu Y-C, Lien C-C, Ichikawa Y, Goto J, Monin M-L, Li JZ, Chung M-Y, Mundwiller E, Dell'Orco J, Shakkottai V, Liu T-T, Tesson C, Lu Y-C, Tsai P-C, Brice A, Tsuji S, Burmeister A, Stevanin G, Soong B-W. Mutations in KCND3 cause spinocerebellar ataxia type 22. *Ann. Neurol.* (in press)
 15. Majounie E, Renton AE, Mok K, Doppler EGP, Waite A, Rollinson S, Chi? A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pamphlett R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, Morrison KE, Pall H, Talbot K, Ansorge O, The Chromosome 9-ALS/FTD Consortium, The French research network on FTLT/FTLD/ALS, The ITALSGEN Consortium, Hernandez DG, Arepalli S, Sabatelli M, Mora G, Corbo M, Giannini F, Calvo A, Englund E, Borghero G, Floris GL, Remes AM, Laaksovirta H, McCluskey L, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Schellenberg GD, Nalls MA, Drory VE, Lu C-S, Yeh T-H, Ishiura H, Takahashi Y, Tsuji S, Ber IL, Brice A, Drepper C, Williams N, Kirby J, Shaw P, Hardy J, Tienari PJ, Heutink P, Morris HR, Pickering-Brown S, *Traynor BJ. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in sporadic ALS and FTD around the world. *Lancet Neurol.* 11: 323-30, 2012
 16. Martins S, Soong, B-W. Wong VCN, Giunti P, Brice A, Ranum LPW, Sasaki H, Riess O, Tsuji S, Coutinho P, Amorim A, Sequeiros J, Nicholson GA. Mutational Origin of Machado-Joseph Disease in the Australian Aboriginal Communities of Groote Eylandt and Yirrkala. *Arch. Neurol.* 69: 746-751, 2012.
 17. Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Higasa K, Yoshimura J, Saito TL, Ahsan B, Takahashi Y, Goto J, Iwata A, Niimi Y, Riku Y, Goto Y, Mano K, Yoshida M, Morishita M, and Tsuji S. CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy. *Amer. J. Med. Genet. Neuropsych. Genet.* (in press)
 18. Montenegro G, Rebelo AP, Connell J, Allison R, Babalini C, D'Aloia M, Montieri P, Schüle-Freyer R, Ishiura H, Price J, Strickland A, Gonzalez MA, Baumbach-Reardon L, Deconinck T, Huang J, Bernardi G, Vance JM, Rogers MT, Tsuji S, de Jonghe P, Pericak-Vance MA, Schöls L, Orlacchio A, Reid E, and Züchner S. Mutations in human Reticulon2 cause axonal degeneration in Hereditary Spastic Paraplegia type 12. *J. Clin. Invest.* 122: 538-544, 2012
 19. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S and Goto J. Mutational Analysis of Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis with OPTN Mutations in Japanese Population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 13: 562-566, 2012.
 20. Suzuki K, Zhou J, Sato T, Takao K, Miyagawa T, Oyake M, Yamada M, Takahashi H, Takahashi Y, Goto J, and Tsuji S. DRPLA transgenic mouse substrains carrying single copy of full-length mutant human DRPLA gene with variable sizes of expanded CAG repeats exhibit CAG repeat length- and

age-dependent changes in behavioral abnormalities and gene expression profiles.

Neurobiol. Dis. 46: 336-350, 2012

21. Tsuji S. Neurogenomics view of neurological diseases. *Arch. Neurol.* (in press)
22. Iwata M, Maeda S, Kamura Y, Takano A, Kato H, Murakami S, Higuchi K, Takahashi A, Fujita H, Hara K, Kadowaki T, Tobe K. Genetic risk score constructed using 14 susceptibility alleles for type 2 diabetes is associated with the early onset of diabetes and may predict the future requirement of insulin injections among Japanese individuals. *Diabetes Care.* 35:1763-70, 2012
23. Kodama K, Horikoshi M, Toda K, Yamada S, Hara K, Irie J, Sirota M, Morgan AA, Chen R, Ohtsu H, Maeda S, Kadowaki T, Butte AJ. Expression-based genome-wide association study links the receptor CD44 in adipose tissue with type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109:7049-54, 2012
24. Imamura M, Maeda S, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Morizono T, Takahashi A, Horikoshi M, Nakamura M, Fujita H, Tsunoda T, Kubo M, Watada H, Maegawa H, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Shojima N, Ohshige T, Omori S, Iwata M, Hirose H, Kaku K, Ito C, Tanaka Y, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Kasuga M, Kamatani N; Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Nakamura Y, Kadowaki T. A single-nucleotide polymorphism in ANK1 is associated with susceptibility to type 2 diabetes in Japanese populations. *Hum Mol Genet.* 21:3042-9, 2012

ゲノム医学センター

ゲノム解析部門

部長・教授

辻 省次

ゲノム研究の飛躍的な発展を医学に応用していくことを目的として、平成23年4月にゲノム医学センターが設置された。既に設置されている、臨床ゲノム情報部、臨床ゲノム診療部に加えて、新たにゲノム解析部門が設置され、3部門構成となった。

ゲノム解析部門は、次世代シーケンサーと呼ばれる高性能の新型シーケンサーを導入して、大規模なゲノム解析研究を行い、疾患の発症機構を解明することを目的としている。このような大規模ゲノム解析研究は、院内のすべての診療科に関連する研究であることから、院内の共同利用施設としての位置づけで設置された。医学部附属病院では、長らく使用されていなかった暖房汽缶室の再開発を行い、最先端臨床研究センターとして整備された。ゲノム解析部門は、この最先端臨床研究センターの中に、約390m²の研究スペースを得て開設された。

HiSeq2000 (Illumina) が2台、5500xl (Life Technologies) 1台、exome解析のためのroboticsシステム、データ解析用の高機能サーバが導入され、平成23年秋より本格的な稼働が開始された。

現在のゲノム解析のキャパシティは、最大で3,000Gb/月の解析能力があり、全ゲノム配列解析、全エクソン配列解析を中心に解析を進めている。ゲノム解析部門の研究活動、さらに、院内からの依頼に応えている。ゲノムインフォマティク

スについては、新領域創成科学研究科の森下真一教授の研究室の全面的な支援をいただき、順調に解析を進めることができている。

ゲノム解析部門の研究としては、遺伝性疾患の病因遺伝子の探索、孤発性疾患の疾患感受性遺伝子の探索を進めている。遺伝性疾患については、家系が小さく従来のアプローチでは困難であった病因遺伝子の探索が大きく加速されることを実証している。次世代シーケンサーを用いることにより、候補領域の遺伝子を全て網羅的に解析することが可能になることから、病因遺伝子の同定は飛躍的に加速されている。このようなアプローチにより、近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー (Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement, HMSN-P) の病因遺伝子を見出すことができた。

孤発性疾患の疾患感受性遺伝子の探索については、common disease-common variants 仮説に基づき、頻度の高い1塩基多型 (Single nucleotide polymorphisms, SNPs) を用いるゲノムワイド関連解析が行われてきているが、このアプローチでは、疾患発症に対する影響度の大きいゲノム要因を見出すことは困難であることが示されてきている。最近の研究成果から、common disease-multiple rare variants 仮説に立ち、頻度は低いが影響度の大きいゲノム要因の探索が重要視されるようになってきている。このような考え方に立って、多系統萎縮症を中心に、患者群、健常者群

を対象とした大規模全エクソン配列解析を進めている。

このような大規模ゲノム配列解析を進めていく上で、日本人ゲノムの標準配列の整備、日本人ゲノムの variation database の整備は必須のものであり、このようなデータベースを構築し、広く研究者が活用できるように整備を進めている。

診療面についても、次世代シーケンサーの活用を進めている。診断を確定するために、候補となる多数の遺伝子について網羅的に解析するのは、Sanger sequencing などの従来の方法では非常に困難であったが、次世代シーケンサーを用いることにより、網羅的な遺伝子解析が可能になってきている。これまでに、早発型失調症、白質脳症について、次世代シーケンサーを用いた網羅的なゲノム配列解析を適用することにより、その診断を確定でき、診療にフィードバックすることができている。

Y, Goto J, Iwata A, Niimi Y, Riku Y, Goto Y, Mano K, Yoshida M, Morishita M, and Tsuji S. CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy. *Amer. J. Med. Genet. Neuropsych. Genet.* (in press)

出版物等

1. Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T, Tsuji S. Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa in a Japanese family with a novel mutation in FLVCR1. *Neurogenet.* 12:117-21, 2011.
2. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa N, Kaji R and Tsuji S. The TRK-Fused Gene Is Mutated in Hereditary Motor and Sensory Neuropathy with Proximal Dominant Involvement. *Am. J. Hum. Genet.* 91: 320-329.
3. Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Higasa K, Yoshimura J, Saito TL, Ahsan B, Takahashi

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 19 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

医学部付属病院

循環器内科、糖尿病・代謝内科、大腸肛門外科、血管外科、肝胆膵・人工臓器移植外科、心臓外科、呼吸器外科、脳神経外科、泌尿器科・男性科、整形外科・脊椎外科、顎口腔外科・歯科矯正歯科、放射線科、ティッシュエンジニアリング部、臨床疫学研究システム学講座、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。

2009 年 12 月 3 日 第六回医工連携研究会開催。

2011 年 2 月 2 日 第七回医工連携研究会開催。

2011 年 12 月 17 日 第八回医工連携研究会開催。

(第七回 22 世紀医療センター、第四回 ティッシュ・エンジニアリング部シンポジウムとの合同シンポジウム)

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。

・非侵襲骨強度関節症診断装置・骨折整復固定支援装置の開発

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。関節軟骨の非侵襲的形態評価法の開発。骨折等手術における整復固定支援装置の開発。

・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

工学系研究科原子力国際専攻

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。蛍光プローブや MRI 造影剤を用いた動脈硬化巣や虚血部位の画像化ならびに体外診断

・再生膵島の開発

医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科

生産技術研究所

医学系研究科疾患生命工学センター

工学系研究科化学システム工学専攻

工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

2000 年に臨床検討が始まった膵島移植は、全世界で試行数も 600 回以上に達し、膵臓移植とほぼ同等の治療成績を示す。さらに経門脈的に肝臓内門脈枝に移植する方法は、低侵襲的であり、ドナー不足が解消されれば、さらに飛躍するものと期待されている。そこで細胞封入ハイドロゲルマイクロカプセル化技術を用い、幹細胞からの再生膵島の作製プロセスの検討を行っている。

・肝癒着動物モデルを用いた腹膜癒着防止材料の開発

医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科

生産技術研究所

医学系研究科疾患生命工学センター

工学系研究科化学システム工学専攻

工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

肝臓がんなどにおいて肝切除などの外科手術が再手術になる場合、肝臓と他の臓器や腹膜との癒着は、剥離に多大な時間を要する上に、術中リスクを向上させる。このため初回手術時に癒着を回避することは大きな課題である。このために癒着防止材の開発、材料の適用法及びこれを検証するモデルの開発が強く望まれる。ところが肝癒着モデルは報告例がなく、またこれを防止する材料の検討例も皆無であるのが現状である。我々医学部肝胆膵・人工臓器移植外科と疾患生命工学センター再生医療工学の共同研究チームは、従来よく用いられている腹膜摩擦モデルでなく、肝切除による新しい癒着モデルの開発と、これを防止する材料の適用法及び開発に取り組んでいる。

・ナノ粒子による遺伝子導入法を用いた生活習慣病の新規治療法の開発

医学系研究科循環器内科

医学系研究科糖尿病代謝内科

疾患生命工学センター

生活習慣病の病因・病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目指している。この目的のため本拠点では、ナノ粒子を用いた遺伝子導入の系を用いる医工連携を行う。新規生活習慣病モデル動物作製技術の開発と遺伝子治療への応用。脂肪組織由来液性因子（アディポカイン）がメタボリックシンドローム（代謝症候群）の病態形成に及ぼす影響とそのメカニズムの解明。アディポネクチンなどの主要アディポカインのシグナル伝達経路の解明

・細胞増殖・分化を促進する Scaffold とメカニカルストレスを利用した骨・軟骨再生法の開発

医学部整形外科学教室

医学部整形外科学教室

工学系研究科マテリアル工学専攻

医学部附属疾患生命工学センター再生医療工学部門

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発

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）外殻により覆われた構造を有しており、表層にはパイロット分子を装着することが可能である。この天然のウイルスの構造を模倣した高分子ナノミセルは、生体内で内包遺伝子を DNA 分解酵素などから保護し、タンパク質や細胞と非特異的な相互作用をせず、パイロット分子を介して標的細胞に選択的に取り込まれることにより、標的細胞への効率的な遺伝子導入が実現できるものと期待される。我々は、このような高分子ナノミセルを利用して、動脈壁や筋組織への遺伝子導入を行っている。

研究業績（2011 年）

1. Vachutinsky Y, Oba M, Miyata K, Hiki S, Kano MR, Nishiyama N, Koyama H, Miyazono K, Kataoka K. Antiangiogenic gene therapy of experimental pancreatic tumor by sFlt-1 plasmid DNA carried by RGD-modified crosslinked polyplex micelles. *J Control Release* 149:51-57, 2011
2. Murakami M, Cabral H, Matsumoto Y, Wu S, Kano MR, Yamori T, Nishiyama N, Kataoka K. Improving drug potency and efficacy by nanocarrier-mediated subcellular targeting. *Sci Transl Med.* 3: 64ra2, 2011
3. Oba M, Miyata K, Osada K, Christie RJ, Sanjoh M, Li W, Fukushima S, Ishii T, Kano MR, Nishiyama N, Koyama H, Kataoka K. Polyplex micelles prepared from ω -cholesteryl PEG-polycation block copolymers for systemic gene delivery. *Biomaterials* 32 :652-663, 2011
4. Pittella F, Zhang M, Lee Y, Kim HJ, Tockary T, Osada K, Ishii T, Miyata K, Nishiyama N, Kataoka K. Enhanced endosomal escape of siRNA-incorporating hybrid nanoparticles from calcium phosphate and PEG-block charge-conversional polymer for efficient gene knockdown with negligible cytotoxicity. *Biomaterials* 32:3106-3114, 2011
5. Nomoto T, Matsumoto Y, Miyata K, Oba M, Fukushima S, Nishiyama N, Yamasoba T, Kataoka K. In situ quantitative monitoring of polyplexes and polyplex micelles in the blood circulation using intravital real-time confocal laser scanning microscopy. *J Control Release* 151:104-109, 2011
6. Christie RJ, Miyata K, Matsumoto Y, Nomoto T, Menasco D, Lai TC, Pennisi M, Osada K, Fukushima S, Nishiyama N, Yamasaki Y, Kataoka K. Effect of polymer structure on micelles formed between siRNA and cationic block copolymer Comprising thiols and amidines. *Biomacromolecules* 12 :3174-3185, 2011
7. Uchida H, Miyata K, Oba M, Ishii T, Suma T, Itaka K, Nishiyama N, Kataoka K. Odd-even effect of repeating aminoethylene units in the side chain of N-substituted poly-aspartamides on gene transfection profiles. *J Am Chem Soc* 133:15524-15532, 2011

8. Herlambang S, Kumagai M, Horie S, Fukushima S, Oba M, Nomoto T, Miyazaki K, Morimoto Y, Nishiyama N, Kataoka K. Disulfide crosslinked polyion complex micelles encapsulating dendrimer phthalocyanine directed to improved efficiency of photodynamic therapy. *J Control Release* 155 :449-457, 2011
9. Cabral H, Matsumoto Y, Mizuno K, Chen Q, Murakami M, Kimura M, Terada Y, Kano MR, Miyazono K, Uesaka M, Nishiyama N, Kataoka K. Accumulation of sub-100nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size. *Nat Nanotech.* 6 :815-823, 2011
10. Seo CH, Furukawa K, Montagne K, Jeong H, Ushida T. The effect of substrate microtopography on focal adhesion maturation and actin organization via the RhoA/ROCK pathway. *Biomaterials* 32:9568-9575, 2011
11. Tachi K, Furukawa KS, Koshima I, Ushida T. New microvascular anastomotic ring-coupling device using negative pressure., *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 64:1187-1193, 2011
12. Wada S, Kato Y, Okutsu M, Miyaki S, Suzuki K, Yan Z, Schiaffino S, Asahara H, Ushida T, Akimoto T. Translational suppression of atrophic regulators by microRNA-23a integrates resistance to skeletal muscle atrophy. *J Biol Chem.* 286:38456-3865, 2011
13. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M., Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S, on behalf of the J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). *Europace* 13:473-479, 2011
14. Yamamoto K, Ozaki H, Takayasu K, Akehi N, Fukui S, Sakai A, Kodama M, Shimonagata T, Kobayashi K, Ota M, Horiguchi Y, Ebisuno S, Yamazaki T, Ohtsu H, Hori M. The Effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension J-ELAN study. *Hypertens Res* 34:325-330, 2011
15. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M., Odawara M, Terauchi Y, Shiba T, Kitazato H, Iwamoto Y, Akanuma Y, Kadowaki T for the J-PREDICT study investigators. Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int* 2:134-140, 2011
16. Kohro T, Yamazaki T, Izumi T, Daida H, Kurabayashi M, Miyauchi K., Tojo T, Nagai R on behalf of the JCAD II Investigators. Intensively lowering both low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure does not reduce cardiovascular risk in Japanese coronary artery disease patients. *Circ J* 75:2062-2070, 2011
17. Suzuki T, Yamazaki T, Ogawa S, Nagai R, Yamashita T and the J-RHYTHM II Investigators. Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: Results from the Japanese rhythm management trial II (J-RHYTHM II) for atrial fibrillation study. *Heart Rhythm* published on line 03 August, 2011
18. Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T,

- Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takemoto S, Nagai R, Hirata Y. Evaluating Japanese Patients With the Marfan Syndrome Using High-Throughput Microarray-Based Mutational Analysis of Fibrillin-1 Gene. *Am J Cardiol* 108:1801-1807, 2011
19. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, Kobayashi M, Iwane A, Sasako T, Okazaki Y, Ohsugi M, Takamoto I, Yamashita S, Asahara H, Akira S, Kasuga M, Kadowaki T. Adiponectin Enhances Insulin Sensitivity by Increasing Hepatic IRS-2 Expression via a Macrophage-Derived IL-6-Dependent Pathway. *Cell Metab* 13:401-412, 2011
 20. Kobayashi N, Ueki K, Okazaki Y, Iwane A, Kubota N, Ohsugi M, Awazawa M, Kobayashi M, Sasako T, Kaneko K, Suzuki M, Nishikawa Y, Hara K, Yoshimura K, Koshima I, Goyama S, Murakami K, Sasaki J, Nagai R, Kurokawa M, Sasaki T, Kadowaki T. Blockade of class IB phosphoinositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:5753-5758, 2011
 21. Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue K, Kodama T, Ueki K, Kadowaki T. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metab* 13:294-307, 2011
 22. Ueki K, Kadowaki T. The other sweet face of XBP-1. *Nat Med* 17:246-248, 2011
 23. Waki H, Nakamura M, Yamauchi T, Wakabayashi K, Yu J, Hirose-Yotsuya L, Take K, Sun W, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Fujita T, Aoyama T, Tsutsumi S, Ueki K, Kodama T, Sakai J, Aburatani H, Kadowaki T. Global Mapping of Cell Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. *PLoS Genet* 7:e1002311, 2011
 24. Okada J, Washio T, Maehara A, Momomura S, Sugiura S, Hisada T. Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T wave genesis in human surface ECG *Am J Physiol* 301: H200-H208, 2011
 25. Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S. A 3-D simulation model of cardiomyocyte integrating excitation-contraction coupling and metabolism *Biophys J* 101: 2601-2610, 2011
 26. Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T. Multi-scale, multi-physics simulation as a tool to link bench and bedside Eds. Ostadal B, Nagano M, Dhalla N.S. *Genes and cardiovascular function* 253-260 Springer, 2011
 27. 波田野明日可、岡田純一、鷺尾巧、久田俊明、杉浦清了 心筋細胞のエネルギー代謝におけるミトコンドリアと筋小胞体Ca²⁺放出チャンネルの相対位置の重要性 生体医工学 49(6), pp.829-835, 2011
 28. 杉浦清了、鷺尾巧、岡田純一、渡邊浩志、久田俊明 テーラーメイド医療への応用可能な心臓シミュレータの開発 診療と新薬 48(3), pp13-15, 2011
 29. 大橋暁、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、飛田健治、金子雅子、中村耕三、B-mode超音波メカニカルスキャンを用いた三次元的関節軟骨厚測定の再現性および臨床スコアリングとの相関の検討、日本コンピュータ外科学会誌 Nov(3), pp186-187, 2011

30. Ohashi S, Ohnishi I, Matsumoto T, Matsuyama J, Bessho M, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Comparison of ultrasound speed in articular cartilage measured by different time-of-flight methods, *J Med Ultrasonics* 38:225–234, 2011
31. Bessho M, Ohnishi I, Kaneko M, Ohashi S, Nakamura K. Diagnostic imaging of bone metabolism diseases. Prediction of bone strength using a quantitative computed tomography based finite element method, *Clinical calcium*. 21(7):1021-1027, 2011
32. Tobita K, Ohnishi I, Matsuyama J, Sakai R, Ohashi S, Ogawa K, Minagawa E, Miyasaka K, Nakamura K. Measurement of mechanical properties with respect to gap healing in a rabbit osteotomy model using echo tracking, *Ultrasound Med Biol*. 38(2): 287-295, 2011
33. Yoshida Y, Inoh S, Murakawa T, Ota S, Fukayama M, Nakajima J. Preoperative localization of small peripheral pulmonary nodules by percutaneous marking under computed tomography guidance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 13(1):25-28, 2011
34. Murakawa T, Murayama T, Nakajima J, Ono M. Lung lobectomy in a patient with an implantable left ventricular assist device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 13(6): 676-678, 2011
35. Maisel AS, Nakao K, Ponikowski P, Peacock WF, Yoshimura M, Suzuki T, Tsutamoto T, Filippatos GS, Saito Y, Seino Y, Minamino N, Hirata Y, Mukoyama M, Nishikimi T, Nagai R. Japanese-Western consensus meeting on biomarkers. *Int Heart J*. 52:253-265, 2011
36. Yamane T, Hanaoka K, Muramatsu Y, Tamura K, Adachi Y, Miyashita Y, Hirata Y, Nagano T. Method for enhancing cell penetration of Gd³⁺-based MRI contrast agents by conjugation with hydrophobic fluorescent dyes. *Bioconjug Chem*. 22:2227-2236, 2011
37. Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Evaluating Japanese Patients With the Marfan Syndrome Using High-Throughput Microarray-Based Mutational Analysis of Fibrillin-1 Gene. *Am J Cardiol*. 108:1801-1807, 2011
38. Kiyosue A, Nagata D, Myojo M, Sato T, Takahashi M, Satonaka H, Nagai R, Hirata Y. Aldosterone-induced osteopontin gene transcription in vascular smooth muscle cells involves glucocorticoid response element. *Hypertens Res*. 34:1283-1287, 2011
39. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagaia R, Sata M. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 215:366-373, 2011
40. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. Effects of specific chemical suppressors of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiovascular diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 20:255-264, 2011
41. Kawaguchi M, Okabe T, Okudaira S, Hanaoka K, Fujikawa Y, Terai T, Komatsu T, Kojima H, Aoki J, Nagano T. Fluorescence probe for lysophospholipase C/NPP6 activity and a potent NPP6 inhibitor. *J Am Chem Soc*. 133, 12021-12030, 2011
42. Sasakura K, Hanaoka K, Shibuya N, Mikami Y, Kimura Y, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Kimura H, Nagano T. Development of a highly selective fluorescence probe for hydrogen sulfide. *J Am Chem Soc*. 133, 18003-18005, 2011
43. Egawa T, Hanaoka K, Koide Y, Ujita S, Takahashi N, Ikegaya Y, Matsuki N, Terai T, Ueno T, Komatsu T, Nagano T.

- Development of a far-red to near-infrared fluorescence probe for calcium ion and its application to multicolor neuronal imaging. *J Am Chem Soc.* 133, 14157-14159, 2011
44. Ueno T, Nagano T. Fluorescent probes for sensing and imaging. *Nature Methods.* 8, 642-645, 2011
45. Yanagie H, Kumada H, Nakamura T, Higashi S, Ikushima I, Morishita Y, Shinohara A, Fijihara M, Suzuki M, Sakurai Y, Sugiyama H, Kajiyama T, Nishimura R, Ono K, Nakajima J, Ono M, Eriguchi M, Takahashi H. Feasibility evaluation of neutron capture therapy for hepatocellular carcinoma using selective enhancement of boron accumulation in tumour with intra-arterial administration of boron-entrapped water-in-oil-in-water emulsion. *Appl Radiat Isot.* 69(12):1854-1857, 2011
46. Furuya Y, Wakahara T, Akimoto H, Kishimoto T, Hiroshima K, Yanagie H, Yasuhara H. Clear cell adenocarcinoma with enteroblastic differentiation of the ascending colon. *J Clin Oncol.* 29(22):e647-649, 2011
47. Horiguchi H, Nakamura T, Kumada H, Yanagie H, Suzuki M, Sagawa H. Investigation of irradiation conditions for recurrent breast cancer in JRR-4. *Appl Radiat Isot.* 69(12):1882-1884, 2011
48. Umamo M, Uechi K, Uriuda T, Murayama S, Azuma H, Shinohara A, Liu Y, Ono K, Kirihata M, Yanagie H, Nagasaki T. Tumor accumulation of ϵ -poly-lysines-based polyamines conjugated with boron clusters. *Appl Radiat Isot.* 69(12):1765-1767, 2011
49. Nagayoshi M, Taguchi T, Koyama H, Takato T, Miyata T and Nagawa H. Enhanced Neovascular Formation in a Novel Hydrogel Matrix Consisting of Citric Acid and Collagen. *Annals of Vascular Diseases.* 4(3):196-203, 2011

地域連携型高度医療人養成推進センター

准教授

清水伸幸

ホームページ

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

沿革と組織の概要

当センターは、現在大きな社会問題となっている『医師不足』『大学病院の医師派遣機能低下』に対応すべく、東京大学医学部附属病院と地域の医療機関が密接に連携し実施する『循環型の医療人キャリア形成システム』を構築するために、平成21年4月に人事部の下に設置されました。

概要

- 1) 東京大学医学部附属病院(以後東大病院と呼ぶ)と人事交流のある病院(以後関連病院と呼ぶ)との間の相方向的な人事交流を活性化するため、関連病院に対する東大病院の窓口となって人事に関する関連病院の情報や東大病院に対する関連病院からの要望などを定期的に収集します。
- 2) 関連病院からの人事に関する情報や要望を東大病院の関係する診療科に提供し、それらの診療科と協力して東大病院に勤務する医師の関連病院への就職を援助します。
- 3) 関連病院に勤務する医師がその診療技術や経験を深めるために東大病院で一定期間研修することを関連病院から依頼された場合には、これを診療科に伝達し実現に向けた援助を行います。
- 4) 東大病院と関連病院との間の相互交流による循環型の医療人キャリア形成システムのモデル

カリキュラム案を構築し、これを社会に提示していきたいと考えています。

特色

本センターの対象は医師・歯科医師に限定せず、看護師・薬剤師をはじめとする全ての医療従事者のキャリア形成支援を行なっています。関連病院における指導体制・環境整備の充実や、東大病院と関連病院間のネットワークを整備することにより、東大病院の有する教育研修機能・臨床研究機能の一層の強化を図ります。

これまでの、診療科、研究室単位の枠を超えた、広い視野での人的交流を通して、東大病院と関連病院との間の相互交流による循環型の医療人キャリア形成システムのモデルを構築していきます。

分子病態医科学部門

教授

宮崎 徹

講師

新井郷子

助教

中島克彦

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クスと発癌抑制のメカニズム

発癌の重要なメカニズムの一つに、ゲノムのエピジェネティカルな制御の異常によるゲノムの不安定化がある。このエピジェネティックスを制御している重要な分子群がポリコーム・グループ分

予 (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、リボソーム 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) 先天性代謝異常疾患プロピオン酸血症の新しい治療法の確立

プロピオン酸血症はプロピオニル CoA カルボキシレースの先天性的欠損により、出生後急激な代

謝性アシドーシスを発症し、時に死に至る小児疾患である。現在までの所、効果的な治療法としては食餌制限しか無く、最近肝移植が試みられているものの、患者への侵襲と長期的な与後については未だ確立したデータはない。我々は、カルボキシレースアルファ鎖の遺伝子ノックアウトマウスの作製により、モデルマウスのシステムを樹立した。また、ノックアウトマウスにおいて、肝臓特異的にカルボキシレースの酵素活性を補うことにより病状を完全に回復させ得ることを示した。この結果をもとに、今後、肝幹細胞を胎児期、もしくは新生児期に直接肝臓に移植し、正常肝細胞とのキメラ肝とすることにより、病気の根本的治療の確立をめざす。

教育および教室としての活動

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る。したがって、学生の間に出来る限り広範囲な技術を習得し、ポスドクの期間に研究のアイデア、戦略を養っていくことを教育の目標としている。また、教授（宮崎）の長期に渡る海外での研究歴によって培われた幅広い交友関係を基に、海外の第一線の研究者によるセミナーシリーズを定期的に組織し、若手研究者が英語でディスカッションできる場をなるべく多く作るなど、国際的な研究環境を築いている。平成18年に研究室を開設以来、以下のような活動を継続している。

DBELS (Disease Biology Excellent Lecture Series)

医学・生物学は、臨床・基礎それぞれにおいて過去めざましい発展を遂げてきた。我々医学に携わる者が目指す次のステップは、臨床・基礎の双方がこれまで築いてきた研究成果、研究戦略、アイデアそしてテクノロジーを十分に融合させ、病気の根本的な原因となるメカニズムを明らかにし、

それによって対症療法にとどまらない新しい、革新的な治療法を開発してゆくことにあると考える。そうした先進的な視点から、研修医・若手の医局員の先生方、さらに学生の方々を対象としたレクチャー・シリーズを開催している。分子メカニズムから個体としての疾患まで見通すような研究を行う、国内・外の一線の研究者を招待し講演をしていただいている。

第1回：Towards Development of Novel Therapy for Atherosclerosis by AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophages) / 宮崎徹 (東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター分子病態医科学 教授)

第2回：細胞老化と疾患 -Sir2/Sirt1 と Nampt/PBEF/visfatin の代謝・老化制御における役割/ 今井眞一郎 (ワシントン大学医学部助教授)

第3回：初期発生過程における細胞分化運命決定機構/ 丹羽仁史 (理化学研究所 発生・再生総合研究センター)

第4回：Studies of the Cellular Topology of Prion protein: A novel view for its physiological function/ 遊佐精一 (チューリッヒ大学・神経病理部門)

第5回：AKT の活性化と発ガンの分子機構/ 野口昌幸 (北海道大学 遺伝子病制御研究所 教授)

第6回：マウスミュタジェネシスプロジェクトと遺伝性難病モデル/ 山村研一 (熊本大学 発生医学研究センター 教授)

第7回：タンパク質間相互作用を標的とした新しい in silico 創薬方法論の開発/ 田沼靖一 (東京理科大学薬学部 教授)

第8回：Genetic Pathways to Systemic Autoimmunity/ Edward K. Wakeland (テキサス大学教授 教授)

第9回：Deciphering the Signaling Pathways Regulating Host Immunity against Mycobacterial Infections: Maintaining the

Balance/ Jean Pieters (University of Basel 教授)

第10回：Klotho 蛋白が制御する新たな生体応答システム/ 鍋島陽一 (京都大学大学院医学系研究科 教授)

第11回：ゲノムに刻む抗体記憶/ 本庶佑 (京都大学大学院医学系研究科 教授 総合科学技術会議議員)

第12回：心筋梗塞後の心繊維化進行と予後に影響をおよぼす新しい病態メカニズム "A novel role for the SFRP2 on myocardial infarction-associated fibrosis acting as a procollagen C-proteinase enhancer"/ Thomas N. Sato (コーネル大学 教授)

第13回：Wnt 分子とその制御因子による心筋の発生分化制御 "Regulation of cardiac myogenesis by Wnts and Wnt inhibitors" / 塩島 一郎 (千葉大学大学院医学研究院 心血管病態解析学講座 准教授)

第14回：The European Conditional Mouse Mutagenesis Program (EUCOMM) / Dr. Roland Friedel (Technical University Munich, GSF-National Research Center for Environment and Health, The Max-Planck-Institute of Psychiatry)

第15回：ライフサイエンス分野における知財戦略の現状と将来~iPS 知財支援プロジェクトを含めて~/ 秋元浩 (日本製薬工業協会 知的財産顧問 知財支援プロジェクトリーダー・東京大学大学院工学系研究科 客員教授)

DBELS スペシャルセミナー

第1回：In vivo RNAi の新技術/ タンデム型クローニングと安定型株構築技術についてのセミナー (インビトロジェン社)

第2回：NanoSPECT/CT による新しい in vivo イメージング技術を用いた Disease Biology/

Victor Tchirpout (Bioscan Inc.)

DBELS JUNIOR

平成21年4月より開催している若手研究者による疾患生命科学セミナーシリーズ。臨床で忙しい研修医や若手の病院スタッフにとっては自分たちと同じ年頃の研究者がどのような疾患研究をしているのか知る機会になり、さらなる研究意欲を高めるのに役立つ。一方、講演者にとっては、疾患を研究する上で、臨床の現場の最前線で働いている医師のフィードバックを得られるよいチャンスとなる。

第1回：血小板活性化因子 (PAF) 生合成酵素と肺サーファクタント脂質生合成酵素・炎症性メディエーターと呼吸必須因子／進藤英雄（東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 生化学分子生物学（細胞情報研究部門）助教）

DBELS-EXTRA

DBELSのextra-versionとして平成19年から開始した、医学研究のために必要な実験技術のレクチャーシリーズであり、主に大学院生、若手研究者を対象として行っている。分子生物学、細胞生物学、遺伝学、免疫学など各分野を専門としている企業や大学、研究所のエキスパートによる、最新の技術を含めた実験技術の講義・解説である。

第1回：「効率の良いクローニングから蛋白質発現について」

第2回：「様々なプロテオミクスアプローチと最近の技術」

第3回：「RNAiの原理から実験手法まで」

第4回：「細胞の蛍光免疫染色」

第5回：「タンパク質の相互作用解析」

第6回：「miRNAの機能と網羅的プロファイリング」

第7回：「In situ Hybridization法：データの評

価について」

第8回：「蛍光顕微鏡、共焦点顕微鏡を用いた細胞イメージング解析」

第9回：「細胞観察からIn Vivo Imagingの可能性」

第10回：「Molecular Imaging Today」

DBELS WORKSHOP

DBELS WORKSHOPは、DBELSの趣旨に賛同してくださる高名な先生方と、若手研究者・学生を中心とした一般参加者が環境のよいリゾート地に集まり、ゆっくりとした雰囲気の中、最上のサイエンスの話を聞き、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。第一回は平成19年7月に雲仙・普賢岳で行い盛況のうちに終了した。今後も随時企画する予定である。

Music and Science

分子病態医科学部門発足記念行事として世界的に有名なピアニスト Krystian Zimerman氏をお迎えして、氏の独奏演奏会と宮崎との音楽と科学に関する討論会を開催した(平成18年6月)。

客員教授

平成19年(2~4月)はUniversity of Texas Southwestern Medical Center at DallasのEdward K. Wakeland教授(遺伝学・免疫学)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。

主な出版物

- (1) Miyazaki, T., Kurokawa, J. & Arai, S. AIMing at metabolic syndrome-Towards the development of novel therapies for metabolic diseases via apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)- **Circulation Journal** 75(11): 2522-2531 (2011)
- (2) Kurokawa, J., Nagano, H., Ohara, O., Kubota, N., Kadowaki, T., Arai, S. & Miyazaki, T. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue. **PNAS** 108(29): 12072-12077 (2011)
- (3) Mori, M., Kitazume, M., Ose, R., Kurokawa, J., Osuga, Y., Arai, S. & Miyazaki, T. Death effector domain-containing protein (DEDD) is required for uterine decidualization during early pregnancy in mice. **J Clin Invest** 121: 318-327 (2011)
- (4) Kurokawa, J., Arai, S., Nakashima, K., Nagano, H., Nishijima, A., Miyata, K., Ose, R., Mori, M., Kubota, N., Kadowaki, T., Oike, Y., Koga, H., Febbraio, M., Iwanaga, T., Miyazaki, T. Macrophage-derived AIM is endocytosed into adipocytes and decreases lipid droplets via inhibition of fatty acid synthase activity. **Cell Metab** 11: 479-492 (2010)
- (2) Kurabe, H., Mori, M., Kurokawa, J., Tniguchi, K., Aoyama, H., Atsuda, K., Nishijima, A., Odawara, N., Harada, S., Nakashima, k., Arai, S., Miyazaki T. The death effector domain-containing DEDD forms a complex with Akt and Hsp90, and supports their stability. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 391:1708-1713 (2010)
- (3) Bhatia, H., Hallock, J.L., Sterner, L.S., Karkashon, S., Miyazaki, T., Dean, A., & Little, J.A. Short-chain fatty acid mediated reversed globin gene switch in primary definitive erythroid cells. **Blood** 113: 6440-8. (2009)
- (4) Kurabe, N., Arai, S., Nishijima, A., Kubota, N., Suizu, F., Mori, M., Kurokawa, J., Kondo-Miyazaki, M., Ide, T., Murakami, K., Miyake, K., Ueki, K., Koga, K., Yatomi, Y., Tashiro, F., Noguchi, M., Kadowaki, T., & Miyazaki, T. The death effector domain-containing DEDD supports S6K1 activity via preventing Cdk1-dependent inhibitory phosphorylation. **J. Biol.Chem.** 284: 5050-5055 (2009)
- (5) 倉部誠也、新井郷子、宮崎徹 Death effector domain を有する分子 DEDD による細胞周期と細胞サイズの調節 **生化学** 81: No.1, 24-27 (2009)
- (6) 新井郷子、宮崎徹 マクロファージのアポトーシス制御による新しい動脈硬化治療の可能性 **実験医学** 26 3030-3036 (2008)
- (7) 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).
- (8) 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).
- (9) 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).
- (10) 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/Spa/Api6 in atherosclerosis development. **Cell Metab.** 1:

- 201-213 (2005).
- (11) Arai, S. & Miyazaki, T. Impaired maturation of myeloid progenitor cells exhibiting normal proliferative activity in mice lacking the novel Polycomb group protein MBT1. **EMBO J.** 24: 1863-1873 (2005).
 - (12) 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).
 - (13) 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).
 - (14) 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).
 - (15) 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).
 - (16) 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).
 - (17) 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).
 - (18) 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).
 - (19) 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).
 - (20) 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).
 - (21) 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).
 - (22) 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).
 - (23) Miyazaki, T., Dierich, A., Benoist, C. & Mathis D. Independent modes of natural killing distinguished in mice lacking Lag3. **Science** 272: 405-408 (1996).
 - (24) 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).
- (25) Miyazaki, T., Uno, M., Uehira, M., Kikutani, H., Kishimoto, T., Kimoto, M., Nishimoto, H., Miyazaki, J. & Yamamura, K. Direct evidence for the contribution of the unique I-A^{NOD} to the development of insulitis in non-obese diabetic mice. **Nature** 345: 722-724 (1990).

構造生理学部門

教授

河西春郎

講師

高橋倫子

助教

渡辺恵、林朗子

ホームページ <http://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp/>

沿革と組織の概要

疾患生命工学センターは平成15年に設立され、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月に兼任となった。研究室の場所は医学部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10月より東大医学部の専任となった。平成16年7月に岸本拓哉を助手に、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。田中は平成19年10月に転出し、平成20年4月薬学部の渡辺恵が助教になった。平成22年9月に松崎は自然科学研究機構基礎生物学研究所の教授となって転出した。これに伴い、高橋倫子が講師となった。一方、平成22年7月から特任助教となっていた林朗子は平成23年1月から助教となった。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。

また、平成20年4月より部門名を構造生理学部門に改変した。

教 育

平成23年度は、医学部M1学生に対する生理学の講義、大脳シナプス、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M0, M1医学部学生を指導した。

医学修士過程の授業を6コマ担当した(河西、高橋、林)。博士課程大学院生として機能生物学専攻6名、修士課程大学院生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て、脳および分泌細胞の機能と疾患の研究をしている。2光子励起法ではフェムト秒レーザーを光源に用いたレーザー顕微鏡法で、生体組織のやや深部を最も少ない侵襲で顕微観察できる手法である。これまで観察できなかった組織内の生理的現象が観察できるので、既に、多くの成果を生んでいるが、まだ、運用が難しいためそれほど普

及していない。河西研究室では、1996 年より 2 光子励起法を用いた研究を開始し、この顕微鏡法を開拓しつつ、研究を進めている。本年度の代表的業績としては以下がある。

1) 個体脳の 2 光子アンケイジング法の開発

脳のシナプスの形態可塑性は、学習記憶、情動過程などに関係すると考えられるようになってきているが、形態可塑性の個体動物での特徴は未解明である。我々は、2 光子アンケイジング法を幼弱海馬スライス標本に適用することで、スパインの形態機能連関や形態可塑性の研究を進めてきたが、今後、個体動物の脳新皮質でこれらの性質を明らかにするために、個体動物でアンケイジング法を確立することが重要であると考えた。

そこで、成熟動物の個体の頭蓋に窓を開けて、脳の視覚野を観察可能にし、脳表面からケイジドグルタミン酸を投与し、単一シナプスを刺激することを可能にした。頭蓋の半切ガラス窓から投与した水溶性試薬は表面から 200 ミクロンまで容易に広がり、表面の約半分の濃度に保持できた。また、半切したガラス窓から脳錐体細胞をパッチクランプし、樹状突起形態を蛍光標識すると同時に、シナプス後応答を記録した（文献 2）。こうして一定量のケイジドグルタミン酸試薬を 2 光子励起することにより、樹状突起のグルタミン酸感受性を反復してマッピングすることができ、グルタミン酸感受性はスパインで高く、大きなスパインほど大きいことが確認された。また、カルシウム指示薬を whole-cell 投与することにより、単一スパインのカルシウム上昇が頭部体積と反比例することも検証された（文献 2）。

この様に、2 光子グルタミン酸アンケイジ法は個体動物にも適用可能であることが示されたが、この手法を用いて、今後は更に、形態可塑性を定量的に調べる道を開拓していく。

2) ケイジド GABA 試薬の開発と応用

我々は興奮性の伝達物質グルタミン酸だけでなく、抑制性の伝達物質である GABA に対しても 2 光子励起可能ケイジド試薬の開発し、昨年度報告した。本年度は、これらのケイジド GABA 試薬を用いて、樹状突起の GABA 受容体の分布及び、カルシウムシグナルへの影響を調べた（文献 3）。GABA 受容体の樹状突起の分布を whole-cell clamp 下に測定した所、グルタミン酸受容体と異なり、スパイン頭部への集積はなく、樹状突起本幹にはほぼ一様に分布していた。また、樹状突起分岐部においては、GABA 受容体が集積している様子がみられた。これらの結果は、青色の 1 光子励起 GABA 試薬 RuBi-GABA でも確認された。スライス標本における GABA 受容体の局所的刺激には、現時点ではこの 1 光子励起の RuBi-GABA がより適していることが明らかとなった。

そこで、この 1 光子 GABA 試薬を用いて、細胞体で誘起した逆行性スパイクによる樹状突起の一過性カルシウム上昇に対する GABA 受容体の抑制作用を調べた。GABA 受容体の刺激時によって、アンケイジ部位から 20 ミクロン以内の局所でカルシウム上昇が抑制されることがわかった。この抑制は、GABA 受容体活性化による shunting 効果であると考えられた。樹状突起分岐部に集積した GABA 受容体はより効率よくこの抑制を起こすことが分かった。この様な、樹状突起カルシウムシグナルの局所的な抑制は、スパイン形態可塑性に寄与することが推定された。

出版物等

1. Cai, T., Hirai, H., Zhang, G., Zhang, M., Takahashi, N., Kasai, H., Satin, L.S., Leapman, R.D. & Notkins, A.L. (2011) Decreased in the number of dense core vesicles is responsible for the impaired secretion of insulin in IA-2 and IA-2 β null

- mice. *Diabetologia*, 54, 2347-57.
2. Noguchi, J., Nagaoka, A., Watanabe, S., Ellis-Davies, G.C.R., Kitamura, K., Kano, M., Matsuzaki, M. & Kasai H. (2011). *In vivo* two-photon uncaging of glutamate revealing the structure-function relationships of dendritic spines in the neocortex of adult mice. *J.Physiol.* 589, 2320-2329.
 3. Kanemoto, Y., Matsuzaki, M., Morita, S., Hayama, T., Noguchi, J., Senda, N., Momotake, A., Arai, T., and Kasai, H. (2011). Spatial distributions of GABA receptors and local inhibition of Ca^{2+} transients studied with GABA uncaging in the dendrites of CA1 pyramidal neurons. *PLoS ONE*, 6, e22652.
 4. Matsuzaki, M. & Kasai, H. (2011). Two-Photon Uncaging Microscopy. Imaging in Neuroscience: A Laboratory Manual (eds.Helmchen and Konnerth). CSHL Press, Cold Spring Harbor, NY,USA.
 5. Ako, R., Wakimoto, M., Ebisu, H., Tanno, K., Hira, R., Kasai, H., Matsuzaki, M. and Kawasaki, H. (2011). Simultaneous visualization of multiple neuronal properties with single-cell resolution in the living rodent brain. *Mol. Cell. Neurosci.*, 48, 246-257.
 6. Kimura, Y., Momotake, A., Takahashi, N., Kasai, H. & Arai, T. (2012) Polarity-dependent photophysical properties of hemicyanine dyes and their application in 2-photon microscopy biological imaging. *Chemistry Letters* 41, 528-530.

再生医療工学部門

教授

牛田多加志

准教授

伊藤大知

講師

秋本崇之

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。研究室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。

伊藤准教授は、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。

伊藤研究室は、バイオマテリアルの開発から、再生医療とドラッグデリバリーの分野に貢献していくことを目標としている。主にハイドロゲルの開発、及びこれらゲル材料の臍島再生・ドラッグデリバリー・癒着防止材への応用を目指している。

1. in situ 架橋生体適合性ハイドロゲル

ヒアルロン酸・キトサン・デキストラン等の多糖類や樹状ポリエステルや樹状グリセロールを出発物質に、イオン架橋やクリック反応架橋などで、生体内で安全に架橋する材料を目指している。

2. ドラッグデリバリーシステム

ハイドロゲルを用いた腹膜播種の治療・腹膜癒着防止に関する研究を、附属病院と連携しながら進めている。

3. 再生医学

ハイドロゲル細胞封入技術を用いて、主に接着ペプチドを3次元培養中に制御することによる新たな臍島再生プロセスの研究を行っている。また in vitro 組織再生に必要な不可欠な酸素供給体として膜乳化法を用いた人工酸素運搬体の開発を行っている。

出版物等

- (1) Seo CH, Furukawa K, Montagne K, Jeong H, Ushida T. , The effect of substrate micro-topography on focal adhesion maturation and actin organization via the RhoA/ROCK pathway. *Biomaterials*; 32(36):9568-75 (2011)
- (2) Tachi K, Furukawa KS, Koshima I, Ushida T., New microvascular anastomotic ring-coupling device using negative pressure., *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. Sep;64(9): 1187-93 (2011)
- (3) Wada S, Kato Y, Okutsu M, Miyaki S, Suzuki K, Yan Z, Schiaffino S, Asahara H, Ushida T, Akimoto T. , Translational suppression of atrophic regulators by microRNA-23a integrates resistance to skeletal muscle atrophy., *J Biol Chem*. Nov 4;286(44):38456-65 (2011)
- (4) Hidenori Kuroki, Taichi Ito, Hidenori Ohashi, Takanori Tamaki, and Takeo Yamaguchi, Biomolecule-Recognition Gating Membrane Using Biomolecular Cross-Linking and Polymer Phase Transition, *Analytical Chemistry* 83(24): 9226-9229 (2011)
- (5) Hyangmi Jung, Keitaro Fujii, Takanori Tamaki, Hidenori Ohashi, Taichi Ito, and Takeo Yamaguchi, Low Fuel Crossover Anion Exchange Pore-Filling Membrane for Solid-State Alkaline Fuel Cell: *Journal of Membrane Science* 373:(1-2)107-111(2011)

臨床医工学部門

教授

片岡一則

准教授

西山伸宏

特任准教授

位高啓史

助教

宮田完二郎

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、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 20 年度より始まった Global COE プログラム「学融合に基づく医療システムイノベーション」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、准教授 1、特任准教授 1、助教 1 及び、特任教員若干名より構成されています。

当部門では、革新的ナノ医療を実現することを目指しています。近年、原子・分子のサイズや精度でものを加工（processing）し、組み立て（assembly）、高次な機能を持つユニットを形成する技術、すなわちナノテクノロジーが、21 世紀を先導する学術分野として大きな注目を集めています。ナノテクノロジーが創り出す素材とシステ

ムがナノスケールで一体化したデバイスである「ナノデバイス」は、「必要な時（time）に、必要な部位（location）で、必要な機能（function）」を最小限の侵襲で達成する QOL に優れた未来型医療システム実現の鍵を握っていると言えます。さらにナノデバイスは、基礎医学・生物学の成果を臨床応用へと迅速に展開する上での重要なインターフェースとなることが期待されます。本臨床医工学においては、ナノテクノロジーを基盤とした革新的な「メディカル・ナノデバイス」を生み出す事を通じて、世界をリードする「ナノ医療（Nanomedicine）」の概念を国内外に向けて発信することを目標に研究を進めています。

教 育

これまで我が国で行われてきた医工連携に代表される活動は、異なる分野間の交流と共同研究を推進することに主眼がありました。しかしながら低侵襲診断と標的治療に代表される次世代型医療分野と、ナノテクノロジーに代表される先端工学分野の間には未だ強固な理解の壁が存在します。

そのため、互いの分野からの確にニーズやシーズを抽出し融合することが難しく、これが革新的医療及びその基盤となる産業の勃興・進展を阻んでいます。臨床医工学では、医学と工学という広汎かつ異なる分野からやって来る学生や大学院生が、互いの背景を尊重しつつ、縦割りを廃して活発に互いの領域に踏み込んで融合領域を学習・研究し、未来医療のためのインテリジェント型ナノデバイス開発に取り組むことのできる最高の環境を提供する方針です。

研究

医薬品は、飲む、注射する、点滴する、貼る、など様々なルートで私たちの体内に投与されます。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、細胞や組織にある標的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、SN-38、シスプラチン、ダハプラチン (オキサリプラチン活性体) 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ナノ医療デバイスを構築し、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います。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. K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, Rational design of smart supramolecular assemblies for gene delivery: Chemical challenges in the creation of artificial viruses. *Chem. Soc. Rev.* 41 (7) 2562-2574 (2012)
2. K. Itaka, K. Kataoka, Progress and prospects of polyplex nanomicelles for plasmid DNA delivery. *Curr Gene Ther* 11 (6) 457-465 (2011)
3. H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, Supramolecular nanodevices: From design validation to theranostic nanomedicine. *Acc. Chem. Res.* 44 (10) 999-1008 (2011)
4. K. Miyata, R. J. Christie, K. Kataoka, Polymeric micelles for nano-scale drug delivery. *React. Funct. Polym.* 71 (3) 227-234 (2011)
5. K. Osada, T. Shiotani, T. A. Tockary, D. Kobayashi, H. Oshima, S. Ikeda, K. Itaka, K. Kataoka, Enhanced gene expression promoted by the quantized folding of pdna within polyplex micelles. *Biomaterials* 33 (1) 325-332 (2012)
6. H. Hosoya, K. Kadowaki, M. Matsusaki, H. Cabral, H. Nishihara, H. Ijichi, K. Koike, K. Kataoka, K. Miyazono, M. Akashi, M. R. Kano, Engineering fibrotic tissue in pancreatic cancer: a novel three-dimensional model to investigate nanoparticle delivery. *Biochem. Bioph. Res. Co.* 419 (1) 32-37 (2012)
7. J. -H. Kim, E. Lee, J. -S. Park, K. Kataoka, W. -D. Jang, Dual stimuli-responsive dendritic-linear block copolymers. *Chem. Commun.* 48 (30) 3662-3664 (2012)
8. K. Sakai-Kato, K. Ishikura, Y. Oshima, M. Tada, T. Suzuki, A. Ishii-Watabe, T. Yamaguchi, N. Nishiyama, K. Kataoka, T. Kawanishi, H. Okuda, Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound block copolymers. *Int. J. Pharm.* 423 (2) 401-409 (2012)
9. A. Matsumoto, T. Ishii, J. Nishida, H. Matsumoto, K. Kataoka, Y. Miyahara, A synthetic approach toward a self-regulated insulin delivery system. *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (9) 2124-2128 (2012)
10. M. Baba, Y. Matsumoto, A. Kashio, H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, T. Yamasoba, Micellization of cisplatin (NC-6004) reduces its ototoxicity in guinea pigs. *J. Control. Release* 157 (1) 112-117 (2012)
11. T. Suma, K. Miyata, T. Ishii, S. Uchida, H. Uchida, K. Itaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Enhanced stability and gene silencing ability of siRNA-loaded polyion complexes formulated from polyaspartamide derivatives with a repetitive array of amino groups in the side chain. *Biomaterials* 33 (9) 2770-2779 (2012)

12. H. Kagaya, M. Oba, Y. Miura, H. Koyama, T. Ishii, T. Shimada, T. Takato, K. Kataoka, T. Miyata, Impact of polyplex micelles installed with cyclic RGD peptide as ligand on gene delivery to vascular lesions. *Gene Ther.* 19 (1) 61-69 (2012)
13. H. -J. Kim, M. Oba, F. Pittella, T. Nomoto, H. Cabral, Y. Matsumoto, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, PEG-detachable cationic polyaspartamide derivatives bearing stearyl moieties for systemic siRNA delivery toward subcutaneous BxPC3 pancreatic tumor. *J. Drug Target.* 20 (1) 33-42 (2012)
14. A. Iriyama, M. Oba, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Kataoka, Y. Tamaki, Y. Yanagi, Gene transfer using micellar nanovectors inhibits choroidal neovascularization in vivo. *PLoS One.* 6 (12) e28560 (2011)
15. A. Iriyama, T. Usui, Y. Yanagi, S. Amano, M. Oba, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, Gene transfer using micellar nanovectors inhibits corneal neovascularization in vivo. *Cornea* 30 (12) 1423-1427 (2011)
16. H. Cabral, Y. Matsumoto, K. Mizuno, Q. Chen, M. Murakami, M. Kimura, Y. Terada, M. R. Kano, K. Miyazono, M. Uesaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Accumulation of sub-100nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size. *Nat. Nanotech.* 6 (12) 815-823 (2011)
17. F. M. Mickler, Y. Vachutinsky, M. Oba, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, C. Brachle, N. Ruthardt, Effect of integrin targeting and PEG shielding on polyplex micelle internalization studied by live-cell imaging. *J. Control. Release* 156 (3) 364-373 (2011)
18. H. -L. Lu, W. -J. Syu, N. Nishiyama, K. Kataoka, P. -S. Lai, Dendrimer phthalocyanine encapsulated polymeric micelle-mediated photochemical internalization extends the efficacy of photodynamic therapy and overcome the drug-resistance in vivo. *J. Control. Release* 155 (3) 458-464 (2011)
19. S. Herlambang, M. Kumagai, S. Horie, S. Fukushima, M. Oba, T. Nomoto, K. Miyazaki, Y. Morimoto, N. Nishiyama, K. Kataoka, Disulfide crosslinked polyion complex micelles encapsulating dendrimer phthalocyanine directed to improved efficiency of photodynamic therapy. *J. Control. Release* 155 (3) 449-457 (2011)
20. S. Uchida, K. Itaka, Q. Chen, K. Osada, K. Miyata, T. Ishii, M. Harada-Shiba, K. Kataoka, Combination of chondroitin sulfate and polyplex micelles from Poly(ethylene glycol)-poly{N'-[N-(2-aminoethyl)-2-aminoethyl]aspartamide} block copolymer for prolonged in vivo gene transfection with reduced toxicity. *J. Control. Release* 155 (2) 296-302 (2011)
21. H. Uchida, K. Miyata, M. Oba, T. Ishii, T. Suma, K. Itaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Odd-even effect of repeating aminoethylene units in the side chain of N-substituted polyaspartamides on gene transfection profiles. *J. Am. Chem. Soc.* 133 (39) 15524-15532 (2011)
22. R. J. Christie, K. Miyata, Y. Matsumoto, T. Nomoto, D. Menasco, T. -C. Lai, M. Pennisi, K. Osada, S. Fukushima, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Effect of polymer structure on micelles formed between siRNA and cationic block copolymer Comprising thiols and amidines. *Biomacromolecules* 12 (9) 3174-3185 (2011)
23. T. -C. Lai, K. Kataoka, G. S. Kwon, Pluronic-based cationic block copolymer for forming pDNA polyplexes with enhanced cellular uptake and improved transfection efficiency. *Biomaterials* 32 (20) 4594-4603 (2011)
24. T. Nomoto, Y. Matsumoto, K. Miyata, M. Oba, S. Fukushima, N. Nishiyama, T.

-
- Yamasoba, K. Kataoka, In situ quantitative monitoring of polyplexes and polyplex micelles in the blood circulation using intravital real-time confocal laser scanning microscopy. *J. Control. Release* 151 (2) 104-109 (2011)
25. Y. Anraku, A. Kishimura, A. Kobayashi, M. Oba, K. Kataoka, Size-controlled long-circulating PICsome as ruler to measure critical cut-off disposition size into normal and tumor tissues. *Chem. Commun.* 47 (21) 6054-6056 (2011)
 26. F. Pittella, M. Zhang, Y. Lee, H. -J. Kim, T. Tockary, K. Osada, T. Ishii, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, Enhanced endosomal escape of siRNA-incorporating hybrid nanoparticles from calcium phosphate and PEG-block charge-conversional polymer for efficient gene knockdown with negligible cytotoxicity. *Biomaterials* 32 (11) 3106-3114 (2011)
 27. R. Plummer, R. H. Wilson, H. Calvert, A. V. Boddy, M. Griffin, J. Sludden, M. J. Tilby, M. Eatock, D. G. Pearson, C. J. Ottley, Y. Matsumura, K. Kataoka, T. Nishiya, A Phase I clinical study of cisplatin-incorporated polymeric micelles (NC-6004) in patients with solid tumours. *Br. J. Cancer* 104 (4) 593-598 (2011)
 28. M. Oba, K. Miyata, K. Osada, R. J. Christie, M. Sanjoh, W. Li, S. Fukushima, T. Ishii, M. R. Kano, N. Nishiyama, H. Koyama, K. Kataoka, Polyplex micelles prepared from ω -cholesteryl PEG-polycation block copolymers for systemic gene delivery. *Biomaterials* 32 (2) 652-663 (2011)
 29. M. Murakami, H. Cabral, Y. Matsumoto, S. Wu, M. R. Kano, T. Yamori, N. Nishiyama, K. Kataoka, Improving drug potency and efficacy by nanocarrier-mediated subcellular targeting. *Sci. Transl. Med.* 3 (64) 64ra2 (2011)
 30. Y. Vachutinsky, M. Oba, K. Miyata, S. Hiki, M. R. Kano, N. Nishiyama, H. Koyama, K. Miyazono, K. Kataoka, Antiangiogenic gene therapy of experimental pancreatic tumor by sFlt-1 plasmid DNA carried by RGD-modified crosslinked polyplex micelles. *J. Control. Release* 149 (1) 51-57 (2011)

健康環境医工学部門

教授

遠山千春

助教授

大迫誠一郎

助手

掛山正心

特任助手

吉岡 亘

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

沿革と組織の概要

健康・環境医工学部門は疾患生命工学センターの一部門として新たに開設された研究室で、医学部1号館にある。2005年1月1日から教授が就任後、助教授・助手をはじめスタッフと博士研究員・大学院生・卒論研修生が揃い、2011年度は25名ほどの人員で研究・教育を行っている。

本部門は、社会医学専攻に所属しており、国際保健学専攻及び公共健康医学の協力講座であり、関係の教育・研究に携わっている。

研究内容

健康環境医工学部門では、3つのミッションを設定して研究を進めている。第1のミッションは、疾患生命工学センターの一部門として、環境と健康に関わる問題と医工学との融合の観点からの研究である。環境化学物質の生体影響を総合的に把握する技術や超微量・超微細組織レベルでの技術の改良・開発である。第2のミッションは、社会医学専攻に属していることから、社会的ニーズに応えることを念頭において毒性学を発展させることである。日本においては、環境に対する意

識も高まり、高度経済成長期に見られた重篤な公害病、薬害の新たな発生は激減している。他方、世界的には、「胎児期・新生児期への化学物質への曝露の成人発症疾患」が注目を浴びている。このような背景から、10万人を対象とした「こどもの健康と環境に関する全国調査」（環境省）のコホート研究が2010年からスタートし、現在23,000人がリクルートされ進行中である。同様の調査は、米国、韓国、ヨーロッパにおいても進められている。また、環境中や食品に含まれる化学物質の安全基準・指針作成に資する基礎研究も求められている。第3のミッションは、環境毒性学の基礎・応用分野の研究をリードする人材や、安全性・リスク評価の実務を行う人材の育成である。医学、薬学、農学などのバイオメディカルサイエンスにおいて、こうした環境毒性学の人材養成が立ち後れているからである。

2005年に遠山が教授として赴任したが、退職予定までの10年間で、上記のミッションに一定の成果を出すため、本研究部門では、化学物質のリスク評価に資する研究を念頭におき、胎児期・新生児期曝露の次世代影響の動物実験（齧歯類）

のモデルの作出、ならびに毒性の分子メカニズムの解明を主たる研究テーマとしている。この研究に関連して、化学物質毒性や生体分子の新たな検出技術の開発を行っている。具体的には、環境や食品の中に存在する数多くの化学物質のうち、細胞内に親和性が極めて高い受容体タンパク質アリール炭化水素受容体 (AhR) があり、これと結合することによって毒性を発現することが確立されているダイオキシンを主たる実験モデルとして研究を行っている。ダイオキシン曝露がどのように AhR シグナルをかく乱して様々な毒性を引き起こすかの分子メカニズムはブラックボックスであり、ほとんど解明が進んでいなかった。経胎盤・経母乳ダイオキシン曝露が生後の仔動物に引き起こす様々な影響のうち、我々は(1) 水腎症発症に至る分子メカニズムの解明、(2) エピジェネティックな変化と成熟後の化学発がん感受性に関する研究、(3) 高次脳機能の異常とその発症メカニズムについての研究を進めている。これらは、若手スタッフを中心として、それぞれ「分子標的毒性学」(吉岡特任助教)、「エピジェネティック毒性学」(大迫准教授)、「認知・行動毒性学」(掛山助教)として展開している。この他、ダイオキシン以外の化学物質について、課題探索型の研究を進めている。また医工学の観点から、齧歯類の学習・記憶、情動さらに社会性行動に着目した新たな行動実験方法論の開発(掛山助教)やヒトES細胞を用いた毒性評価手法の開発(大迫准教授)を行っている。

2011年度の研究の進展の状況を、以下に記載する。

(1) ダイオキシン曝露による新生仔の水腎症発症の分子メカニズム(分子標的毒性学): ダイオキシン毒性発現にはアリール炭化水素受容体 (AhR) が必須であるが、ダイオキシンによる様々な種類の毒性発現に関わる分子が同定されていなかった。我々は、ダイオキシンにより誘導さ

れる COX-2 を選択的に阻害することで水腎症発症を抑制できること、さらに AhR 非依存的に COX-2 を誘導する Li 投与により水腎症を発症させることを明らかにしてきた。

COX-2 はアラキドン酸から PGG₂/PGH₂ を合成し、その後各合成酵素によりプロスタグランディン (PG) 類が合成される。ダイオキシンによる水腎症発症のメカニズムを解明するため、腎臓における主要な PG である PGE₂ について、その誘導型合成酵素である mPGES-1 の発症への関与を検証した。mPGES-1 (+/+) の新生仔は TCDD 曝露によって重篤な水腎症が発症したが、(-/-) の新生仔では発症しなかった。これらのことから、mPGES-1 が水腎症発症に必須であることが証明された。

最近細胞を用いた研究で AhR の“ノンジェノミック作用”の存在が明らかになった。この作用は、AhR の転写因子としてのものではなく、AhR が細胞質で引き起こす作用であり、AhR→カルシウムシグナル→cPLA2 活性化→アラキドン酸産生→COX-2 mRNA 量増加→という一連の反応が起こることが複数の細胞株で示されている。そこで、cPLA2 欠損マウスを用いて、cPLA2 の果す役割を検討した。その結果、cPLA2 が COX-2 mRNA 量増加と、さらには水腎症発症について、重要な役割を果たすことが明らかになった。

ダイオキシン曝露による水腎症発症は、尿管の物理的閉塞ということが定説であったが、新生仔マウスにおける水腎症発症には閉塞が伴わないことを我々は明らかにした。尿管閉塞でない発症の原因の探索の過程で、ダイオキシン曝露による水腎症の病態がヒト疾患である Bartter 症候群に類似することを見出した。そこで、Bartter 症候群の原因である尿濃縮能障害に焦点を当て分子標的を探索している。水腎症や Bartter 症候群といったヒト疾患のモデルとなることを期待して研究を推進している。

(2) エピジェネティックな変化と成熟後の化学発がん感受性に関する研究 (エピジェネティック毒性学): 成人期の疾患発症に胎生期の環境要因が関与するとの学説 Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) が国際的に注目されている。妊娠中にダイオキシン曝露を受けたマウスから産まれた仔マウスは、成熟後に再びダイオキシンを曝露されると、肝臓中の薬物代謝酵素 CYP1A1 の誘導率が上昇することを発見した。この CYP1A1 の遺伝子プロモーターのダイオキシン応答配列近傍の CpG の低メチル化、ならびにヒストン H3, H4 リジンのアセチル化上昇を見いだした。独自開発した *in vitro* レポーターシステムでこの CpG メチル化が転写誘導率の変化に必須であることも見出している。また、このダイオキシン曝露マウスにベンツ[a]ピレンを成熟後に投与したところ、DNA アダクト形成率ならびに前胃の腫瘍形成が促進されており、易発癌性になることがわかった。また、低メチル化の分子機構の解明に向けて着手し、出生直後にメチル化の変動時期があり Dnmt1 と Dnmt3b の CYP1A1 プロモーター領域へのアソシエーションの障害が TCDD 曝露により生じることを ChIP アッセイで証明し、受動的メチル化である根拠を得た。また、これらのモデル実験から得られたサンプルを用いて CpG のメチル化頻度をゲノムワイドに測定する手法の確立を進めてきたが、新しく開発したラベリング法に関しては米国仮出願を行った。本年度から開始した科研費基盤研究BではAFLPを応用したマウスのゲノムワイドメチル化頻度解析法の開発を行っている。

低亜鉛環境のこどもにおける健康への問題が WHO 等により指摘されている。最近、我々は妊娠中の低亜鉛環境で育ったマウスでは、亜鉛の恒常性維持に関与するメタロチオネイン遺伝子にエピジェネティック変化が生じており、特にヒストンのアセチル化が亢進して、それがエピジェ

ネティック記憶として成熟後まで残ることを明らかにした。メタロチオネインの誘導は、酸化ストレスを除去し、発がん防御機序に関係していることから、DOHaD のモデルの新たな事例の提示ができた。

またこのような環境要因によるエピゲノム変化は胎生プログラミング異常と捉えることができるため、マウスおよびヒト ES 細胞の分化培養系を用いた研究も実施している。国立環境研究所との共同研究で、マウスに ES 細胞に様々な化学物質を曝露しマイクロアレイによる遺伝子発現変動情報、その後の神経系細胞の分化状態をハイスループット画像解析装置で取得して、確率推論に基づく影響予測モデルを作成した。

(3) ダイオキシンなど化学物質への経胎盤・経母乳曝露によるラット・マウスの高次脳機能へ影響とそのメカニズム解析 (認知・行動毒性学): 2011 年度後半から文科省脳プロ課題 F「環境からみた脳神経発生・発達の健康逸脱機序の解明」に参画し、ダイオキシンと脳発達と社会環境と脳発達の観点から研究を行っている。ダイオキシンが前頭葉、海馬、扁桃体の発達に影響を及ぼし、発達障害を引き起こす環境要因の一つである」との仮説をたてた。R. Morris 教授との共同研究により、ラットにおいて前頭前野依存性の学習行動試験を開発した。ダイオキシン曝露によって、このタスクに障害が生じ、低用量で対連合学習が阻害されることが判明した。

次に集団型全自動行動試験装置 IntelliCage を用いてマウス行動試験を開発し、胎仔期・授乳期の低用量ダイオキシン曝露マウスの行動表現型として、行動柔軟性の低下、固執的行動の亢進、そして社会的競争環境における優位性の低下があることを明らかにした。次に、行動試験直後のマウスの脳において、前頭前野において *c-fos* 及び *arc* 陽性細胞数が低下し、逆に扁桃体では増加してい

ることを見出した。以上の結果は、ダイオキシン曝露マウスは発達障害の新しいマウスモデルとして有効であることを示すものである。

このほか、「ビスフェノール A による神経発達毒性の新たな評価手法の開発」(内閣府・食品健康影響研究事業)、「定量的行動試験をもとにした顕微鏡解析による発達神経毒性の分子標的の同定(若手研究 S)」による研究を研究室において推進している。

また、行動課題に関連した神経細胞特異的な遺伝子発現解析を行うため、Laser Microdissection と定量的 RT-PCR を組み合わせた独自の手法を確立し、細胞数個相当という極めて微量なサンプルから再現性高く定量するプロトコルを作成した。

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。本部門は、社会医学専攻に所属しており、国際保健学専攻及び公共健康医学の協力講座であり、関係の教育・研究に携わっている。

(1) 学部教育

・医学科

「衛生学 (必修)」 環境毒性学概論を担当

・健康総合科学科

「薬理毒性学 (必修)」 毒性学概論を担当

「食品安全評価学 (選択)」 主宰

「保健学実験検査法 実習 (必修)」 毒性学

(2) 大学院教育

講義と実習及び、修士及び博士課程学生の研究指導を行っている。

講義は以下の通り。

・医科学修士専攻	環境毒性学概論
・国際保健学専攻	国際環境医学特論・ 演習・実習
・公共健康医学専攻	環境健康医学
・社会医学専攻	健康・環境医学演習 及び実習

この他、大学院博士課程の医学共通講義として、「環境健康科学概論」を開講した。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。また、2008 年度からは、グローバル COE プロジェクト、医療システムイノベーション (CMSI) において、「ナノトキシコロジー」の教育を担当している。

発表論文

1. Tse D, Takeuchi T, Kakeyama M, Kajii Y, Okuno H, Tohyama C, Bito H, Morris RG. Schema-Dependent Gene Activation and Memory Encoding in Neocortex. *Science*. 333:891-895, 2011.2011.
2. Ohsako S. Perinatal exposure to environmental chemicals induces epigenomic changes in offspring. *Genes Environ*. 33: 43-49, 2011.
3. 掛山正心、薮島旭、遠藤俊弘、遠山千春. ヒトの健康リスクへの適用を目指した齧歯類を用いる新たな行動毒性試験の開発. *動物心理学研究*. 61:33-42, 2011.
4. Yoshioka W, Higashiyama W, Tohyama C. Involvement of microRNAs in dioxin-

-
- induced liver damage in the mouse. *Toxicol Sci.* 122:457-465, 2011.
5. Yoshioka W, Peterson RE, Tohyama C. Molecular targets that link dioxin exposure to toxicity phenotypes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 127:96-101, 2011.
 6. Tohyama C, Uchiyama I, Hoshi S, Hijiya M, Miyata H, Nagai M, Nakai S, Yauchi M, Ohkubo S. Polychlorinated dioxins, furans and biphenyls in the blood of children and adults living in a dioxin-contaminated area in Tokyo. *Environ Health Prev Med.* 16: 6-15, 2011.
 7. Endo T, Maekawa F, Voikar V, Haijima A, Uemura Y, Zhang Y, Miyazaki W, Suyama S, Shimazaki K, Wolfer DP, Yada T, Tohyama C, Lipp HP, Takeyama M. Automated test of behavioral flexibility in mice using a behavioral sequencing task in IntelliCage. *Behav Brain Res.* 221:172-181, 2011.

動物資源学部門

教授

饗場 篤

准教授

中尾和貴

助教

葛西秀俊、原田武志、中尾晴美

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

沿革と組織の概要

本部門の前身である医学部附属動物実験施設は1971年4月に開設された。そして、1972年4月の施設建設と同時に管理者として専任教員が着任した。建物は1973年3月に竣工し、4月より施設運営が開始された。2001年4月には医学系研究科附属へ移行し、2003年4月には医学系研究科附属疾患生命工学センター発足に伴い、研究基盤部門の一つとして改組され動物資源研究領域となった。さらに2008年度に動物資源学部門と改称され、従来の動物実験の支援を主たる業務とする動物資源研究領域の業務を兼務することになった。

動物資源学部門は研究部門であり、遺伝子操作マウスの解析により脳機能・神経発生の分子基盤を明らかにすること、種々のコンディショナルノックアウトマウスを作製し疾患モデル動物を樹立すること、哺乳動物の発生工学における技術開発を行うこと等を目標としている。

動物資源研究領域は研究基盤部門であり、動物実験施設の管理・運営を主な業務としている。5名の教員の他、技術職員4名、事務係長1名、事務職員1名、教務補佐員1名、技術補佐員7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。動物資源研究領域事務室は医学系研究科動物実験委員会事務局を兼務しているため、教員は医学系研究科内の動物実験計画書に対する助言も行っている。

動物実験施設で飼育中の実験動物は、マカク属サル、イヌ、ブタ、ウサギ、ラット、マウスである。また、2011年度末時点での利用登録者数は677人である。

動物実験施設は建物と設備の老朽化が著しかったため改修工事が行われた（2008年9月工事終了）。また、同時に医学部教育研究棟9階Ⅱ期のSPFマウス飼育施設を整備し、運用した。生命科学実験棟（旧動物実験施設）の工事終了に伴い、2009年3月からコンベンショナル動物の導入が始まり、本格的な使用再開となった。さらに、生命科学実験棟の6階の整備が終了し、2012年6月から全学に向けてのマウス発生工学およびSPFマウス飼育のサービスを開始した。

教育

医学科のM0に対して「実験動物資源学」の授業を担当している。動物実験を行うために必要な

知識の習得を目的とし、動物福祉と法規制、動物実験の洗練、動物育種と実験動物種、実験動物の微生物統御と動物由来感染症等について講義を行っている。さらに、発生工学を用いた医科学研究、疾患モデル動物の作製法等についての概説も行っている。

また、医学系研究科動物実験委員会が主催している動物実験講習会の講師を担当している。内容は「法律及び規則等の遵守に関する事項」「動物実験等の実施及び実験動物の取扱いに関する事項」「実験動物の飼養保管に関する事項」「安全確保及び環境保全に関する事項」「実験動物学総論」等から成る。2011年度は5回開催し、360名の動物実験従事者が受講した。

研究

本部門では、脳機能、エネルギー代謝等の分子基盤を個体レベルで明らかにするため、種々の遺伝子操作マウスを作製、解析しており主要な研究内容は以下の通りである。

(1) mTOR の個体レベルでの機能解析

免疫抑制剤ラパマイシンの標的因子として見出された TOR キナーゼは、真核生物に広く保存されたシグナル伝達因子である。哺乳類 TOR (mTOR) はインスリンやアミノ酸により活性化し、タンパク質合成やオートファジー制御することによって細胞の成長を調節している。一方、PTEN や TSC1/2 といった mTOR 制御因子の変異は癌や結節性硬化症などの原因となり、これらの変異の多くは mTOR シグナルの異常な活性化を引き起こす。そこで我々は活性化型 mTOR を組織・細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスを作成することで、gain of function の観点から mTOR の個体・組織レベルでの役割を明らかにすることを目指している。中枢神経においては、胎生期または生後の前脳において活性化型 mTOR を発現するマウスの作製・解析を行った。

その結果、胎生期においては神経細胞の異常なアポトーシスが観察されたのに対して、生後においては神経細胞サイズの増大やてんかん様の症状を引き起こし、結節性硬化症の病態を再現することができた。現在これらの表現型を引き起こすメカニズムを解析し、神経系における mTOR の機能やヒトの疾患の理解につなげたいと考えている。また、前立腺癌の発癌・転移における mTOR の役割について、活性化型 mTOR トランスジェニックマウスを用いた解析に着手している。

(2) 代謝型グルタミン酸受容体遺伝子操作マウスによる悪性黒色腫発生の分子機構の解析

代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) は、三量体 G 蛋白質共役型の受容体で、小脳プルキンエ細胞等で強く発現している。我々が作製した遺伝子操作マウスの解析等から、mGluR1 が異所的にメラノサイトで発現するトランスジェニックマウスでは 100%悪性黒色腫が形成されることが明らかになった。現在この悪性黒色腫形成に mGluR1 のどのような活性が必要か検討するために、野生型および Gq の活性化に異常のある変異体をメラノサイト特異的に発現する系を樹立することを目的とし、ターゲティングベクターの作製を行っている。

(3) 肥満マウスの研究

ROSA26 遺伝子座にヒストン H2B と蛍光タンパク質の融合遺伝子 H2B-Kik GR をノックインした変異マウスは、生後約 6 週齢頃から著しく体重を増加し 30 週齢前後で死亡する。また、ホモ接合型は、発育不良が観察され、約 4 週齢で死亡する。この変異マウスの生化学的な解析結果では、レプチン、インシュリンの高値、肝細胞の異常など様々な肥満の表現型を示した。12 週齢から死亡するまでの約 30 週齢までの行動観察から得られた結果では、対照区の野生型マウスと比較して、給餌行動が顕著に高いことから、肥満は、摂食行動に起因すると考えられる。また、このマウスを

作成した、H2B-Kik GR 遺伝子ベクターを用いて、同様にノックインマウスを作成したところ、全く同じ表現型が得られた。このことから、導入した H2B-Kik GR 遺伝子の原因による肥満と考えられる。現在この遺伝子ベクターを用いて、トランスジェニックマウスを作成し、その表現型を観察している。

出版物等

1. Yamasaki M, Miyazaki T, Azechi H, Abe M, Natsume R, Hagiwara T, et al. Glutamate Receptor δ 2 Is Essential for Input Pathway-Dependent Regulation of Synaptic AMPAR Contents in Cerebellar Purkinje Cells. *J Neurosci.* 2011 Mar; 31(9): 3362-74.
2. Yamamoto K, Ueta Y, Wang L, Yamamoto R, Inoue N, Inokuchi K, et al. Suppression of a neocortical potassium channel activity by intracellular amyloid- β and its rescue with Homer1a. *J Neurosci.* 2011 Aug; 31(31): 11100-9.
3. Aizawa R, Yamada A, Suzuki D, Iimura T, Kassai H, Harada T, et al. Cdc42 is required for chondrogenesis and interdigital programmed cell death during limb development. *Mech Dev.* 2012 Mar-Jun; 129(1-4): 38-50.

放射線分子医学部門

教授

宮川 清

講師

鈴木崇彦、細谷紀子

助手

榎本 敦

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2008年度に疾患生命工学センター放射線分子医学部門と改称され、それまでの医学系研究科における放射線同位元素を使用する研究支援を主たる業務とする放射線研究領域の業務を兼務することになった。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。

放射線分子医学部門は、放射線医学と分子生物学を融合する研究を行うことによって、放射線のより有効な医学応用を、最先端の生命科学を駆使した分子レベルの研究から探索することを目標としている。

放射線研究領域は、医学系研究科における放射性同位元素研究施設の管理・運営を主要な業務としている。管理に携わる教員としての室長と放射線取扱主任者は、医学部と病院の2つの研究施設とも本教室より選任されている。管理体制および施設の使用状況について本年度は大きな変化はない。

教 育

医学科における放射線基礎医学の科目を担当している。M1の講義においては、放射線の物理・化学から始まり、放射線生物学の基礎的な部分の理解を目的としている。また、安全な放射性同位元素の取扱いを習得することを目的とした実習を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。

M2における放射線基礎医学は、臨床の現場において放射線を安全に使用するために必要な知識を習得することを目的としている。この背景には、医療において様々な放射線を利用した診断・治療技術が導入されているにもかかわらず、それらの人体影響に関する知識の不足から問題が発生している事実がある。このような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べき事を教育することによって被害を最小限に抑えることを目的とするものである。このような教育はこれまでに例のないものであったが、福島原発事故によって、その重要性が広く認識されるようになった。

健康科学・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、放射線によるDNA損傷応答と修復に関する分子生物学に重点を置いた教育を行なっている。

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、医学部と病院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、相同組換え修復の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、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、がんの病態に大きく寄与するゲノム不安定性における相同組換え修復の意義を主な研究対象としてきた。がんにおける相同組換え修復に関わる遺伝子の異常は低頻度であるために、近年はエピジェネティックな機序によるこの機構の異常に焦点をあてている。その中でも、正常では減数分裂においてのみ発現する他は、がんが発現する分子であるがん精巣抗原の、体細胞における役割の解明を進めている。

このプロジェクトにおいて最も研究が進んでいるのは、減数分裂の相同染色体間の接着のために特異的に形成されるシナプトネマ複合体を構成する分子であるSYCP3の機能解析である。SYCP3のがんにおける発現を調べたところ、副腎腫瘍、肝がん、胃がん、腎がんなど、由来臓器を問わず発現していることが明らかとなり、がん精巣抗原であることが確認された。この分子の非発現細胞をメチル化阻害剤で処理すると、その発現が誘導されることから、がんにおけるメチル化異常によって、本来発現するべきではない体細胞において発現することが明らかとなった。

がん精巣抗原が体細胞において異所的に発現した場合の生物学的意義は不明である。そこで、SYCP3の体細胞における発現の、細胞機能への影響を検討した。その結果、SYCP3発現によって、細胞の放射線やシスプラチンに対する感受性が亢進するとともに、染色体の異数性が促進されることが判明した。このような表現型は、相同組換え修復の異常によるものと合致するために、SYCP3と細胞内において共局在する分子を蛍光免疫によってスクリーニングしたところ、遺伝性乳がん・卵巣がんで変異すること知られている

がん抑制分子 BRCA2 と共局在することが発見された。また、これらは蛋白質複合体を形成することも確認された。そして、SYCP3 が BRCA2 に結合した場合には、BRCA2 が Rad51 と結合することによって果たす相同組換え修復が抑制されることが明らかとなった。

BRCA2 の変異を有するがんにおいては、PARP 阻害剤に対する感受性が著しく亢進するために、これらのがんにおいては PARP 阻害剤の臨床試験が国際的に活発に行われている。ただし、問題点としては、BRCA2 あるいは BRCA1 の変異を有するがんは少ないために、この薬剤の適応となる症例は限定されることである。本研究によって、SYCP3 が発現することによって、これらの変異を有しないがんの中でも PARP 阻害剤が有効となるものが存在する可能性が示唆され、この成果はがん治療の新しい方法を提案するものとして注目されている (Hosoya et al. EMBO Rep, 2012)。

このように、本研究は疾患の病態研究に寄与するが、一方ではがん治療における基盤的研究としても重要である。放射線や多くの抗がん剤は、DNA 二重鎖切断によって抗腫瘍効果を発揮する。ところが、通常はそれに対して修復機構がはたらくために、必ずしも DNA 切断が細胞死に至るわけではない。このようながん細胞における修復機構の詳細が解明されれば、それを標的とすることによって、現在のがん治療をより有効性の高いものにすることも可能である。このような視野から、本教室の研究を今後も展開していきたい。

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

講師

孫 大輔

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、2010 年に 10 周年を迎えた。東京大学に約 20 箇所ある附置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

医学教育学 (医療者教育学も含む) に関連した分野の研究を進める部門である。国際的に急速に発展してきている医学教育学に関して、理論を構築していく研究を展開すると共に、国内外での教育実践 (改善) 活動も重視している。

学内では教務委員会・医学教育あり方委員会など卒前医学教育に関わる委員会において適切な情報を提供し、また委員としての活動を行っている。また PBL テュートリアルや臨床技能実習など直接の学生教育も行っている。フリークォーターの実習担当施設として、学生を受け入れて、医学教育学の研究指導も行っている。

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)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、「顔の見える」、「心の通い合う」国際協力を目指す。具体的活動内容を以下に示す。

1. JICA アフガニスタン医学教育プロジェクトのフォローアップ協力。2011年1月と9月に計28名の医学部教員をアフガニスタンの7大学から招き、医学教育研修を実施した。
2. 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フォローアップ協力(2007年12月~2010年11月)の受託。大西が現地入りし、セミナー2回、ワークショップ1回を開催すると共に、臨床教育ガイドラインのドラフトを策定した。

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。客員教員は、本センターの活動計画の策定や教育活動への助言・指導を行うのみならず、共同研究も行っている。また、毎月開催している東京大学医学教育セミナーを通して、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している。

招聘実績

Dr. Clarence D. Kreiter

アイオワ大学医学部 家庭医療学 医学教育研究
支援室 教授

平成23年7月19日~11月30日

2. 大西弘高. 臨床実習の改善に向けた枠組み. 言語聴覚学会雑誌 8(1), 22-30, 2011
3. 内海美保, 大西弘高, 山岡由美子. 6年制薬学教育における初年次教育の新しいカテゴリー: 振り返りシートを用いたライフスキルの解析. 医療職の能力開発 1(1), 27-34, 2011
4. 大西弘高. 症例プレゼンテーションを活用した臨床推論指導の秘訣. 研修医指導の秘訣 2011: 指導医が知っておきたいポイントとよくあるQ&A. pp135-144, 第一三共株式会社, 東京, 2011
5. 大西弘高. シミュレーション教育のプログラム開発. pp54-61. 日本医学教育学会教材開発・SP小委員会編. 篠原出版新社, 東京, 2011
6. 大西弘高(監修および編著). 病態生理学DS. メディカ出版. 吹田, 2011
7. 有田悦子, 飯岡緒美, 横山敦, 富澤崇. RIASによる治験同意説明ロールプレイ時の医療者-患者間コミュニケーション分析-“質問”に焦点をあてたパイロット研究. Journal of Pharmaceutical Communication 8(2), 13-19, 2011

出版物等

1. 北村聖: 新臨床研修制度の改善-教育病院からの提言 3. 東京大学の臨床研修への取り組み, 日本内科学会雑誌 99(11), 138-142, 2010.11

東京医学会 第 2543 回～2571 回 集会一覧

東京医学会 第 2543 回集会

日時：平成 23 年 4 月 28 日(木)18:00～19:30

場所：東京大学医学部図書館 3F 333 会議室

演者：大西 弘高

(所属) 東京大学医学教育国際協力研究センター
講師

演題：「客観性のある臨床技能評価とは：医師国家試験改革への展望」

(第 33 回東京大学医学教育セミナー)

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

演者：Alan Aderem, Ph. D.

(所属) Director and Member, Seattle Biomedical
Research Institute, Washington, U.S.A.

演者：Jeffrey V. Ravetch, M.D., Ph. D.

(所属) Theresa and Eugene Lang Professor, Head,
Laboratory of Molecular Genetics and
Immunology, The Rockefeller University,
New York, U.S.A.

演者：Roger Perlmutter, M.D., Ph. D.

(所属) Executive vice president, Research and
Development, Amgen, Inc. California,
U.S.A.演題：Seeking the cutting-edge of basic and
clinical immunology

主催：東京医学会

共催：免疫学

GCOE 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 2544 回集会

日時：平成 23 年 4 月 20 日(水)10:30～11:30

場所：医学部 3 号館 1 階 S101

演者：Dr. Ikushi Onozaki

(所属) Medical Officer, STOP TB Department,
World Health Organization演題：From DOTS to Stop TB Strategy since
2006: Five year experiences and challenges

主催：東京医学会

共催：国際地域保健学教室

東京医学会 第 2547 回集会

日時：平成 23 年 6 月 21 日(火)18:00～19:30

場所：東京大学医学部図書館 3F 333 会議室

演者：錦織 宏

(所属) 東京大学医学教育国際協力研究センター
講師演題：「医学教育研究におけるアクション・リサー
チ～教育の実践を研究論文にして世界に発
信～」

(第 35 回東京大学医学教育セミナー)

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 2545 回集会

日時：平成 23 年 5 月 27 日(金)18:00～19:30

場所：東京大学医学部図書館 3F 333 会議室

演者：北村 聖

(所属) 東京大学医学教育国際協力研究センター
教授演題：「新臨床研修制度の評価：私見とその後の発
展に」

(第 34 回東京大学医学教育セミナー)

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 2548 回集会

日時：平成 23 年 7 月 28 日(木)18:00～19:30

場所：東京大学医学部図書館 3F 333 会議室

演者：種田 憲一郎

(所属) 国立保健医療科学院

医療・福祉サービス研究部(地域医療システム

東京医学会 第 2546 回集会

日時：平成 23 年 6 月 2 日(木)16:00～18:00

場所：医学部一号館 1 階講堂

研究分野)
上席主任研究官
演題：「チーム医療とは何ですか？何ができるとよいですか？-エビデンスに基づいたチームトレーニング：チーム STEPPS」
(第36回東京大学医学教育セミナー)
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2549回集会
日時：平成23年7月21日(木)17:00~18:00
場所：医学部教育研究棟13階 第6セミナー室
演者：William C. Aird 博士
(所属) Professor of Medicine, Beth Israel
Deaconess Medical Center, Harvard
Medical School, Boston
演題：Discovery of the Cardiovascular System
主催：東京医学会
共催：代謝生理化学教室 老年病科
先端研システム生物医学
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2550回集会
日時：平成23年9月1日(木)17:00~18:00
場所：医学部教育研究棟13階 第6セミナー室
演者：笹井 芳樹 博士
(所属) 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター グループディレクター
演題：網膜の自己組織化を例とした多細胞動態のシステム解析と応用
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2551回集会
日時：平成23年9月14日(水)18:00~19:30
場所：東京大学医学部図書館3F 333会議室
演者：クラレンス・クライター(Clarence D. Kreiter, PhD)
(所属) アイオワ大学医学部 家庭医療学・医学教育

研究支援室 教授
東京大学医学教育国際協力研究センター
特任教授
演題：Understanding the Big Picture on Assessment in Medical Education: A Research Synthesis Estimating the Overall Quantitative Impact of Educational Assessments on Medical Student Learning
邦題：医学教育における評価概要—学生の学習に対する評価のインパクト
(第37回東京大学医学教育セミナー)
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2552回集会
日時：平成23年10月7日(金)18:00~19:30
場所：東京大学医学部図書館3F 333会議室
演者：クラレンス・クライター(Clarence D. Kreiter, PhD)
(所属) アイオワ大学医学部 家庭医療学・医学教育
研究支援室 教授
東京大学医学教育国際協力研究センター
特任教授
演題：Understanding the Role of Human Judgments in Applicant Selection for the Study of Medicine: Achieving Shared Values using Interviews, Admission Committees, and Empirical Models
「医学部入学者選抜における判断を理解する：面接、入試委員会の役割と経験的なモデル」
(第38回東京大学医学教育セミナー)
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2553回集会
日時：平成23年11月11日(金)18:00~19:30
場所：東京大学医学部図書館3F 333会議室
演者：クラレンス・クライター
(所属) アイオワ大学医学部 家庭医療学・医学教育
研究支援室 教授
東京大学医学教育国際協力研究センター

特任教授
演題：The Assessment of Clinical Reasoning in
Medical Education: A Review of the
History, Current Approaches, and Future
Directions

「臨床推論の評価：これまでの取り組み、現
状のアプローチ、今後の方向性」

(第39回東京大学医学教育セミナー)

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2554回集会

日時：平成23年12月20日(火)18:00~19:30

場所：東京大学医学部図書館3F 333会議室

演者：錦織 宏

(所属) 東京大学医学教育国際協力研究センター
講師

演題：「医学教育部門専任教員としての働き方～実践
と科学と政策と～」

(第40回東京大学医学教育セミナー)

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2555回集会

日時：平成23年12月16日(金)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：乾 雅史 博士

(所属) Department of Medical Biotechnologies,
University of Padua, Italy

演題：USP15 is a Deubiquitinating Enzyme for
Receptor-Smads

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体」

東京医学会 第2556回集会

日時：平成24年1月17日(火)18:00~19:30

場所：東京大学医学部図書館3F 333会議室

演者：坂本 すが

(所属) 公益社団法人 日本看護協会 会長

演題：「チーム医療の推進について」

(第41回東京大学医学教育セミナー)

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2557回集会

日時：平成24年2月2日(木)16:00~17:30

場所：医学部3号館 S101講義室

演者：Yutaka YASUI

(所属) Professor, Canada Research Chair in
Biostatistics Department of Public Health
Sciences School of Public Health,
University of Alberta

演題：Limitations of Modern Biological Discovery
Research Caused by Its Statistical
Methods

主催：東京医学会

共催：人類遺伝学分野

東京医学会 第2558回集会

日時：平成24年2月29日(水)18:00~19:30

場所：東京大学医学部図書館3F 333会議室

演者：石川 ひろの

(所属) 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医
学専攻 医療コミュニケーション学分野 准
教授

演題：「医療面接の評価法：医療コミュニケーション
研究からの示唆」

(第42回東京大学医学教育セミナー)

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230回 特別学術講演会
(第2559回 集会)

日時：平成24年3月5日(月)15:30~17:00

場所：医学部本館 大講堂

演者：菅田 勝也

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授
健康科学・看護学専攻 看護管理学担当

演題：「看護管理、評価と改善」

主催：東京医学会

東京医学会 第231回 特別学術講演会
(第2560回 集会)

日時：平成24年3月6日(火)14:00~15:00

場所：鉄門記念講堂

演者：藤田 敏郎

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授
生体防御腫瘍内科学講座
腎臓・内分泌内科担当

演題：「腎と高血圧とともに歩んだ30年」

主催：東京医学会

東京医学会 第232回 特別学術講演会
(第2561回 集会)

日時：平成24年3月8日(木)15:00~16:30

場所：医学部本館 大講堂

演者：村嶋 幸代

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授
健康科学・看護学専攻 地域看護学担当

演題：地域を看護する一箇へのケアとシステムづくりー

主催：東京医学会

東京医学会 第233回 特別学術講演会
(第2562回 集会)

日時：平成24年3月9日(金)15:30~16:30

場所：鉄門記念講堂

演者：甲斐 一郎

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授
公共健康医学専攻 老年社会科学分野

演題：医学部における社会科学

主催：東京医学会

東京医学会 第234回 特別学術講演会
(第2563回 集会)

日時：平成24年3月12日(月)15:00~17:00

場所：臨床講堂

演者：永井 良三

演題：臨床医学の知と科学

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授
器官病態内科学講座 循環器内科学担当

主催：東京医学会

東京医学会 第2564回集会

日時：平成24年2月28日(火)17:00~18:00

場所：医学部二号館(本館)1階 小講堂

演者：Raymond N. DuBois 博士

(所属) Department of Gastrointestinal Medical
Oncology and Cancer Biology, the
University of Texas MD Anderson Cancer
Center

演題：The tale of cyclooxygenase-2 inhibition for
cancer and inflammation: a double edged
sword

主催：東京医学会・

グローバル COE プログラム

「CMSI(医療システムイノベーション)」

共催：分子病理学 教室

東京医学会 第235回 特別学術講演会
(第2565回 集会)

日時：平成24年3月19日(月)15:30~17:00

場所：鉄門記念講堂

演者：武谷 雄二

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授
産婦人科学講座 生殖内分泌学分野担当

演題：エストロゲンー誰もが知っている不可解なホル
モンー

主催：東京医学会

東京医学会 第236回 特別学術講演会
(第2566回 集会)

日時：平成24年3月26日(月)12:50~13:50

場所：鉄門記念講堂

演者：三品 昌美

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授
薬理学講座 分子神経生物学分野担当

演題：シナプス制御分子から脳と心へ

主催：東京医学会

東京医学会 第237回 特別学術講演会
(第2567回 集会)

日時：平成24年3月26日(月)13:50~14:50

場所：鉄門記念講堂

演者：谷口 維紹

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授
免疫学講座 免疫学分野担当

演題：免疫学の展望

主催：東京医学会

東京医学会 第238回 特別学術講演会
(第2568回 集会)

日時：平成24年3月26日(月)15:00~16:00

場所：鉄門記念講堂

演者：岡山 博人

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授
生化学・分子生物学講座 分子生物学担当

演題：私の研究系譜—Technology・Technology・
Technology—

主催：東京医学会

東京医学会 第239回 特別学術講演会
(第2569回 集会)

日時：平成24年3月26日(月)16:00~17:00

場所：鉄門記念講堂

演者：清水 孝雄

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授
生化学・分子生物学講座

細胞情報学分野担当

演題：リン脂質代謝と脂質メディエーター

主催：東京医学会

東京医学会 第2570回集会

日時：平成24年3月14日(水)18:00~19:30

場所：東京大学医学部図書館3F 333会議室

演者：大西 弘高

(所属) 東京大学医学教育国際協力研究センター
講師

演題：「参加型臨床実習を実現するために」

(第43回東京大学医学教育セミナー)

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240回 特別学術講演会
(第2571回 集会)

日時：平成24年3月29日(木)15:00~16:30

場所：鉄門記念講堂

演者：五十嵐 隆

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授

小児医学講座 小児科学・発達発育学担当

演題：病的状態から正常を知る—小児の尿細管機能
異常症から学んだこと—

主催：東京医学会

(ご注意) 本誌の一部または全部を当編集委員会の許可なく転載または複製することは著作権法によって禁じられています。

Copyright ©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 124 巻 平成 24 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
