

ISSN 1883-9606

東京医学

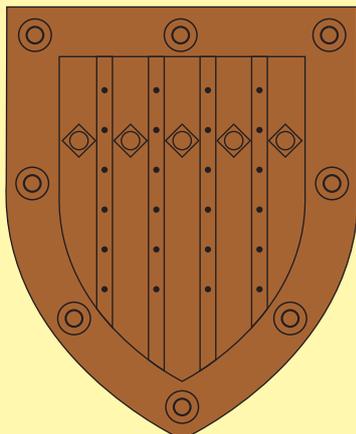
THE TOKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

October 2013

Vol.126

東京大学大学院医学系研究科・医学部年報

平成 24 年度



共同編集 東京医学会・東京大学医師会・東京大学医学部

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

学術刊行物

東京医学

Tokyo J. Med. Sci.

はじめに

東京大学医学系研究科・医学部年報126巻（東京医学2013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名を越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25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24年度外国出張・海外研修	30
医学図書館	31
医学系研究科・医学部 国際交流室	33
健康と医学の博物館	35

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	36
生体構造学	40
神経細胞生物学	42

生化学・分子生物学講座

分子生物学	44
細胞情報学	48
代謝生理化学	51

機能生物学専攻

生理学講座

統合生理学	54
細胞分子生理学	58
神経生理学	61

薬理学講座

細胞分子薬理学	64
分子神経生物学	68

病因・病理学専攻

病理学講座

人体病理学・病理診断学	73
分子病理学	79

微生物学講座	
微生物学	83
感染制御学	87
免疫学講座	
免疫学	91
生体物理医学専攻	
放射線医学講座	
放射線医学	95
医用生体工学講座	
生体情報学	106
生体機能制御学	109
脳神経医学専攻	
基礎神経医学講座	
神経病理学	113
神経生化学	116
神経生物学	122
統合脳医学講座	
認知・言語神経科学	125
こころの発達医学	127
臨床神経精神医学講座	
精神医学	130
神経内科学	135
脳神経外科学	142
社会医学専攻	
社会予防医学講座	
分子予防医学	149
公衆衛生学／健康医療政策学	154
法医学・医療情報経済学講座	
法医学	157
医療情報経済学／医療情報システム学	161
内科学専攻	
器官病態内科学講座	
循環器内科学	164

呼吸器内科学	170
消化器内科学	174
生体防御腫瘍内科学講座	
腎臓学・内分泌病態学	181
代謝・栄養病態学	187
血液・腫瘍病態学	193
アレルギー・リウマチ学	197
生体防御感染症学	201
ストレス防御・心身医学	206
病態診断医学講座	
臨床病態検査医学（検査部[P.506]参照）	
輸血医学	208
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	212
小児医学講座	
小児科学・発達発育学	216
小児外科学	222
加齢医学講座	
老年病学／老化制御学	226
外科学専攻	
臓器病態外科学講座	
呼吸器外科学	230
心臓外科学	234
消化管外科学	240
肝胆膵外科学・人工臓器移植外科学	245
泌尿器外科学	247
腫瘍外科学	251
血管外科学	255
代謝栄養・内分泌外科学	258
感覚・運動機能医学講座	
皮膚科学	261
形成外科学	266
口腔外科学	272
整形外科学	277
眼科学	283

耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学）	290
リハビリテーション医学	293
生体管理医学講座	
麻醉学	296
救急医学	299
健康科学・看護学専攻	
健康科学講座	
健康社会学／健康学習・教育学 （行動社会医学講座 保健社会医学講座／健康教育・社会学[P.380]参照）	
精神保健学	304
生物統計学／疫学・予防保健学	308
医療倫理学／健康増進科学	313
予防看護学講座	
看護管理学／看護体系・機能学	317
家族看護学	320
地域看護学／行政看護学	322
臨床看護学講座	
成人看護学／緩和ケア看護学	326
母性看護学・助産学	330
精神看護学	332
老年看護学／創傷看護学	336
国際保健学専攻	
国際社会医学講座	
国際保健政策学	342
国際地域保健学	348
国際生物医科学講座	
人類遺伝学	352
発達医科学	357
人類生態学	361
生物医化学	366
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.308]参照）	
社会予防疫学	370
臨床疫学・経済学	374

医療コミュニケーション学	377
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.304]参照)	
保健社会行動学／健康教育・社会学	380
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.313]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.154]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.161]参照)	
臨床情報工学	382
法医学・医事法学 (法医学・医療情報経済学講座 法医学[P.157]参照)	
寄付講座	
薬剤疫学	385
漢方生体防御機能学 (ツムラ)	388
骨・軟骨再生医療 (整形外科学[P.277]参照)	
軟骨・骨再生医療 (富士ソフト) (口腔外科学[P.272]参照)	
臨床疫学研究システム学	391
ユビキタス予防医学	394
関節機能再建学 (整形外科学[P.277]参照)	
分子脳病態科学 (神経内科学[P.135]参照)	
慢性腎臓病 (CKD) 学	398
分子構造・動態学 (日本電子・ツァイス)	401
分子血管内分泌学 (腎臓学・内分泌病態学[P.181]参照)	405
コンチネンス医学	408
ゲノム医学	410
分子精神医学	414
ライフサポート技術開発学 (モルテン)	416
ユースメンタルヘルス	420
22 世紀医療センター	
臨床分子疫学 (田辺三菱製薬)	422
免疫細胞治療学 (メディネット)	425
腎疾患総合医療学	431
統合的分子代謝疾患科学	435
先端臨床医学開発	438
加圧トレーニング虚血循環生理学	443
健康医科学創造	446
関節疾患総合研究	449
医療経営政策学	452
コンピュータ画像診断学／予防医学	456
臨床運動器医学	459
医療安全管理学 (東京海上日動)	462

分子循環代謝病学（第一三共株式会社）	465
医療品質評価学	467
抗加齢医学	471
臨床試験データ管理学	474
薬理動態学	478
重症心不全治療開発	482
総合滅菌システム管理学	488
分子創薬・代謝制御科学	491
社会連携講座	
リポドミクス	493
脂肪細胞機能制御学	496
アドバンストナーシングテクノロジー	498
22 世紀医療センター	
健康空間情報学	501
附属病院	504
診療科	
内科診療部門	
循環器内科（循環器内科学[P.164]参照）	
呼吸器内科（呼吸器内科学[P.170]参照）	
消化器内科（消化器内科学[P.174]参照）	
腎臓内科・内分泌内科（腎臓学・内分泌病態学[P.181]参照）	
糖尿病・代謝内科（代謝・栄養病態学[P.187]参照）	
血液・腫瘍内科（血液・腫瘍病態学[P.193]参照）	
アレルギー・リウマチ内科（アレルギー・リウマチ学[P.197]参照）	
感染症内科（生体防御感染症学[P.201]参照）	
神経内科（神経内科学[P.135]参照）	
老年病科（老年病学[P.226]参照）	
心臓内科（ストレス防御・心身医学[P.206]参照）	
外科診療部門	
胃・食道外科（消化管外科学[P.240]参照）	
大腸・肛門外科（腫瘍外科学[P.251]参照）	
肝・胆・膵外科（肝胆膵外科学[P.245]参照）	
血管外科（血管外科学[P.255]参照）	
乳腺・内分泌外科（代謝栄養・内分泌外科学[P.258]参照）	
人工臓器・移植外科（人工臓器移植外科学[P.245]参照）	
心臓外科（心臓外科学[P.234]参照）	
呼吸器外科（呼吸器外科学[P.230]参照）	
脳神経外科（脳神経外科学[P.142]参照）	
麻酔科・痛みセンター（麻酔学[P.296]参照）	
泌尿器科・男性科（泌尿器外科学[P.247]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.212]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.261]参照）
- 眼科・視覚矯正科（眼科学[P.283]参照）
- 整形外科・脊髄外科（整形外科科学[P.277]参照）
- 耳鼻咽喉・感覚音声外科（耳鼻咽喉科学[P.290]参照）
- リハビリテーション科（リハビリテーション医学[P.293]参照）
- 形成外科・美容外科（形成外科学[P.266]参照）
- 顎口腔外科・歯科矯正歯科（口腔外科学[P.272]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.216]参照）
- 小児外科（小児外科学・小児腫瘍学[P.222]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.212]参照）

精神神経科診療部門

- 精神神経科（精神医学[P.130]参照）

放射線科診療部門

- 放射線科（放射線医学[P.95]参照）

中央診療施設等

- 検査部（臨床病態検査医学） 506
- 手術部 513
- 放射線部 517
- 薬剤部 519
- 救急部（救急医学[P.299]参照）
- 輸血部（輸血医学[P.208]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.212]参照）
- リハビリテーション部 523
- 材料管理部 527
- 集中治療部（救急医学[P.299]参照）
- 病理部 529
- 角膜移植部 531
- 無菌治療部 533
- 光学医療診療部 535
- 血液浄化療法部 540
- 臨床研究支援センター 543
- 感染制御部（感染制御学[P.87]参照）
- 企画情報運営部 550
- 大学病院医療情報ネットワーク研究センター 552
- 臓器移植医療部 555
- 検診部 558
- ティッシュ・エンジニアリング部 563
- 企画経営部 567
- 「こころの発達」診療部 570

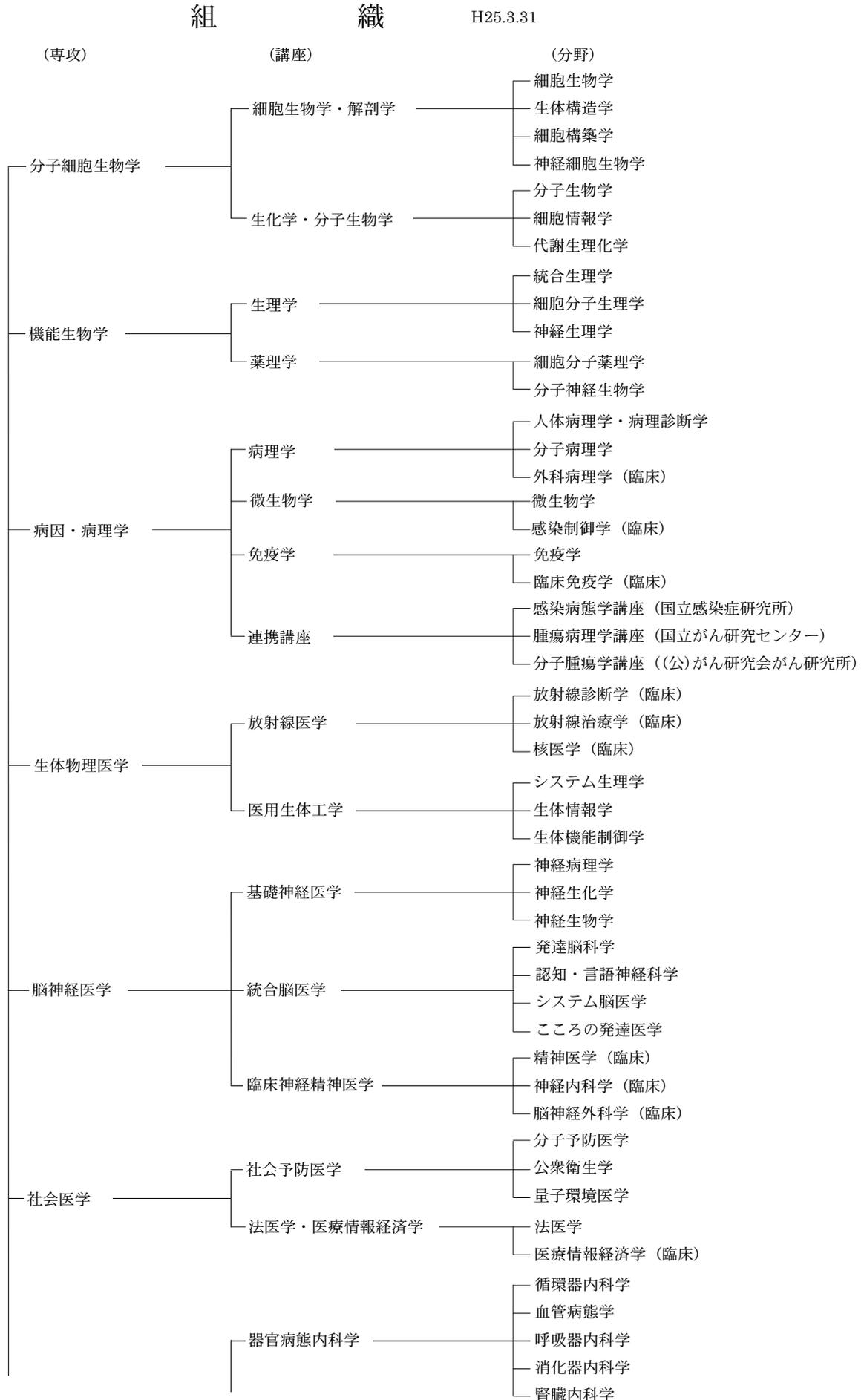
緩和ケア診療部	574
がん相談支援センター	579
ゲノム医学センター	
臨床ゲノム情報部門	580
臨床ゲノム診療部門	582
臨床ゲノム解析部門	586
医工連携部	588
災害医療マネジメント部	598
国際診療部	600
疾患生命工学センター	
分子病態医科学部門	601
構造生理学部門	607
再生医療工学部門	610
臨床医工学部門	613
健康環境医工学部門	618
動物資源学部門	621
放射線分子医学部門	624
医学教育国際協力研究センター	627
東京医学会 第2543回～2571回 集会一覧	629

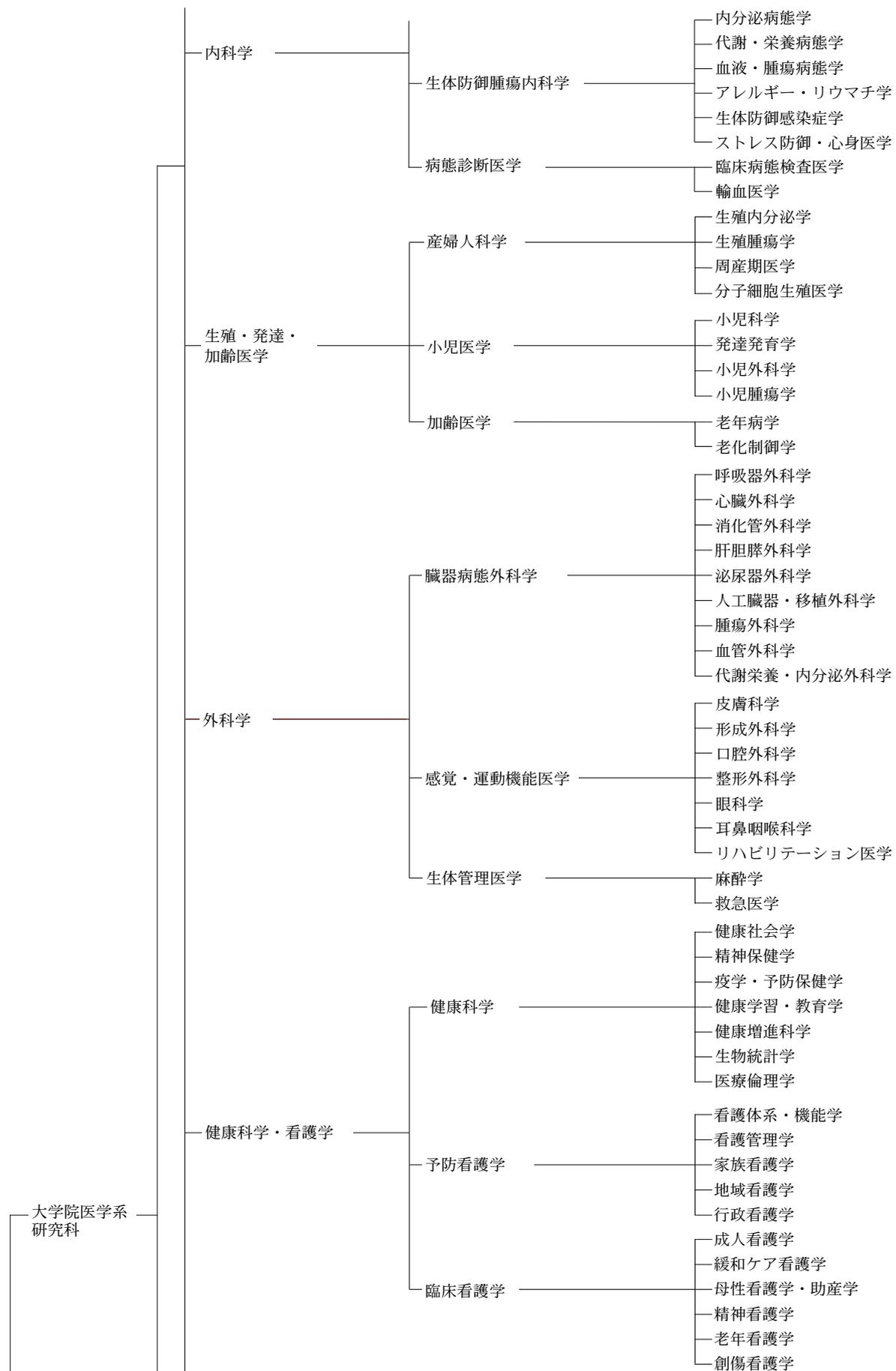
治 革

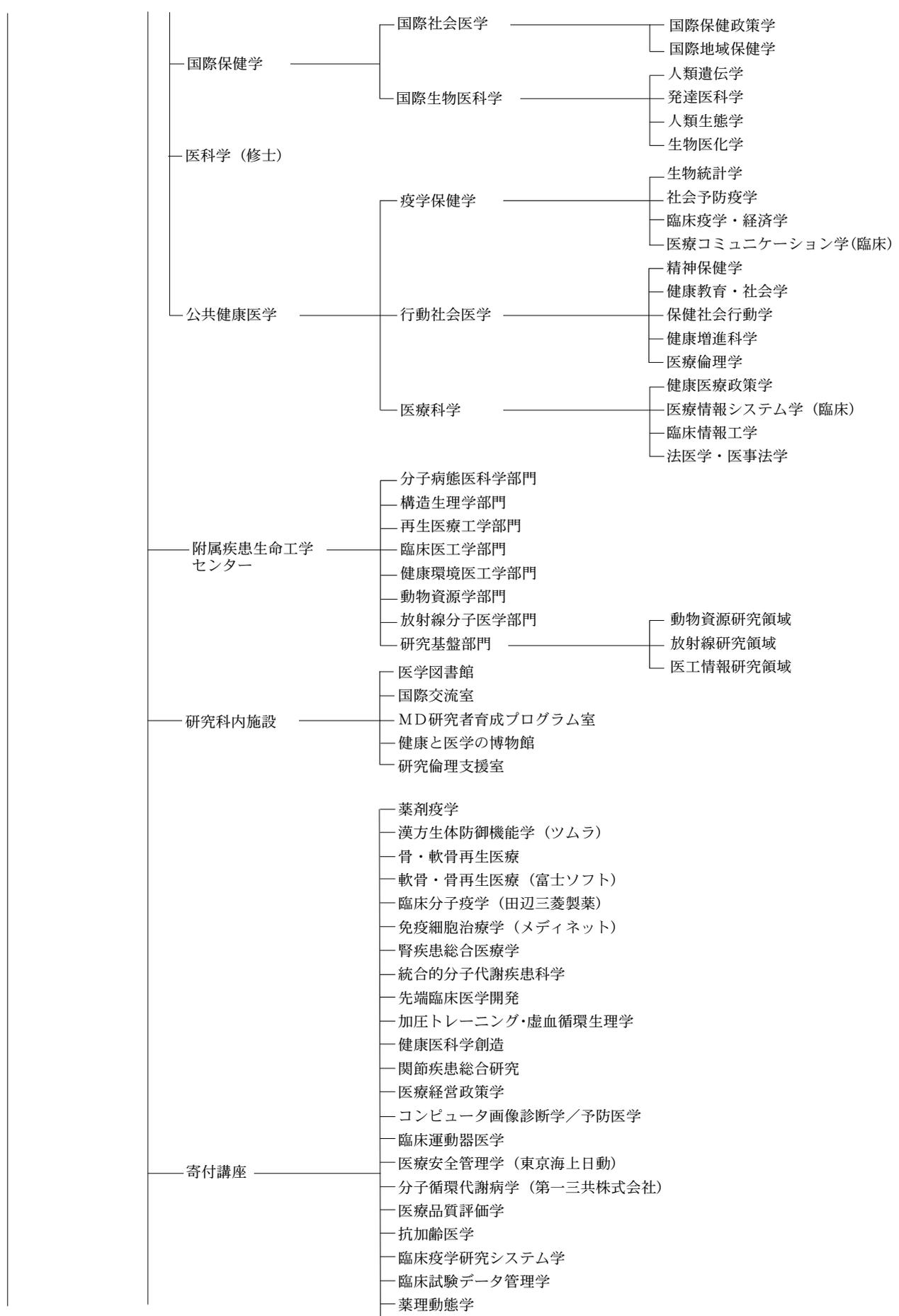
安政5年 (1858)	5月	江戸市中の蘭医82名の醸金により神田御玉ヶ池に種痘所が設立された。
	11月	種痘所は、神田相生町からの出火により類焼したが、伊東玄朴の家などで業務を継続した。
安政6年 (1859)	9月	種痘所を下谷和泉通りに新築し移転した。
万延元年 (1860)	10月	幕府直轄の種痘所となった。
文久元年 (1861)	10月	種痘所を西洋医学所と改称し、教育・解剖・種痘に分かれ西洋医学を講習する所となった。
文久3年 (1863)	2月	西洋医学所は、医学所と改称された。
明治元年 (1868)	7月	医学所は、横浜にあった軍事病院を下谷藤堂邸に移し、医学所を含めて、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

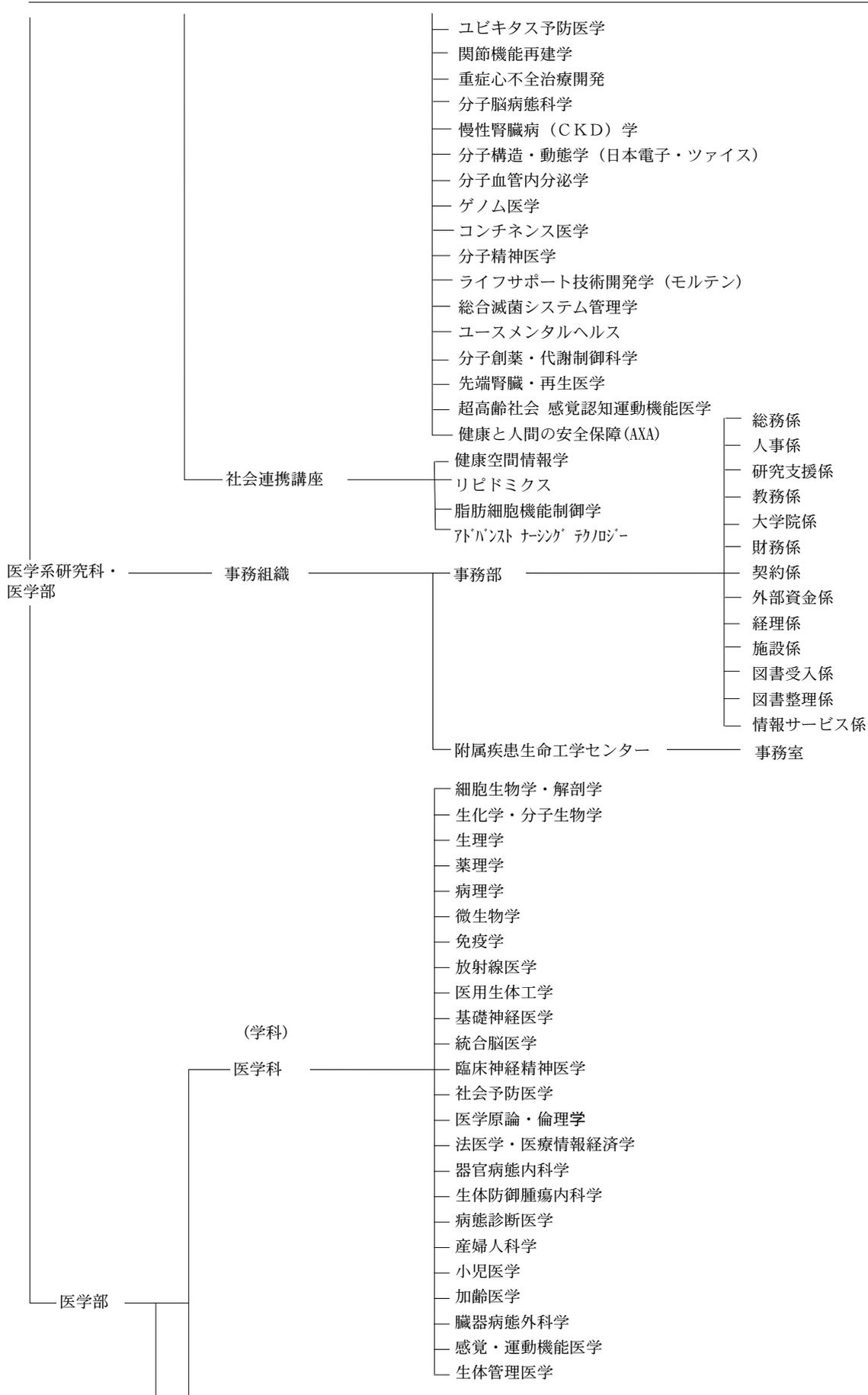
- | | | |
|-------------|----|---|
| 昭和33年(1958) | 4月 | 医学部薬学科が、薬学部として独立の学部となった。 |
| | 5月 | 東京大学医学部創立百年記念式典が挙行された。 |
| 昭和36年(1961) | 3月 | 医学部総合中央館(医学図書館)が、東京大学医学部創立百年記念事業の一つとして竣工した。 |
| | 4月 | 医学部附属医用電子研究施設が、設置された。 |
| 昭和40年(1965) | 4月 | 医学部附属音声・言語医学研究施設が、設置された。
衛生看護学科を改組し、保健学科が設置された。
東京大学大学院が改組され、生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、生体物理学、脳神経医学の4専攻に改組された。
この改組に伴い、脳研究施設、医用電子研究施設、音声言語医学研究施設の3施設が廃止された。 |
| 平成11年(1999) | 4月 | 医学系研究科に医学科・歯学科・獣医学科以外の学部学科卒業者を対象とする医科学修士課程が設置された。 |
| 平成12年(2000) | 4月 | 東京大学医学教育国際協力研究センターが設置された(学内共同教育研究施設)。 |
| 平成13年(2001) | 4月 | 医学部附属病院分院が医学部附属病院に統合された。 |
| 平成14年(2002) | 3月 | 医学部附属看護学校、医学部附属助産婦学校が閉校となった。 |
| 平成14年(2002) | 3月 | 医学部教育研究棟(第1期)が竣工した。 |
| 平成15年(2003) | 4月 | 疾患生命工学センター設立。 |
| 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。 |

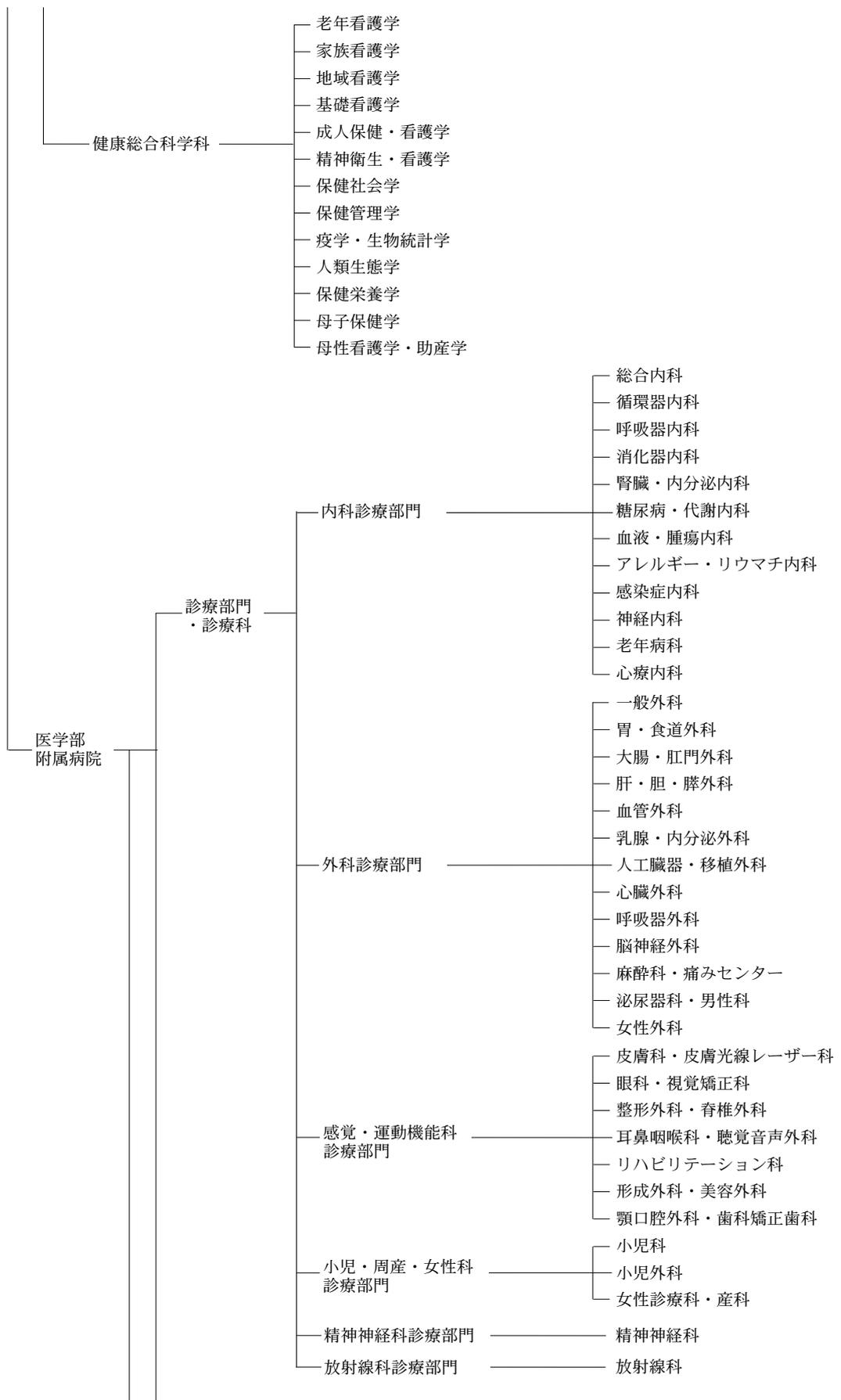
-
- | | | |
|----------------|-----|---------------------------------------|
| 平成 17 年 (2005) | 3 月 | 医学部教育研究棟 (第 2 期) が竣工した。 |
| 平成 19 年 (2007) | 4 月 | 医学系研究科に公衆衛生の専門職大学院 (公共健康医学専攻) が設置された。 |
| 平成 20 年 (2008) | 5 月 | 東京大学医学部・医学部附属病院創立百五十年記念式典が挙行された。 |
| 平成 22 年 (2010) | 4 月 | 医学部健康科学・看護学科が、健康総合科学科となった。 |
| 平成 23 年 (2011) | 1 月 | 医学系研究科に健康と医学の博物館が、設置された。 |

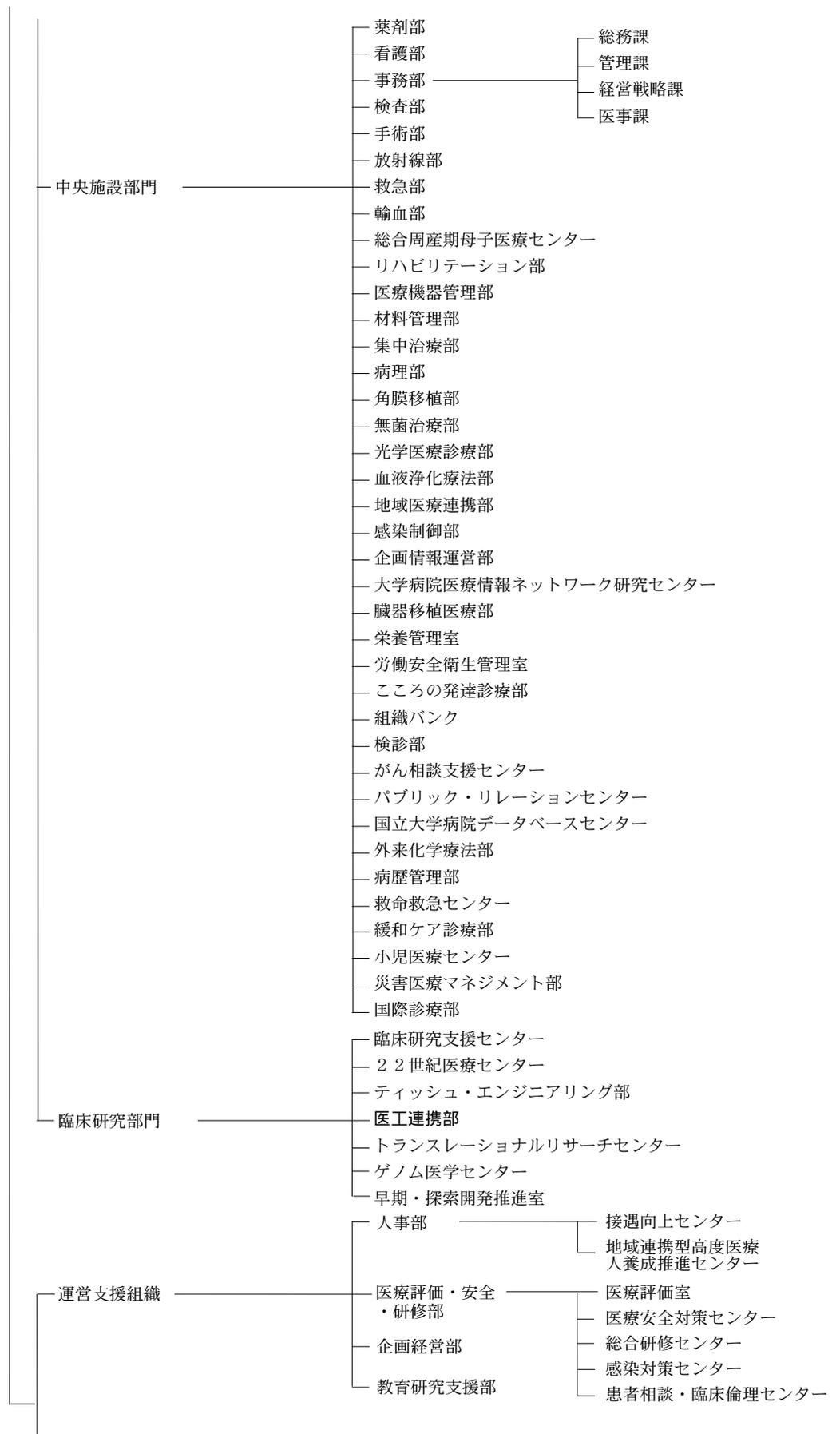


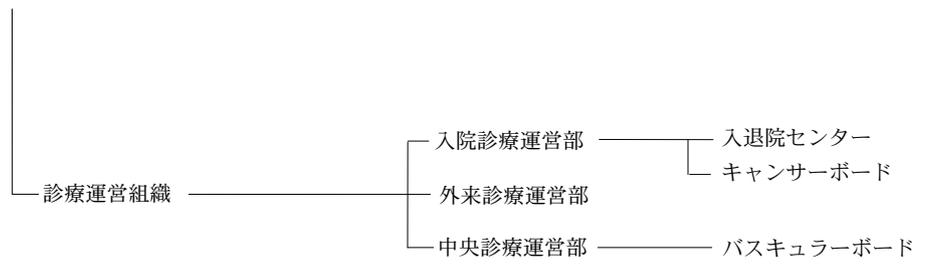












職 員 名 簿

平成25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		武 井 陽 介	
生体構造学	吉 川 雅 英		八 木 俊 樹
細胞構築学		金 井 克 光	本 間 典 子
神経細胞生物学	岡 部 繁 男		岩 崎 広 英
生化学・分子生物学講座			
分子生物学	水 島 昇	神 野 茂 樹	
細胞情報学		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	(客員)上田泰己		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	柴 原 純 二	
分子病理学	宮 園 浩 平	渡 部 徹 郎	
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	高 柳 広	本 田 賢 也	
臨床免疫学 (臨床)			
連携講座			
感染病態学講座 (国立感染症研究所)	(委嘱)渡邊治雄		
腫瘍病理学講座 (国立がん研究センター)	(委嘱)中釜 齊		

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	後 藤 順	
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	(兼)小林廉毅	(兼)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	(兼)吉田謙一		(兼)新谷 香
医療情報経済学(臨床)	(兼)大江和彦		
内科学専攻			
器官病態内科学講座			
循環器内科学	小 室 一 成		眞 鍋 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 高見 和 孝
消化器内科学	小池 和 彦		
腎臓内科学	南 學 正 臣		藤 乘 嗣 泰
生体防御腫瘍内科学講座			
内分泌病態学	(兼)南學正臣		
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	藤 井 知 行	川 名 敬	
生殖腫瘍学		(客員)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	(客員)岡 明		
発達発育学		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	
		西 松 寛 明	
人工臓器・移植外科学		菅 原 寧 彦	阪 本 良 弘
腫瘍外科学	渡 邊 聡 明	北 山 丈 二	須 並 英 二

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
血管外科学		宮 田 哲 郎	
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 志 竹 下 克 志	河 野 博 隆
眼科学	天 野 史 郎	加 藤 聡 永 原 幸	
耳鼻咽喉科学	山 岨 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	橘 田 要 一	
健康科学・看護学専攻			
健康科学講座			
健康社会学			
精神保健学	(兼)川上憲人	(兼)島津明人	
疫学・予防保健学	(兼)大橋靖雄		
健康学習・教育学	(兼)橋本英樹		高 田 未 里
健康増進科学		(兼)李 廷秀	
生物統計学		(兼)松山 裕	
医療倫理学	(兼)赤林 朗		
予防看護学講座			
看護体系・機能学			田 中 真 琴
看護管理学	(兼)山本則子		
家族看護学	上別府 圭子		
地域看護学		永 田 智 子	
行政看護学			
臨床看護学講座			
成人看護学	山 本 則 子		西 垣 昌 和
緩和ケア看護学			
母性看護学・助産学		春 名 めぐみ	松 崎 政 代

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
精神看護学	(兼)川上憲人		宮本有紀
老年看護学	真田弘美		仲上豪二郎
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		
国際地域保健学	神馬征峰		安岡(村田)潤子
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	(兼)橋本英樹	近藤尚己	
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			
保健社会行動学	橋本英樹		
健康増進科学		李廷秀	
医療倫理学	赤林朗	瀧本禎之	
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	宮田完二郎	
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

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
研究基盤部門 動物資源研究領域 放射線研究領域 医工情報研究領域 研究科内施設 医学図書館 国際交流室 MD 研究者育成プログラム室 健康と医学の博物館 研究倫理支援室	(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 (館長・兼) 矢富 裕		GREEN JOSEPH 丸 山 稔 之 HOLMES CHRISTOPHER

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	(兼) 長瀬隆英 (兼) 小室一成 (兼) 長瀬隆英 (兼) 小池和彦 (兼) 南學正臣 (兼) 門脇 孝 (兼) 黒川峰夫 (兼) 山本一彦 (兼) 辻 省次	(兼) 植木浩二郎 (兼) 四柳 宏 (兼) 後藤 順	(兼) 眞鍋一郎 山下 尋 史 渡 辺 昌 文 (兼) 大石展也 (兼) 高見和孝 吉 田 晴 彦 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 土 肥 眞 川 畑 仁 人 清 水 潤 寺 尾 安 生

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
老年病科	(兼)大内尉義	(兼)秋下雅弘	(兼)山本 寛 小川 純人 山口 泰弘
心療内科	(兼)赤林 朗	(兼)吉内 一浩 (兼)瀧本禎之	
外科診療部門			
一般外科	(兼)國土典宏		
胃・食道外科	(兼)瀬戸泰之	(兼)野村幸世	和田 郁雄
大腸・肛門外科	(兼)渡邊聡明	(兼)北山丈二	(兼)須並英二
肝・胆・膵外科	(兼)國土典宏	(兼)長谷川 潔	青木 琢
血管外科		(兼)宮田哲郎	重松 邦広
乳腺・内分泌外科		(兼)小川利久	多田 敬一郎
人工臓器・移植外科	(兼)國土典宏	(兼)菅原寧彦	(兼)阪本良弘
心臓外科	(兼)小野 稔	(兼)村上 新	師田 哲郎 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 中 富浩文
麻酔科・痛みセンター	(兼)山田芳嗣		(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)西松寛明	福原 浩 藤村 哲也 鈴木 基文 中川 徹
女性外科		(兼)川名 敬 (兼)大須賀 穰	織田 克利
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 (兼)菅谷 誠	浅野 善英 藤田 英樹 桑野 嘉弘
眼科・視覚矯正科	(兼)天野史郎	(兼)加藤 聡 (兼)永原 幸	蕪城 俊克 臼井 智彦 柳 靖雄 間山 千尋
整形外科・脊椎外科	(兼)田中 栄	(兼)川口 浩 (兼)竹下克志	(兼)河野博隆 筑田 博隆

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)北 中 幸 子	(兼)三 牧 正 和 土 田 晋 也 犬 塚 亮
小児外科 女性診療科・産科	(兼)岩 中 督 (兼)上 妻 志 郎	(兼)小 室 広 昭 (兼)大 須 賀 穰	藤 代 準 山 下 隆 博 藤 本 晃 久 平 池 修
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	栃 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 壘 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	(兼)池 田 均	高 田 龍 平 高 井 大 哉 湯 本 真 人 下 澤 達 雄 大 門 雅 夫 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)藤 井 知 行 (兼)芳 賀 信 彦	深 柄 和 彦 赤 羽 正 章 (兼)橘 田 要 一 高 橋 尚 人 (兼)深 柄 和 彦	津 野 寛 和 緒 方 直 史 住 谷 昌 彦

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)柴原純二	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)南學正臣	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	(兼)山崎 力		
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		
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)岩中 督		
災害医療マネジメント部		中 尾 博 之	
国際診療部	(兼)光嶋 勲		
臨床研究支援センター	山 崎 力	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)黒川峰夫		
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	(兼)荒川義弘	
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

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
総合研修センター 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)北村 聖 (兼)山唄達也 (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	田村純人

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		孫 大 輔 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		
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		榎 本 裕	
統合的分子代謝疾患科学講座		原 一 雄	
先端臨床医学開発講座		鈴木 淳 一 平 田 恭 信	
加圧トレーニング・虚血循環生理学講座		中 島 敏 明	安 田 智 洋
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
臨床疫学研究システム学講座		小 出 大 介	
臨床試験データ管理学講座		山 口 拓 洋	
薬理動態学講座		樋 坂 章 博	
ユビキタス予防医学講座		鈴 木 亨	
関節機能再建学講座	高 取 吉 雄	茂 呂 徹	

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
重症心不全治療開発講座	許 俊 銳	絹川 弘一郎 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
コンチネンス医学講座	井 川 靖 彦		
分子精神医学講座		岩 本 和 也	
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	
超高齢社会 感覚認知運動機能医学 講座		亀 山 仁 彦	
健康と人間の安全保障(AXA)講座	井 上 真 奈 美		池 田 奈 由

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	
アドバンス ナンシング テクノロジー講座		村 山 陵 子	大 江 真 琴

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「グローバル政策人材養成講座」			我喜屋 まり子
----------------------------------	--	--	---------

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
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

受託研究費（再生医療の実現化プロジェクト）

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
再生医療研究における倫理的課題の解決に関する研究			田代志門

受託研究費（CREST）

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
サル大脳認知記憶神経回路の電気生理学的研究			平林敏行 竹田真己

受託研究費（共同研究費）

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
スカルプサイエンスに関する研究			峰松健夫

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
次世代型生命・医療倫理の教育研究拠点創成			島内明文

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（特別経費）

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
先端医療シーズの戦略的開発推進－基礎研究から先端医療開発までのシームレスな開発支援体制の構築－		小山博之	小室美子

運営費付金

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			鈴 木 亮

特定事業費（基礎医学研究者育成プロジェクト）

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
MD 研究者育成プログラム室			仁 田 亮

大学改革推進等補助金（文部科学省 大学改革推進事業）

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
がん治療のブレイクスルーを担う医療人育成（がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン）			伊佐山 浩 通 山 口 博 紀
ライフイノベーションを先導するリーダー養成プログラム		位 高 啓 史 鯉 沼 代 造	橋 本 唯 史

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

早期・探索的臨床試験拠点整備事業

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
認知症と神経難病・精神疾患の克服を目指す早期・探索治験拠点		森 豊 隆 志	

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
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

※平成25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 24 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日)

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
採用	山本則子	H24.4.1	東京大学大学院医学系研究科 成人看護学教授	東京医科歯科大学 大学院保健衛生学研究科教授
採用	渡邊聡明	H24.4.1	東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学教授	帝京大学医学部 主任教授
採用	山崎力	H24.4.1	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター教授	東京大学大学院医学系研究科 特任教授
採用	近藤尚己	H24.4.1	東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学・経済学准教授	山梨大学 大学院医学工学総合研究部講師
採用	眞鍋一郎	H24.4.1	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学講師	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
昇任	柴原純二	H24.4.1	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学准教授	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学講師
昇任	後藤順	H24.4.1	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学准教授	東京大学医学部附属病院 神経内科講師
昇任	春名めぐみ	H24.4.1	東京大学大学院医学系研究科 母性看護学・助産学准教授	東京大学大学院医学系研究科 母性看護学・助産学講師
昇任	竹下克志	H24.4.1	東京大学大学院医学系研究科 整形外科学准教授	東京大学大学院医学系研究科 整形外科学講師
昇任	西垣昌和	H24.4.1	東京大学大学院医学系研究科 成人看護学講師	東京大学大学院医学系研究科 成人看護学助教
昇任	松崎政代	H24.4.1	東京大学大学院医学系研究科 母性看護学・助産学講師	東京大学大学院医学系研究科 母性看護学・助産学助教
昇任	川畑仁人	H24.4.1	東京大学医学部附属病院 職員等健康相談室講師	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科助教
昇任	寺尾安生	H24.4.1	東京大学医学部附属病院 神経内科講師	東京大学医学部附属病院 神経内科助教
昇任	桑野嘉弘	H24.4.1	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
昇任	犬塚亮	H24.4.1	東京大学医学部附属病院 小児科講師	東京大学医学部附属病院 小児科助教
昇任	廣井透雄	H24.4.1	東京大学医学部附属病院 検査部講師	東京大学医学部附属病院 循環器内科助教
配置換	河野博隆	H24.4.16	東京大学大学院医学系研究科 整形外科学講師	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
配置換	鈴木基文	H24.4.16	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師	東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学講師
採用	高柳 広	H24.5.1	東京大学大学院医学系研究科 免疫学教授	東京医科歯科大学 教授
昇任	筑田博隆	H24.5.16	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	南學正臣	H24.6.1	東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学教授	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科助教
昇任	藤井知行	H24.6.1	東京大学大学院医学系研究科 生殖内分泌学教授	東京大学大学院医学系研究科 生殖内分泌学准教授
昇任	西松寛明	H24.6.1	東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学准教授	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師
辞職	井田孔明	H24.6.30	帝京大学医学部附属溝口病院 教授	東京大学大学院医学系研究科 小児科学准教授
辞職	相原 一	H24.6.30	四谷しらと眼科 医師	東京大学大学院医学系研究科 眼科学准教授
辞職	鯉沼代造	H24.6.30	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授	東京大学大学院医学系研究科 分子病理学講師
辞職	狩野光伸	H24.6.30	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科教授	東京大学大学院医学系研究科 MD研究者養成プログラム講師
採用	中川 徹	H24.7.1	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師	国立がんセンター中央病院 外来医長
昇任	間山千尋	H24.7.1	東京大学大学院医学系研究科 眼科学講師	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科助教
昇任	藤本晃久	H24.7.1	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科助教
昇任	高田龍平	H24.7.1	東京大学医学部附属病院 薬剤部講師	東京大学医学部附属病院 薬剤部助教
採用	中尾博之	H24.7.16	東京大学医学部附属病院 災害医療マネジメント部准教授	神戸大学医学部附属病院 特命准教授
辞職	幸山 正	H24.7.31	帝京大学医学部附属溝口病院 准教授	東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講師
委嘱	小室一成	H24.8.1	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学教授	(現職：大阪大学 大学院医学系研究科教授)
昇任	高見和孝	H24.8.16	東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講師	東京大学医学部附属病院 呼吸器内科助教

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
辞職	POUDEL KRISHNA CHANDRA	H24.8.31	University of Massachusetts Amherst Associate Professor	東京大学大学院医学系研究科 国際地域保健学講師
昇任	安岡潤子	H24.9.1	東京大学大学院医学系研究科 国際地域保健学講師	東京大学大学院医学系研究科 国際地域保健学助教
採用	橘田要一	H24.9.16	東京大学大学院医学系研究科 救急医学准教授	横須賀共済病院 本院診療部救急科医長
辞職	児玉聡	H24.9.30	京都大学大学院文学研究科 准教授	東京大学大学院医学系研究科 医療倫理学講師
辞職	古村眞	H24.9.30	埼玉医科大学病院 小児外科教授	東京大学医学部附属病院 小児外科講師
辞職	玉井久義	H24.9.30	虎ノ門病院 麻酔科医師(部長)	東京大学医学部附属病院 医療機器管理部講師
採用	水島昇	H24.10.1	東京大学大学院医学系研究科 分子生物学教授	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科教授
採用	藤代準	H24.10.1	東京大学医学部附属病院 小児外科講師	筑波大学 医学医療系講師
昇任	住谷昌彦	H24.10.1	東京大学医学部附属病院 医療機器管理部講師	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター助教
採用	田中真琴	H24.10.16	東京大学大学院医学系研究科 看護体系・機能学講師	東京大学大学院医学系研究科 特任助教
昇任	岩崎広英	H24.11.16	東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学講師	東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学助教
辞職	椎名秀一朗	H24.11.30	順天堂大学 大学院医学研究科教授	東京大学医学部附属病院 消化器内科講師
昇任	上別府圭子	H24.12.1	東京大学大学院医学系研究科 家族看護学教授	東京大学大学院医学系研究科 家族看護学准教授
昇任	永田智子	H24.12.1	東京大学大学院医学系研究科 地域看護学准教授	東京大学大学院医学系研究科 地域看護学講師
昇任	瀧本禎之	H24.12.1	東京大学大学院医学系研究科 医療倫理学准教授	東京大学医学部附属病院 心療内科助教
昇任	永原幸	H24.12.16	東京大学大学院医学系研究科 眼科学准教授	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科講師
配置換	間山千尋	H24.12.16	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科講師	東京大学大学院医学系研究科 眼科学講師
辞職	石川俊平	H24.12.31	東京医科歯科大学 難治疾患研究所教授	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

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
辞職	矢野 哲	H24.12.31	国立国際医療研究センター病院 婦人科医長	東京大学大学院医学系研究科 生殖腫瘍学准教授
辞職	西山伸宏	H24.12.31	東京工業大学 資源化学研究所教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 臨床医工学部門准教授
辞職	伊藤晃成	H24.12.31	千葉大学 大学院薬学研究院教授	東京大学医学部附属病院 薬剤部准教授
辞職	廣井透雄	H24.12.31	国立国際医療研究センター病院 循環器内科医長	東京大学医学部附属病院 検査部講師
採用	小室一成	H25.1.1	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学教授	大阪大学 大学院医学系研究科教授
採用	大門雅夫	H25.1.1	東京大学医学部附属病院 検査部講師	順天堂大学 医学部准教授
昇任	川名 敬	H25.1.1	東京大学大学院医学系研究科 生殖内分泌学准教授	東京大学医学部附属病院 女性外科講師
昇任	宮田完二郎	H25.1.1	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 臨床医工学部門准教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 臨床医工学部門助教
昇任	織田克利	H25.1.16	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 女性外科助教
辞職	亀井良政	H25.1.31	埼玉医科大学病院 産科・産婦人科教授	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師
昇任	富尾 淳	H25.3.1	東京大学医学部附属病院 災害医療マネジメント部講師	東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学助教
昇任	平池 修	H25.3.16	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
定年	大内尉義	H25.3.31	虎ノ門病院 院長	東京大学大学院医学系研究科 老年病学教授
任期満了	高橋孝喜	H25.3.31	日本赤十字社	東京大学大学院医学系研究科 輸血医学教授
任期満了	上妻志郎	H25.3.31		東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生殖医学教授
任期満了	本田賢也	H25.3.31	理化学研究所横浜研究所 チームリーダー	東京大学大学院医学系研究科 免疫学准教授
任期満了	石川 晶	H25.3.31		東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学准教授
辞職	村上 新	H25.3.31	群馬県立小児医療センター 副院長	東京大学大学院医学系研究科 心臓外科学准教授

区 分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
辞 職	清 水 伸 幸	H25.3.31	国際医療福祉大学 臨床医学研究センター山王病院 教授・部長職	東京大学医学部附属病院 地域連携型高度医療人養成推進 センター准教授
辞 職	吉 田 知 之	H25.3.31	富山大学 大学院医学薬学研究部准教授	東京大学大学院医学系研究科 分子神経生物学講師
辞 職	熊 野 恵 城	H25.3.31	関西医科大学 医学部准教授	東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学講師
辞 職	山 本 寛	H25.3.31	東京都健康長寿医療センター 呼吸器内科部長	東京大学大学院医学系研究科 老化制御学講師
辞 職	和 田 郁 雄	H25.3.31	東京都立墨東病院 医長	東京大学医学部附属病院 胃・食道外科講師
辞 職	師 田 哲 郎	H25.3.31	日本医科大学附属病院 心臓血管外科教授	東京大学医学部附属病院 心臓外科講師
辞 職	藤 本 晃 久	H25.3.31	三楽病院 産婦人科部長	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師
辞 職	栃 木 衛	H25.3.31	帝京大学 医学部精神科学教室准教授	東京大学医学部附属病院 精神神経科講師
辞 職	高 澤 豊	H25.3.31	がん研究会 がん研究所主任研究員	東京大学医学部附属病院 病理部講師
辞 職	花 房 規 男	H25.3.31	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 血液浄化療法部講師

平成24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	インド	4	2
	インドネシア共和国	7	1
	オーストラリア連邦	6	3
	サウジアラビア王国	0	1
	シンガポール共和国	4	1
	スリランカ民主社会主義共和国	1	0
	タイ王国	12	3
	大韓民国	17	9
	台湾	9	4
	中華人民共和国	25	10
	トルコ共和国	0	4
	ネパール連邦民主共和国	0	1
	パプア・ニューギニア独立国	0	3
	バングラデシュ人民共和国	3	4
	フィジー共和国	1	0
	フィリピン共和国	0	1
	ブータン王国	1	0
	ベトナム社会主義共和国	3	0
	香港	2	0
	マレーシア	2	1
ヨルダン・ハシェミット王国	1	0	
ラオス人民民主共和国	2	0	
北米・中南米	アメリカ合衆国	69	35
	アルゼンチン共和国	1	0
	エルサルバドル共和国	1	0
	カナダ	3	3
	ペルー共和国	2	0
ヨーロッパ	アイルランド	1	0
	イタリア共和国	15	4
	英国	8	7
	オーストリア共和国	5	3
	オランダ王国	6	3
	カザフスタン共和国	0	1
	ギリシャ共和国	3	1
	クロアチア共和国	1	0
	スイス連邦	6	0
	スウェーデン王国	3	2
	スコットランド	0	1
	スペイン	5	4
	スロベニア共和国	1	0
	チェコ共和国	1	0
	デンマーク王国	1	0
	ドイツ連邦共和国	11	5
	ノルウェー王国	0	2
	ハンガリー共和国	1	2
	フィンランド共和国	2	0
	フランス共和国	7	5
ベルギー王国	2	0	
ポルトガル共和国	1	0	
モナコ公国	1	0	
ロシア連邦	2	0	
アフリカ	ガーナ共和国	2	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。

また、当館では、東西の古医学書や旧教員所蔵文庫・関係資料、解剖図卷子本、本学医学部創設期の文書・資料など様々な貴重資料を所蔵してお

り、これらは医学図書館史料室で保存し整理作業を進めるとともに、「医学図書館デジタル史料室」(<http://www.lib.m.u-tokyo.ac.jp/digital/index.html>)で目録や画像を公開し、貴重な資料を広く利用に供することができるよう努めている。

2011年度以降、各種端末を更新・増設し、図書館1階に限った無人での利用を午後11時半まで

認める特別利用サービスの開始、グループ学習室の設置など、学生の学習環境充実を図ってきた。

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

現在の医学図書館における資料数、利用実績を別表に示す。

蔵書数 (平成25年4月1日)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	49,506	62,355	111,861	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	66,423	111,482	177,905	同 上
合計	115,929	173,837	289,766	同 上

受入冊数 (平成24年度)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	1,303	313	1,616	
雑誌 (製本)	76	1,887	1,963	
合計	1,379	2,200	3,579	

受入雑誌種類数 (平成25年4月1日現在)

	和 文	欧 文	計 (種類数)	備 考
購入	258	235	493	
寄贈・交換	465	47	512	
合計	723	282	1,005	

利用状況 (平成24年度)

1. 開館日数	278 日
2. 利用者総数	74,905 人
3. 一日平均利用者数	269 人/日
4. 貸出総冊数	11,361 冊
5. 一日平均貸出冊数	40 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 24 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 24 年度の留学生総数は 122 名(32ヶ国)であった。それ以外にも各教官が個人的に指導している学生も多数存在する。海外から留学・研修を希望する者からの問い合わせは依然として多く、対応回数は延べ、平成 24 年度 62 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 24 年度は 3 名（ドイツ 2、スウェーデン 1、）であった。それ以外にも各教官が個人的に Elective として受け入れている学生も多数存在する。東大の学生が毎年延べ 20 人

以上海外で受け入れてもらっていることを考えると、短期研修希望者の受け入れ条件の整備は今後の検討課題となっている。海外からの問い合わせ件数の急増に対処するため、平成 12 年 10 月より、国際交流室のホーム・ページを立ち上げ、また、海外との連絡も極力、電子メールを利用して行っている。ホーム・ページは留学生への情報伝達も担っており、現在約 8750 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 24 年度は約 60 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 34 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 24 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24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24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24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24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たが、平成24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、Tulane 大学、Hawaii 大学など）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24年度は、合計で約7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24年度は5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, Green J, Ishikawa H, Kiuchi T. Hidden decay of impact after education for self-management of chronic illnesses: hypotheses. *Chronic Illness*. 2013 9: 73 originally published online 9 July 2012
DOI: 10.1177/1742395312453351
2. Kreiter CD, Green J, Lenocho S, Saiki T. The overall impact of testing on medical student learning: quantitative estimation of consequential validity. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2012 Aug 11. [Accepted on 31 July 2012, Epub ahead of print]
DOI 10.1007/s10459-012-9395-7

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

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、年に数回の入替えを行う予定としている。

開館当初の常設展では、明治初期の医学書や医療器具、石原式色盲検査表、本学で開発された胃カメラなどを展示した。第1回企画展では、東京大学医学部・医学部附属病院の起源に因み、「感染症への挑戦」と題し、様々な病原体、天然痘に対する予防接種(種痘)の歴史、本学および本学出身者が明治時代以降に行ってきた感染症に関する研究、近年取り上げられる機会が多い感染症に関する知識を紹介した。その後、第2回「血管のひみつ」、第3回「見えないがんをみる」、第4回「わたしたちの脳」、第5回「健康長寿を支える身体の医学」を開催している。

2012年度の入場者数は17,618名で、開館からの入場者総数は38,111名となった。

運営の概要

開館時間は10時～17時、休館日は毎週月曜日、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

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・看護学本科生に研究方法論(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45個を同定した。またこのKIFsが多様な機能分子を輸送するだけでなく脳の高次機能、神経回路網形成、左右の決定、腫瘍の抑制等に重要な役割を果たす事を明らかにして来た。このようにモーター分子群KIFsは重要な細胞機能の根幹を担っていると同時に私達の体の様々な基本的生命現象に深く関わっておりこの研究は分子細胞生

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

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 2012)。

b) KIF13A は、モーター領域の C 末端にある FHA domain が、セロトニン受容体 5HT_{1A} receptor に結合し、それを含む小胞を細胞中心部から、表面形質膜へ輸送することを明らかにした (Zhou et. al. Cell Report 2013)

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) 先年までの研究で 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が、新たに 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) 先年までの研究で 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が、(Nakata et al. J. Cell Biol 2011) 今年、以下のことを明らかにした。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、PIP2 と結合し、その微小管脱重合能が促進される。PIP2 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)。

3) KIF の生体内での機能

a) KIF5A を脳で特異に欠損する conditional KO マウスを作製し、解析した。欠損マウスは、癲癇発作を起こし、電気生理学、細胞生物学的解析から GABA A 受容体の輸送の欠損のため神経細胞樹状突起の膜の受容体のシ

ナップス後部膜での数と密度が激減するためであり、KIF5A が、抑制系シナップス伝達システムに重要な働きを持ち其の障害は、癲癇を起因することが明らかとなった。(Nakajima et al. Neuron 2012)

b) KIF13A knock out マウスを作製、其の生体での機能を解析した。細胞生物学、行動解析、生物物理学的解析により、欠損マウスは、不安症状が非常に亢進しており、これは、神経表面膜のセロトニン受容体 5HT_{1A} R の密度が著名に減少しているためであることが分かった。KIF13A が神経細胞内で、細胞体から細胞膜へのセロトニン受容体の輸送を行い、気分の制御に重要な働きをしており、この働きが障害されると、不安症状が強くなることが判明した(Zhou et al. Cell Report 2013)。KIF と精神疾患との関連を示す初めての例となった。

c) 新しく同定した KIF19A の細胞生物学的、分子遺伝学的解析を行った。KIF19A は、微小管上を 0.02 μ m/sec の速度でプラス端に動くモーター分子で、同時にプラス端で ATP 依存性に微小管を脱重合する活性を持つユニークな KIF であることが分かった。KIF19A 欠損マウスは、脳室周囲の上皮細胞、気管支繊毛上皮細胞、輸卵管上皮細胞などの繊毛上皮の繊毛の長さが2-3倍に伸長することが分かった。この繊毛は、輸卵管などでの解析により長すぎるため適正な運動ができず、したがって脳脊髄液、輸卵管管腔内液の流れの形成が障害された。この結果、欠損マウスでは、水頭症、女性不妊など繊毛の動きの不全による症状がおこった。以上の結果から、KIF19A は、繊毛の先端に集積し繊毛の長さを微小管を脱重合することにより制御する特異な機能を有する KIF で、生体にとり非常に重要な役割を持ち、其の障害は、水頭症、

女性不妊などの原因となることが分かった

(Niwa et al. Dev Cell 2012)

4) 微小管の構造と軸索輸送

微小管は、神経の形作りと機能にとり大変重要で、tubulin の mutation は、神経疾患を起因する。これらの mutation を解析した結果、小胞や、ミトコンドリア等の軸索輸送が強く障害されることが分かった。これらの mutation は、 β tubulin の H2 helix にあり微小管表面の minus charge を変化させ、KIFs と微小管の結合を障害する。其の結果、KIFs の局在が変化し、軸索の伸長を障害する。この結果、軸索輸送にとり極めて重要な β tubulin のドメインが判明し、tubulin mutation によるヒト神経疾患の分子機構が解明された(Niwa et al. 2013)。

発表論文

1. Noda Y., S.Niwa, N.Homma, H. Fukuda, S. Imajo-Ohmib, and N. Hirokawa. Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase alpha (PIP5K) regulates neuronal microtubule depolymerase kinesin, KIF2A and suppresses elongation of axon branches. *Proc Natl Acad Sci, U.S.A* 109:1725-1730, 2012. citation: A-IMBN Research Highlights - Making the right connections. (<http://www.natureasia.com/A-IMBN/article.php?id=597>)
2. Hirokawa N., Y. Tanaka, and Y. Okada. Cilia, KIF3 Molecular Motor and Nodal Flow. *Curr Opin Cell Biol* 24:31-39, 2012.
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. 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* 76 (5): 945-961, 2012.
7. Niwa, S., K. Nakajima, H.Miki, Y. Minato, D. Wang, N. Hirokawa. KIF19A is a microtubule-depolymerizing Kinesin for ciliary length control. *Dev Cell* 23: 1167-1175, 2012. doi.org/10.1016/j.devcel.2012.10.016.
8. Zhou, R., S. Niwa, L. Guillaud, Y. Tong, and N. Hirokawa. A molecular motor, KIF13A, controls anxiety by transporting the serotonin type 1A receptor. *Cell Reports* 3: 509-519, 2013.
9. Niwa S., H. Takahashi, and N. Hirokawa. beta-tubulin mutation that cause severe neuropathies disrupt axonal transport. *EMBO Journal* 32: 1352-1364, 2013. doi:10.1038/emboj.2013.59.

生体構造学

教授

吉川雅英

講師

八木俊樹

助教

柳澤春明、小田賢幸

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2名(小田賢幸、柳澤春明)、博士研究員(Anindito Sen, 栗尾仁之)、MD研究者育成プログラムの学生3名(谷侑磨、藤田翔平、安部樹)、技術補佐員1名(大坂谷章子)、秘書1名(柳内美香子)の、計11名である。

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、2013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器官で、最近の研究から様々な生命現象に関わることが分かってきている。

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。

三次元再構成を行う方法としては 2 種類があり、

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。

出版物等

1. Oda T. and M. Kikkawa
Novel Structural Labeling Method using

Cryo-electron Tomography and Biotin-Streptavidin System

Journal of Structural Biology, in press

2. Kikkawa M.

Big steps toward understanding dynein

Journal of Cell Biology, 202:15-23, 2013

3. Oda T., T. Yagi, H. Yanagisawa, and M. Kikkawa

Identification of the Outer-Inner Dynein Linker as a Hub Controller for Axonemal Dynein Activities

Current Biology, 23:656-64, 2013

神経細胞生物学

教授

岡部繁男

講師

岩崎広英

助教

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）、講師1名（岩崎広英）、助教1名（田中慎二）、特任助教1名（林亜矢子）、大学院生8名（東誉人、一色真明、柏木有太郎、小橋一喜、瀬川万里、飯田忠恒、井口晶絢、平田ゆい）、学部生2名（坪山幸太郎、中野雄太、(MD研究者育成プログラム所属)）、技術職員5名（佐藤由佳、渡部禮子、西口隆雄、大久保佳奈、多田拓哉）、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、講師が担当しており、細胞及び組織の構造を機能と関連づけて、遺伝子、分子のレベルから理解できるように配慮した研究の先端を取り入れ魅力ある講義となるよう努力している。実習は教授、講師、助教が担当している。

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

学部学生教育とは別に大学院生を対象とした教育として論文紹介セミナーを行うほかに、研究

成果報告セミナーを毎週行っている。また、神経生理学講座・疾患生命工学研究センター構造生理学部門との合同セミナーを毎週実施している。

研究

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

シナプス後部構造の分子的理解

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

生体内におけるシナプス分子の動態

近年、二光子励起顕微鏡を使用することによって生きた動物の大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. Ito-Ishida, A., Miyazaki, T., Miura, E., Matsuda, K., Watanabe, M., Yuzaki, M and S. Okabe
Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation.
Neuron 76, 549-564, 2012
2. Okabe, S.
Molecular dynamics of the excitatory synapse.
Advances in Experimental Medicine and Biology 970, 131-185, 2012
3. Kawabata, I., Kashiwagi, Y., Obashi, K., Ohkura, M., Nakai, J., Wynshaw-Boris, A., Yanagawa, Y., and S. Okabe.
LIS1-dependent retrograde translocation of excitatory synapses in developing interneuron dendrites.
Nature Communications 3, 722, 2012.
4. Hirai S., Miwa, A., Ohtaka-Maruyama, C., Kasai M., Okabe, S., Hata, Y, and H. Okado.
RP58 controls neuron and astrocyte differentiation by downregulating the expression of Id1-4 genes in the developing cortex.
EMBO Journal 31, 1190-1202, 2012.

分子生物学

教授

水島昇

准教授

神野茂樹

助教

久万亜紀子、西村多喜

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

沿革と組織の概要

当教室は、1893年医化学講座として創設された。1897年に生理学教室より分離独立、1927年には栄養学教室の創設に伴い生化学講座に、1974年には生化学第二講座の創設に伴い生化学第一講座に改名、更に1997年には医学部が医学系研究科に改組されたのに伴い生化学・分子生物学講座・分子生物学分野に改名され、現在に至る。当講座は、これまで日本の生化学の発展に多大な貢献をされた7名の歴代教授によって教室の運営がなされてきた。

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

坂口反応として国際的にも広く使用されているアルギニン呈色反応を開発した坂口昌洋、化学発癌の佐々木隆興らがいる。

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

第三代の児玉桂三教授は、大正7年東京帝国大学医科大学を卒業後、副手、助手、助教授として柿内教授を補佐、大正13年英国ケンブリッジ大学に留学、愛知医科大学生化学教授、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ペイラー大学 H. Busch 教授の元に留学、帰国後、癌研究所生化学部に入り、昭和 46 年徳島大学医学部生化学教授、昭和 52 年癌研生化学部長を歴任し、昭和 57 年より、本講座を担当した。留学時に開始したりボゾーム RNA の研究に業績を残すとともにインターフェロンを初めシトクローム P-450 の遺伝子クローニングを世界に先駆けて成功した。

第七代の岡山博人教授は、昭和 48 年に熊本大学医学部を卒業後、京都大学大学院医学研究科に進学、京都大学医学部助手を務め、昭和 53 年スタンフォード大学医学部生化学講座 P. Berg 教授の元に留学、56 年より米国 NIH 客員科学者、63 年大阪大学微生物病研究所分子遺伝学教授を歴任し、平成 4 年より本講座を担当した。スタンフォード大学留学時には、遺伝子クローニング法の根幹をなす、完全長 cDNA の発現クローニング法を開発した。帰国後、それをを用いて哺乳類の細胞周期制御遺伝子のクローニングを行い、細胞周期制御機構の普遍性を明らかにするとともに、細胞周期制御の観点から、癌化の普遍機構を解明した。

現在教室を主宰している水島昇教授は、平成 3 年東京医科歯科大学医学部を卒業、平成 8 年同医学研究科を修了した。岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所の助手などを務め、平成 16 年東京都臨床医学総合研究所室長、平成 18 年東京医科歯科大学歯学総合研究科教授を経て、平成 24

年 10 月より本講座を担当している。基礎生物学研究所在籍時より細胞内分解系であるオートファジーの研究に従事し、オートファジーの分子機構と哺乳類での生理機能に関する研究を中心に行っている。

研究

現在の主たる研究は、オートファジーを中心とした細胞内分解系の分子機構と生理的意義の解明である。

1. オートファジー分子機構の解析

オートファゴソームはリソソームと融合することで、その内容物がリソソーム内加水分解酵素によって分解される。しかしなぜ完成したオートファゴソームがリソソームと融合できるのか不明であった。私たちは、SNARE タンパク質である Syntaxin 17 がオートファゴソーム外膜に局在し、それが VAMP8、SNAP29 と結合することでリソソームとの融合を引き起こすことを見いだした (Itakura et al.)。Syntaxin 17 はカルボキシル末端に特徴的な二つの膜貫通部位を有しており、その構造がオートファゴソームへの結合に必要である。今回の結果は、オートファジー研究分野での長い疑問であった「なぜリソソームは完成したオートファゴソームとだけ結合することができるか？」という問いに答えるものでもある。

オートファゴソームの形成機構については、これまでオートファジー関連 (Atg) 因子の遺伝学的階層性ととともに、それらのリクルートの時間的関連について網羅的解析を行い、その全体像を把握しつつある。(Koyama-Honda et al.)。個々の因子については、上流因子である FIP200 と下流因子である Atg16L1 との間の予想外の結合を発見し、オートファゴソーム形成全体像の把握が加速した (Nishimura et al.)。

2. オートファジーの生体内制御機構

オートファジー誘導の研究の多くは培養細胞や

器官灌流法を用いて解析されてきたが、生体内の真の制御機構の多くは不明である。今回マウス個体を用いたフルコースクランプ法などを用いることで、オートファジーおよびその上流因子である mTORC1 は肝臓では主にアミノ酸によって、骨格筋では主にインスリンによって制御されることが明らかになった (Naito et al.)。

脱神経による萎縮骨格筋ではオートファジーが強く抑制されていることを発見した。これは、プロテアソームによる骨格筋のタンパク質分解がアミノ酸産生を誘導し、それが mTORC1 を活性化していることに起因していることがわかった (Quy et al.)。

3. 選択的オートファジーのメカニズム

選択的オートファジーのモデルとして、パーキンソン病原因因子パーキンに依存したマイトファジーを解析した。網羅的な Atg 因子の解析から、第一過程では ULK1 複合体と Atg9A 小胞がまずミトコンドリアに局在し、第二過程で LC3 によるオートファゴソーム内へのミトコンドリアの隔離がおこることがわかった (Itakura et al.)。

4. オートファジーの生理・病態生理的意義

横浜市立大学松本直通教授グループらとの共同研究によって、ヒト神経変性疾患 SENDA の原因としてオートファジーの中核遺伝子のひとつである *WDR45/WIPI4* (酵母 ATG18 ホモログ) の変異を同定し、患者細胞で実際にオートファジー活性が低下していることを見いだした (Saito et al.)。

水晶体特異的 Atg5 欠損マウスは白内障となり、オートファジーが水晶体の品質管理に重要であることがわかった (Morishita et al.)。

教育

医学部医学科の学生を対象とした、生化学・栄養学の講義の中で、代謝、タンパク質合成・分解の講義を担当している。主たる講義内容は、代謝

総論、翻訳、タンパク質分解、アミノ酸代謝、核酸代謝等である。

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

発表論文

1. Itakura, E., Kishi-Itakura, C., Koyama-Honda, I., Mizushima, N. Structures containing Atg9A and the ULK1 complex independently target depolarized mitochondria at initial stages of Parkin-mediated mitophagy. *J. Cell Sci.* 125: 1488-1499 (2012).
2. Itakura, E., Kishi-Itakura, C., Mizushima, N. The hairpin-type tail-anchored SNARE syntaxin 17 targets to autophagosomes for fusion with endosomes/lysosomes. *Cell* 151: 1256-1269 (2012)
3. Quy, P.N., Kuma, A., Pierre, P., Mizushima, N. Proteasome-dependent activation of mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) is essential for autophagy suppression and muscle remodeling following denervation. *J. Biol. Chem.* 288: 1125-1134 (2013)
4. Nishimura, T., Kaizuka, T., Cadwell, K., Sahani, M.H., Saitoh, T., Akira, S., Virgin, H.W. Mizushima, N. FIP200 regulates targeting of Atg16L1 to the isolation membrane. *EMBO Rep.* 14: 284-291 (2013).
5. Saito, H., Nishimura, T., Muramatsu, K., Kodera, H., Kumada, S., Sugai, K., Kasai-Yoshida, E., Sawaura, N., Nishida, H., Hoshino, A., Ryujin, F., Yoshioka, S., Nishiyama, K., Kondo, Y., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Miyake, N., Arakawa, H., Kato, M., Mizushima, N., Matsumoto, N. De novo mutations in the autophagy gene encoding WDR45 (WIPI4) cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat. Genet.* 45:

-
- 445-449 (2013).
6. Morishita, H., Eguchi, S., Kimura, H., Sasaki, J., Sakamaki, Y., Robinson, M.L., Sasaki, T., Mizushima, N. Deletion of autophagy-related 5 (Atg5) and Pik3c3 in the lens causes cataract independent of programmed organelle degradation. *J. Biol. Chem.* 288: 11436-11447 (2013).
 7. Naito, T., Kuma, A., Mizushima, N. Differential contribution of insulin and amino acids to the mTORC1-autophagy pathway in the liver and muscle. *J. Biol. Chem.* 2013 Jun 6. [Epub ahead of print]
 8. Koyama-Honda, I., Itakura, E., Fujiwara, T.K., Mizushima, N. Temporal analysis of recruitment of mammalian ATG proteins to the autophagosome formation site. *Autophagy* in press

細胞情報学

教授

准教授

中村元直

助教

ホームページ

沿革と組織の概要

当教室には上記スタッフと2名の医学部学生、1名の教養学部生、そして1名のアメリカからのポストドク研究員が在籍している。また、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。

当教室は、昨年度まで清水孝雄教授が主宰してきたが、定年退職後、2012年4月より国立国際医療研究センター（新宿）の研究所長に就くとともに、脂質シグナリングプロジェクトを統括し、且つ、東京大学医学部において特任教授としてリポドミクス社会連携講座を担当している。2012年度は、当教室は国立国際医療研究センター、及び、リポドミクス社会連携講座と連携して運営している。

教育

約100名の医学部学生と約5名の理学部人類学科の学生への総計約80コマの講義と少人数セミナーに加え、短期（2～3週間）研究室体験コースも担当している。フリークォーターの学生は毎年受け入れており、2003-2012年の間で約30名に達している。また、8週間にわたる臨床研究者向けの研究室コースも担当している。

研究

1. リポドミクス社会連携講座、及び、国立国際医療研究センター脂質シグナリングプロジェクトとの連携

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ポ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、国立国際医療研究センターの脂質シグナリングプロジェクトと連携し、肺サーファクタント脂質合成や多様な膜リン脂質の形成に関わるリゾリン脂質アシル転移酵素の生理的、病態学的機能解析を進めている。

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S、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。

2. 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、私どもは国立国際医療研究センター、リポドミクス社会連携講座と連携し、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。

3. 脂質メディエーターの同時定量（リポドミクス社会連携講座）

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の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、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。

4. 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 社製ペプチドシークエンサー、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。

出版物等

1. 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 vaso-spasm induced by experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Translational Medicine*, Apr 30, 10:80, 2012
2. Yoshida, T., Kakegawa, J., Yamaguchi, T., Hantani, Y., Okajima, N., Sakai, T., Watanabe, Y., and Nakamura, M. : Identification and characterization of a novel chemotype MEK inhibitor able to alter the phosphorylation state of MEK1/2. *Oncotarget*, 3, 1533-1545, 2012
3. Nakamura, M., Yasuda, D., Hirota, N., Yamamoto, T., Yamaguchi, S., Shimizu, T., and Nagamune, T. : Amino acid residues of G-protein coupled receptors critical for endoplasmic reticulum export and trafficking., *Methods in Enzymol.*, 521, 203-216, 2013
4. Taygerly, J.P., McGee, L.R., Rubenstein, S.M., Houze, J.B., Cushing, T.D., Li, Y., Motani, A., Chen, J-L., Frankmoelle, W., Ye, G., Learned, M.R., Jaen, J., Miao, S., Timmermans, P.B., Thoolen, M., Kearney, P., Flygare, J., Beckmann, H., Weiszmann, J., Lindstrom, M., Walker, N., Liu, J., Biermann, D., Wang, Z., Hagiwara, A., Iida, T., Aramaki, H., Kitao, Y., Shinkai, H., Furukawa, N., Nishi, J., and Nakamura, M. : Discovery of INT131: a selective PPAR γ modulator that enhances insulin sensitivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21, 979-992, 2013
5. Taketomi, Y., Ueno, N., Kojima, T., Kawana, M., Tanaka, S., Sakanaka, M., Nakamura, M., Sato, H., Nishito, Y., Kambe, N., Yamamoto, K., Gelb, M.H., Arita, M., Yokomizo, T., Watanabe, K., Nakamura, M., Shimizu, T., Hirai, H., Aritake, K., Urade, Y., Morimoto, K., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Hara, S., and Murakami, M. : PLA2G3, a mammalian homolog of anaphylactic phospholipase A2 in bee venom, facilitates proper maturation of mast cells through the paracrine PGD2 loop. *Nature immunology*, 14, 554-566, 2013

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>

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、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・培養時の好气的環境下では、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气的環境下に曝されるとミトコンドリアから過剰な 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. Arima Y, Miyagawa-Tomita S, Maeda K, Asai R, Seya D, Minoux M, Rijli FM, Nishiyama K, Kim KS, Uchijima Y, Ogawa H, Kurihara Y, Kurihara H. Preotic neural crest cells contribute to coronary artery smooth muscle involving endothelin signalling. *Nat. Commun.* 3:1267, 2012.
2. Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H, Doi H, Kondo N, Iida M, Ishigaki S, Fujioka Y, Matsumoto S, Miyazaki Y, Tanaka F, Kurihara H, Sobue G. Naratriptan mitigates CGRP1-associated motor neuron degeneration caused by an expanded polyglutamine repeat tract. *Nat. Med.* 18:1531-1538, 2012.
3. Nakatsu Y, Otani Y, Sakoda H, Zhang J, Guo Y, Okubo H, Kushiyama A, Fujishiro M, Kikuchi T, Fukushima T, Ohno H, Tsuchiya Y, Kamata H, Nagamachi A, Inaba T, Nishimura F, Katagiri H, Takahashi S, Kurihara H, Uchida T, Asano T. Role of pin1

- protein in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *J. Biol. Chem.* 287:44526-44535, 2012.
4. Yamanishi Y, Takahashi M, Izawa K, Isobe M, Ito S, Tsuchiya A, Maehara A, Kaitani A, Uchida T, Togami K, Enomoto Y, Nakahara F, Oki T, Kajikawa M, Kurihara H, Kitamura T, Kitaura J. A soluble form of LMIR5/CD300b amplifies lipopolysaccharide-induced lethal inflammation in sepsis. *J. Immunol.* 189: 1773-1779, 2012.
 5. Kushiyama A, Okubo H, Sakoda H, Kikuchi T, Fujishiro M, Sato H, Kushiyama S, Iwashita M, Nishimura F, Fukushima T, Nakatsu Y, Kamata H, Kawazu S, Higashi Y, Kurihara H, Asano T. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32:291-298, 2012.
 6. Iwashita M, Sakoda H, Kushiyama A, Fujishiro M, Ohno H, Nakatsu Y, Fukushima T, Kumamoto S, Tsuchiya Y, Kikuchi T, Kurihara H, Akazawa H, Komuro I, Kamata H, Nishimura F, Asano T. Valsartan, independently of AT1 receptor or PPARgamma, suppresses LPS-induced macrophage activation and improves insulin resistance in cocultured adipocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 302:E286-2E96, 2012.
 7. Kushiyama A, Sakoda H, Oue N, Okubo M, Nakatsu Y, Ono H, Fukushima T, Kamata H, Nishimura F, Kikuchi T, Fujishiro M, Nishiyama K, Aburatani H, Kushiyama S, Iizuka M, Taki N, Encinas J, Sentani K, Ogonuki N, Ogura A, Kawazu S, Yasui W, Higashi Y, Kurihara H, Katagiri H, Asano T. Resistin-like molecule β is abundantly expressed in foam cells and is involved in atherosclerosis development. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33:1986-1993, 2013.
 8. Zhang J, Nakatsu Y, Shinjo T, Guo Y, Sakoda H, Yamamotoya T, Otani Y, Okubo H, Kushiyama A, Fujishiro M, Fukushima T, Tsuchiya Y, Kamata H, Iwashita M, Nishimura F, Katagiri H, Takahashi S, Kurihara H, Uchida T, Asano T. Par14 protein associates with insulin receptor substrate 1 (IRS-1), thereby enhancing insulin-induced IRS-1 phosphorylation and metabolic actions. *J. Biol. Chem.* 288:20692-20701, 2013.
 9. Kim K-S, Arima Y, Kitazawa T, Nishiyama K, Asai R, Uchijima Y, Sato T, Levi G, Kitanaka S, Igarashi T, Kurihara Y, Kurihara H. Endothelin regulates neural crest deployment and fate to form great vessels through Dlx5/Dlx6-independent mechanisms. *Mech. Dev.* (in press)

統合生理学

教授

宮下保司

准教授

小西清貴

特任講師

平林敏行、竹田真己

助教

長田貴宏、足立雄哉、大橋陽平

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、特任講師2、助教3、特任助教1、学術支援研究員2、博士研究員1、大学院生5である。そのほか、非常勤講師4が教育に当たっている。

教育

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

講義は主に教授・准教授が担当し、生理学の特徴である明快な階層的学問体系の構造の理解に主眼を置いている。近年、分子細胞生物学をはじめ

とする学際的研究の展開にともない、他講座の講義との連関が重要になった。過度の重複を避けつつ、現代医科学の統一的理解に導くよう努力している。

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

当教室のフリークォーターは、M0からM4に至るまで継続して課題に取り組む学生が多いのが特徴である。なかには、国際学会への発表・一流誌への英文論文発表に至る優れた成果を挙げる例もある。筆頭著者として英文論文を執筆・発表する経験は、学部段階からの研究者教育として重要

である。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学したり、MD研究者養成プログラム修了者が臨床研修を経ずに大学院博士課程へ進学してきたりと、将来の我が国の研究医・MD研究者育成に、この制度が大きな役割を果たしていることは東京大学医学部の重要な特徴であると考えている。

大学院生を対象とした教育は毎週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1.5 Tesla MRI装置を遙かに凌ぐ高空間解像度を得ることができる。ヒトの認知課題と基本的に同型の高次課題を開発してサルのイメージングを行い、ヒトとの機能的ホモロジー関係を解析するとともに、動物実験にのみ許される侵襲的解析(微小電極による電気生理学、トレーサーによる形態学、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) Miyamoto, K., Hirabayashi, T. and Miyashita, Y. : To bet, or not to bet: that is the question of SEF spikes. *Neuron* 75, 358 - 360, 2012
- (2) 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.
- (3) 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.* 24, 2171-2185, 2012.
- (4) 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* 211, 49-57, 2012.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 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, doi:10.1093/cercor/bhs207, 2012.
- (11) Hirose, S., Kimura, H.M., Kunimatsu, A., Abe, O., Ohtomo, Kuni, Miyashita, Y. and Konishi, S. : Temporoparietal networks associated with episodic retrieval revealed by task-related functional connectivity. *Cereb. Cortex*, in press, doi:10.1093/cercor/bhs268, 2012.
- (12) Matsui, T., Koyano, K.W., Tamura, K., Osada, T., Adachi, Y., Miyamoto, K., Chikazoe, J., Kamigaki, K. and Miyashita, Y. : fMRI activity in the macaque cerebellum evoked by intracortical microstimulation of the primary somatosensory cortex: evidence for polysynaptic propagation. *PLoS One* 7, e47515, 2012.
- (13) Hirabayashi, T., Takeuchi, D. and Tamura, K. and Miyashita, Y. : Functional micro-circuit recruited during retrieval of object association memory in monkey perirhinal cortex. *Neuron* 77, 192-203, 2013.
- (14) Watanabe, T. Hirose, S., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Konishi, S., Miyashita, Y. and Masuda, N. : A pairwise maximum entropy model accurately describes resting-state human brain networks. *Nat. Commun.* 4, 1370, 2013.
- (15) Miyamoto, K., Osada, T., Adachi, Y., Matsui, T., Kimura, H.M. and Miyashita, Y. : Functional differentiation of memory

retrieval network in macaque posterior parietal cortex. *Neuron* 77, 787-799, 2013.

- (16) Hirabayashi, T., Takeuchi, D., Tamura, K. and Miyahsita, Y. : Microcircuits for Hierarchical Elaboration of Object Coding Across Primate Temporal Areas. *Science* 341, 191-195, 2013.

細胞分子生理学

教授

森憲作

講師

山口正洋

助教

眞部寛之、成塚裕美、

特任助教

村田航志

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、特任助教1、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4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、嗅皮質の各領野」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との差異の解明

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め出し、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)が梨状皮質内で行く興奮性シナプスが、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変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: 呼吸に伴う匂い入力は、嗅球投射ニューロンに速いガンマ同期と遅いガンマ同期を引き起こす。

匂い情報は、嗅球から嗅皮質へ2種類の投射ニューロンを介した経路で運ばれる。房飾細胞を介する経路と僧帽細胞を介する経路で、この2つの経路は、匂い入力による信号を送るタイミング(signal timing)と発火周波数が異なっている。吸気に伴う匂い入力があると、房飾細胞は吸気の早い phase で高周波のスパイク応答を示すのに対し、僧帽細胞は少し遅れた phase で応答を開始し、低周波のスパイク応答を示す。古くより、吸気に伴う匂い入力があると、嗅球においてガンマ周波数で振動する局所電場電位が生じることが知られている。我々は、この吸気匂い入力によるガンマ周波数振動応答が、房飾細胞群によるガンマ振動と僧帽細胞群によるガンマ振動の2種類からなるとの仮説をたて、自由行動下のラットの嗅球局所電場電位、呼吸リズム、大脳新皮質の EEG の同時記録を行った。この結果、個々の呼吸による匂い入力に伴って、呼吸の早い phase で、高周波(65~100Hz)のガンマ振動がおこり、その後、吸

気から呼気へと移る phase で、低周波数 (40~65Hz) のガンマ振動がおこることを見出した。これらの結果は、房飾細胞群が、吸気の早い phase で、高ガンマ同期活動として匂い情報を嗅皮質へ送るのに対して、僧帽細胞群は、少し遅れて、低ガンマ同期活動として送ることを示す。

さらに、匂いの吸入によって引き起こされるガンマ同期活動は、覚醒や睡眠等の、脳の内部状態によりコントロールされていることがわかった。たとえば、覚醒中には、嗅球でしばしば観測される高周波および低周波のガンマ振動は、徐波睡眠中や REM 睡眠中では、ほとんど見られないか、非常に低振幅であった。

出版物等 (2012~)

1. 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).
2. 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).
3. 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).
4. Mizuguchi, R., Naritsuka, H., Mori, K., Mao, C-A., Klein, W.H., 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).
5. Furutani, Y., Kawasaki, M., Matsuno, H., Mitsui, S., Mori, K., and Yoshihara, Y. Vitronectin induces phosphorylation of ezrin/radixin/moesin actin-binding proteins through binding to its novel neuronal receptor telencephalin *J Biol. Chem.* 287 (46): 39041-39049 (2012)
6. Saito-Iizumi K, Nakamura A, Matsumoto T, Fujiki A, Yamamoto N, Saito T, Nammoku T, and Mori K Ethylmaltol Odor Enhances Salivary Hemodynamic Responses to Sucrose as Detected by Near-Infrared Spectroscopy *Chem. Percept.* 6(2): 92-100 (2013)
7. Manabe H and Mori K Sniff rhythm-paced fast and slow gamma oscillations in the olfactory bulb: relation to tufted and mitral cells and behavioral states *J Neurophysiol.* (in press)

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 年の大学院重点化に伴い機能生物学専攻・生理学講座・神経生理学分野に改称された。平成 19 年 9 月に現教授である狩野方伸が着任し現在の体制になる。教室の現在の構成員は教授、准教授、特任講師（中澤敬信）、助教、MD 研究者育成プログラム助教（菅谷佑樹）、特任研究員 5 名（Esther Lai、加藤亜湖、佐郡和人、三國貴康、橋爪幹）、博士課程大学院生 7 名（川田慎也、谷村あさみ、Jean-Marc Good、堤新一郎、日高直樹、佐野慶和、高至輝）、修士課程大学院生 2 名（秋明貞、Michael Mahoney）、学部生 3 名（多田真弓、清田正紘、中村実沙子（MD 研究者育成プログラム在籍））、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）の総勢 27 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 12 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最新論文を紹介し、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及している。

(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24年度)

- (1) Uesaka N, Mikuni T, Hashimoto K, Hirai H, Sakimura K, & Kano M: Organotypic Coculture Preparation for the Study of Developmental Synapse Elimination in Mammalian Brain. *J. Neurosci.* 32: 11657-11670 (2012).
- (2) Tanimura A, Uchigashima M, Yamazaki M, Uesaka N, Mikuni T, Abe M, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K & Kano M: Synapse type-independent degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol after retrograde synaptic suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109: 12195-121200 (2012).
- (3) Kimura R, Saiki A, Fujiwara-Tsukamoto Y, Ohkubo F, Kitamura K, Matsuzaki M, Sakai Y & Isomura Y: Reinforcing operandum: rapid and reliable learning of skilled forelimb movements by head-fixed rodents. *J. Neurophysiol.*, 108: 1781-1792 (2012).
- (4) Nakayama H, Miyazaki T, Kitamura K,

- Hashimoto K, Yanagawa Y, Obata K, Sakimura K, Watanabe M & Kano M: GABAergic inhibition regulates developmental synapse elimination in the cerebellum. *Neuron* 74: 384-396 (2012).
- (5) Ohi K, Hashimoto R, Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M: The p250GAP gene is associated with risk for schizophrenia and schizotypal personality traits. *PLoS One* 7: e35696 (2012).
- (6) Sugaya Y, Cagniard B, Yamazaki M, Sakimura K & Kano M: The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol negatively regulates habituation by suppressing excitatory recurrent network activity and reducing long-term potentiation in the dentate gyrus. *J. Neurosci.* 33: 3588-3601 (2013).
- (7) Hira R, Ohkubo F, Ozawa K, Isomura Y, Kitamura K, Kano M, Kasai H & Matsuzaki M: Spatiotemporal dynamics of functional clusters of neurons in the mouse motor cortex during a voluntary movement. *J. Neurosci.* 33: 1377-1390 (2013).
- (8) Kano M, Nakayama H, Hashimoto K, Kitamura K, Sakimura K, Watanabe M: Calcium-dependent regulation of climbing fiber synapse elimination during postnatal cerebellar development. *J. Physiol. (Lond)* 591, 3151-3158 (2013).
- (9) 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, 281-299, 2012
- (10) 17. Kano M, Watanabe M: Cerebellar Circuits. In: RUBENSTEIN J. L. R. and RAKIC P. (ed.) *Comprehensive Developmental Neuroscience: Neural Circuit Development and Function in the Brain*, volume 3, pp. 75-93 Amsterdam: Elsevier, 2013

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、大学院生2、MD研究者育成プログラム学生2、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24年度）。

教育

医学科の学生に対して、薬理学の講義と実習を分子神経生物学分野と協力して行っている。薬理

学は、薬物治療の基本原則を扱う学問であり、基礎医学と臨床医学をつなぐ任務を負っている。専任教員による薬理学講義は、薬理作用の発現機序に関する薬力学を中心に講義を行っている。この際、薬物の作用を単に羅列するのではなく、基本的な考え方を重視して、将来応用することが可能な薬理学の基礎を築くことを念頭に講義を行っている。非常勤講師と専任教員の講義の一部では、最先端の研究内容の紹介を行っている。

学生実習は、基本的な事項を中心に行っているが、最新のイメージング手法などを取り入れた実験も組み込んでいる。研究室配属、フリークォーターにも積極的に取り組んでおり、フリークォーター期間前後の実験も歓迎している。

大学院教育では、学生一人当たり一つのテーマを担当させ、問題点の発見、実験手技の習得、新たな方向性への展開、研究成果の取りまとめという一連の課題を自分でやり遂げることを通して、自立した研究者を育成することを基本的な目標としている。

研究

Ca²⁺シグナルは、筋収縮、分泌、免疫、シナプス可塑性、発生、分化など広汎な細胞機能制御に

極めて重要な働きをしている。当研究室は、Ca²⁺シグナル機構およびその関連シグナル機構を対象として、生理学、生化学および分子生物学的手法など必要なものは全て取り入れて、多角的に研究を展開している。その中でも、生命現象の可視化（イメージング）に重点を置く研究を展開している（後述）。このような研究を通して、Ca²⁺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) Ca²⁺シグナルの時空間制御機構解析

Ca²⁺シグナルは、細胞内を波のように伝播するCa²⁺ウェーブや、周期的に振動するCa²⁺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、Ca²⁺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 (IP₃) 受容体はCa²⁺シグナル形成に極めて重要な細胞内Ca²⁺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。IP₃受容体は単に細胞内IP₃濃度だけでなく応答するのではなく、細胞内Ca²⁺濃度やATP濃度にも依存して活性化を受ける。特にCa²⁺による制御はCa²⁺放出にフィードバックをかけるため、Ca²⁺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、IP₃受容体上のCa²⁺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IP₃受容体のCa²⁺感受性を低下させることにより、Ca²⁺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、Ca²⁺放出のフィードバック制御がCa²⁺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Ca²⁺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Ca²⁺濃度を細胞質Ca²⁺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、Ca²⁺オシレーションの際の細胞内Ca²⁺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Ca²⁺が行き来する「Ca²⁺シャトル機構」を発見した。このCa²⁺シャトル機構により、Ca²⁺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、Ca²⁺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、Ca²⁺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。Ca²⁺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Ca²⁺シグナルの関係を解析した。この結果、脱リン酸化NFATはCa²⁺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、Ca²⁺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、Ca²⁺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

Ca²⁺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、Ca²⁺シグナルの上流に位置するIP₃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IP₃産生の他に、登上線維入力に伴う脱分極によってもIP₃が産生されるという、新しいIP₃産生系の存在を明らかにした。また、平行線維入力に伴うIP₃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) Ca²⁺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 Ca²⁺ 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、Ca²⁺ 放出と取り込みのわずかな活性の差が Ca²⁺ 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 Ca²⁺ シグナルの基盤となる分子機構の追究を進めると共に、その生理的意義を中枢神経系に主眼において探索している。

出版物等

- (1) Yano, F., Saito, T., Ogata, N., Yamazawa, T., Iino, M., Chung, U.I. and Kawaguchi, H. β -catenin regulates PTH/PTHrP receptor signals and chondrocyte hypertrophy through binding to its intracellular C-terminal region. **Arthritis Rheum.** 65, 429-435, 2013.
- (2) Kakizawa, S., Yamazawa, T. and Iino, M. Nitric oxide-induced calcium release: activation of type 1 ryanodine receptor by endogenous nitric oxide. **Channels** 7, 1-5, 2013
- (3) Iino, M. Synaptic function monitored using chemobiomolecular indicators. *In* **Chembio-molecular Science: At the Frontier of Chemistry and Biology.** pp. 207-215, 2013.
- (4) Kakizawa, S., Takeshima, H. and Iino, M. Nitric oxide-induced calcium release: A novel calcium-mobilizing mechanism mediated by S-nitrosylation-dependent modulation of ryanodine receptor. **Messenger.** 1, 133-140, 2012.
- (5) 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.
- (6) Okubo, Y., Kanemaru, K. and Iino, M. Imaging of Ca²⁺ and related signaling molecules and investigation of their functions in the brain. **Antioxid Redox Signal.** 14, 1303-1314, 2011.

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ォーターからなり、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。

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

大学院生の教育は、教授、助教による実地の研

究指導と研究室全員が参加するプログレスレポートと文献セミナー、分子生物学と神経生物学の基礎を学ぶ分子神経科学セミナー、薬理学講座の薬理学セミナー、機能生物学専攻の機能生物学セミナーを行っている。

研究

本研究室は脳高次機能の一つである「記憶・学習」の分子機構と制御の解明を目的として研究を進めている。生命体の情報伝達器官である脳神経系は、ヒトにおいて最も高度に発達し、多様な神経細胞が複雑かつ整然としたネットワークを形成し、階層的に脳システムを構成している。我々は、中枢における興奮性シナプス伝達とシナプス可塑性に中心的役割を果たしているグルタミン酸受容体 (GluR) の実体解明に取り組み、NMDA型グルタミン酸受容体の多様性と新規 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。

GluR δ 2 に結合する PDZ 蛋白 Delphilin は GluR δ 2 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 GluR ϵ 2 (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、GluR δ 2 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 GluR δ 2 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。GluR δ 2 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 GluR δ 2-CrePR マウスと flox-GluR δ 2 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 GluR δ 2 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 GluR δ 2 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、GluR δ 2 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 GluR δ 2 が必須であることを示している。さらに、GluR δ 2 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、GluR δ 2 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、GluR δ 2 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。

GluR δ 2 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。GluR δ 2 の T site を欠失した GluR δ 2 Δ T マウスは運動失調を示さず正常に発育した。GluR δ 2 Δ T 蛋白は野生型 GluR δ 2 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、GluR δ 2 Δ T 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、GluR δ 2 Δ T 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、GluR δ 2 Δ T 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、GluR δ 2 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、GluR δ 2 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 GluR δ 2 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 GluR δ 2-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 ϵ 4 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 GluR δ 2 in adult Purkinje cells causes multiple innervation of climbing fibers by inducing

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

- 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

石川俊平, 柴原純二

講師

高澤豊 (病理部)

病院講師

牛久哲男 (米国留学)

助教

日野るみ, 新谷裕加子, 国田朱子, 田中麻里子 (教室), 牛久綾 (教室, 米国留学), 森川鉄平, 池村雅子, 前田大地, 松坂恵介 (病理部)

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 24 年度、牛久病院講師、牛久綾助教が Massachusetts General Hospital に研究留学した。スタッフの異動については、4 月より助教として田中博士が加わった。平成 24 年 10 月付で石川准教授が東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム病理学分野教授に栄転した。また、平成 25 年 1 月より日野助教ががん研究会がん研究所に転出し、牛久綾助教が 2 月より帰国、現職に復帰した。

大学院（博士課程）については、今年度は 5 名（阿部、伊藤、森田、吉本、宮崎）が学位を取得した。新年度に 5 名の新生を迎える予定で、平成 25 年度には計 17 名（留学生 1 名）が在籍する予定である。

人体病理学・病理診断学分野は、東大医学部附属病院の病理診断、剖検診断業務を支える一方、ヒトの病気を対象に形態学を基盤にした研究を行っている。教育に関しては、M1 の病理学総論を皮切りに、M2 系統病理学、M3 クリニカルクラークシップ、M4 のBSL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、このたび病理学教室創立 125 周年を迎えたことから、5 月 19 日に記念講演会（演者：がん研究会有明病院名誉院長武藤徹一郎先生、医学部

長宮園浩平先生)を行い、門脇孝病院長を来賓にお迎えし、記念パーティを行った。

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病理診断、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、いわゆる病理診断 (外科病理) 業務に関しては、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している (高澤講師)。平成23年度より臨床研修医が自ら問題を解決して、CPCの内容を理解できるよう、CPC e-learning コースを作成している (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、協力した。

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。

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回行っている。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掲載し、パスワードを入力し閲覧できるようにしている。

M4 の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の一部について、ホームページで過去の問題を公開している。M3 クリニカルクラークシップでは2名の学生が病理部を選択した。

なお、フリークォーターではM0の学生4名、M1の3名を受け入れた。

博士課程教育では、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」の講義を設けている。

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 (EB) ウイルス関連腫瘍 (胃癌) を対象に研究を展開している (牛久病院講師、日野、牛久綾、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 (文献10)。クロマチン・リモデリング複合体の構成蛋白である ARID1A の変異が種々の癌で一定の頻度で見出されている。とくに胃癌について、EB ウイルス関連胃癌、マイクロサテライト不安定性胃癌の二つのサブタイプで変異が多いとの報告がなされた。このため、免疫組織学的に検討を行い、EB ウイルス関連胃癌では他の胃癌とは異なり、発癌の初期から変異が起こっていることを見出した (文献2)。

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、文献38)。

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。その研究の一部として、ヒト腫瘍から同定されたメルケル細胞種ポリオーマウイルスの病因的意義の解明に、デジタル PCR による定量的解析を導入した (文献 28)。

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、claudin-6 が胚細胞腫瘍、ならびに胃癌・肺癌・卵巣癌の一部に発現することを見出した (文献 33)。

森川助教は海外留学時に大腸癌の分子疫学的研究で多くの成果を挙げたが、腫瘍における微小環境の基礎研究にも参画し、その薬剤耐性への寄与を明らかにした (文献 31)。また、田中助教は、博士課程での膀胱癌発生機構に関する Evi1 の関与を示す研究で病理学会 100 周年記念研究新人賞を受賞した。

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) Asawa Y, Sakamoto T, Komura M, Watanabe M, Nishizawa S, Takazawa Y, Takato T, Hoshi K. Early-stage foreign body reaction against biodegradable polymer scaffolds affects tissue regeneration during the autologous transplantation of tissue engineered cartilage in the canine model. *Cell Transplant*. 2012;21(7):1431-42.
- (2) Abe H, Maeda D, Hino R, Otake Y, Isogai M, Ushiku AS, Matsusaka K, Kunita A, Ushiku T, Uozaki H, Tateishi Y, Hishima T, Iwasaki Y, Ishikawa S, Fukayama M. ARID1A expression loss in gastric cancer: pathway-dependent roles with and without Epstein-Barr virus infection and microsatellite instability. *Virchows Arch*. 2012; 461(4):367-77.
- (3) Horst D, Chen J, Morikawa T, Ogino S, Kirchner T, Shivdasani RA. Differential WNT activity in colorectal cancer confers limited tumorigenic potential and is regulated by MAPK signaling. *Cancer Res*. 2012;72(6):1547-56.
- (4) Ikeda Y, Oda K, Nakagawa S, Murayama-Hosokawa S, Yamamoto S, Ishikawa S, Wang L, Takazawa Y, Maeda D, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Aburatani H, Yano T, Kozuma S, Taketani Y. Genome-wide single nucleotide polymorphism arrays as a diagnostic tool in patients with synchronous endometrial and ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22(5):725-31.
- (5) Imamura Y, Morikawa T, Liao X, Lochhead P, Kuchiba A, Yamauchi M, Qian ZR, Nishihara R, Meyerhardt JA, Haigis KM, Fuchs CS, Ogino S. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF-wild-type colorectal cancers. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4753-63.
- (6) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai 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 M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):320-9.
- (7) Ishibashi Y, Takara Y, Tsukamoto M, Kinugasa S, Sugaya M, Takazawa Y, Kume H, Fujita T. Epithelium is absent from the subcutaneous tunnel in long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2012;32(6): 652-6.
- (8) Ito T, Murakawa T, Sato H, Tanabe A,

- Maekawa M, Yoshida Y, Fukayama M, Nakajima J. Simple preoperative computed tomography image analysis shows good predictive performance for pathological vessel invasion in clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(4):633-8.
- (9) Kaji Y, Oshika T, Takazawa Y, Fukayama M, Fujii N. Co-localisation of advanced glycation end products and D-β-aspartic acid-containing proteins in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(8):1127-31.
- (10) Kaneda A, Matsusaka K, Aburatani H, Fukayama M. Epstein-Barr virus infection as an epigenetic driver of tumorigenesis. *Cancer Res*. 2012;72(14):3445-50.
- (11) Kaneko MK*, Kunita A*, Abe S, Tsujimoto Y, Fukayama M, Goto K, Sawa Y, Nishioka Y, Kato Y. (*; equal contributor) A chimeric anti-podoplanin antibody suppresses tumor metastasis via neutralization and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer Sci*. 2012;103(11):1913-9.
- (12) Kitagawa H, Watanabe K, Kage H, Inoh S, Goto A, Fukayama M, Nagase T, Ohishi N, 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*. 2012;27(4):W97-9.
- (13) Koga T, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Saito N, Nakagawa K, Shibahara J, Todo T. Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Cancer*. 2012;118(17):4193-200.
- (14) Kuchiba A, Morikawa T, Yamauchi M, Imamura Y, Liao X, Chan AT, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Body mass index and risk of colorectal cancer according to fatty acid synthase expression in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):415-20.
- (15) Liao X, Morikawa T, Lochhead P, Imamura Y, Kuchiba A, Yamauchi M, Nosho K, Qian ZR, Nishihara R, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. Prognostic Role of PIK3CA Mutation in Colorectal Cancer: Cohort Study and Literature Review. *Clin Cancer Res*. 2012;18(8):2257-68.
- (16) Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Qian ZR, Baba Y, Shima K, Sun R, Nosho K, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation status, and colorectal cancer survival. *N Engl J Med*. 2012;367(17):1596-606.
- (17) Lin JH, Morikawa T, Chan AT, Kuchiba A, Shima K, Nosho K, Kirkner G, Zhang SM, Manson JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Postmenopausal hormone therapy is associated with a reduced risk of colorectal cancer lacking CDKN1A expression. *Cancer Res* 2012;72(12):3020-8.
- (18) Lochhead P, Imamura Y, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Liao X, Qian ZR, Nishihara R, Wu K, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. IGF2BP3 (IMP3) expression is a marker of unfavourable prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3405-13.
- (19) Matsubara D, Kanai Y, Ishikawa S, Ohara S, Yoshimoto T, Sakatani T, Oguni S, Tamura T, Kataoka H, Endo S, Murakami Y, Aburatani H, Fukayama M, Niki T. Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad. *J Thorac Oncol*. 2012;7(12):1872-6.
- (20) Miyauchi M, Yoshimi A, Nannya Y, Takazawa Y, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. Efficacy of pleural biopsy for diagnosis of pleural effusion due to chronic GVHD after hematopoietic stem cell

- transplantation. *Int J Hematol.* 2012;96(1):146-8.
- (21) Miyazaki H, Uozaki H, Tojo A, Hirashima S, Inaga S, Sakuma K, Morishita Y, Fukayama M. Application of low-vacuum scanning electron microscopy for renal biopsy specimens. *Pathol Res Pract.* 2012;208(9):503-9.
- (22) Morikawa T, Kuchiba A, Qian ZR, Mino-Kenudson M, Hornick JL, Yamauchi M, Imamura Y, Liao X, Nishihara R, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. Prognostic significance and molecular associations of tumor growth pattern in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1944-53.
- (23) Morikawa T, Shima K, Kuchiba A, Yamauchi M, Tanaka N, Imamura Y, Liao X, Qian ZR, Brahmandam M, Longtine JA, Lindeman NI, Fuchs CS, Ogino S. No evidence for interference of H&E staining in DNA testing: usefulness of DNA extraction from H&E-stained archival tissue sections. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(1):122-9.
- (24) Morikawa T, Tanaka N, Kuchiba A, Nosho K, Yamauchi M, Hornick JL, Swanson RS, Chan AT, Meyerhardt JA, Huttenhower C, Schrag D, Fuchs CS, Ogino S. Predictors of lymph node count in colorectal cancer resections: Data from U.S. nationwide prospective cohort studies. *Arch Surg.* 2012;147(8):715-23.
- (25) Morikawa T, Kuchiba A, Liao X, Imamura Y, Yamauchi M, Qian ZR, Nishihara R, Sato K, Meyerhardt JA, Fuchs CS, and Ogino S. Tumor TP53 expression status, body mass index, and prognosis in colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2012;131(5):1169-78.
- (26) Morita K, Nakamura F, Nannya Y, Nomiya A, Arai S, Ichikawa M, Maeda D, Homma Y, Kurokawa M. Primary MALT lymphoma of the urinary bladder in the background of interstitial cystitis. *Ann Hematol.* 2012;91(9):1505-6.
- (27) Nagata M, Sakurai-Yageta M, Yamada D, Goto A, Ito A, Fukuhara H, Kume H, Morikawa T, Fukayama M, Homma Y, Murakami Y. Aberrations of a cell adhesion molecule CADM4 in renal clear cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2012;130(6):1329-37.
- (28) Ota S, Ishikawa S, Takazawa Y, Goto A, Fujii T, Ohashi K, Fukayama M. Quantitative analysis of viral load per haploid genome revealed the different biological features of Merkel cell polyomavirus infection in skin tumor. *PLoS One.* 2012;7(6):e39954.
- (29) 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;42(2):148-52.
- (30) Soma K, Abe H, Takeda N, Shintani Y, Takazawa Y, Kojima T, Fujii K, Semba H, Yamashita H, Hirata Y, Fukayama M, Nagai R. Myocardial involvement in patients with osteogenesis imperfecta. *Int Heart J.* 2012;53(1):75-7.
- (31) Straussman R, Morikawa T, Shee K, Barzily-Rokni M, Qian ZR, Du J, Davis A, Mongare MM, Gould J, Frederick DT, Cooper ZA, Chapman PB, Solit DB, Ribas A, Lo RS, Flaherty KT, Ogino S, Wargo JA, Golub TR. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature.* 2012;487(7408):500-4.
- (32) Sun M, Uozaki H, Hino R, Kunita A, Shinozaki A, Ushiku T, Hibiya T, Takeshita K, Isogai M, Takada K, Fukayama M. SOX9 expression and its methylation status in

- gastric cancer. *Virchows Arch.* 2012;460(3):271-9.
- (33) Ushiku T, Shinozaki-Ushiku A, Maeda D, Morita S, Fukayama M. Distinct expression pattern of claudin-6, a primitive phenotypic tight junction molecule, in germ cell tumours and visceral carcinomas. *Histopathology.* 2012;61(6):1043-56.
- (34) 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, Takai D. Genome structure-based screening identified epigenetically silenced microRNA associated with invasiveness in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer.* 2012;130(11):2580-90.
- (35) Yamauchi M, Lochhead P, Morikawa T, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Colorectal cancer: a tale of two sides, or a continuum? *Gut.* 2012;61(6):794-7.
- (36) Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal vs. distal colorectum. *Gut.* 2012;61(6):847-54.
- (37) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Koike K, Kokudo N. Living-donor liver transplantation for autoimmune hepatitis and autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Hepatol Res.* 2012;42(10):1016-23.
- (38) Yamauchi N, Takazawa Y, Maeda D, Hibiya T, Tanaka M, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Fukayama M. Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31(4):352-7.
- (39) Yoshida A, Sekine S, Tsuta K, Fukayama M, Furuta K, Tsuda H. NKX2.2 is a useful immunohistochemical marker for Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(7):993-9.
- (40) Zong Y, Huang J, Sankarasharma D, Morikawa T, Fukayama M, Epstein JI, Chada KK, Witte ON. Stromal epigenetic dysregulation is sufficient to initiate mouse prostate cancer via paracrine Wnt signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(50):E3395-404.

分子病理学

教授

宮園浩平

准教授

渡部徹郎

特任准教授

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

分子病理学分野は100年以上の歴史を持つ教室で、現在の宮園浩平教授は平成12年8月に教授として着任し、以来、分子レベルでのがんの基礎研究を展開している。平成24年7月に狩野光伸講師が岡山大学医歯薬学総合研究科教授で赴任し、鯉沼代造講師が東京大学ライフイノベーション・リーディング大学院特任准教授に就任した。平成24年末現在の構成員は教授1、准教授1、特任准教授1、助教2、特任助教1で、そのほか10人の大学院生、5人の特任研究員、学外他施設からの研究者、学術支援職員、事務補佐員等で構成されている。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、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論じられているが、我々は病理学総論の講義を通じて「がんの基礎」を医学部学生が理解してくれることを強く期待している。

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

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24年度はLeidenでTGF- β meetingが開催され、6名が参加した。さらに平成24年10月には第2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昭和薬科大学で開催し、特任研究員1名が口頭発表、8名がポスター発表を行った。

平成23年度より東京大学ライフイノベーション・リーディング大学院（GPLLI Graduate Program for Leaders in Life Innovation）が採択され、俯瞰力と独創力を備えて広く産学官にわたりグローバルに活躍するリーダーを養成することをめざしてプログラムがスタートした（<http://square.umin.ac.jp/gplli/>）。本プログラムにより分子病理学教室所属の大学院生と他の研究科の学生、教員との交流も盛んに行われている。

研究

分子病理学分野は実験病理学を中心とした研究をこれまで推進してきた。平成12年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。

上皮間葉転換（EMT）はがんの浸潤・転移を含む様々な生命現象に関わる重要なプロセスである。TGF- β によってEMTが誘導されるさいにはFGF受容体のアイソフォームのスイッチングが起こる。我々はシングルエクソンレベルでのDNAマイクロアレイ解析により、TGF- β で誘導されるEMTにおけるRNAスプライシングパターンの変化を調べた。我々はTGF- β がESRPタンパク質（ESRP1と2）を介して、広汎にスプライシングパターンに影響を与えることを見出した。ESRPの発現変化は δ EF1ファミリーの転写因子ZEB1とZEB2を介して起こることが明らかとなった。ZEB1とZEB2はマウス乳腺上皮細胞NMuMGではESRP2プロモーターに結合してESRP2の発現を低下させた。ZEB1とZEB2の発現を同時にノックダウンさせるとTGF- β によるESRP2発現の低下が見られなくなった。またヒト乳がん組織ではESRP1とESRP2の発現パターンはZEB1とZEB2の発現と逆相関していることが確認された。ESRPタンパク質を過剰発現させるとEMTが抑えられ、上皮細胞様の形態への変化が観察された。このことから δ EF1ファミリーのタンパク質はESRPの発現を低下させ、FGF受容体をはじめとする多くのタンパク質のスプライシングパターンを変動させることでEMTのプロセスや乳がんの進展に影響を与えていると考えられた（Horiguchi et al., *Oncogene*, 2012）。

内皮間葉転換（EndMT）はEMTと類似したプロセスで様々な生理的・病的プロセスと密接に関わっている。TGF- β はEMTと同様にEndMTの過程にも関与しているが、その分子メカニズムについては十分には明らかとなっていない。我々はマウス膵臓微小血管内皮細胞MS-1を用いてTGF- β のEndMTにおける効果を検討した。

TGF- β は Rho シグナルを介してアクチンストレスファイバーの再構築や α -SMA などの種々の間葉系細胞マーカーの発現を誘導した。我々はさらに Arhgef5 が TGF- β /Smad シグナルによって誘導され、 α -SMA の発現に関与することを見出した。また TGF- β が Smad シグナル経路を介して MRTF-A の発現と核内移行を誘導し、MRTF-A が α -SMA の発現に必須であることを示した。以上から、TGF- β /Smad シグナルが Rho の活性化と MRTF-A の作用に重要な役割を果たし、MS-1 血管内皮細胞における EndMT を誘導することを明らかにした (Mihira et al., J. Biochem., 2012)。

がん細胞と骨における微小環境との関係はがんの骨転移の成立に重要な役割を果たしている。前立腺がんの骨転移では造骨型の骨転移が見られるのが特徴であるが、その分子メカニズムについてはほとんど明らかとなっていない。我々は TGF- β ファミリーのメンバーである骨形成因子 (BMP) の前立腺がん細胞と骨ストローマ細胞の相互作用における役割について研究を行った。BMP-4 は MC3T3-E1 細胞の骨芽細胞への分化を誘導する。一方、ヒト前立腺がん LNCaP 細胞では BMP-4 は Smad 依存性に Sonic hedgehog (SHH) の産生を誘導する。MC3T3-E1 細胞を BMP-4 と SHH で共刺激するとアルカリホスファターゼや骨シアロタンパクなどの骨芽細胞のマーカータンパク質の発現がさらに誘導された。MC3T3-E1 細胞と LNCaP 細胞を共培養すると、BMP-4 の MC3T3-E1 細胞に対する作用は LNCaP 細胞由来の SHH によって増強された。さらに LNCaP 細胞の存在下では、BMP-4 は MC3T3-E1 細胞における FGF などの増殖因子の産生を促進し、この結果、LNCaP 細胞の増殖が促進されると考えられた。このように BMP は前立腺がん細胞が生存・増殖し、ストローマ細胞が骨芽細胞に分化するのに適した環境を作ることに貢献し、これによって前立腺がんの造骨型転移が

形成されることが示唆された (Nishimori et al., J. Biol. Chem. 2012)。

ALDH1 はがん幹細胞の重要なマーカーとして知られている。しかし、ALDH1 のがん幹細胞における機能はほとんど明らかとなっていない。我々は ALDH1 陽性細胞を OCUM-2MLN や HSC-39 などのび漫型胃がん細胞株から分離し、その特徴を調べた。ALDH1 陽性細胞は ALDH1 陰性細胞に比べてヌードマウスでより強い造腫瘍性を示した。また ALDH1 陽性細胞は自己複製能を有し、ALDH1 陰性細胞へと分化することができた。DNA マイクロアレイ解析で、我々は ALDH1 陰性細胞に比べて ALDH1 陽性細胞で高い発現が見られる遺伝子として REG4 を見いだした。REG4 を胃がん細胞に強制発現させると軟寒天内でのコロニー形成能の促進が見られ、REG4 の発現をノックダウンすると ALDH1 陽性細胞の造腫瘍能の低下が見られた。TGF- β は ALDH1 や REG4 の発現を低下させ、ALDH1 陽性細胞数の減少をもたらした。ヒト胃がん組織を用いた免疫組織染色では ALDH1 と REG4 の発現には相関が見られ、ALDH1 とリン酸化 Smad3 の発現には逆の相関が見られた。これらの結果は、び漫型胃がんでは、REG4 の発現が ALDH1 陽性がん幹細胞で上昇し、腫瘍形成能の促進をもたらすと考えられた。一方で TGF- β は ALDH1 や REG4 の発現を低下させることでがん幹細胞数を減少させ、腫瘍形成能を低下させる働きがあると考えられた (Katsuno et al., J. Pathol. 2012)。

出版物等

1. Mihira, H., Suzuki, H.I., Akatsu, Y., Yoshimatsu, Y., Igarashi, T., Miyazono, K., and Watabe, T. (2012) TGF- β -induced mesenchymal transition of MS-1 endothelial cells requires Smad- dependent cooperative activation of Rho signals and MRTF-A. J. Biochem. 151 (2): 145-156.

2. Kawata, M., Koinuma, D., Ogami, T., Umezawa, K., Iwata, C., Watabe, T., and Miyazono, K. (2012) TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition of A549 lung adenocarcinoma cells is enhanced by pro-inflammatory cytokines derived from RAW 264.7 macrophage cells. *J. Biochem.* 151 (2): 205-216.
3. Hosoya, H., Kadowaki, K., Matsusaki, M., Cabral, H., Nishihara, H., Ijichi, H., Koike, K., Kataoka, K., Miyazono, K., Akashi, M., and Kano, M.R. (2012) Engineering fibrotic tissue in pancreatic cancer: A novel three-dimensional model to investigate nanoparticle delivery. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 419 (1): 32-37.
4. Horiguchi, K., Sakamoto, K., Koinuma, D., Semba, K., Inoue, A., Inoue, S., Fujii, H., Yamaguchi, A., Miyazawa, K., Miyazono, K., and Saitoh, M. (2012) TGF- β drives epithelial-mesenchymal transition through δ EF1-mediated downregulation of ESRP. *Oncogene* 31 (26): 3190-3201.
5. Tojo, M., Takebe, A., Takahashi, S., Tanaka, K., Imamura, T., Miyazono, K., and Chiba, T. (2012) Smad7-deficient mice show growth retardation with reduced viability. *J. Biochem.* 151 (6): 621-631.
6. Ishii, R., Isogaya, K., Seto, A., Koinuma, D., Watanabe, Y., Arisaka, F., Yaguchi, S.I., Ikushima, H., Dohmae, N., Miyazono, K., Miyazawa, K., Ishitani, R., and Nureki, O. (2012) Structure of a dominant-negative helix-loop-helix transcriptional regulator suggests mechanisms of autoinhibition. *EMBO J.* 31 (11): 2541-2552.
7. Nishimori, H., Ehata, S., Suzuki, H.I., Katsuno, Y., and Miyazono, K. (2012) Prostate cancer cells and bone stromal cells mutually interact with each other through bone morphogenetic protein-mediated signals. *J. Biol. Chem.* 287 (24): 20037-20046.
8. Katsuno, Y., Ehata, S., Yashiro, M., Yanagihara, K., Hirakawa, K., and Miyazono, K. (2012) Coordinated expression of REG4 and aldehyde dehydrogenase 1 regulating tumorigenic capacity of diffuse-type gastric carcinoma-initiating cells is inhibited by TGF- β . *J. Pathol.* 228 (3): 391-404.
9. Kawabata, K.C., Ehata, S., Komuro, A., Takeuchi, K., and Miyazono, K. (2012) TGF- β -induced apoptosis of B-cell lymphoma Ramos cells through reduction of MS4A1/CD20. *Oncogene* 32 (16): 2096-2106.
10. Takaesu, N.T., Stinchfield, M.J., Shimizu, K., Arase, M., Quijano, J.C., Watabe, T., Miyazono, K., and Newfeld, S.J. (2012) Drosophila CORL is required for Smad2-mediated activation of ecdysone receptor expression in the mushroom body. *Development* 139 (18): 3392-3401.
11. Ikushima, H., and Miyazono, K. (2012) TGF- β signal transduction spreading to a wider field: a broad variety of mechanisms for context-dependent effects of TGF- β . *Cell Tissue Res.* 347 (1): 37-49.
12. Miyazono, K., Ehata, S., and Koinuma, D. (2012) Tumor-promoting functions of transforming growth factor- β in progression of cancer. *Ups. J. Med. Sci.* 117 (2): 143-152.

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 4 名（関口、諸橋、柏葉、山橋）ならびに大学院生 14 名（藤井、林、鈴木、柳谷、菊地、長瀬、橋、備後、野田、Saju、千田、Masoudi、田尻、Lin）の合計 25 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 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。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

役割は不明であった。

核における SHP2 の機能を解明する目的で、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。

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. CagA 陽性ピロリ菌感染による細胞遊走能の亢進

CagA はチロシンリン酸化依存的に SHP2 を脱制御することにより細胞増殖・細胞運動を亢進させる。一方、CagA はリン酸化非依存的に CagA 多量体化(CM)配列を介して 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ことにより上皮細胞極性を破壊する。これらの事実は培養細胞を用いた CagA 発現実験で得られた知見であり、ピロリ菌感染実験における

CagA-SHP2 相互作用と CagA-PAR1 相互作用の役割は不明であった。

そこで、相同組換えを利用してゲノム背景の均一なピロリ菌 (isogenic ピロリ菌) を作製し、ピロリ菌感染実験を行った。具体的には、EPIYA モチーフのチロシン残基をアラニン残基に置換したリン酸化耐性型 CagA (PR-CagA)、CM 配列を欠失させた変異型 CagA (CagA-ΔCM) を発現する isogenic ピロリ菌を作製した。ヒト胃上皮由来の培養細胞を用いたピロリ菌感染実験において、CagA がリン酸化依存的に SHP2 と結合することに加え、CM 配列を介して PAR1 と結合することを示した。

Ras に代表されるがんタンパク質の異常活性化は、細胞増殖能を亢進させるのみならず細胞遊走能を亢進させることが知られている。そこで、isogenic ピロリ菌の病原性を評価するために、ピロリ菌感染細胞の細胞遊走能を調べた。その結果、*cagA* 陽性ピロリ菌 (野生型 CagA、PR-CagA、CagA-ΔCM 発現株) は、*cagA* 遺伝子を欠損した isogenic ピロリ菌と比較して細胞遊走能を亢進させた。なかでも、野生型 CagA 発現株による細胞遊走の亢進能が有意に高かった。さらに、ピロリ菌感染細胞の細胞形態変化を調べたところ、野生型 CagA 発現株は細胞を著しく伸長させたのに対し、PR-CagA 発現株と CagA-ΔCM 発現株は細胞形態に影響を与えなかった。これらの結果から、*cagA* 陽性ピロリ菌の病原性には、CagA-SHP2 相互作用と CagA-PAR1 相互作用が共に重要な役割を担うことを明らかにした。

3. ピロリ菌がんタンパク質 CagA の立体構造解明

ヒトの胃上皮細胞に侵入した CagA は細胞膜に局在し、SHP2 や PAR1 など様々なタンパク質を標的として細胞内シグナルを脱制御する。これまで、CagA の分子細胞生物学的な解析が精力的に進め

られる一方、その構造生物学的な知見は全く得られていなかった。

CagA は約 1200 アミノ酸から成る分子量約 130 kDa のタンパク質であり、アミノ酸配列の比較では他の既知のタンパク質との相同性が全くみられない。本研究では、X 線結晶構造解析法ならびに核磁気共鳴 (NMR) 法を用いて CagA の立体構造を明らかにした。CagA 分子は大きく 2 つの領域に分けられ、N 末端側の約 70% に相当する領域と、EPIYA モチーフおよび CM 配列を含む C 末端側の約 30% の領域に分けられる。NMR 解析の結果、C 末端領域は固有の高次構造を持たない「天然変性領域」であることが判明した。天然変性領域は、その構造的な柔軟性から多種多様な分子と相互作用し得る領域として注目されている。CagA は C 末端領域の柔軟性を利用して SHP2 や PAR1 を含む様々な細胞内標的分子との相互作用を可能にすると考えられる。一方、CagA の N 末端領域は 3 つの構造ドメイン (ドメイン I~III) で構成される。ドメイン II に存在する塩基性アミノ酸に富んだ局所面 (塩基性パッチ) は、細胞膜のホスファチジルセリンとの結合領域であり CagA を細胞膜に局在させる役割を担う。ドメイン III は C 末端領域と分子内において相互作用する。この分子内相互作用は CagA と SHP2 および PAR1 との複合体形成を安定化することから、CagA の病原活性を制御する重要な分子機構であることが判明した。従って、本研究では、ピロリ菌 CagA が細胞内シグナルを脱制御する分子構造基盤を明らかにした。

4. 転写因子 CDX1 による胃上皮細胞のリプログラミング誘導

腸上皮化生とは胃上皮に腸上皮細胞が出現する病変であり、ピロリ菌の慢性持続感染によって誘導される前がん病変として知られている。当研究室では、ピロリ菌 CagA が胃上皮細胞において腸上

皮特異的に発現する転写因子 CDX1 を異所性に発現誘導することを見いだしている。これまでに、マウスの胃に *Cdx1* を発現させると腸上皮化生が誘導されることが報告されているが、その分子機構は未だ解明されていない。

CDX1 による腸上皮化生誘導の分子機構を解明するため、tet-off システムで CDX1 を誘導発現するヒト胃上皮細胞由来の細胞株を樹立した。DNA マイクロアレイを用いて、CDX1 によって転写活性化される遺伝子群を網羅的に解析したところ、CDX1 は胃上皮細胞においてリプログラミング遺伝子（幹細胞性遺伝子）である *SALL4* と *KLF5* を転写活性化することが判明した。さらに、CDX1 を発現した胃上皮細胞では、腸の幹細胞マーカー遺伝子群の発現に続いて、腸の分化マーカー遺伝子群の発現が認められた。一方、これらの遺伝子群の発現は、*SALL4* または *KLF5* の発現抑制により阻止された。以上の結果から、CDX1 は *SALL4* と *KLF5* の誘導を介して、胃上皮細胞を幹細胞様の状態に脱分化させた後に腸上皮細胞に再分化させていることが示唆された。従って、CDX1 による幹細胞性転写因子の誘導が腸上皮化生誘導に重要な役割を担うことが明らかになった。

出版物等

1. Tsugawa H, Suzuki H, Seya H, Hatakeyama M, Hirayama T, Hirata K, Nagano O, Matsuzaki J, Hibi T. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe* 2012;6:764-777.
2. Fujii Y, Yoshihashi K, Suzuki H, Tsutsumi S, Mutoh H, Maeda S, Yamagata Y, Seto Y, Aburatani H, Hatakeyama M. CDX1 confers intestinal phenotype on gastric epithelial cells via induction of stemness-associated reprogramming factors *SALL4* and *KLF5*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:20584-20589.
3. Hayashi T, Senda M, Morohashi H, Higashi H, Horio M, Kashiba Y, Nagase L, Sasaya D, Shimizu T, Venugopalan N, Kumeta H, Noda N N, Inagaki F, Senda T, Hatakeyama M. Tertiary structure-function analysis reveals the pathogenic signaling potentiation mechanism of *Helicobacter pylori* oncogenic effector CagA. *Cell Host Microbe* 2012;12:20-33.
4. Lee K S, Kalantzis A, Jackson C B, O'Connor L, Murata-Kamiya N, Hatakeyama M, Judd L M, Giraud A S, Menhenniott T R. *Helicobacter pylori* CagA Triggers Expression of the Bactericidal Lectin REG3γ via Gastric STAT3 Activation. *PLoS One* 2012;7:e30786.
5. Kikuchi K, Murata-Kamiya N, Kondo S, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* stimulates epithelial cell migration via CagA-mediated perturbation of host cell signaling. *Microbes Infect* 2012;14:470-476.

感染制御学

教授

森屋恭爾

講師

奥川 周

特任講師

貫井陽子

助教

龍野桂太 鈴木正志 湯橋一仁 池田麻穂子

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

(病院内限定)

沿革と組織の概要

感染制御学教室の前身は、1991年1月23日に院内措置として設置した院内感染対策部である。これが1993年9月1日に感染制御部と改組になった後、1994年6月24日に感染制御学講座が開設した。院内措置であった感染制御部も、2002年に正規の部として承認された。当講座の構成は、教授1、講師1、特任講師1、助教4、技術補佐員1、事務補佐員2、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、処置室などの環境や器具の汚染状況を調査している。

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

5) その他の伝染性感染症患者に対する治療および病棟での対処法に関する情報提供。結核、麻疹、水痘など感染力の強い空気感染性感染症発生時、伝染性角結膜炎や症癩などの接触感染で感染力の強いものが発生した時などに、有効な防止法を指導する、また、病棟からコンサルトがあった場合、また特殊な菌が分離された場合に、担当医に治療・対策について情報を提供する。

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

7) その他感染症全般の診療サポート

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

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。また産業医を中心に経過観察者確認、ワクチンプログラムの確認に努めている。

10) 手指洗浄・消毒法の指導: MRSA や多剤耐性緑膿菌などの院内伝播による院内感染症を防止するために最も有効な方法は職員の手洗い励行であるが、なかなか徹底しないのが現状である。この点を改善するために、各部署で繰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) Two cases of bacteremia caused by *Leptotrichia trevisanii* in patients with febrile neutropenia. Higurashi Y, Tatsuno K, Fujimoto F, Kobayashi I, Ida K, Seto Y, Ohkusu K, Ezaki T, Okugawa S, Moriya K. *J Infect Chemother.* 2013 Apr 14.
- (2) Simultaneous increase in 1,3-β-d-glucan and

- procalcitonin levels in *Pseudomonas aeruginosa* infection. Koya J, Nannya Y, Kobayashi H, Okugawa S, Moriya K, Kurokawa M. *J Infect.* 2013 Aug;67(2):164-6
- (3) Molecular characterization of carbapenemase-producing clinical isolates of Enterobacteriaceae in a teaching hospital, Japan. Koyano S, Saito R, Nagai R, Tatsuno K, Okugawa S, Okamura N, Moriya K. *J Med Microbiol.* 2013 Mar;62(Pt 3):446-50.
- (4) High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, Yata N, Yotsuyanagi H, Moriya K. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Apr;26
- (5) High Levels of HBV after the Onset Lead to Chronic Infection in Patients with Acute Hepatitis B. Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K. *Clin Infect Dis.* 2013 May 23.
- (6) Dengue hemorrhagic fever in an adult traveler returning to Japan. Goto K, Hatakeyama S, Okamoto K, Kitazawa T, Abe K, Moriya K, Koike K, Yotsuyanagi H. *Intern Med.* 2012;51(13):1779-82.
- (7) Chronic hepatitis B in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. *J Infect Chemother.* 2012 Dec;18(6):883-90
- (8) Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. *Oncology.* 2011;81 Suppl 1:11-7
- (9) LXR agonist increases apoE secretion from HepG2 spheroid, together with an increased production of VLDL and apoE-rich large HDL. Kurano M, Iso-O N, Hara M, Ishizaka N, Moriya K, Koike K, Tsukamoto K. *Lipids Health Dis.* 2011 Aug 5;10:134
- (10) Liquid chromatographic separation of proteins derivatized with a fluorogenic reagent at cysteinyl residues on a non-porous column for differential proteomics analysis. Koshiyama A, Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Yazawa I, Imai K. *J Chromatogr A.* 2011 Jun 3;1218(22):3447-52.
- (11) Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: polyunsaturated fatty acids counteract lipid alterations induced by the core protein. 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. *J Hepatol.* 2011 Mar;54(3):432-8.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) Animal models for hepatitis C and related liver disease. Koike K, Moriya K, Matsuura Y. *Hepatol Res.* 2010 Jan;40(1):69-82.
- (15) 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.
- (16) 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.

- (17) 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.
- (18) 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.
- (19) Defective membrane expression of the Na(+)-HCO(3)(-) 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

高柳広

准教授

本田賢也

助教

岡本一男、古賀貴子、新幸二、澤新一郎

ホームページ <http://www.osteimmunology.com/>

沿革と組織の概要

当免疫学教室の歴史は 1918 年に溯る。当時は血清学教室と呼ばれており歴代、三田定則、緒方富雄、鈴木鑑教授が主宰した。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、免疫系の負の制御に関する研究を重ねた。多田教授は国際免疫学連合会長を歴任するなど国際的に広く認知される教室へと発展させた。1994 年からは谷口維紹教授 (現・東京大学生産技術研究所 炎症・免疫制御学社会連携研究部門 分子免疫学 特任教授) が I 型インターフェロン遺伝子の発現制御、IRF 転写因子ファミリーによる免疫系と発がんの制御機構について世界をリードする研究を行った。谷口教授の研究業績は米国科学アカデミー会員として内外に高く評価されている。

2013 年 5 月に高柳広が教授として東京医科歯科大学から着任し、自己免疫寛容の破綻による自己免疫疾患の発症機序という免疫学の根幹的命題に取り組むとともに、骨を含む全身多臓器を標的とした免疫システムの解明を目指している。

教育

医学部医学科学生の教育は、講義と実習、なら

びにフリークウォーターからなる。講義は前期は総論、後期は各論とし、教授、助教が分担して行っている。また、非常勤講師として、九州大学の笹月健彦教授、大阪大学の坂口志文教授、審良静男教授、東京大学の谷口維紹特任教授 (前免疫学講座教授) に各論の一部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、フリークウォーター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 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。さらに 3-4 名が最新の研究進捗状況を一人 15 分の持ち時間で報告する。同じく週 1 回行う抄読会では、最近のトピックスを紹介するとともに、関連する免疫学領域の論文をレビューし、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

当研究室では、免疫細胞の分化過程や自然免疫系・適応免疫系の制御機構を分子レベルで解析し、免疫反応を統合的に理解することを目指している。特に、サイトカインシグナル伝達と遺伝子転写制御に焦点を当てた分子生物学的アプローチと遺伝子改変マウスを用いた生体レベルでの検証を重視している。最終的には自己免疫疾患、難治感染症や骨関節疾患に対する画期的な治療法の開発に繋げていくことを目標としている。実際には、以下の研究課題について独自性のある研究を展開している。

1) 造血系微小環境の解明

骨髄を構成する、骨芽細胞、血管内皮細胞、CAR細胞（CXCL12を発現する特殊な細網細胞）、Nestin陽性細胞、神経系細胞といった細胞群が造血幹細胞制御に関わることが明らかになりつつある。当研究室では骨髄を免疫器官として捉え、骨髄構成細胞と免疫細胞との相互作用を明らかにし、骨髄内の免疫細胞分化制御の解明を試みている。

2) 破骨細胞と骨免疫学の研究

破骨細胞は単球/マクロファージ系前駆細胞を由来とした多核の巨細胞であり、その分化には、RANKLと呼ばれるサイトカインからのシグナルが必要である。破骨細胞は骨基質に接着すると極性化して、骨吸収を行うための特徴的な形態を示し、自らと骨の間隙に酸やタンパク質分解酵素を放出し、骨基質を分解に働いている非常にユニークな細胞である。また、破骨細胞分化・機能の異常は、関節リウマチで認められる炎症性骨破壊や、閉経後骨粗鬆症、がんの骨転移などの骨量減少、

大理石骨病などに深く関わっている。我々はこれまでRANKLの細胞内シグナル伝達機構を解析し、マスター転写因子である nuclear factor of activated T cells c1 (NFATc1) の同定 (Takayanagi et al., Dev Cell. 2002; Asagiri et al., J. Exp. Med., 2005)、RANKの共刺激受容体の発見、immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) シグナルの重要性 (Koga et al., Nature 2004) と RANK-ITAM のシグナルを結びキナーゼの解明 (Shinohara et al., Cell, 2008) など報告してきた。最近では、神経回路形成や免疫反応に関わることで知られていた Semaphorin と呼ばれるタンパク質のうち、Semaphorin4D が破骨細胞による骨芽細胞制御に関わり (Negishi-Koga et al., Nature Med., 2011)、また Semaphorin3A は骨芽細胞から産生され、骨芽細胞自身と破骨細胞の両者に働きかけることで、骨吸収の抑制と骨形成の促進という2つの作用を有することを見出している (Hayashi et al., Nature 2012)。

3) リンパ球の発生、制御機構の解明

マウス、ヒトの粘膜組織には抗原受容体を持たないリンパ球様細胞 (Innate lymphoid cell=自然リンパ球) が存在し、粘膜局所の免疫系恒常性維持やカンジダ等の外来微生物に対する防御機能を担っていることが明らかになってきた。これらの自然リンパ球のうち、胎児期に存在するものはリンパ組織形成に重要な役割を果たしている。本研究室では胸腺、リンパ節等の免疫器官の形成と自然リンパ球の制御機構に焦点をあて、中枢性免疫寛容および腸管をはじめとする末梢期間での免疫寛容成立機構の解明に取り組んでいる。

4) 自己免疫疾患の病態解明

関節リウマチでは滑膜の炎症により、骨関節破壊が生じ、患者の運動機能は制限され QOL が著

しく低下する。我々は関節リウマチにおいて骨破壊誘導性としてのT細胞サブセットとしてTh17細胞を同定し、マウスの炎症性骨破壊モデルを用いて、その病理学的意義を生体レベルでも明らかにした (Sato et al., *J. Exp. Med.*, 2006)。現在、マウスの関節リウマチモデルに限らず、他の自己免疫疾患モデルマウスも用いて、自己免疫炎症の病態形成メカニズムを、さまざまなノックアウトマウスを駆使することで、分子レベルおよび個体レベルでの解明に取り組んでいる。

近年 IL-17 産生性の新規ヘルパーT細胞サブセット「Th17細胞」が同定され、関節リウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患の病態形成や、ある種の病原菌感染に対する生体防御に深く関わることが明らかとなった。我々は転写制御因子 I κ B ζ が Th17 細胞分化に重要であり、ROR 核内受容体との協調作用により IL-17 産生を誘導するという新規メカニズムを見出した (Okamoto et al., *Nature*, 2010)。現在、自己免疫性 Th17 細胞の分化機構解析だけでなく、制御性 T 細胞とのバランスや、Th17 細胞の病態形成機能にも焦点を当て、自己免疫疾患治療の分子基盤構築を目指している。

出版物等

原著論文・総説 (英文)

1. Takayanagi H.: New developments in osteoimmunology. *Nat Rev Rheumatol.* 8(11): 684-9 (2012)
2. Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, Mori S, Shigemoto K, Nakamura H, Katagiri H, Takayanagi H., Tanaka S. :Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption., *J Biol Chem.* 287(45):37808-23 (2012)
3. O'Brien CA, Nakashima T, Takayanagi H.: Osteocyte control of osteoclastogenesis., *Bone* 54(2): 258-63 (2012).
4. Nakashima T, Hayashi M, Takayanagi H.: New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms., *Trends Endocrinol Metab.* 23 (11): 582-90 (2012)
5. Shinohara M, Nakamura M, Masuda H, Hirose J, Kadono Y, Iwasawa M, Nagase Y, Ueki K, Kadowaki T, Sasaki T, Kato S, Nakamura H, Tanaka S, Takayanagi H.: Class IA phosphatidylinositol 3-kinase regulates osteoclastic bone resorption through Akt-mediated vesicle transport. *J Bone Miner Res.* 27(12): 2464-75. (2012)
6. Hara-Yokoyama M, Kukimoto-Niino M, Terasawa K, Harumiya S, Podyma-Inoue KA, Hino N, Sakamoto K, Itoh S, Hashii N, Hiruta Y, Kawasaki N, Mishima-Tsumagari C, Kaitsu Y, Matsumoto T, Wakiyama M, Shirouzu M, Kasama T, Takayanagi H., Utsunomiya-Tate N, Takatsu K, Katada T, Hirabayashi Y, Yokoyama S, Yanagishita M.: Tetrameric Interaction of the Ecto-enzyme CD38 on the Cell Surface Enables Its Catalytic and Raft-Association Activities. *Structure.* 20(9): 1585-95 (2012)
7. Komatsu N. and Takayanagi H.: Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol.* 3:77 (2012)
8. Komatsu N, Takayanagi H.: Autoimmune Arthritis: The Interface Between the Immune System and Joints, *Adv Immunol.*, 115:45-71 (2012)
9. Hayashi, M., Nakashima, T., Taniguchi, M., Kodama, T., Kumanogoh, A., Takayanagi. T.: Osteoprotection by Semaphorin 3A. *Nature.* 485(7396): 69-74 (2012)
10. Otero, K., Shinohara, M., Zhao, H., Cella, M., Gilfillan, S., Colucci, A., Faccio, R., Ross, F, P., Teitelbaum, S, L., Takayanagi. H., Colonna, M.: TREM2 and β -Catenin Regulate Bone

-
- Homeostasis by Controlling the Rate of Osteoclastogenesis. *J Immunol.* 188(6): 2612-21 (2012)
11. Fujita, K., Iwasaki, M., Ochi, H., Fukuda, T., Ma, C., Miyamoto, T., Takitani, K., Negishi-Koga, T., Sunamura, S., Kodama, T., Takayanagi, H., Tamai, H., Kato, S., Arai, H., Shinomiya, K., Itoh, H., Okawa, A., Takeda, S.: Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. *Nat Med.* 18(4): 589-94 (2012)
12. Tsuji-Takechi, K., Negishi-Koga, T., Sumiya, E., Kukita, A., Kato, S., Maeda, T., Pandolfi P.P., Moriyama, K., Takayanagi, H.: Stage-specific functions of leukemia/lymphoma-related factor (LRF) in the transcriptional control of osteoclast development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(7): 2561-6 (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

白石憲史郎、山下英臣、佐藤次郎、高尾英正、佐々木弘喜、
渡谷岳行、五ノ井渉、高橋美和子、赤井宏行、花岡昇平

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9、医員2、大学院生25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）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：診断用放射性医薬品を用いた in vivo 核医学検査 (PET, SPECT、各種シンチグラフィ) と Y-90、Sr-89 などの治療用放射性核種を用いた RI 治療が行われている。in vivo 核医学検査には骨、ガリウム、腎動態、肺血流、甲状腺、唾液腺、センチネルリンパ節、心交感神経シンチグラフィ、心筋 SPECT や脳血流 SPECT が含まれ、トレーサー法を応用した機能画像が診療に供されている。この他、2 台の小型サイクロトロンと 5 機のホットセル内で製造されたポジトロン核種 (^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F) 標識トレーサーを用いた PET 検査が血流、代謝の評価やレセプター、アミロイドなど各種分子標的イメージングに利用されている。2002 年度より FDG-PET が保険適応となり、悪性腫瘍やてんかん症例を中心に検査依頼が急増している。近年、CD20 抗原を標的とした Y-90 標識モノクローナル抗体 (Zevalin) を用いた悪性リンパ腫の RI 標識抗体療法も件数が増加している。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わゆるIVR (interventional radiology)はその裾野を拡大しつつある。

2) 放射線治療学

放射線治療における線量分布の最適化等の物理工学的研究、放射線障害の軽減を目的とした臨床的・生物学的研究を行い、臨床研究では最近のEBMに則り、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、子宮頸癌、前立腺癌などを中心に研究を進めている。当院の放射線治療部門は伝統的に物理工学的研究に積極的で、これまでわが国の高精度放射線治療における主要な役割を担ってきた。高精度放射線治療の一つである定位照射においては、体幹部のほかに、ガンマナイフを用いた頭部の定位照射を行っている。強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy; IMRT) は頭頸部癌、前立腺癌、直腸癌や肺癌に対しても行っており、有害事象の軽減に役立っている。コーンビームCTを用いたIGRT (Image Guided Radiation Therapy) により精度向上に努めている。

子宮頸癌の腔内照射、組織内照射、前立腺癌の組織内照射を行っており、局所制御率の向上に貢献している。また甲状腺癌のヨード内用療法も積

極的に行っている。

放射線障害に関しては、そのメカニズムの研究とともに、動物実験で薬剤による肺障害の軽減の研究を行い、一定の成果が得られた。また、被ばく症例の紹介も少なくなく、臨床的知見が集積しつつある。最近では、多施設共同で転移性脳腫瘍に対する定位照射±全脳照射の無作為比較試験などにも参加した。2003年に緩和ケアチームを発足し、進行末期癌における緩和医療についても積極的に取り組んでいる。

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。特に認知症やパーキンソン病関連疾患、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、糖代謝、ドーパミンシステム、脳内アミロイドの蓄積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。一方、近年、核医学では放射性核種を用いた治療が注目されている。がん特異性の高い抗原に対する抗体を開発し、Y-90などの細胞殺傷能力の高い放射性核種で標識して治療を行う放射免疫療法の開発を進めている。

おわりに

放射線診断学、放射線治療学そして核医学は放射線医学を支える3本の柱である。モダリティ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, 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 81(11): 2973-7, 2012
2. Amemiya S, Kunimatsu A, Saito N, Ohtomo K.
Impaired hemodynamic response in the ischemic brain assessed with BOLD fMRI.
Neuroimage 61(3): 579-90, 2012
3. Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natubori T, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gono W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nippashi Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kasai K, Yamasue H.
Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism spectrum disorders.
Transl Psychiatry 2: e178, 2012
4. Endo Y, Saito Y, Otsuki T, Takahashi A, Nakata Y, Okada K, Hirozane M, Kaido T, Kaneko Y, Takada E, Okazaki T, Enokizono T, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M.
Persistent verbal and behavioral deficits after resection of the left supplementary motor area in epilepsy surgery. Case Report.
Brain Dev: in press, 2013
5. 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 21(1): 53-8, 2013
6. Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Nakata Y, Kamiya K, Kobayashi Y, Sakamoto T, Takiyama Y, Murata M.
Long-term effect of repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord 19(3): 350-4, 2013
7. Furuta T, Yamaguchi M, Nakagami R, Akahane M, Minami M, Ohtomo K, Moriyama N, Fujii H.
Delayed hepatic signal recovery on ferucarbotran-enhanced magnetic resonance images: an experimental study in rat livers with gadoliniumchloride-induced Kupffer cell damage.
MAGMA: Epub ahead of print, 2012
8. Gono W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, Yoshikawa T, Kiryu S, Tada M, Uno K, Ohtsu H, Okura N, Koike K, Ohtomo K.
Meandering main pancreatic duct as a relevant factor to the onset of idiopathic recurrent acute pancreatitis.
PLoS One 7(5): e37652, 2012
9. Gono W, Akahane M, Tada M, Ohtomo K.
False pancreas divisum: a complication of post-endoscopic retrograde pancreatography pancreatitis.
Jpn J Radiol 31(2): 148-51, 2013
10. Gono W, Akahane M, Watanabe Y, Isono S, Maeda E, Hagiwara K, Ohtomo K.
magnetic resonance spin-labeling technique: preliminary results.
AJR Am J Roentgenol: in press, 2013
11. Goto E, Masuzaki R, Tateishi R, Kondo Y, Imamura J, Goto T, Ikeda H, Akahane M, Shiina S, Omata M, Yoshida H, Koike K.

- Value of post-vascular phase (Kupffer imaging) by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid in the detection of hepatocellular carcinoma.
J Gastroenterol 47(4): 477-85, 2012
12. Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K.
Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry.
Magn Reson Med Sci 11(1): 27-34, 2012
 13. Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K.
Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method.
Korean J Radiol 13(4): 391-402, 2012
 14. Goto M, Abe O, Miyati T, Aoki S, Takao H, Hayashi N, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K.
Association between iron content and gray matter missegmentation with voxel-based morphometry in basal ganglia.
J Magn Reson Imaging: Epub ahead of print, 2012
 15. Goto M, Abe O, Aoki S, Miyati T, Takao H, Hayashi N, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K.
Bilateral pre- and postcentral gyrus volume positively correlates with T2-SNR of putamen in healthy adults.
Neuroradiology 55(2): 245-50, 2013
 16. Hamaguchi S, Okura N, Yoshimatsu M, Ogawa Y, Takizawa K, Nakajima Y
A case of retained placenta increta successfully treated via uterine arterial embolization using N-butyl 2-cyanoacrylate.
J Minim Invasive Gynecol 19(4): 527-30, 2012
 17. Hanakita S, Koga T, Shin M, Shojima M, Igaki H, Saito N.
Role of Gamma Knife surgery in the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas.
J Neurosurg 117(Suppl): 158-63, 2012
 18. Hanakita S, Koga T, Shin M, Shojima M, Igaki H, Saito N.
Role of stereotactic radiosurgery in the treatment of high-grade cerebral arteriovenous malformation.
Neurol Med Chir (Tokyo) 52(12): 845-51, 2012
 19. Hayakawa YK, Sasaki H, Takao H, Mori H, Hayashi N, Kunimatsu A, Aoki S, Ohtomo K.
Structural brain abnormalities in women with subclinical depression, as revealed by voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging.
J Affect Disord 144(3): 263-8, 2013
 20. Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Yamamoto H, Iijima K, Momose T, Akishita M, Ouchi Y.
The high frequency of periodic limb movements in patients with Lewy body dementia.
J Psychiatr Res 46(12): 1590-4, 2012
 21. Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H, Ichiyama T, Okumura A.
Pertussis-associated encephalitis/encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child.
J Neurol Sci 320(1-2): 145-8, 2012
 22. Hirose S, Watanabe T, Jimura K, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K, Miyashita Y, Konishi S.
Local signal time-series during rest used for areal boundary mapping in individual human brains.
PLoS One 7(5): e36496, 2012

23. Inano S, Takao H, Hayashi N, Yoshioka N, Mori H, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K. Effects of age and gender on neuro-anatomical volumes. *J Magn Reson Imaging*: Epub ahead of print, 2012
24. Isayama H, Tsujino T, Nakai Y, Sasaki T, Nakagawa K, Yamashita H, Aoki T, Koike K. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 18(19): 2364-70, 2012
25. 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* 137(1-3): 124-31, 2012
26. Kaido T, Otsuki T, Ogawa M, Takahashi A, Kaneko Y, Yamamoto T, Nakata Y. Medullary ischemia due to vertebral arteritis associated with Behcet syndrome: a case report. *Asian Pac J Allergy Immunol* 30(3): 239-42, 2012
27. Kamiya K, Mori H, Kunimatsu A, Kawai K, Usami K, Ohtomo K. Two cases of spontaneous temporal encephalocele. *J Neuroradiol* 39(5): 360-3, 2012
28. Kamiya K, Sato N, Ota M, Nakata Y, Ito K, Kimura Y, Murata M, Mori H, Kunimatsu A, Ohtomo K. Diffusion tensor tract-specific analysis of the uncinate fasciculus in patients with progressive supranuclear palsy. *J Neuroradiol*: Epub ahead of print, 2013
29. Kamiya K, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kimura Y, Ota M, Takahashi A, Mori H, Kunimatsu A, Ohtomo K. Postoperative transient reduced diffusion in the ipsilateral striatum and thalamus. *AJNR Am J Neuroradiol* 34(3): 524-32, 2013
30. Katsura M, Mori H, Kunimatsu A, Sasaki H, Abe O, Machida T, Ohtomo K. Radiological features of IgG4-related disease in the head, neck, and brain. *Neuroradiology* 54(8): 873-82, 2012
31. Katsura M, Matsuda I, Akahane M, Sato J, Akai H, Yasaka K, Kunimatsu A, Ohtomo K. Model-based iterative reconstruction technique for radiation dose reduction in chest CT: comparison with the adaptive statistical iterative reconstruction technique. *Eur Radiol* 22(8): 1613-23, 2012
32. Katsura M, Sato J, Akahane M, Matsuda I, Ishida M, Yasaka K, Kunimatsu A, Ohtomo K. Comparison of pure and hybrid iterative reconstruction techniques with conventional filtered back projection: Image quality assessment in the cervicothoracic region. *Eur J Radiol* 82(2): 356-60, 2013
33. Katsura M, Matsuda I, Akahane M, Yasaka K, Hanaoka S, Akai H, Sato J, Kunimatsu A, Ohtomo K. Model-based iterative reconstruction technique for ultralow-dose chest CT: comparison of pulmonary nodule detectability with the adaptive statistical iterative reconstruction technique. *Invest Radiol* 48(4): 206-12, 2013
34. Kawashima M, Ozawa S, Haga A, Sakumi A, Kurokawa C, Sugimoto S, Karasawa K, Nakagawa K, Sasai K. Comparison of total MU and segment areas in VMAT and step-and-shoot IMRT plans. *Radiol Phys Technol* 6(1): 14-20, 2013
35. Kida S, Masutani Y, Yamashita H, Imae T, Matsuura T, Saotome N, Ohtomo K, Nakagawa K, Haga A.

- In-treatment 4D cone-beam CT with image-based respiratory phase recognition. *Radiol Phys Technol* 5(2): 138-47, 2012
36. Kimura Y, Sato N, Ito K, Kamiya K, Nakata Y, Saito Y, Matsuda H, Sugai K, Sasaki M, Sugimoto H.
SISCOM technique with a variable Z score improves detectability of focal cortical dysplasia: a comparative study with MRI. *Ann Nucl Med*: Epub ahead of print, 2012
37. Kimura Y, Sato N, Sugai K, Maruyama S, Ota M, Kamiya K, Ito K, Nakata Y, Sasaki M, Sugimoto H.
MRI, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging findings in patient with static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA). *Brain Dev* 35(5): 458-61, 2013
38. Kin T, Nakatomi H, Shojima M, Tanaka M, Ino K, Mori H, Kunimatsu A, Oyama H, Saito N.
A new strategic neurosurgical planning tool for brainstem cavernous malformations using interactive computer graphics with multimodal fusion images. *J Neurosurg* 117(1): 78-88, 2012
39. 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* 11(2): 99-107, 2012
40. Kitamura Y, Okumura A, Hayashi M, Mori H, Takahashi S, Yanagihara K, Miyata R, Tanuma N, Mimaki T, Abe S, Shimizu T.
Oxidative stress markers and phosphorus magnetic resonance spectroscopy in a patient with GLUT1 deficiency treated with modified Atkins diet. *Brain Dev* 34(5): 372-5, 2012
41. Kobayashi S, Momose T, Sakurai M, Kanazawa I.
Postanoxic akinesia with bilateral pallidal lesions: a PET study. *Intern Med* 51(17): 2449-51, 2012
42. Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N, Ino K, Aoki S, Masutani Y, Igaki H, Onoe T, Saito N.
Integration of corticospinal tractography reduces motor complications after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(1): 129-33, 2012
43. Koga T, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Saito N, Nakagawa K, Shibahara J, Todo T.
Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Cancer* 118(17): 4193-200, 2012
44. 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* 28(4): 965-73, 2012
45. 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* 27(5): 331-6, 2012
46. Kunimatsu A, Suzuki Y, Hagiwara K, Sasaki H, Mori H, Katsura M, Ohtomo K.
Clinical value of 3D T²*-weighted imaging with multi-echo acquisition: comparison with conventional 2D T²*-weighted imaging and 3D phase-sensitive MR imaging. *Magn Reson Med Sci* 11(3): 205-11, 2012
47. 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* 30(3): 227-34, 2012
48. Matsubara S, Tada M, Akahane M, Yagioka H, Kogure H, Sasaki T, Arizumi T, Togawa O, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Isayama H, Toda N, Kawabe T, Ohtomo K, Omata M.
Incidental pancreatic cysts found by magnetic resonance imaging and their relationship with pancreatic cancer. *Pancreas* 41(8): 1241-6, 2012
49. Matsuo Y, Onishi H, Nakagawa K, Nakamura M, Ariji T, Kumazaki Y, Shimbo M, Tohyama N, Nishio T, Okumura M, Shirato H, Hiraoka M.
Guidelines for respiratory motion management in radiation therapy. *J Radiat Res*: Epub ahead of print, 2012
50. Mikami S, Tateishi R, Akahane M, Asaoka Y, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Koike K.
Computed tomography follow-up for the detection of hepatocellular carcinoma recurrence after initial radiofrequency ablation: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol* 23(10): 1269-75, 2012
51. Miyamoto Y, Nakagawa S, Wada-Hiraike O, Seiki T, Tanikawa M, Hiraike H, Sone K, Nagasaka K, Oda K, Kawana K, Nakagawa K, Fujii T, Yano T, Kozuma S, Taketani Y.
Sequential effects of the proteasome inhibitor bortezomib and chemotherapeutic agents in uterine cervical cancer cell lines. *Oncol Rep* 29(1): 51-7, 2013
52. Mori H, Maeda M, Takanashi J, Kunimatsu A, Matsushima N, Suzuki H, Saito N, Ohtomo K.
Reversible splenic lesion in the corpus callosum due to rapid withdrawal of carbamazepine in two patients with neurosurgical decompression for trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci* 19(8): 1182-4, 2012
53. Mori H.
Editorial comment from Dr Mori to recent topics related to nephrogenic systemic fibrosis associated gadolinium-based contrast agents. *Int J Urol* 19(9): 812, 2012
54. Murakami N, Suzuki S, Ito Y, Yoshimura R, Inaba K, Kuroda Y, Morota M, Mayahara H, Sakudo M, Wakita A, Okamoto H, Sumi M, Kagami Y, Nakagawa K, Ohtomo K, Itami J.
106Ruthenium Plaque Therapy (RPT) for Retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(1): 59-65, 2012
55. Nakagawa K, Kida S, Haga A, Masutani Y, Yamashita H, Onoe T, Imae T, Tanaka K, Ohtomo K, Yoda K.
4D digitally reconstructed radiography for verifying a lung tumor position during volumetric modulated arc therapy. *J Radiat Res* 53(4): 628-32, 2012
56. Nakagawa K, Haga A, Kida S, Masutani Y, Yamashita H, Takahashi W, Sakumi A, Saotome N, Shiraki T, Ohtomo K, Iwai Y, Yoda K.
4D registration and 4D verification of lung tumor position for stereotactic volumetric modulated arc therapy using respiratory-correlated cone-beam CT. *J Radiat Res* 54(1): 152-6, 2013
57. 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* 51(6): 730-4, 2012
58. Nakano M, Hill RF, Whitaker M, Kim J, Kuncic Z.

- A study of surface dosimetry for breast cancer radiotherapy treatments using Gafchromic EBT2 film.
J App Clin Med Phys 13(3): 3727, 2012
59. Nakata Y, Sato N, Hattori A, Ito K, Kimura Y, Kamiya K, Shigemoto Y, Nakagawa E, Sasaki M, Ohtomo K.
 Semi-automatic volumetry of cortical tubers in tuberous sclerosis complex.
Jpn J Radiol: Epub ahead of print, 2013
60. 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 22(5): 689-97, 2012
61. Ohkawa R, Kishimoto T, Kurano M, Dohi T, Miyauchi K, Daida H, Nagasaki M, Uno K, Hayashi N, Sakai N, Matsuyama N, Nojiri T, Nakamura K, Okubo S, Yokota H, Ikeda H, Yatomi Y.
 Development of an enzymatic assay for sphingomyelin with rapid and automatable performances: Analysis in healthy subjects and coronary heart disease patients.
Clin Biochem 45(16-17): 1463-70, 2012
62. Okura N, Okuda T, Shiotani S, Kohno M, Hayakawa H, Suzuki A, Kawasaki T.
 Sudden death as a late sequel of Kawasaki disease: Postmortem CT demonstration of coronary artery aneurysm.
Forensic Sci Int 225(1-3): 85-8, 2013
63. Onoe T, Nose T, Yamashita H, Yoshioka M, Toshiyasu T, Kozuka T, Oguchi M, Nakagawa K.
 High-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic malignancies -- dosimetric changes during treatment period.
J Radiat Res: Epub ahead of Print, 2013
64. Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Nakata Y, Kunugi H.
 Glutamatergic changes in the cerebral white matter associated with schizophrenic exacerbation.
Acta Psychiatr Scand 126(1): 72-8, 2012
65. Ota M, Sato N, Nakata Y, Arima K, Uno M.
 Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimer's disease.
Int J Geriatr Psychiatry 27(7): 722-6, 2012
66. Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H.
 Discrimination of female schizophrenia patients from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry.
Psychiatry Clin Neurosci 66(7): 611-7, 2012
67. Shibata-Kobayashi S, Yamashita H, Okuma K, Shiraishi K, Igaki H, Ohtomo K, Nakagawa K.
 Correlation among 16 biological factors [p53, p21(waf1), MIB-1 (Ki-67), p16 (INK4A), cyclin D1, E-cadherin, Bcl-2, TNF- α , NF- κ B, TGF- β , MMP-7, COX-2, EGFR, HER2/neu, ER, and HIF-1 α] and clinical outcomes following curative chemoradiation therapy in 10 patients with esophageal squamous cell carcinoma.
Oncol Lett 5(3): 903-10, 2013
68. Shimojima K, Okumura A, Mori H, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T.
 De novo microdeletion of 5q14.3 excluding MEF2C in a patient with infantile spasms, microcephaly, and agenesis of the corpus callosum.
Am J Med Genet A 158A(9): 2272-6, 2012
69. 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 interictal FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy.
Ann Nucl Med 26(4): 319-26, 2012
70. Suzuki D, Yamaguchi M, Furuta T, Okuyama Y, Yoshikawa K, Fujii H.
Central high signal in inflammatory swollen lymph nodes on SPIO-enhanced interstitial MR lymphograms: a mimic of lymph node metastasis.
Magn Reson Med Sci 11(1): 61-3, 2012
71. Tajima T, Akahane M, Takao H, Akai H, Kiryu S, Imamura H, Watanabe Y, Kokudo N, Ohtomo K.
Detection of liver metastasis: is diffusion-weighted imaging needed in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging for evaluation of colorectal liver metastases?
Jpn J Radiol 30(8): 648-58, 2012
72. Takahashi M, Soma T, Kawai K, Koyama K, Ohtomo K, Momose T.
Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without post-operative seizure-free outcomes.
Ann Nucl Med 26(9): 698-706, 2012
73. Takahashi W, Yamashita H, Niibe Y, Shiraishi K, Hayakawa K, Nakagawa K.
Stereotactic body radiotherapy for metastatic lung cancer as oligo-recurrence: an analysis of 42 cases.
Pulm Med 2012: 454107, 2012
74. Takao H, Hayashi N, Ohtomo K.
A longitudinal study of brain volume changes in normal aging.
Eur J Radiol 81(10): 2801-4, 2012
75. Tomizawa N, Nojo T, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K.
Adaptive Iterative Dose Reduction in coronary CT angiography using 320-row CT: assessment of radiation dose reduction and image quality.
J Cardiovasc Comput Tomogr 6(5): 318-24, 2012
76. 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 81(11): 3250-3, 2012
77. Tomizawa N, Yamamoto K, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K.
The feasibility of half-cycle reconstruction in high heart rates in coronary CT angiography using 320-row CT.
Int J Cardiovasc Imaging: Epub ahead of print, 2012
78. Tomizawa N, Nojo T, Akahane M, Torigoe R, Kiryu S, Ohtomo K.
Shorter delay time reduces interpatient variability in coronary enhancement in coronary CT angiography using the bolus tracking method with 320-row CT.
Int J Cardiovasc Imaging 29(1): 185-90, 2013
79. Toyoda K, Oba H, Kutomi K, Furui S, Oohara A, Mori H, Sakurai K, Tsuchiya K, Kan S, Numaguchi Y.
Magnetic resonance imaging of IgG4-related disease in the head and neck and brain.
AJNR Am J Neuroradiol 33(11): 2136-9, 2012
80. Tsukamoto M, Akahane M, Nangaku M.
Image of Erdheim-Chester disease requiring hemodialysis.
Clin Exp Nephrol 16(5): 811-2, 2012
81. Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Sasaki H, Gonoi W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Kawakubo Y, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kano Y, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H.

- Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information.
PLoS One 7(6): e39561, 2012
82. Yamaguchi M, Mitsuda M, Ezawa K, Nakagami R, Furuta T, Sekine N, Niitsu M, Fujii H.
Artifact-reduced simultaneous MRI of multiple rats with liver cancer using PROPELLER.
J Magn Reson Imaging: Epub ahead of print, 2012
83. 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
84. Yamashita H, Okuma K, Takahashi W, Sakumi A, Haga A, Ino K, Akahane M, Ohtomo K, Nakagawa K.
Four-dimensional measurement of the displacement of metal clips or postoperative surgical staples during 320-multislice computed tomography scanning of gastric cancer.
Radiat Oncol 7: 137, 2012
85. Yamashita H, Okuma K, Tada K, Shiraishi K, Takahashi W, Shibata-Mobayashi S, Sakumi A, Saotome N, Haga A, Onoe T, Ino K, Akahane M, Ohtomo K, Nakagawa K.
Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial and skin markers during 320-multislice computed tomography scanning of breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(2): 331-5, 2012
86. Yoshida M, Hori M, Yokoyama K, Fukunaga I, Suzuki M, Kamagata K, Shimoji K, Nakanishi A, Hattori N, Masutani Y, Aoki S.
Diffusional kurtosis imaging of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: preliminary clinical experience.
Jpn J Radiol 31(1): 50-5, 2013
87. Yoshikawa T, Hayashi N, Tajiri Y, Satake Y, Ohtomo K.
Brain reorganization in patients with brachial plexus injury: a longitudinal functional MRI study.
ScientificWorldJournal 2012: 501751, 2012

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、2012年度末現在、博士研究員3名、医学博士課程学生2名、医科学修士課程学生3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、2012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。特に 2011 年度に開発した、新規 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ活性検出蛍光プローブを活用した迅速がんイメージングについては、ヒト摘出がん組織での検討を、東大病院胃食道外科、肝胆膵外科などと共同して行い、本プローブの有効性を検証している。

出版物等

1. Urano Y: Novel live imaging techniques of cellular functions and in vivo tumors based on precise design of small molecule-based 'Activatable' fluorescence probes. *Current Opinion in Chemical Biology* 16:602-608, 2012. doi:10.1016/j.cbpa.2012.10.023
2. Kojima R, Takakura H, Ozawa T, Tada Y, Nagano T, Urano Y: Rational Design and Development of Near-Infrared-Emitting Firefly Luciferins Available In Vivo. *Angew Chem Int Ed Engl* 21:52(4):1175-9, 2012. doi: 10.1002/anie.201205151.
3. Kobayashi T, Komatsu T, Kamiya M, Campos C, González-Gaitán M, Terai T, Hanaoka K, Nagano T, Urano Y: Highly Activatable and Environment-insensitive Optical Highlighters for Selective Spatio-temporal Imaging of Target Proteins. *J. Am. Chem. Soc.*134(27) 11153-11160, 2012. doi: 10.1021/ja212125w
4. Takakura H, Kojima R, Ozawa T, Nagano T, Urano Y: Development of 5'- and 7'-Substituted Luciferin Analogues as Acid-Tolerant Substrates of Firefly Luciferase. *Chembiochem* 13(10):1424-7, 2012. doi: 10.1002/cbic.201200142.
5. 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. *Bioconjug Chem.* 21; 22(12):2531-8, 2011. doi: 10.1021/bc2003617.
6. Koide Y, Kawaguchi M, Urano Y, Hanaoka K, Komatsu T, Abo M, Terai T, Nagano T: A reversible near-infrared fluorescence probe for reactive oxygen species based on Te-rhodamine *Chem Commun (Camb)*. 48 (25):3091-3, 2012. doi: 10.1039/c2cc18011a.
7. Koide Y, Urano Y, Hanaoka K, Piao W, Kusakabe M, Saito N, Terai T, Okabe T, Nagano T: Development of NIR fluorescent dyes based on Si-rhodamine for in vivo imaging. *J Am Chem Soc.* 134(11):5029-31, 2012. doi: 10.1021/ja210375e.
8. Mitsunaga M, Kosaka N, Choyke PL, Young MR, Dextras CR, Saud SM, Colburn NH, Sakabe M, Nagano T, Asanuma D, Urano Y, Kobayashi H: Fluorescence endoscopic detection of murine colitis-associated colon cancer by topically applied enzymatically rapid-activatable probe. *Gut* 2012 Jun 14. [Epub ahead of print]
9. Terai T, Kikuchi K, Urano Y, Kojima H, Nagano T: A long-lived luminescent probe to sensitively detect arylamine N-acetyltransferase (NAT) activity of cells. *Chem Commun (Camb)*. 48(16):2234-6, 2012. doi: 10.1039/c2cc17622j.
10. Terai T, Urano Y, Izumi S, Kojima H, Nagano T: A practical strategy to create near-infrared

- luminescent probes: conversion from fluorescein-based sensors. *Chem Commun (Camb)*. 48(23):2840-2, 2012. doi: 10.1039/c2cc16553h.
11. 浦野泰照: “Activatable” 蛍光プローブの開発に基づく高感度術中がん部位検出の実現 薬学雑誌 132: 397-406, 2012.
 12. 浦野泰照: 蛍光プローブの精密設計による高精度 in vivo 癌イメージング 分子消化器病 9: 138-144, 2012.
 13. 浦野泰照: がん細胞を術中で検出する新規蛍光プローブの開発 科研費 NEWS2012 年度 VOL.1: 17, 2012.
 14. 浦野泰照 編集: 疾患克服をめざしたケミカルバイオロジー ～がん医療や創薬に貢献する in vivo イメージングと生体機能解析・制御の最前線 実験医学増刊 VOL 30-7, 2012.
 15. 浦野泰照: 種選択的高感度 ROS・RNS イメージングを実現する有機小分子蛍光プローブ群の開発 細胞工学 31: 187-193, 2012.
 16. 浦野泰照: 蛍光プローブの論理的開発と in vivo がんイメージングへの応用 ヒューマンサイエンス 23: 17-21, 2012.
 17. 浦野 泰照、神谷 真子: in vivo がん検出を可能とする蛍光有機小分子プローブの開発 病理と臨床 30: 747-754, 2012.
 18. 浦野 泰照、神谷 真子: 蛍光プローブの精密設計による新しい生細胞イメージング・in vivo がんイメージング 実験医学 30: 2519-2526, 2012.

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 (Medical engineering 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、特任研究員1、大学院生7、名誉教授1、客員研究員14、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。その他、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

研究分野は先端ME診断治療技術であり、人工臓器（人工心臓、補助循環、人工肺、人工弁、ハイブリッド人工臓器、バイオ人工臓器、他）の研究と開発を中心として、種々の新しい技術の研究と開発を行っている。ME診断治療技術は、科学技術の進歩に伴い常に進歩しなければならない重要な技術であり、特に近年は、コンピュータ技術の画期的な進歩により急速に発展している分野である。

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

device）とがある。東京大学人工心臓研究チームは、完全人工心臓を中心として総合的な研究と開発を行っている。その内容は血液ポンプ、駆動機構、カニューレ、医用材料、センサー、制御回路、制御アルゴリズム、経皮的ワイヤレスエネルギー伝送システム、経皮的ワイヤレス情報通信、数値流体解析、解剖学的適合性、組織適合性、血液適合性、循環生理や病態生理の研究など多岐に渡る。

ハードウェアに関しては、最新型の螺旋流ポンプを用いた完全人工心臓（螺旋流完全人工心臓）の完成度が向上し、慢性動物実験が遂行できるレベルに達している。螺旋流ポンプは、完全人工心臓の小型高性能化と優れた耐久性を両立するために、2005年当研究室で発明された新しい原理の連続流ポンプであり、動圧軸受けを用いて血液を潤滑液としてインペラーが非接触で浮上回転するポンプである。現在までに、螺旋流完全人工心臓のヤギへの埋め込み実験で3か月以上の生存を達成している。螺旋流完全人工心臓は、自然心臓の最高性能に迫る性能を実現しており、拍動流での駆動も可能であるため、従来の波動ポンプを用いた完全人工心臓（波動型完全人工心臓）の後継機種として、精力的に研究と開発を進めている。

完全人工心臓の場合、時々刻々と変化する必要心拍出量をどのように判断し、駆出するかという生理的血流量制御が非常に重要である。生理的血流量制御法としては、コンダクタンス（ $1/R$ ：末梢血管抵抗の逆数）並列回路モデルを用いて作成した $1/R$ 制御がある。 $1/R$ 制御は、当研究室において、長い年月をかけて慢性動物実験により開発した世界で唯一の生理的血流量制御法である。 $1/R$ 制御では、中心静脈圧の上昇、軽度の貧血、甲状腺ホルモンの低下などそれまでの完全人工心臓動物に特有に見られた病態が生じず、また自然心臓のごとく代謝に応じて自動的に心拍出量が変動する。 $1/R$ 制御は、空気圧駆動方式の完全人工心臓で最長532日（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。

日本人のような小柄な体格の人にも適用可能な小型高性能な完全人工心臓を開発する上で、性能、効率および耐久性のいずれかを考慮しても連続流ポンプの使用は必須となるが、連続流ポンプを用いた場合、どの程度の拍動流が必要とされるかは重要な研究課題である。また、1/R 制御を連続流ポンプベースの完全人工心臓に適応するには種々のパラメーター変換が必要である。1/R 制御を波動型完全人工心臓および螺旋流完全人工心臓に移植する研究において、ハードウェアの制御系と生体の制御系との時定数が合わないことに起因する制御の発散が時々発生するという問題点が明らかになり、現在新しい制御方法の開発を行っている。現在までに、1/R 制御関数を、動脈圧および静脈圧の変動をベースとした関数 (ΔP 制御) に改良することにより制御の発散が起こらないことが分かってきた。また、無拍動流完全人工心臓の研究から、1/R 制御下では、拍動流から無拍動流に切り換えても実験動物の一般状態、臓器機能や循環動態に変化は無いが、無拍動流では心房のサッキングが発生し易いため、生理的な循環動態を維持するためには、ある程度の拍動流が必要であることがわかってきた。

材料の研究では、生体材料と人工材料のよい点を兼ね備えた材料を開発するために、生体材料と人工材料のハイブリッド化技術の研究を行っている。一般的に生体材料は強度が不十分であるために、人工臓器のパーツとして使用するのは困難である。これを克服する方法として、強度と耐久性を兼ね備えた人工材料と生体適合性に優れた生体材料をハイブリッド化させて人工臓器のパーツを作成するインサートモールド法を開発した。現在、この方法を用いて、血栓の好発部位である補助人工心臓用心尖脱血カニューレの先端部コンジットを開発中である。このコンジットは、核となる人工材料を型に入れ、ヤギの皮下に埋め込んでおく

と、生体組織侵入用の穴を通して型の中に生体組織が侵入し、型の形通りにハイブリッドコンジットができる。一定期間後に摘出し、脱細胞処理を施してから、凍結乾燥し、滅菌処理をして使用する。この方法は、植え込み型人工臓器の様々なパーツ製作に応用できるため、生体適合性に優れた新しい材料の製作方法として期待している。

生体計測技術の研究では、血管新生観察プローブの開発を行っている。これは、従来から開発を進めてきた 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フォールドを固定した CMOS カメラをヤギの皮下に埋め込み、スキャフォールド内に組織と血管が発達する様子を実時間で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フォールドを使用して結合組織の成長と血管新生の関係を詳細に観察することに成功した。また、スキャフォ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されている。

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 ヶ月使用できるシステムを開発するために、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 (Information technology) の医療応用の研究では、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（電子カルテやスマートフォン）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、特に、病院から退院した末期患者を自宅で見取る状況において非常に有用であることがわかった。実用化に向け、さらなる研究と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, Ishii K, Isoyama T, Saito I, Inoue Y, Ono T, Nakagawa H, Nakano E, Fukazawa K, Ishihara K, Fukunaga K, Ono M, Imachi K. The helical flow pump with a hydrodynamic levitation impeller. *J Artif Organs* 2012;15: 331-40
2. Isoyama T, Yamada H, Saito I, Sato M, Okada Y, Miyahara K, Ohta H, Abe Y. Real-time in-home patient monitoring systems using high-speed mobile Internet and remote access. *Proc of International Conference on uHealthcare 2012* 2012: 25-6
3. Inoue Y, Saito I, Isoyama T, Nakagawa H, Ono T, Ishii K, Ariyoshi K, Nakano E, Imachi K, Abe Y. Development of an Implantable Small Observation Camera with Scaffold Chamber for Angiogenesis. *Proc of World Congress 2012 Medical Physics and Biomedical Engineering* 2012: TH08011-3
4. Ishii K, Saito I, Isoyama T, Nakagawa H, Nakano E, Ono T, Shi W, Inoue Y, Abe Y. Development of Normal-Suction Boundary Control Method Based on Inflow Cannula Pressure Waveform for the Undulation Pump Ventricular Assist Device. *Artif Organs* 2012; 36: 812-6

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の重要性を示すと同時に、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、すなわち臨床治験の成功を導くためには、アルツハイマー病の発症過程を反映する画像、体液等のバイオマーカーを確立することが必須である。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) Ito G, Iwatsubo T: Re-examination of the dimerization state of leucine-rich repeat kinase 2: predominance of the monomeric form. *Biochem J* 441:987-994, 2012
- 2) Hayashi I, Takatori S, Urano Y, Iwanari H, Osawa S, Morohashi Y, Li T, Wong PC, Chiba S, Kodama T, Hamakubo T, Tomita T, Iwatsubo T: Neutralization of the g-secretase activity by monoclonal antibody against extracellular domain of nicastrin. *Oncogene* 31:787-798, 2012
- 3) Kuwahara T, Tonegawa R, Ito G, Mitani S, Iwatsubo T: Phosphorylation at Ser129 reduces a-synuclein neurotoxicity by lowering its membrane-binding property in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem* 287:7098-7109, 2012
- 4) Colla E, Coune P, Liu Y, Pletnikova O, Troncoso JC, Iwatsubo T, Schneider B, Lee M: Endoplasmic reticulum stress is important for the manifestations of a-synucleinopathy in vivo. *J. Neurosci* 32:3306-3320, 2012
- 5) Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Effects of Image Distortion Correction on Voxel-based Morphometry. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 11:27-34, 2012
- 6) Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Iida K, Yano K, Ohtomo K, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method. *Korean Journal of Radiology* 13:391-402, 2012
- 7) Takeo K, Watanabe N, Tomita T, Iwatsubo T: Contribution of g-secretase cofactors to the formation of catalytic pore of presenilin 1. *J Biol Chem* 287:25834-25843, 2012
- 8) Suzuki K, Hayashi Y, Nakahara S, Kumazaki H, Prox J, Horiuchi K, Zheng M, Tanimura S, Nishiyama Y, Osawa S, Sehara-Fujisawa A, Saftig P, Yokoshima S, Fukuyama T, Matsuki N, Koyama R, Tomita T, Iwatsubo T: Activity-dependent proteolytic cleavage of neurologigin-1. *Neuron* 76:410-422, 2012

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な研究拠点」やGCOE「疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点」の事業をも担当している。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レポートを設けている。

さらに、神経生化学セミナーを毎月開催し、脳神経科学の最先端の研究成果を、世界各国の第一線の研究者自身により直接発表してもらう機会を設けている。また国際HFSP推進機構の助成などを通じ、オックスフォード大学、スタンフォード大学、エジンバラ大学、マックスプランク研究所、ジョンズホプキンス大学、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氣的シグナルと化学的シグナルの絡み合いから成り立っている。本研究室では、その一つ一つの素過程を同定し、そのダイナミクスを明らかにすることを通じ、脳の作動原理を明らかにしたいと考えている。

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

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

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

具体的には現在、当教室では、

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

を中心に研究活動を推進している。

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

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

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

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

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

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

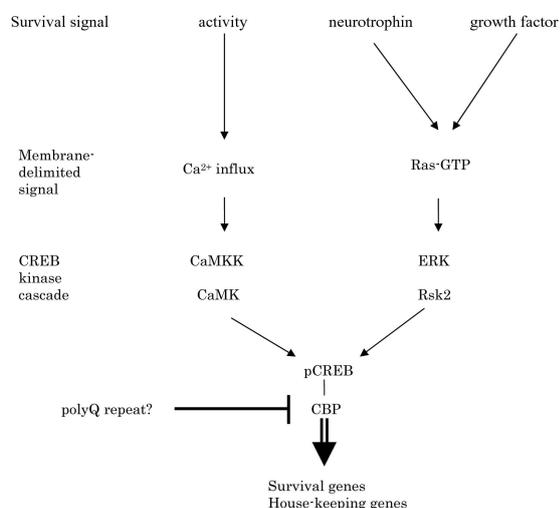


図1: CaMK シグナルの神経生存における役割の模式図

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進めている (Okuno et al. *Cell* 2012)。

最近の大きな成果は、シナプス活動が神経回路における遺伝子発現スイッチをオンにするゲノム上の配列「SARE (Synaptic Activity-Responsive Element)」を発見したことである。SARE は、わずか 100 塩基の中に、これまでそれぞれ全く別の役割を持つと考えられていた 3 種類の活動依存的転写因子 (CREB, MEF2, SRF) を結合させるユニークな配列であり、脳が受け取る多様なシグナルを統合し長期記憶を制御していると考えられる (Kawashima et al. *PNAS* 2009; Kim et al. *Nature* 2010; Inoue et al. *Commun. Integr. Biol.* 2010)。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、代謝共役型のものがあり、いずれも足場蛋白を介したシグナル蛋白複合体と共役していることが近年明らかになってきている。

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

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

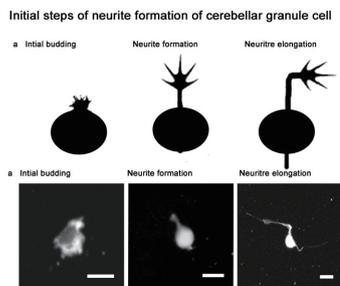


図2：小脳顆粒細胞の突起進展機構

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

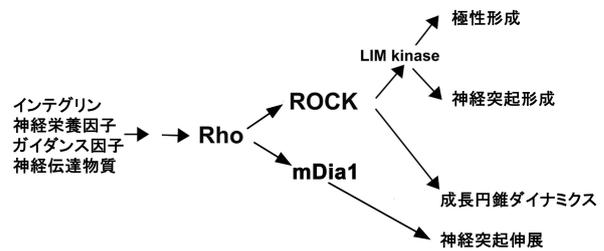


図3：ROCKとmDia1の協調による突起伸展

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

このような考え方を検証する目的で、PSD-95 の足場蛋白としての結合能を担う PDZ モチーフの結合親和性を特異的に低下させた変異体を成熟神経細胞にて過剰発現させると、PSD-95 のクラスタリング不全とともに、スパイン形態成熟不全が共存することが明らかとなった (Nonaka et al., *J. Neurosci.*, 2006)。すなわち、morphogenesis の分子機構・シナプス蛋白局在の stoichiometry ・スパイン成熟との間に、強い連関があることが確認された。

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

3) 神経活動依存的アクチン細胞骨格制御・調節機構に関する研究

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

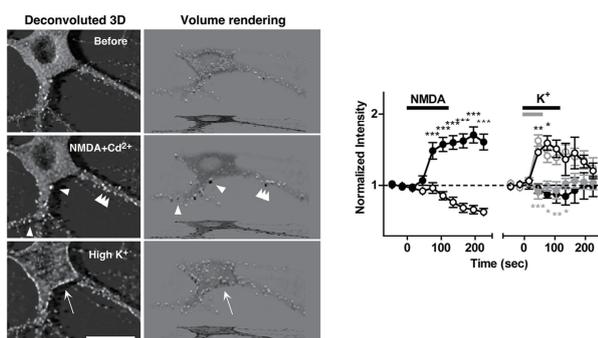


図4: NMDA刺激依存的アクチン集積のスパインへの誘導の可視化

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CaMK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)。

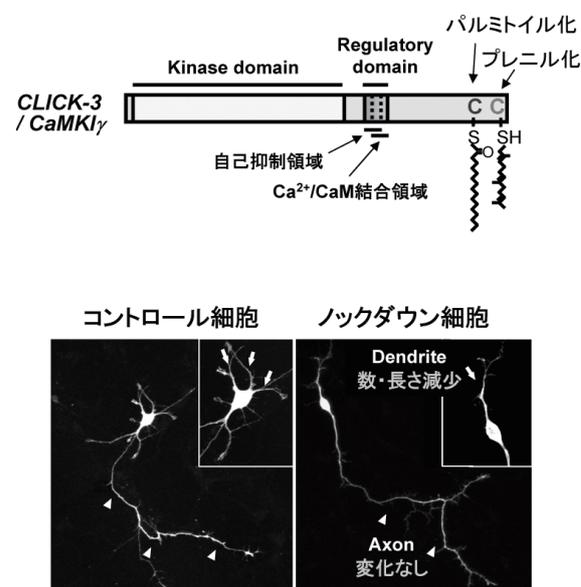


図5: CLICK-IIIノックダウン細胞で観察される樹状突起形成異常

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

(2012年1月～2012年12月)

- Wei G, Yin Y, Li W, Bito H, She H, Mao Z. Calpain-mediated degradation of myocyte enhancer factor 2D contributes to excitotoxicity by activation of extrasynaptic N-methyl-D-aspartate receptors. *J Biol Chem.*, 287(8): 5797-805, 2012.
- Okuno H, Akashi K, Ishii Y, Yagishita-Kyo N, Suzuki K, Nonaka M, Kawashima T, Fujii H, Takemoto-Kimura S, Abe M, Natsume R, Chowdhury S, Sakimura K, Worley PF, Bito H. Inverse synaptic tagging of inactive synapses via dynamic interaction of Arc/Arg3.1 with CaMKII β . *Cell*, 149(4): 886-98, 2012.
- Kim R, Okuno H, Bito H. Deciphering the molecular rules governing synaptic targeting of the memory-related protein Arc. *Commun Integr Biol.*, 5(5):496-8, 2012.
- Watakabe A, Kato S, Kobayashi K, Takaji M, Nakagami Y, Sadakane O, Ohtsuka M, Hioki H, Kaneko T, Okuno H, Kawashima T, Bito H, Kitamura Y, Yamamori T. Visualization of cortical projection neurons with retrograde TET-off lentiviral vector. *PLoS One*, 7(10): e46157, 2012.
- Endo T, Takeyama M, Uemura Y, Haijima A, Okuno H, Bito H, Tohyama C. Executive function deficits and social-behavioral abnormality in mice exposed to a low dose of dioxin in utero and via lactation. *PLoS One*, 7(12):e50741, 2012.

神経生物学

教授

廣瀬謙造

助教

並木繁行、浅沼大祐

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。2012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セミナーと研究室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。

最近では、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この変化の定量的解析と RNAi ライブラリーを組み合わせて行っており、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. Tokunaga T, Namiki S, Yamada K, Imaishi T, Nonaka H, Hirose K, Sando S. Cell surface-anchored fluorescent aptamer sensor enables imaging of chemical transmitter dynamics. *J Am Chem Soc.* 134(23):9561-4, 2012.

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>

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にとらえどころのない心理現象のメカニズムを脳という物質現象から明らかにする学問である。どのような深い思考であれ、身を焦がすような感情であれ、脳という物質の中では神経細胞がパチパチ発火しているに過ぎない、これは異論がないところである。ではこのパチパチがいかに我々のところを成立させているのか。最も身近でありながら我々の理解を阻んできたこの脳のメカニズムをより深くかつ

統合的に理解するために、さまざまな形の学際的研究を進めていく必要がある。このため当教室では様々なバックグラウンドをもった人間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

2012年度には6名の博士課程大学院生が在籍して、その研究指導を担当した。通年での児童精神医学レクチャ、ケースカンファレンス、ジャーナルクラブを含めた教育プログラムの整備を行った。

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。

2012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。

出版物等

1. Kuwabara H, Kono T, Shimada T, Kano Y: Factors affecting clinicians' decision as to whether to prescribe psychotropic medications or not in treatment of tic disorders. *Brain Dev.* 34(1): 39-44, 2012.
2. Matsuda N, Kono T, Nonaka M, Shishikura K, Konno C, Kuwabara H, Shimada T, Kano Y: Impact of obsessive-compulsive symptoms in Tourette's syndrome on neuropsychological performance. *Psychiatry Clin Neurosci.* 66(3): 195-202, 2012.
3. Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim SY, Watanabe K, Minowa I, Someya T, Ohtsu H, Osuga Y, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T: Parental age and assisted reproductive technology in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and Tourette syndrome in a Japanese population. *Res Autism Spectr Disord.* 6(1): 500-507, 2012.
4. Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao T, Sasaki H, Gono W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Kawakubo Y, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kano Y, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H: Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information. *PLoS ONE.* 7(6): e39561, 2012.
5. Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gono W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nippashi Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kasai K, Yamasue H: Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism-spectrum disorders. *Translational Psychiatry.* 2: e178, 2012.
6. Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya K, Uno Y, Constantino JN: Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese school-children. *Acta Psychiatr Scand* (in press).
7. Yamagishi T, Horita Y, Mifune N, Hashimoto H, Li Y, Shinada M, Miura A, Inukai K, Takagishi H, Simunovic D: Rejection of unfair offers in the ultimatum game is no evidence of strong reciprocity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(50): 20364-20368, 2012.
8. 黒田美保, 稲田尚子: Autism Diagnostic Observation Schedule (自閉症診断観察検査)

日本版の開発状況と今後の課題, 精神医学, 54(4): 427-433, 2012.

9. 稲田尚子, 黒田美保, 小山智典, 宇野洋太, 井口英子, 神尾陽子: 日本語版反復的行動尺度修正版 (RBS-R) の信頼性・妥当性に関する検討. 発達心理学研究, 23(2): 123-133, 2012.
10. 伊藤大幸, 谷伊織, 行廣隆次, 内山登紀夫, 小笠原恵, 黒田美保, 稲田尚子, 萩原拓, 原幸一, 岩永竜一郎, 井上雅彦, 村上隆, 染木史緒, 中村和彦, 杉山登志郎, 内田裕之, 市川宏伸, 田中恭子, 辻井正次: 日本版 Vineland-II 適応行動尺度の開発: 不適応行動尺度の信頼性・妥当性に関する報告. 精神医学, 54(9): 889-898, 2012

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

助教

近藤伸介、音羽健司、谷口豪、市橋香代、切原賢治、榊原英輔、澤田欣吾、熊倉陽介、石井礼花、安藤友子、梶奈美子

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、昨年度の改修を経て計54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：2012年4月から2013年3月までのデータによると、新来患者数は計1173名であり、一日平均外来患者数は155.6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：昨年度に病床を再編成し大部屋の個室化工事を行った結果、病棟部門の運営はB棟2階閉鎖病棟の固有床26床と3階開放病棟の固有床28床の計54床を用いている。各病棟それぞれ大部屋を一室減らし、これまでの個室に新たに各フロア2室ずつを加えたことで、閉鎖病棟の26床のうち、3床が隔離室、8床が個室であり、開放病

棟の 28 床のうち、13 床が個室と、より急性期に対応可能な体制が整った。これに伴い稼働率は安定し、また平均在院日数は 30 日前後と着実に短縮化してきている。

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、精神療法・薬物療法・無けいれん電気けいれん療法 (mECT) に加え、作業療法士・臨床心理士の協力も得て、回復期にある患者を対象として精神科作業療法も行い、また最近では試験的に集団認知行動療法も試みている。

入院患者の年齢分布は、10 歳台から 80 歳台までの拡がりがある。疾患構成は、統合失調症圏、感情病圏、身体により生じた精神疾患が主なものである。毎週木曜午後 1 時から、新患紹介に引き続き教授回診があり、4 時より症例検討会ないし発達回診が行われている。月曜午後 2 時から病棟看護師や発達診療部、デイホスピタルスタッフを交えた多職種による症例検討会を行っている。

一昨年より正式に開始した「こころの検査入院プログラム」は順調に運営されており、2012 年度は 93 名を受け入れた。さらに昨年度より成人の発達障害の診断を目的とする「発達障害検査入院プログラム」を開始し、講演会での案内などもあり、問い合わせ、入院依頼が増加している。

リエゾン：コンサルテーション・リエゾンは、本年度より保険制度への対応を念頭に置いたリエゾン専門のチームを整え、市橋助教が統括を行っている。2012 年度の対応件数は年間 930 件、月平均約 80 件であった。また、救急部との連携においては、リエゾンチームが毎朝救急カンファに出席するなどして精神的対処の必要な患者への体制を強化した。

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・NCNP 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) Kuwabara H, Kono T, Shimada T, Kano Y. Factors affecting clinicians' decision as to whether to prescribe psychotropic medications or not in treatment of tic disorders. *Brain Dev.* 2012;34(1):39-44.
- (2) Kaminsky Z, Tochigi M, Jia P, Mill J, Kwan A, Ioshikhes I, Vincent JB, Kennedy J L, Strauss J, Pai S, Wang SC, Petronis A. A multi-tissue analysis identifies HLA Complex Group 9 gene methylation differences in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 17: 728-740, 2012.
- (3) Jahshan C, Cadenhead KS, Rissling AJ, Kirihara K, Braff DL, Light GA. Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia. *Psychol Med.* 2012;42(1):85-97
- (4) Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet* 159B: 30-37, 2012.
- (5) Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T. A two-stage case-control association study between tryptophan hydroxylase2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res* 137: 264 -266, 2012

- (6) Kirihara K, Rissling AJ, Swerdlow NR, Braff DL, Light GA. Hierarchical organization of gamma and theta oscillatory dynamics in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2012;71(10): 873-80
- (7) Matsuda N, Kono T, Nonaka M, Shishikura K, Konno C, Kuwabara H, Shimada T, Kano Y. Impact of Obsessive Compulsive Symptoms in Tourette's syndrome on neuropsychological performance. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012; 66(3):195-202
- (8) Ando S, Kawakami N, World Mental Health Japan Survey Group. Utility of self-reported sleep disturbances as a marker for major depressive disorder (MDD): Findings from the World Mental Health Japan Survey 2002-2006. 2012; 198: 146-153
- (9) 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* 2012 201: 136-143
- (10) Kirihara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T: Neurophysiological impairment in emotional face processing is associated with low extraversion in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012 37: 270-275
- (11) 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* 2012 137: 124-131
- (12) Sakakibara E, Nishida T, Sugishita K, Jinde S, Inoue Y, Kasai K: Acute psychosis during postictal period in a patient with idiopathic generalized epilepsy: Postictal psychosis or aggravation of schizophrenia? A case report and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2012 24(3):373-376
- (13) Oshima N, Nishida A, Shimodera S, Tochigi M, Ando S, Yamasaki S, Okazaki Y, Sasaki T. The suicidal feelings, self-injury, and mobile phone use after lights out in adolescents. *J Pediatr Psychol*, 2012; 37, 1023-1030
- (14) Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Sasaki H, Gonoi W, Murakami M, Katsura M, Kawakubo Y, Matsuzaki H, Tsuchiya K, Kato N, Kano Y, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H: Diminished Medial Prefrontal Activity Behind Autistic Social Judgments of Incongruent Information. *PLoS ONE* 2012 7: e39561
- (15) Aoki Y, Kasai K, Yamasue H: Age-related change in brain metabolite abnormalities in autism: A meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Transl Psychiatry* 2012 2: e69
- (16) Erhardt A, Akula N, Schumacher J, Czamara D, Karbalai N, Muller-Myhsok B, Mors O, Borglum A, Kristensen AS, Woldbye DP, Koefoed P, Eriksson E, Maron E, Metspalu A, Nurnberger J, Philibert RA, Kennedy J, Domschke K, Reif A, Deckert J, Otowa T, Kawamura Y, Kaiya H, Okazaki Y, Tani H, Tokunaga K, Sasaki T, Ioannidis JP, McMahon FJ, Binder EB. Replication and meta-analysis of TMEM132D gene variants in panic disorder. *Transl Psychiatry*. 2012 Sep 4;2:e156.
- (17) Khare T, Pai S, Koncivicius K, Pal M, Kriukiene E, Liutkeviciute Z, Irimia M, Ji a P, Ptak C, Xia M, Tice R, Tochigi M, Morera S, Nazarians A, Belsham D, Wong AH C, Blencowe BJ, Wang SC, Kapranov P, Kustra R, Labrie V, Klimasauskas S, Petroni s A.

- 5-hmC in the brain is abundant in synaptic genes and shows differences at the exon-intron boundary. *Nat Struct Mol Biol* 19: 1037-1043, 2012.
- (18) Tochigi M, Nishida A, Shimodera S, Oshima N, Inoue K, Okazaki Y, Sasaki T. Irregular bedtime and nocturnal cellular phone usage as risk factors for being involved in bullying: a cross-sectional survey of Japanese adolescents. *PLoS One* 7: e45736, 2012.
- (19) Yu CC, Furukawa M, Kobayashi K, Shikishima C, Cha PC, Sese J, Sugawara H, Iwamoto K, Kato T, Ando J, Toda T. Genome-wide DNA methylation and gene expression analyses of monozygotic twins discordant for intelligence levels. *PLoS ONE* 2012;7:e47081
- (20) Otowa T, Kawamura Y, Nishida N, Sugaya N, Koike A, Yoshida E, Inoue K, Yasuda S, Nishimura Y, Liu X, Konishi Y, Nishimura F, Shimada T, Kuwabara H, Tochigi M, Kakiuchi C, Umekage T, Miyagawa T, Miyashita A, Shimizu E, Akiyoshi J, Someya T, Kato T, Yoshikawa T, Kuwano R, Kasai K, Kato N, Kaiya H, Tokunaga K, Okazaki Y, Tani H, Sasaki T: Meta-analysis of genome-wide association studies for panic disorder in the Japanese population. *Translational Psychiatry* (2012)2: e186
- (21) Bundo M, Sunaga F, Ueda J, Kasai K, Kato T, Iwamoto K: A systematic evaluation of whole genome amplification of bisulfate-modified DNA. *Clin Epigenetics*, 2012 4(1):22
- (22) Nishioka M, Shimada T, Bundo M, Ukai W, Hashimoto E, Saito T, Kano Y, Sasaki T, Kasai K, Kato T, Iwamoto K: Neuronal cell-type specific DNA methylation patterns of the *Cacna1c* gene. *Int J Dev Neurosci.*, 2012 31(2):89-95
- (23) Sugaya N, Yoshida E, Yasuda S, Tochigi M, Takei K, Otani T, Otowa T, Minato T, Umekage T, Konishi Y, Sakano Y, Chen J, Nomura S, Okazaki Y, Kaiya H, Sasaki T, Tani H. Prevalence of bipolar disorder in panic disorder patients in the Japanese population. *J Affect Disord.* 2012 Nov 30.
- (24) Nishioka M, Bundo M, Kasai K, Iwamoto K: DNA methylation in schizophrenia: progress and challenges of epigenetic studies. *Genome Med.*, 2012 4(12):96
- (25) Nishioka M, Bundo M, Koike S, Takizawa R, Kakiuchi C, Araki T, Kasai K, Iwamoto K: Comprehensive DNA methylation of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia. *J Hum Genet.* 2012
- (26) Jinde S, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Pickel J, Kohno K, Belforte JE, Nakazawa K. Hilar mossy cell degeneration causes transient dentate granule cell hyperexcitability and impaired pattern separation. *Neuron.* 2012 Dec 20;76(6):1189-200

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。

卒業教育では、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・淡蒼球レイ体萎縮症のモデルマウスを作成し、細胞レベルから個体レベルまでを含めた治療法の開発研究を展開している。神経変性疾患の病態機序として、細胞内蛋白分解質機構オートファジーについての研究を進めた。(辻省次、後藤順、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、これまでにない効果的な長期効果誘発刺激法を開発した。このような研究を基盤として、治療法開発を目指した研究を行っている。さらに、deep brain stimulation (DBS) による大脳基底核疾患の治療とその機序の解明に向けた研究も行っている。臨床面では、筋電図、神経伝導検査、脳波・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・筋疾患に対するアプローチとしては、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. Bompreszi R, Powers JM, Shimizu J, Tsuji S, Weinschenker BG, Wingerchuk DM. IFN β -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal 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, 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
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. *Front Mol. Neurosci.* 4:33, 2011.
5. Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, Nagashima Y, Uesugi H, Terao Y, Ugawa Y, St β lberg 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 Otolaryngologica* 131: 334-336, 2011.
 9. Matsukawa T, Asheuer M, Takahashi Y, Goto J, Suzuki Y, Shimozawa 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 γ -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. Compu. 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 FTLD/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, Orlandi 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380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、頭蓋底腫瘍外来、下垂体腫瘍外来、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24年度の外来患者数は延べ15,986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 23 年 854 例、平成 24 年 881 例であった。手術件数は平成 23 年 482 件、平成 24 年 444 件であり、この他にガンマナイフ治療例が各々 126 件、148 件であった。平成 24 年の手術の内訳は、脳腫瘍 143 件、脳血管障害 65 件、頭部外傷 36 件、脳脊髄奇形 1 件、水頭症 23 件、脊髄脊椎疾患 8 件、機能的疾患 63 件、血管内手術 70 件、その他 35 件である。

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

脳機能を最大限に温存するために、脳腫瘍手術における脳機能モニタリングや、てんかん手術における術前・術中の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 24 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 23 年度は 14 名、平成 24 年度は 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

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来た。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ス解析(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。迷走神経刺激療法は、薬事承認前より研究医療として施行を開始し、本邦導入の契機となった。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い、確実な手術のための術中モニタリング法を確立した。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・侵襲的検査による大脳機能の解明

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

脳神経外科手術における脳機能画像の応用と 3 次元手術シミュレーション

頭蓋内疾患の外科治療前に、機能 MRI、脳磁図、脳白質画像 (tractography) などの脳機・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 (2012)

- Amemiya S, Kunimatsu A, Saito N, Ohtomo K. Impaired hemodynamic response in the ischemic brain assessed with BOLD fMRI. *Neuroimage*. 61(3): 579-90, 2012
- Fukushima Y, Ota T, Mukasa A, Uozaki H, Kawai K, Saito N. Tumor-to-tumor metastasis: Lung adenocarcinoma metastasizing to vestibular schwannoma suspected on preoperative [(18)f]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *World Neurosurg* 78(5): 553 e559-553 e513, 2012
- Hanakita S, Kawai K, Shibahara J, Kawahara N, Saito N. Mesenchymal chondrosarcoma of the orbit. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52(10): 747-750, 2012
- Hanakita S, Koga T, Shin M, Shojima M, Igaki H, Saito N. Role of gamma knife surgery in the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg* 117 Suppl: 158-163, 2012
- Hanakita S, Koga T, Shin M, Shojima M, Igaki H, Saito N. Role of stereotactic radiosurgery in the treatment of high-grade cerebral arteriovenous malformation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52(12): 845-851, 2012
- Hanakita S, Takai K, Kin T, Shojima M, Saito N. Double independent spinal dural arteriovenous fistulas at the thoracic spine. *Acta Neurochir (Wien)*. 154(7): 1157-1158, 2012
- Hanakita S, Takenobu A, Kambe A, Watanabe T, Shin M, Teraoka A. Intramedullary recurrence of germinoma in the spinal cord 15 years after complete remission of a pineal lesion. *J Neurosurg Spine* 16(5): 513-515, 2012
- Iida T, Mihara M, Narushima M, Koshima I, Asakage T, Kawai K. Rapidly enlarging orbital tumor in a facial fibrous dysplasia lesion. *Ann Plast Surg*. 68(1): 49-51, 2012.
- Inoue T, Tamura A, Tsutsumi K, Saito I, Saito N. Acute to subacute surgical revascularization for progressing stroke in atherosclerotic vertebrobasilar occlusion. *Acta Neurochir (Wien)* 154(8): 1455-1461, 2012
- Jacob JT, Tanaka S, Wood CP, Wijdicks EF, Lanzino G. Acute epidural spinal hemorrhage from vasculitis: resolution with immunosuppression. *Neurocrit Care* 16(2): 311-315, 2012.
- 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 Journal* 31(2): 417-428, 2012
- Kamiya K, Mori H, Kunimatsu A, Kawai K, Usami K, Ohtomo K. Two cases of spontaneous temporal encephalocele. *J Neuroradiol*. 39(5): 360-363, 2012.
- Kin T, Nakatomi H, Shojima M, Tanaka M, Ino K, Mori H, Kunimatsu A, Oyama H,

- Saito N. A new strategic neurosurgical planning tool for brainstem cavernous malformations using interactive computer graphics with multimodal fusion images. *J Neurosurg.* 117(1): 78-88, 2012.
14. 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
 15. Koga T, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Saito N, Nakagawa K, Shibahara J, Todo T. Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Cancer* 118(17): 4193-4200, 2012
 16. Koga T, Saito N. Efficacy and limitations of stereotactic radiosurgery in the treatment of glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52(8): 548-552, 2012
 17. Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N, Ino K, Aoki S, Masutani Y, Igaki H, Onoe T, Saito N. Integration of Corticospinal Tractography Reduces Motor Complications After Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 83(1): 129-133, 2012.
 18. Miyawaki S, Imai H, Takayanagi S, Mukasa A, Nakatomi H, Saito N. Identification of a genetic variant common to moyamoya disease and intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* 43(12): 3371-3374, 2012
 19. Mori H, Maeda M, Takanashi JI, Kunimatsu A, Matsushima N, Suzuki H, Saito N, Ohtomo K. Reversible splenic lesion in the corpus callosum following rapid withdrawal of carbamazepine after neurosurgical decompression for trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci.* 19(8): 1182-1184, 2012
 20. Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, Ide T, Narita Y, Nishikawa R, Ueki K, Saito N. Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients. *Cancer Sci.* 103(3): 587-592, 2012
 21. Norden AD, Bartolomeo J, Tanaka S, Drappatz J, Ciampa AS, Doherty LM, LaFrankie DC, Ruland S, Quant EC, Beroukhi R, Wen PY. Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in glioma patients. *J Neurooncol* 106(1): 121-125, 2012.
 22. Ota T, Usami K, Iijima A, Saito N. Staged surgical treatment for symptomatic vertebral artery stenosis: Combined treatment with endovascular angioplasty and bypass surgery. *World Neurosurg.* 78 (1-2): 90-94 2012
 23. Otani R, Fukuhara N, Ochi T, Oyama K, Yamada S. Rapid growth hormone measurement during transsphenoidal surgery: analysis of 252 acromegalic patients. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 52(8): 558-562, 2012
 24. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg.* 117(1): 121-128, 2012.
 25. Saito N, Hida A, Koide Y, Ooka T, Ichikawa Y, Shimizu J, Mukasa A, Nakatomi H, Hatakeyama S, Hayashi T, Tsuji S. Culture-negative brain abscess with *Streptococcus intermedius* infection with diagnosis established by direct nucleotide sequence analysis of the 16s ribosomal RNA gene. *Intern Med.* 51(2): 211-216, 2012.
 26. Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N,

- Mizusawa H, Yamada M. Prion protein propagation in dura mater graft-associated creutzfeldt-jakob disease. *Prion* 6: 130-130, 2012
27. Sheehan JP, Tanaka S, Link MJ, Pollock BE, Kondziolka D, Mathieu D, Duma C, Young AB, Kaufmann AM, McBride H, McBride H, Weisskopf PA, Xu Z, Kano H, Yang W, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for the management of glomus tumors: a multicenter study. *J Neurosurg* 117(2): 246-254, 2012.
28. Shin M, Kondo K, Saito N. Neuroendoscopic transnasal surgery for skull base tumors: Basic approaches, avoidance of pitfalls, and recent innovations. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52(10): 697-703, 2012
29. 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.* 26(4): 319-326, 2012.
30. Takahashi H, Takahashi S, Kanzaki R, Kawai K. State-dependent precursors of seizures in correlation-based functional networks of electrocorticograms of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurol Sci.* 33(6): 1355-1364, 2012.
31. Takahashi M, Soma T, Kawai K, Koyama K, Ohtomo K, Momose T. Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without postoperative seizure-free outcomes. *Ann Nucl Med.* 26(9): 698-706, 2012.
32. Tanaka S, Batchelor TT, Louis DN, Curry WT, Dietrich J. Emerging diagnostic and therapeutic avenues in patients with glioblastoma – no longer a deal end? *Nat Rev Clin Oncol* 10(1): 14-26, 2012.
33. Tanaka S, Meyer FB, Buckner JC, Uhm JH, Yan ES, Parney IF. Presentation, management, and outcome in elderly patients with newly-diagnosed anaplastic astrocytomas. *J Neurooncol* 110(2): 227-235, 2012.
34. Tanaka S, Pollock BE, Stafford SL, Link MJ. Stereotactic radiosurgery for trigeminal pain secondary to benign skull base tumors. *World Neurosurg* 2012 Feb 10. pii: S1878-8750(12)00130-1
35. Tanaka S, Puffer RC, Hoover JM, Goerss SJ, Haugen LM, Parney IF. Increased frameless stereotactic accuracy with high-field intra-operative MRI. *Neurosurgery* 71 (2 Suppl Operative):321-328, 2012
36. Usami K, Kawai K, Koga T, Shin M, Kurita H, Suzuki I, Saito N. Delayed complication after gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 116(6): 1221-1225, 2012.
37. Yoshida K, Saito N, Iriki A, Isoda M. Social error monitoring in macaque frontal cortex. *Nat Neurosci* 15(9): 1307-U1180, 2012
38. Yoshino M, Kin T, Nakatomi H, Saito N, Oyama H. Preoperative prediction of the facial nerve location in large vestibular schwannoma: segmentation under difficult conditions. *JJMVR* 10: 27-34, 2012
39. Yoshino M, Kin T, Shojima M, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. A high-resolution method with increased matrix size can characterize small arteries around a giant aneurysm in three dimensions. *Br J Neurosurg* 26(6): 927-928, 2012

分子予防医学

教授

松島綱治

講師

上羽悟史

助教

島岡猛士、 寺島裕也

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 年より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。

現在、当講座には上記のスタッフ 4 名に加え、

研究員 2 名、学生 11 名およびテクニカルスタッフ 8 名が在籍する。また他大学および民間の研究員等も在籍している。

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、生体侵襲による疾病の多段階発症、複数因子による発症機序の解明、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。さらにこれに基づいた臨床への応用研究を目指し炎症・免疫反応制御機構の研究を進めている。

炎症・免疫反応は生体防機構の根幹をなし、白血球を含めた細胞遊走/浸潤がその中心的な役割を担っている。当グループが発見した IL8 (CXCL8)や MCP-1(CCL2)が属するケモカインファミリーは細胞遊走・活性化作用を有する塩基性のヘパリン結合性蛋白質であり、炎症・免疫反応に伴う細胞の生体内移動を制御している。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。

ケモカインの異所性および過剰産生は様々な病的状態の原因となるため、ケモカインを標的とした細胞遊走制御は、新たな疾患治療戦略となることが期待される。そこで当教室では様々な生命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。

特に、炎症・免疫応答を時間軸、空間軸を含めた4次元の生体反応として理解することにより、ケモカインなど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を目指している。現在は以下の5つの研究を中心に研究を展開している。

①慢性炎症に伴う臓器線維化機序の研究

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。

②間葉系幹細胞 (MSC) の採取と Ex vivo でのサイトカインによる線維芽細胞の分化系の確立:

臓器線維化に重要な役割を果たす筋線維芽細胞は、間葉系幹細胞 (MSC) から線維芽細胞を経て分化すると考えられている。そこで我々は Col1a2-GFP マウスの骨髄および肺よりモノクローナル MSC の初代培養細胞株を樹立した。この MSC 初代培養細胞株に CTGF と bFGF を添加すると I 型コラーゲンの産生を示す GFP の発現が見られ線維芽細胞への分化能を有することも示唆された。現在この線維芽細胞分化に重要な転写因子等の探索を始めとして線維化病態への関与に重要な因子の解析を進めている。

③移植片対宿主病の発症機構の研究

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。

④ケモカイン受容体シグナル制御機構の研究

ケモカイン受容体の複雑な細胞内シグナル制御機構は、現在も十分には明らかにされていない。

当グループはケモカイン受容体 CCR2 と CCR5 に直接結合し PI3K および Rac の活性化を正に制御し細胞遊走をコントロールする新しい細胞内シグナル制御分子「フロント (FROUNT)」を発見し、がん・炎症・免疫疾患におけるその機能を研究している。

⑤腫瘍免疫に関わる白血球動態の研究

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、ケモカイン受容体および受容体会合分子フロントによる細胞の生体内移動制御という観点から、新規癌治療薬の開発を目指し研究を行っている。

また、他にも以下を含め多彩な研究を進めている。

・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。

・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。

・遺伝子発現解析の研究

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 シークエ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。

出版物等

- (1) Tsukui T, Ueha S, Abe J, Hashimoto SI, Shichino S, Shimaoka T, Shand FH, Arakawa Y, Oshima K, Hattori M, Inagaki Y, Tomura M, Matsushima K. Qualitative Rather than Quantitative Changes Are Hallmarks of Fibroblasts in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Am J Pathol.* 2013 (in press)
- (2) Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. T_{reg} induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature.* 2013 (in press)
- (3) Miyabe C, Miyabe Y, Miura NN, Takahashi K, Terashima Y, Toda E, Honda F, Morio T, Yamagata N, Ohno N, Shudo K, Suzuki J, Isobe M, Matsushima K, Tsuboi R, Miyasaka N, Nanki T. Am80, a retinoic acid receptor agonist, ameliorates murine vasculitis through the suppression of neutrophil migration and activation. *Arthritis Rheum.* 2013, 65 (2):503-12.
- (4) Sekiguchi S, Kimura K, Chiyo T, Ohtsuki T, Tobita Y, Tokunaga Y, Yasui F, Tsukiyama-Kohara K, Wakita T, Tanaka T, Miyasaka M, Mizuno K, Hayashi Y, Hishima T, Matsushima K, Kohara M. Immunization with a recombinant vaccinia virus that encodes nonstructural proteins of the hepatitis C virus suppresses viral protein levels in mouse liver. *PLoS One.* 2013, 7 (12): e51656.
- (5) Hoshino A, Ueha S, Hanada S, Imai T, Ito M, Yamamoto K, Matsushima K, Yamaguchi A, Iimura T. Roles of chemokine receptor CX3CR1 in maintaining murine bone homeostasis through the regulation of both osteoblasts and osteoclasts. *J Cell Sci.* 2013, 126 (Pt 4):1032-45.
- (6) Hashimoto S, Ogoshi K, Sasaki A, Abe J, Qu W, Nakatani Y, Ahsan B, Oshima K, Shand FH, Ametani A, Suzuki Y, Kaneko S, Wada T, Hattori M, Sugano S, Morishita S, Matsushima K. Coordinated changes in DNA methylation in antigen-specific memory CD4 T cells. *J Immunol.* 2013, 190 (8):4076-91.
- (7) Hara A, Sakai N, Furuichi K, Sakai Y, Takeya M, Bucala R, Mukaida N, Takuwa Y, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. CCL2/CCR2 augments the production of transforming growth factor-beta1, type 1 collagen and CCL2 by human CD45/collagen 1-positive cells under high glucose concentrations. *Clin Exp Nephrol.* 2013, in press.
- (8) Onai N, Kurabayashi K, Hosoi-Amaike M, Toyama-Sorimachi N, Matsushima K, Inaba K, Ohteki T. A Clonogenic Progenitor with Prominent Plasmacytoid Dendritic Cell Developmental Potential. *Immunity.* 2013, 38(5):943-57.
- (9) 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.
- (10) Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Inui M, Matsushima K, Mukaida N, Kondo T. Pivotal role of the CCL5/CCR5 interaction for recruitment of endothelial progenitor cells in mouse wound healing. *J Clin Invest.* 2012, 122 (2):711-21.
- (11) Matsushima K, Nagai S. Unraveling the mystery of the hygiene hypothesis through *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest.* 2012, 122 (3):801-4.

-
- (12) Fujimura S, Takahashi H, Yuda K, Ueta T, Iriyama A, Inoue T, Kaburaki T, Tamaki Y, Matsushima K, Yanagi Y. Angiostatic effect of CXCR3 expressed on choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012, 53 (4):1999-2006.
- (13) 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, 16 (5):679-89.
- (14) Ueha S, Shand FH, Matsushima K. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis. *Front Immunol.* 2012, 3:71.
- (15) Yamada Y, Okubo Y, Shimada A, Oikawa Y, Yamada S, Narumi S, Matsushima K, Itoh H. Acceleration of diabetes development in CXC chemokine receptor 3 (CXCR3)-deficient NOD mice. *Diabetologia.* 2012, 55 (8):2238-45.
- (16) Furuichi K, Kokubo S, Hara A, Imamura R, Wang Q, Kitajima S, Toyama T, Okumura T, Matsushima K, Suda T, Mukaida N, Kaneko S, Wada T. Fas Ligand Has a Greater Impact than TNF- α on Apoptosis and Inflammation in Ischemic Acute Kidney Injury. *Nephron Extra.* 2012, 2 (1):27-38.
- (17) Nagao K, Kobayashi T, Moro K, Ohyama M, Adachi T, Kitashima DY, Ueha S, Horiuchi K, Tanizaki H, Kabashima K, Kubo A, Cho YH, Clausen BE, Matsushima K, Suematsu M, Furtado GC, Lira SA, Farber JM, Udey MC, Amagai M. Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. *Nat Immunol.* 2012, 13 (8):744-52.
- (18) Qu W, Hashimoto S, Shimada A, Nakatani Y, Ichikawa K, Saito TL, Ogoshi K, Matsushima K, Suzuki Y, Sugano S, Takeda H, Morishita S. Genome-wide genetic variations are highly correlated with proximal DNA methylation patterns. *Genome Res.* 2012, 22 (8):1419-25.

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。

2012 (平成24) 年度の構成員は、教員4 (上記)、

特任研究員2、事務補佐員3、大学院生16 (医博9、専門職7)、非常勤講師16、客員研究員15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」、工学部「環境公衆衛生学」を分担した。

（2）公共健康医学専攻（専門職学位課程）：健康医療政策学（講義）、健康危機管理学（講義）、保健行政・健康危機管理学実習（実習）、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、労働者の生活習慣と健康状態などの縦断調査をとおして、職域健康管理に関連した疫学研究、予防活動の評価などを行っている。

（3）その他、1) 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、8) 脳性麻痺児の予後に関する研究などを行っている。

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。

出版物等

1. Sabawoon W, Sato H, Kobayashi Y: Delay in the treatment of pulmonary tuberculosis: a report from Afghanistan. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2012; 17(1): 53-61.
2. Kaneto C, Toyokawa S, Inoue K, Inoue M, Senba T, Suyama Y, Miyoshi Y, Kobayashi Y: Association between periodontal disease and peptic ulcers among Japanese workers: MY Health Up Study. *Global Journal of Health Science* 2012; 4(2): 42-49.
3. Machii R, Saika K, Higashi T, Aoki A, Hamashima C, Saito H: Evaluation of feedback interventions for improving the quality assurance of cancer screening in Japan: study design and report of the baseline survey. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2012; 42(2): 96-104.

4. Higashi T, Fukuhara S, Nakayama T: Opinion of Japanese rheumatology specialists on methods of assessing the quality of rheumatoid arthritis care. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2012; 18(2): 290-295.
5. Toyokawa S, Uddin M, Koenen KC, Galea S: How does the social environment 'get into the mind'? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric epidemiology. *Social Science & Medicine* 2012; 74(1):67-74.
6. Nakahara S, Tomio J, Nishida M, Morimura N, Ichikawa M, Sakamoto T: Association between timing of epinephrine administration and intact neurologic survival following out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based prospective observational study. *Academic Emergency Medicine* 2012; 19 (7): 782-792.
7. Nakamura F, Higashi T: Pattern of prophylaxis administration for chemotherapy-induced nausea and vomiting: an analysis of city-based health insurance data. *International Journal of Clinical Oncology* 2012 doi: 10. 1007/ s10147-012-0477-6.
8. Higashi T, Yoshimoto T, Matoba M: Prevalence of analgesic prescriptions among patients with cancer in Japan: an analysis of health insurance claims data. *Global Journal of Health Science* 2012; 4(6): 197-203.
9. Davison KK, Nishi A, Kranz S, Wyckoff L, May J, Earle-Richardson G, Strogatz D, Jenkins P: Associations among social capital, parenting for active lifestyles, and youth physical activity in rural families living in upstate New York. *Social Science & Medicine* 2012; 75 (8): 1488-96.
10. Nishi A, McWilliams JM, Noguchi H, Hashimoto H, Tamiya N, Kawachi I: Health benefits from reduced patient cost sharing in Japan. *Bulletin of the World Health Organization* 2012; 90 (6): 426-435A.
11. Nishi A, Kawachi I, Shirai K, Hirai H, Jeong S, Kondo K: Sex/gender and socioeconomic differences in the predictive ability of self-rated health for mortality. *PLoS ONE* 2012; 7 (1): doi: 10.1371/ journal. pone. 0030179.
12. Nishi A, Noguchi H, Hashimoto H, Tamiya N: Scale development of health status for secondary data analysis using a nationally representative survey. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2012; 17 (3): 252-257.
13. 森山葉子, 豊川智之, 小林廉毅, 井上和男, 須山靖男, 杉本七七子, 三好裕司: 単身赴任者と家族同居者における生活習慣, ストレス状況および健診結果の比較 -MY ヘルスアップ研究から-. *産業衛生学雑誌* 2012; 54 (1): 22-28.
14. 東尚弘, 浅村尚生: 肺癌登録と Quality Indicator. *肺癌* 2012; 52 (1): 72-76.
15. 渡邊多永子, 東尚弘, 山城勝重, 海崎泰治, 津熊秀明, 固武健二郎, 猿木信裕, 岡村信一, 柴田亜希子, 西本寛: 院内がん登録における匿名化手法の検討. *厚生指標* 2012; 59 (13): 22-26.
16. 稲田晴彦, 小林廉毅, 富田守, 太田信隆: 選定療養(時間外診療)導入が一自治体病院の救急外来受療率に与えた影響. *医療経済研究* 2012; 23 (2): 95-105.
17. 豊川智之, 村上慶子, 兼任千恵, 小林廉毅: 医療サービスへのアクセスと水平的公平性. *医療と社会* 2012; 22 (1): 69-78.
18. 西晃弘: ヘルスサービスリサーチ(18)「ヘルスサービスリサーチへの社会疫学・行動経済学の貢献」. *日本公衆衛生雑誌* 2012; 59 (1): 46-49.
19. 東尚弘: ヘルスサービスリサーチ(21)「米国健康医療政策会議 (National Health Policy Conference) に参加して」. *日本公衆衛生雑誌* 2012; 59 (4): 288-291.
20. 小林廉毅: わが国の公衆衛生学教育の現状と課題. *医学教育* 2012; 43(3): 151-155.

法医学

教授

吉田謙一

講師

新谷 香

助教

永井恒志

黒田亮平

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现象の生化学的解明を進め、地下鉄サリン事件では、生化学技術を駆使して被害者からサリンを検出した。

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、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3、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24年12月までの司法解剖総数は11,344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24年12月までの総数24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. 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

る。この分野において、当教室から、オートファジーやエンドセリン受容体による心不全防止、 β -アドレナリン受容体による肺高血圧・右心不全予防等に関する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。

3. 覚醒剤 MDMA による心不全に関する研究

心毒性が強いといわれる MDMA は、オートファジーを誘導し、活性化したオートリソソームからのカテプシン漏出を介して筋原線維を傷害する結果、心機能を低下させることを見出した。

4. 身体拘束による突然死に関する研究

興奮している人を身体拘束すると突然死することが知られており、拘束者は法的責任を問われることがある。身体拘束は、ラットなどで心理ストレスの心血管系の反応を研究するのに用いられてきた。一方、心理ストレスが誘因となるストレス（タコツボ）心筋症が知られている。私達は、 $\alpha 2$ -アドレナリン受容体-Gi (抑制性 G 蛋白)シグナルが、拘束ラットの一過性領域性左心室収縮抑制を惹起することを見出し、その分子機構を研究している。

5. 司法解剖・医療の改善と事故の再発防止のための研究

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。最近、救急医、法医に加えて弁護士、検察官の参加者が増え、50名を超えることも少なくない。検討会における臨床診断や剖検診断の訂正が、法的判断（起訴、有責）の判断を逆に向かわせた事例も少なくない。診療関連死に関する解剖結果を当

該病院に検討会の質問状とともに伝えて、事故の再発防止に役立てる試みも行われている。

5. 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。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。

6. 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・臨床系の英文誌が多数ある。

出版物等

1. Shintani-Ishida K, Inui M, Yoshida K. Ischemia-reperfusion induces myocardial infarction through mitochondrial Ca^{2+} overload. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;53:233-239.
2. Harada K, Kuroda R, Nakajima M, Takizawa A, Yoshida K. An autopsy case of a decomposed body with keyhole gunshot wound and secondary skull fracture. *Legal Med.* 2012;14:255-257.
3. Unuma K, Uozaki H, Kuroda R, Uemura K, Yoshida K. Death from axillary haemorrhage during haemodialysis in a patient with a history of microscopic polyangiitis. *BMJ Case Rep.* 2012;18:doi:pii: bcr1120115194.10.1136/bcr.11.2011.5194.
4. Yamaguchi K, Hikiji W, Takino M, Saka K, Hayashida M, Fukunaga T, Ohno Y. Analysis

-
- of tolfenpyrad and its metabolites in plasma in a tolfenpyrad poisoning case. *J Anal Toxicol.* 2012;36(7):529-537.
5. Nara A, Aki T, Funakoshi T, Unuma K, Uemura K. Hyperstimulation of macro-pinocytosis leads to lysosomal dysfunction during exposure to methamphetamine in SH-SY5Y cells. *Brain Res.* 2012;23:1466: 1-14.
 6. Noritake K, Aki T, Funakoshi T, Unuma K, Nara A, Kato C, Uemura K. Critical roles of Rho-associated kinase in membrane blebbing and mitochondrial pathway of apoptosis caused by 1-butanol. *Toxicol In Vitro.* 2012; 26(6):849-55.
 7. Bessho M, Unuma K, Nara A, Uemura K. A case in which a bone fragment caused by a bullet made a second channel in addition to the bullet channel. *Leg Med.* 2012;14(4): 188-90.
 8. Aki T, Nara A, Uemura K. Cytoplasmic vacuolization during exposure to drugs and other substances. *Cell Biol Toxicol.* 2012; 28(3):125-31.

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2012年度：医博課程2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

2012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（9月まで）、助教：田中勝弥、新秀直、横田慎一郎、河添悦昌、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2007-2012）：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. Koike S, Ide H, Kodama T, Matsumoto S, Yasunaga H, Imamura T. Physician-scientists in Japan: attrition, retention, and implications for the future. *Acad Med*. 2012 May;87(5):662-7.
2. Kodama T, Koike S, Matsumoto S, Ide H, Yasunaga H, Imamura T. The working status of Japanese female physicians by area of practice: cohort analysis of taking leave, returning to work, and changing specialties from 1984 to 2004. *Health Policy*. 2012 May; 105(2-3):214-20.
3. 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*. 2012;51(3):221-8.
4. Waki K, Fujita H, Uchimura Y, Aramaki E, Omae K, Kadowaki T, Ohe K. DialBetics: smartphone-based self-management for type 2 diabetes patients. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Jul 1;6(4):983-5.
5. Kozaki K, Mizoguchi R, Imai T, Ohe K. Identity Tracking of a Disease as a Causal Chain Proc of the 3rd International Conference on Biomedical Ontology (ICBO 2012) 20129.
6. Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K, Hashimoto H, Ohe K, Kokudo N. Relationship between hospital volume and operative mortality for liver resection: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Hepatol Res*. 2012 Nov;42(11):1073-1080.
7. 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(1):35-42.
8. Kozaki K, Mizoguchi R, Imai T, Ohe K. A Consideration on Identity of Diseases. Proc. of the Fifth Interdisciplinary Ontology Conference: 75-80. 2012
9. Yamagata Y, Kou H, Kozaki K, Mizoguchi R, Imai T, Ohe K. Ontological Modeling of Interoperable Abnormal States Proc of the 2nd Joint International Semantic Technology Conference (JIST2012) LNCS7774:33-48. 2012
10. Horiguchi H, Yasunaga H, Hashimoto H, Ohe K. A user-friendly tool to transform large scale administrative data into wide table format using a MapReduce program with a Pig Latin based script. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012 Dec 22;12:151.

循環器内科学

教授

小室 一成

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16、特任臨床医12、大学院生28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、虚血性心疾患患者が多いが、心臓移植施設認定後、重症心不全患者が増加している。不整脈、弁膜症、肺高血圧、成人先天性心疾患など、循環器が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232.9人である。午前中に初診外来（年864人）、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、移植後外来・ペースメーカー外来・不整脈外来・マルファン外来・肺高血圧外来・成人先天性心臓病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50床であるが、平均稼働床は62.3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。2012年度の新入院患者数は1,782名であった。心臓カテーテル検査は2,281件施行し、そのうち636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376件、心血管MRIは80件であった。また不整脈部門ではペースメーカー植え込み（含交換）84件、カテーテルアブレーション98件、植え込み型除細動器植え込み（含交換）25件、除細動器付き心臓再同期療法（CRTD）（含交換）31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臓移植手術を受けて以来、2012年にも6例の心臓移植手術（計27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で治療された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 12.8 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、循環器内科学の臨床診断学実習、内科系統講義、臨床講義、ベッドサイド教育（Clinical Clerkship）、Elective Clinical Clerkship を行っている。ベッドサイド教育においては、参加型実習をめざして、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、初期研修医を受け入れ、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。

- 疾患 iPS 細胞を用いた心臓病の病態解明
- 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
- 心血管疾患の病態において低酸素シグナルが果たす役割の解明
- 循環器疾患における遺伝子多型と危険因子の

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）
- 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

【2012 年】

1. Inaba T, Yao A, Nakao T, Hatano M, Maki H, Imamura T, Shiga T, Yamazaki T, Sonoda M, Kinugawa K, Shiota T, Suzuki J, Takenaka K, Hirata Y, Nagai R. Volumetric and functional assessment of ventricles in pulmonary hypertension on 3-dimensional echocardiography. *Circ J.* 2012;77(1):198-206.
2. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Preoperative levels of bilirubin or creatinine adjusted by age can predict their reversibility after implantation of left ventricular assist device. *Circ J.* 2012;77(1):96-104.
3. Shiga T, Kinugawa K, Imamura T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Combination evaluation of preoperative risk indices predicts requirement of

- biventricular assist device. *Circ J.* 2012;76(12):2785-91.
4. 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 Prev Cardiol.* 2012;19(6):1393-400.
 5. Asanuma T, Higashikuni Y, Yamashita H, Nagai R, Hisada T, Sugiura S. Discordance of the areas of peak wall shear stress and tissue stress in coronary artery plaques as revealed by fluid-structure interaction finite element analysis: a case study. *Int Heart J.* 2013;54(1):54-8.
 6. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. An elevated ratio of early to late diastolic filling velocity recovers after heart transplantation in a time-dependent manner. *J Cardiol.* 2012;60(4):295-300.
 7. Nakao T, Watanabe H, Takeda N, Takanashi S, Nagai R. The efficacy of real-time three-dimensional transoesophageal echocardiography in detecting unicuspid aortic valve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(11):966.
 8. Asada K, Fujiu K, Imai Y, Kojima T, Sugiyama H, Suzuki T, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with dehydration and bleeding events. *Circ J.* 2012;76(11):2592-8.
 9. Kato N, Kinugawa K, Shiga T, Hatano M, Takeda N, Imai Y, Watanabe M, Yao A, Hirata Y, Kazuma K, Nagai R. Depressive symptoms are common and associated with adverse clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Cardiol.* 2012;60(1):23-30.
 10. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Imai Y, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R. Early decision for a left ventricular assist device implantation is necessary for patients with modifier A. *J Artif Organs.* 2012;15(3):301-4.
 11. Abe H, Takayama M, Takeda N, Takanashi S, Nagai R. Successful surgical repair of a giant coronary-pulmonary artery fistula: role of magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(10):826.
 12. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R. Correction of hyponatremia by tolvaptan before left ventricular assist device implantation. *Int Heart J.* 2012;53(6):391-3.
 13. Ishida J, Kinugawa K, Shiga T, Imamura T, Hatano M, Maki H, Inaba T, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R. Rapidly progressive cardiac allograft vasculopathy in early onset regressed with everolimus treatment in an adult cardiac recipient. *Int Heart J.* 2012;53(6):388-90.
 14. Soma K, Takahashi M, Sato T, Nagai R. Angina as a manifestation of constrictive pericarditis. *Intern Med.* 2012;51(14):1939.
 15. 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.* 2012;22(4):598-601.
 16. Ishida J, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Nagai R. Comparison of analytical perform-

- ance of two single-step measurement devices of B-type natriuretic Peptide. *Int Heart J* . 2012 ;53(5):320-3.
17. Fukuda T, Matsumoto A, Kurano M, Takano H, Iida H, Morita T, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R, Nakajima T. Cardiac output response to exercise in chronic cardiac failure patients. *Int Heart J* . 2012 ;53(5):293-8.
 18. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Novel risk scoring system with pre-operative objective parameters gives a good prediction of 1-year mortality in patients with a left ventricular assist device. *Circ J* . 2012 ;76(8):1895-903.
 19. Suzuki J, Ogawa M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Effects of immunoglobulin to prevent coronary allograft vasculopathy in heart transplantation. *Expert Opin Ther Targets* . 2012;16(8):783-9.
 20. Semba H, Sawada H, Uejima T, Takeda N, Soma K, Abe H, Yamashita T, Nagai R. Basic echocardiographic features of patients with latent left ventricular outflow tract obstruction without left ventricular hypertrophy. *Int Heart J* . 2012 ;53(4):230-3.
 21. Imamura T, Kinugawa K, Mohri D, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Isayama H, Yao A, Hirata Y, Koike K, Nagai R. A case of pancreatic cancer after heart transplantation. *Int Heart J* . 2012 ;53(3):205-7.
 22. Imamura T, Shiga T, Kinugawa K, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Nagai R. Successful conversion to everolimus after cytomegalovirus infection in a heart transplant recipient. *Int Heart J* . 2012 ;53(3):199-201.
 23. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. A case of late-onset right ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device. *J Artif Organs* . 2012;15(2):200-3.
 24. Abe H, Takeda N, Aoki H, Nagai R. Sinus of Valsalva aneurysm accompanying bicuspid aortic valve. *Intern Med*. 2012;51(10):1275.
 25. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, Ohsugi M, Kono N, Ogata F, Yagi N, Ohto U, Kimoto M, Miyake K, Tobe K, Arai H, Kadowaki T, Nagai R. Saturated fatty acid and TLR signaling link cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab* . 2012;15(4):518-33.
 26. 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;222(1):278-83.
 27. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Okano T, Uno K, Fukuda N, Ando J, Fujita H, Morita H, Yatomi Y, Nagai R. Speckle tracking global strain rate E/E' predicts LV filling pressure more accurately than traditional tissue Doppler E/E'. *Echocardiography*. 2012;29(4):404-10.
 28. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R. Nicorandil attenuates monocrotaline-induced vascular endothelial damage and pulmonary arterial hypertension. *PLoS ONE*. 2012 ;7(3):e33367.
 29. Sakamoto A, Hongo M, Saito K, Nagai R, Ishizaka N. Reduction of renal lipid content and proteinuria by a PPAR-agonist in a rat model of angiotensin II-induced hypertension. *Eur J Pharmacol* . 2012;682(1-3):131-6.
 30. Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Nagai R. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with abdominal and thoracic aortic aneurysm who undergo

- coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2012; 221(2):602-3.
31. Soma K, Abe H, Takeda N, Shintani Y, Takazawa Y, Kojima T, Fujiu K, Semba H, Yamashita H, Hirata Y, Fukayama M, Nagai R. Myocardial involvement in patients with osteogenesis imperfecta. *Int Heart J*. 2012; 53(1):75-7.
32. Semba H, Kinugawa K, Takeda N, Shiga T, Nishimura G, Inajima T, Uchino Y, Iwata H, Hasumi E, Abe H, Terada Y, Yonenaga A, Hirata Y, Nagai R. Preliminary report of tolvaptan treatment in Japanese patients with heart failure. *Int Heart J*. 2012;53(1): 72-4.
33. Suzuki J, Ogawa M, Sakai Y, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. A prostacycline analog prevents chronic myocardial remodeling in murine cardiac allografts. *Int Heart J*. 2012;53(1): 64-7.
34. 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(1):35-42.
35. 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*. 2012;59(2):139-46.
36. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Kakuta S, Iwakura Y, Takayama N, Oebara J, Otsu M, Kamiya A, Petrich BG, Urano T, Kadono T, Sato S, Aiba A, Yamashita H, Sugiura S, Kadowaki T, Nakauchi H, Eto K, Nagai R. In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood*. 2012;119(8):e45-56.
37. 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(1):148-53.
38. 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 ABCG2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):654-61.
39. 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*. 2012;22(1): 94-9.
40. Suzuki T, Kohro T, Hayashi D, Yamazaki T, Nagai R. Frequency and impact of lifestyle modification in patients with coronary artery disease: the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Am Heart J*. 2012; 163(2):268-73.
41. 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. *Clin Chim Acta*. 2012;413(5-6): 577-81.
42. 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* . 2012;35(1):62-9.
43. Fujiu K, Manabe I, Sasaki M, Inoue M, Iwata H, Hasumi E, Komuro I, Katada Y, Taguchi T, Nagai R. Nickel-free stainless steel avoids neointima formation following coronary stent implantation. *Sci Technol Adv Mater* 2012;13:064218.
44. Wang G, Watanabe M, Imai Y, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C, Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R. Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2012; 57(11):727-33.

呼吸器内科学

教授

長瀬隆英

講師

大石展也、高見和孝

助教

田中 剛、城 大祐、奥平玲子、廣田信哲、後藤 悌、成本 治、渡邊広祐、
春原光宏

ホームページ <http://kokyuki.umin.jp/>

沿革と組織の概要

呼吸器内科学教室は、教授1名、講師2名、助教8名を含め約50名のスタッフが所属している。このうち海外、国内他施設への研究・臨床出張者を除いた約15名で東京大学医学部附属病院における呼吸器疾患の診療に当たっている。

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

呼吸器疾患症例の入院診療は、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、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、自然気胸、などとなっているが、原発性肺癌症例は、間質性肺炎や慢性閉塞性肺疾患を合併していることが少

なくない。また、肺炎・呼吸不全や肺癌の増悪などによる救急入院も多く、重症肺炎・ARDS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、毎週、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、現在では、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、最も数多く開催されているCancer Boardの一つである。その他、術前呼吸機能評価や術後肺合併症について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。

現在、呼吸器病学の重要性は、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、悪性腫瘍の中で首位を占め、さらに増え続けている難治癌の代表である原発性肺癌は、近年の分子標的治療の進歩においても、非常に注目されている。肺炎・気管支炎は、3大死因に次ぐ第4位を占めており、慢性閉塞性肺疾患が、今後、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。

*2012年度の年間入院症例数：

1. 原発性肺癌	335
2. 呼吸器感染症	57
3. 間質性肺炎	52
4. 気管支喘息	21
5. 慢性閉塞性肺疾患	12
6. 自然気胸	6

*チャートラウンド及び回診を毎週火曜日午後行っている。

*呼吸器内科スタッフに、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 として毎週木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、診断・治療方針について集学的に検討し、個々の患者さんに応じた最善の診療が行われるように努力している。

教 育

卒前教育では、第4学年の系統講義で、呼吸器内科学の基本的事項・疾患についての概念・病態生理・診断・治療法などの習得を目標として、8単位の講義を行っている。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、胸部X線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、各々の疾患・病態についてのさらに深い理解と最新の知見の習得を目指している。

第5学年で行われる呼吸器内科臨床実習では、

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習得するとともに、将来医師として要求される意識・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X線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を認識し、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できるよう指導している。さらに大学病院とは異なる臨床の場を経験すべく、市中の第一線の基幹病院での実習も組み入れて、各病院の呼吸器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、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、肺癌診療における薬物療法、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の遺伝子解析や、気道上皮細胞・線維芽細胞・平滑筋細胞などを用いた細胞レベルでの研究、遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルでの研究など、多方面に及んでお

り、方法論も疫学的、臨床病理学的手法から分子細胞生物学的方法までを駆使して、精力的に行われている。その成果は、日本呼吸器学会・日本癌学会・ATS・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：

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、特に上皮間葉転換における機構および様々なサイトカイン・ケモカインの役割の解明

オキシレーション法を用いた末梢気道病変の検出とその臨床応用

肺癌を中心とした癌化学療法における効果予測因子の探索

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

- Asahina H, Tamura Y, Nokihara H, Yamamoto N, Seki Y, Shibata T, Goto Y, Tanioka M, Yamada Y, Coates A, Chiu YL, Li X, Pradhan R, Ansell PJ, McKeegan EM, McKee MD, Carlson DM, Tamura T. An open-label, phase 1 study evaluating safety, tolerability, and pharmacokinetics of linifanib (ABT-869) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 69(6): 1477-86.
- Goto Y, Nagase T. Oncology Information on the Internet. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(5): 368-74.
- Goto Y, Sekine I, Tanioka M, Shibata T, Tanai C, Asahina H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kikkawa H, Ohki E, Tamura T. Figitumumab combined with carboplatin and paclitaxel in treatment-naïve Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Investigational new drugs.* 2012; 30(4): 1548-56.
- Hirota N, Risse PA, Novali M, McGovern T, Al-Alwan L, McCuaig S, Proud D, Hayden P, Hamid Q, Martin JG. Histamine may induce airway remodeling through release of epidermal growth factor receptor ligands from bronchial epithelial cells. *FASEB J.* 2012; 26(4): 1704-16
- 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(1): 158-63.
- Horie M, Ugajin M, Suzuki M, Noguchi S, Tanaka W, Yoshihara H, Kawakami M, Kichikawa Y, Sakamoto Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci.* 2012; 343(1): 30-5.
- Kage H, Borok Z. EMT and interstitial lung disease: a mysterious relationship. *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18(5): 517-23.
- 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(1-2): 24-32.
- Kitagawa H, Watanabe K, Kage H, Inoh S,

- Goto A, Fukayama M, Nagase T, Ohishi N, 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*. 2012; 27(4): W97-9.
10. Mikami Y, Yamauchi Y, Horie M, Kase M, Jo T, Takizawa H, Kohyama T, Nagase T. Tumor necrosis factor superfamily member LIGHT induces epithelial-mesenchymal transition in A549 human alveolar epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 428(4): 451-7.
11. 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(1): 18-25.
12. Nokihara H, Yamamoto N, Yamada Y, Yamada K, Hirata T, Goto Y, Tanioka M, Ikeda Y, Tamura T. A phase I study of BMS-690514 in Japanese patients with advanced or metastatic solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012; 70(4): 559-65.
13. Sapkota BR, Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, Ieki R, Kobayashi N, Toyota E, Nagai H, Kurashima A, Tokunaga K, Keicho N. Association of SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms with pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *Hum Immunol*. 2012; 73(5): 529-536.
14. 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; 42(2): 148-52.
15. Shalaby KH, Jo T, Nakada E, Allard-Coutu A, Tsuchiya K, Hirota N, Qureshi ST, Maghni K, Rioux CR, Martin JG. ICOS-expressing CD4 T cells induced via TLR4 in the nasal mucosa are capable of inhibiting experimental allergic asthma. *J Immunol*. 2012; 189(6): 2793-804.
16. Tsuchiya K, Siddiqui S, Risse PA, Hirota N, Martin JG. The presence of LPS in OVA inhalations affects airway inflammation and AHR but not remodeling in a rodent model of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012; 303(1): L54-63.
17. 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(1): 96-105.
18. 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, Takai D. Genome structure-based screening identified epigenetically silenced microRNA associated with invasiveness in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2012; 130(11): 2580-90.
19. Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y, Goto Y, Tanioka M, Shibata T, Yamada K, Asahina H, Kawata T, Shi X, Tamura T. A Phase I, dose-finding and pharmacokinetic study of olaparib (AZD2281) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci*. 2012; 103(3): 504-9.
20. 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、多田 稔

伊佐山 浩通（がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン消化器内科学）

助教

富谷 智明（特任講師）、山地 裕（特任講師）、新谷 良澄（特任講師）、立石 敬介、伊地知 秀明、平田 喜裕、大塚 基之、建石 良介、平野 賢二、山道 信毅、田中 康雄、中井 陽介、山本 夏代、浅岡 良成、近藤 祐嗣、花尻 和幸、泉谷 昌志、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25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55、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、

2012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850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、2012年度は延べ80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1,000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・瘻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 の臨床統合講義と臨床実習教育とを担当している。臨床実習であるクリニカル・クラークシッ

プでは、学生は入院患者を実際に担当し、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 55 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、進行肝癌に対する種々の血管増殖阻害剤の効果、C型肝炎抗ウイルス療法時の遺伝的素因の関与、膵癌に対するジェムシタビン/S-1併用化学療法、膵癌/胆道癌に対するS-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後膵炎予防の為の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NSAIDs関連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ール作成から実施まで一連の流れを作って実施して、治療効果の検証を行っている。

おわりに

東京大学医学部消化器内科では、「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) Hayakawa Y, Hirata Y, Sakitani K, Nakagawa H, Nakata W, Kinoshita H, Takahashi R, Takeda K, Ichijo H, Maeda S, Koike K. Apoptosis signal-regulating kinase-1 inhibitor as a potent therapeutic drug for the treatment of gastric cancer. *Cancer Sci* 2012; 103(12):2181-2185.
- 2) Sakitani K, Hirata Y, Hayakawa Y, Serizawa T, Nakata W, Takahashi R, Kinoshita H, Sakamoto K, Nakagawa H, Akanuma M, Yoshida H, Maeda S, Koike K. The role of Interleukin-32 in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Infect Immun* 2012;80(11):3795-803. PMID: 22890997.
- 3) Nakai Y, Ishigami H, Isayama H, Sasaki T, Kawakubo K, Kogure H, Emoto S, Yamaguchi H, Kitayama J, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tada M, Koike K. Role of intervention for biliary and gastric/intestinal obstruction in gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(12):1796-1800 PMID: 22849855.
- 4) Minami T, Kishikawa T, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2013; 48(2):254-268.
- 5) Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Yanai A, Takahara N, Miyabayashi K, Yamamoto K, Kawakubo K, Mohri D, Kogure H, Sasaki T, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Ijichi H, Tateishi K, Akanuma M, Tada M, Koike K. Risk factors and early signs of pancreatic cancer in diabetes: screening strategy based on diabetes onset age. *J Gastroenterol* 2013;48(2):238-246.
- 6) Goto O, Kambe H, Niimi K, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Minatsuki C, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Yamaji Y, Fujishiro M, Koike K. Discrepancy in diagnosis of gastric submucosal tumor among esophagogastroduodenoscopy, CT, and endoscopic ultrasonography: a retrospective analysis of 93 consecutive cases. *Abdom Imaging* 2012; 37(6): 1074-1078. PubMed PMID: 22752557.
- 7) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Takahara N, Sasahira N, Kogure H, Mizuno S, Yagioka H, Ito Y, Yamamoto N, Hirano K, Toda N, Tada M, Omata M, Koike K. Improvement of prognosis for unresectable biliary tract cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19(1): 72-77. PMID:23326165.
- 8) Takata A, Otsuka M, Yoshikawa T, Kishikawa T, Hikiba Y, Obi S, Goto T, Kang YJ, Maeda S, Yoshida H, Omata M, Asahara H, Koike K. MiRNA-140 acts as a liver tumor suppressor by controlling NF- κ B activity via directly targeting Dnmt1

- expression. *Hepatology* 2013;57:162-170. PMID: 22898998.
- 9) Kurano M, Hara M, Tsuneyama K, Okamoto K, Iso-O N, Matsushima T, Koike K, Tsukamoto K. Modulation of lipid metabolism with the over-expression of NPC1L1 in mice liver. *J Lipid Res* 2012; 53(11):2275-2285. PMID: 22891292.
- 10) Shiina S, Tateishi R, Imamura M, Teratani T, Koike Y, Sato S, Obi S, Kanai F, Kato N, Yoshida H, Omata M, Koike K. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors. *Liver Int* 2012;32(9):1434-1442. PubMed PMID: 22712520.
- 11) Kegeyama Y, Ikeda H, Watanabe N, Nagamine M, Kusumoto Y, Yashiro M, Satoh Y, Shimosawa T, Shinozaki K, Tomiya T, Inoue Y, Nishikawa T, Ohtomo N, Tanoue Y, Yokota H, Koyama T, Ishimaru K, Okamoto Y, Takuwa Y, Koike K, Yatomi Y. Antagonism of sphingosine 1-phosphate receptor 2 causes a selective reduction of portal vein pressure in bile duct-ligated rats. *Hepatology* 2012; 56(4):1427-1438. PubMed PMID: 22505286.
- 12) Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Togawa O, Kogure H, Kawakubo K, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Yamamoto N, Ito Y, Sasaki T, Mizuno S, Toda N, Tada M, Koike K. One- and two-step self-expandable metal stent placement for distal malignant biliary obstruction: a propensity analysis. *J Gastroenterol* 2012;47(11):1248-1256. PubMed PMID: 22526271.
- 13) 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;15(4): 414-418.
- 14) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Matsunaga K, Matsumoto N, Okamoto M, Ishii T, Sato A, Koike K, Suzuki M, Itoh F. Changes in levels of hepatitis B virus markers in patients positive for low-titer hepatitis B surface antigen. *Hepatol Res*. 2012;42(12):1236-1240.
- 15) Niimi K, Fujishiro M, Koike K. An unusual case of submucosal tumor in the stomach. *Gastroenterology* 2012 Oct;143(4):895-1121.
- 16) Uchino K, Obi S, Tateishi R, Sato S, Kanda M, Sato T, Arano T, Enoku K, Goto E, Masuzaki R, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Yamashiki N, Goto T, Shiina S, Omata M, Yoshida H, Koike K. Systemic combination therapy of intravenous continuous 5-fluorouracil and subcutaneous pegylated interferon alfa-2a for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2012;47(10):1152-1159.
- 17) Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Matsuda S, Koike K. Mortality and morbidity of hepatectomy, radio-frequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients. *J Gastroenterol* 2012; 47(10):1125-1133.
- 18) Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Soluble MICA and a MICA Variation as Possible Prognostic Biomarkers for HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One* 2012;7(9):e44743. PMID: 23024757.
- 19) Yamamichi N, Oka M, Inada KI, Konno-Shimizu M, Kageyama-Yahara N, Tamai H, Kato J, Fujishiro M, Kodashima S, Niimi K, Ono S, Tsutsumi Y, Ichinose M, Koike K. Rebamipide induces dendritic cell

- recruitment to N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)-exposed rat gastric mucosa based on IL-1 β upregulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424(1):124-129. PubMed PMID: 22732404.
- 20) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Koike K, Kokudo N. Living-donor liver transplantation for autoimmune hepatitis and autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Hepatol Res* 2012;42(10):1016-1023. PubMed PMID: 22548727.
- 21) Yoshikawa T, Takata A, Otsuka M, Kishikawa T, Kojima K, Yoshida H, Koike K. Silencing of microRNA-122 enhances interferon- α signaling in the liver through regulating SOCS3 promoter methylation. *Sci Rep* 2012;2:637. PubMed PMID: 22957141.
- 22) Mikami S, Tateishi R, Akahane M, Asaoka Y, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Koike K. Computed Tomography Follow-up for the Detection of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Initial Radiofrequency Ablation: A Single-center Experience. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(10):1269-1275.
- 23) Ohki T, Tateishi R, Akahane M, Shiina S, Yamashiki N, Mikami S, Enooku K, Goto E, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Inoo S, Ohtomo K, Omata M, Yoshida H, Koike K. Characteristics of hepatocellular carcinoma nodules newly detected by computed tomography during arteriography and arterial portography: preliminary report of a randomized controlled trial. *Hepatol Int* 2012; 6(3):639-645. PubMed PMID: 22020826.
- 24) Takata A, Otsuka M, Kogiso T, Kojima K, Yoshikawa T, Tateishi R, Kato N, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. Direct differentiation of hepatic cells from human induced pluripotent stem cells using a limited number of cytokines. *Hepatol Int* 2011;5(4):890-898. PubMed PMID: 21484132.
- 25) Takahara N, Isayama H, Sasaki T, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, Mizuno S, Kawakubo K, Kogure H, Yamamoto N, Nakai Y, Hirano K, Tada M, Omata M, Koike K. Endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol* 2012; 47(8): 918-923. PubMed PMID: 22354661.
- 26) Nakagawa H, Isogawa A, Tateishi R, Tani M, Yoshida H, Yamakado M, Koike K. Serum gamma-glutamyltransferase level is associated with serum superoxide dismutase activity and metabolic syndrome in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2012; 47(2):187-194. PubMed PMID: 21976134.
- 27) 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;47(7):770-774.
- 28) Kawakubo K, Isayama H, Sasahira N, Kogure H, Takahara N, Miyabayashi K, Mizuno S, Yamamoto K, Mohri D, Sasaki T, Yamamoto N, Nakai Y, Hirano K, Tada M, Koike K. Clinical utility of single operator cholangiopancreatography using a SpyGlass probe through an endoscopic retrograde cholangiopancreatography catheter. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(8):1371-1376.
- 29) Yasui K, Hashimoto E, Tokushige K, Koike K, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Uto H, Takami S, Kawanaka M, Komorizono Y, Okanoue T; The Japan NASH Study Group. Clinical and pathological progression of non-alcoholic steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012;42(8): 767-773.
- 30) Soroida Y, Ohkawa R, Nakagawa H, Satoh Y,

- Yoshida H, Kinoshita H, Tateishi R, Masuzaki R, Enooku K, Shiina S, Sato T, Obi S, Hoshino T, Nagatomo R, Okubo S, Yokota H, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Increased activity of serum mitochondrial isoenzyme of creatine kinase in hepatocellular carcinoma patients predominantly with recurrence. *J Hepatol* 2012;57(2):330-336.
- 31) Nakai Y, Isayama H, Ijichi H, Sasaki T, Kogure H, Yagioka H, Miyabayashi K, Mizuno S, Yamamoto K, Mouri D, Kawakubo K, Yamamoto N, Hirano K, Sasahira N, Tateishi K, Tada M, Koike K. Phase I trial of gemcitabine and candesartan combination therapy in normotensive patients with advanced pancreatic cancer: GECA1. *Cancer Sci* 2012 Aug;103(8):1489-1892.
- 32) Fukuhara T, Kambara H, Shiokawa M, Ono C, Katoh H, Morita E, Okuzaki D, Maehara Y, Koike K, Matsuura Y. Expression of miR-122 facilitates an efficient replication in nonhepatic cells upon infection with HCV. *J Virol* 2012;86(15):7918-7933.
- 33) Isayama H, Nakai Y, Kawakubo K, Kogure H, Hamada T, Togawa O, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Koike K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for distal malignant biliary stricture. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2012;22:479-490.
- 34) 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. *Intern Med* 2012;51(13):1779-1782.
- 35) Isayama H, Nakai Y, Kawakubo K, Kogure H, Hamada T, Togawa O, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Koike K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for distal malignant biliary stricture. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22(3):479-490. PubMed PMID: 22748244.
- 36) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Kogure H, Kawakubo K, Mizuno S, Yashima Y, Ito Y, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Toda N, Tada M, Omata M, Koike K. Predictive factors of solid food intake in patients with malignant gastric outlet obstruction receiving self-expandable metallic stents for palliation. *Dig Endosc* 2012;24(4):226-230.
- 37) Hirano K, Isogawa A, Tada M, Isayama H, Takahara N, Miyabayashi K, Mizuno S, Mohri D, Kawakubo K, Sasaki T, Kogure H, Yamamoto N, Sasahira N, Toda N, Nagano R, Yagioka H, Yashima Y, Hamada T, Ito Y, Koike K. Long-Term Prognosis of Autoimmune Pancreatitis in Terms of Glucose Tolerance. *Pancreas* 2012;41(5):691-695. PubMed PMID: 22249131.
- 38) Isayama H, Tsujino T, Nakai Y, Sasaki T, Nakagawa K, Yamashita H, Aoki T, Koike K. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2012;18(19):2364-2370. PubMed PMID: 22654427.
- 39) Gono W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, Yoshikawa T, Kiryu S, Tada M, Uno K, Ohtsu H, Okura N, Koike K, Ohtomo K. Meandering main pancreatic duct as a relevant factor to the onset of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *PLoS One* 2012;7(5):e37652.
- 40) Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4(5):162-166. PubMed PMID: 22624067.
- 41) 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* 2012;10(1):45. PubMed PMID: 22554226.
- 42) Takata A, Otsuka M, Yoshikawa T, Kishikawa T, Kudo Y, Goto T, Yoshida H, Koike K. A miRNA machinery component DDX20 controls NF- κ B via microRNA-140 function. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;420(3):564-569.
- 43) Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Arano T, Uchino K, Enooku K, Goto E, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Goto T, Ikeda H, Shiina S, Omata M, Koike K. Assessment of disease progression in patients with transfusion-associated chronic hepatitis C using transient elastography. *World J Gastroenterol* 2012;18(12):1385-1390.
- 44) Hirata Y, Ohmae T, Yanai A, Sakitani K, Hayakawa Y, Yoshida S, Sugimoto T, Mitsuno Y, Akanuma M, Yamaji Y, Ogura K, Maeda S, Koike K. Sitafloxacin resistance in *Helicobacter pylori* isolates and sitafloxacin-based triple therapy as a third-line regimen in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39(4):352-355. PMID: 22321702.
- 45) Isayama H, Sasaki T, Nakai Y, Togawa O, Kogure H, Sasahira N, Yashima Y, Kawakubo K, Ito Y, Hirano K, Tsujino T, Toda N, Tada M, Omata M, Koike K. Management of malignant gastric outlet obstruction with a modified triple-layer covered metal stent. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(4): 757-763. PubMed PMID: 22284092.
- 46) Hosoya H, Kadowaki K, Matsusaki M, Cabral H, Nishihara H, Ijichi H, Koike K, Kataoka K, Miyazono K, Akashi M, Kano MR. Engineering fibrotic tissue in pancreatic cancer: A novel three-dimensional model to investigate nanoparticle delivery. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 2;419(1):32-37.
- 47) Kudo Y, Tateishi K, Yamamoto K, Yamamoto S, Asaoka Y, Ijichi H, Nagae G, Yoshida H, Aburatani H, Koike K. Loss of 5-hydroxymethylcytosine is accompanied with malignant cellular transformation. *Cancer Sci* 2012;103(4):670-676. PubMed PMID: 22320381.
- 48) Goto E, Masuzaki R, Tateishi R, Kondo Y, Imamura J, Goto T, Ikeda H, Akahane M, Shiina S, Omata M, Yoshida H, Koike K. Value of post-vascular phase (Kupffer imaging) by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid in the detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2012;47(4):477-485.
- 49) Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Sato T, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Yoshida H, Omata M, Koike K. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(4): 569-577. PMID: 22158026.
- 50) Yamada A, Watabe H, Kobayashi Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Timing of capsule endoscopy influences the diagnosis and outcome in obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology* 2012;59 (115):676-679. doi: 10.5754/hge12180. PMID: 22469708.

腎臓内科学・内分泌病態学

教授

南学正臣

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、土井研人（救急部）

助教

高橋克敏、榎田紀子、平橋淳一、山田秀臣、和田健彦、
田口学、大瀬貴元、田中哲洋、浜崎敬文（特任助教）

ホームページ <http://www.todai-jinnai.com>

組織の概要

腎臓・内分泌内科学教室の構成は、教授 1、准教授 1（血液浄化療法部）、講師 4（含血液浄化療法部）、特任講師 3、助教 9（含腎疾患総合医療学）、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、血液浄化療法部と共同して腎不全に対する血液透析をはじめとする血液浄化療法を、腎疾患総合医療学と共同して腹膜透析を、泌尿器科と共同して腎移植等を行っている。

診療

外来は、腎臓、内分泌、高血圧の各専門外来が、毎日、新患担当と再来担当を置いている。総合内科外来も分担している。また、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。教授回診は毎週火曜日午前 10 時から行われ、新患プレゼンテーション、週間プレゼンテーションが回診に先立って行われる。また、他科に入院中の腎臓・内分泌疾患患者に対しても、コンサルトチームを組んで積極的に診療にかかわっている。

診療体制としては、研修医、病棟指導医（担当医）、専門指導医（主治医）、管理医がチームを組み、それぞれの研修医に対して責任を持つ指導医が決まっており、遺漏の無いよう留意されている。診療方針は、腎臓カンファ、内分泌カンファを経て、最終的に回診前のプレゼンテーションでチェックされる。診療手技としては、腎生検、各種内分泌負荷試験、超音波診断、血液透析の準備施行

などがある。腎生検症例の病理組織検討会として病理部やリウマチ内科医師らを交えて議論する腎生検カンファレンスを月1回、また腎移植症例を泌尿器科と合同で議論する腎移植カンファレンスを月1回開催している。また、血液浄化療法部の運営に全面的に協力しており、東大病院の全入院患者を対象に、他の疾患で他科に入院中の患者に対する慢性血液透析療法を担っているほか、心臓、血管手術などに伴う急性腎不全、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。平成25年1月より、学生が実際の診療に参加することに重点が置かれた新クリニカルクラークシップ制度に移行し、学生に対する臨床教育体制の強化が図られている。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レンスを行っている。

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

研 究

大きく腎臓と内分泌に分かれるが、高血圧などではオーバーラップする面もある。

（腎臓）

- 慢性腎臓病の進行機序の解明と治療法の開発（低酸素、酸化ストレス、小胞体ストレス、カルボニルストレス、エピジェネティクスなどの観点から）
- 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
- 抗好中球細胞質抗体関連血管炎の新規治療法の開発
- 尿蛋白の機序とpodocyte NADPH oxidase抑制による治療（免疫電顕法）
- 腎組織所見と治療法による長期予後の検討
- 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
- Na-HCO₃共輸送体NBCe1の生理的病態的意義

（内分泌）

- ミネラル・骨代謝異常症の病因の検討
- 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
- 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
- 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をクラウド化することで、院内のどこからでもリアルタイムにモニターを可能とした。機器統一を図ることで、このような高度の安全性・透明性・教育性を確保している。

① 教育

卒前教育はM2の系統講義等を行っており、内容は腎不全の病態の理解、腎疾患の自然経過と治療、近年透析導入患者の第一位疾患として急増している糖尿病性腎症の病態と臨床研究についてである。BSLは血液浄化療法部としては行っていないが、腎臓・内分泌内科での教育における腎不全治療に関しての内容を分担している。近年、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。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。

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、国際支援に運用している。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。Fabry病について、これまでのアプローチの見直しを行い、酵素補充療法を「真に必要な症例の検出に取り組んでいる。基礎研究では、急性腎不全の病態解明、急性腎不全モデルを用いた再生医療の研究、マウス進行性腎障害モデルの樹立等をおこない、ヒト型 L-FABP を中心とした腎疾患バイオマーカーと病態の分子生物学的、生理学的研究、疫学研究、更には尿バ

イオマーカーによる国際協力を広く行っている。

出版物等

- (1) Tanaka T, Yamaguchi J, Shoji K, Nangaku M. Anthracycline inhibits recruitment of hypoxia-inducible transcription factors and suppresses tumor cell migration and cardiac angiogenic response in the host. *J Biol Chem* 2012; 287: 34866-82.
- (2) Mimura I, Nangaku M, Kanki Y, Tsutsumi S, Inoue T, Kohro T, Yamamoto S, Fujita T, Shimamura T, Suehiro JI, Taguchi A, Kobayashi M, Tanimura K, Inagaki T, Tanaka T, Hamakubo T, Sakai J, Aburatani H, Kodama T, Wada Y. Dynamic change of the chromatin conformation in response to hypoxia enhances the expression of GLUT3 (SLC2A3) by cooperative interaction of HIF1 and KDM3A. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 3018-32
- (3) Muratsu-Ikeda S, Nangaku M, Ikeda Y, Tanaka T, Wada T, Inagi R. Downregulation of miR-205 modulates cell susceptibility to oxidative and endoplasmic reticulum stresses in renal tubular cells. *PLoS One* 2012; 7: e41462
- (4) 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 inhibitor. *Clin Transplant* 2012; 26 Suppl 24: 76-80.
- (5) Tsukamoto M, Akahane M, Nangaku M. Image of Erdheim-Chester disease requiring hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 811-2.
- (6) Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry of the Japanese Society of Nephrology, and the Progressive Renal Disease Research of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 903-20.
- (7) Tanaka T, Nangaku M: Recent advances and clinical application of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1068-73.
- (8) Chiang CK, Tanaka T, Nangaku M: Dysregulated oxygen metabolism of the kidney by uremic toxins. *J Ren Nutr* 2012; 22:77-80.
- (9) Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol* 2012; Volume 2012, Article ID 481520, 9 pages, doi:10.1155/2012/481520
- (10) Hirahashi J, Jo A, Ueda K, Tojo A, Fujita T. Successful treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with eicosapentaenoic acid. *Ann Intern Med* 2012; 156(10):755-756.
- (11) Miyazaki H, Uozaki H, Tojo A, Hirashima S, Inaga S, Sakuma K, Morishita Y, Fukayama M. Application of low-vacuum scanning electron microscopy for renal biopsy specimens. *Pathol Res Pract* 2012; 208(9): 503-9.
- (12) Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Fujita T. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *International Journal of Nephrology*. Volume 2012, Article ID 139565, 9 pages, doi:10.1155/2012/139565.
- (13) Takahashi K, Makita N, Manaka K, Hisano M, Akioka Y, Miura K, Takubo N, Iida, Ueda N, Hashimoto M, Fujita T, Igarashi T, Sekine T and Iiri T. V2R mutations in partial nephrogenic diabetes insipidus highlight

- protean agonism of V2R antagonists. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 2099-2016.
- (14) Oishi A, Makita N, Sato J and Iiri T. Regulation of RhoA signaling by the cAMP-dependent phosphorylation of RhoGDI α . *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 38705-15.
- (15) Makita N, Kabasawa Y, Otani Y, Firman, Sato J, Hashimoto M, Nakaya M, Nishihara H, Nangaku M, Kurose H, Ohwada T and Iiri T. Attenuated desensitization of β -adrenergic receptor by water-soluble N-nitrosamines that induce S-nitrosylation without nitric oxide release. *Circ. Res.* 2012; Epub Dec 4.
- (16) Nakamura M, Seki G, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T and Teraoka S: Acute Kidney Injury as Defined by the RIFLE criteria is a risk factor for kidney transplant graft failure. *Clin Transplant* 2012; 4:520-8
- (17) Seki G, Endo Y, Suzuki M, Yamada H, Horita S, Fujita T: Role of renal proximal tubule transport in thiazolidinediones-induced volume expansion. *World Journal of Nephrology* 2012; 6: 1(5): 146-50
- (18) Suzuki M, Seki G, Yamada H, Horita S, Fujita T. Functional roles of electrogenic sodium bicarbonate cotransporter NBCe1 in ocular tissues. *The Open Ophthalmology Journal* 2012; 6: 36-41.
- (19) Seki G, Horita S, Suzuki M, Yamazaki O, Yamada H. Pathophysiological roles of mutations in the electrogenic Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter NBCe1. *Mutations in Human Genetic Disease*, 2012; pp167- pp180, ISBN 978-953-51-0790-3, edited by David N. Cooper and Jian-Min Chen
- (20) Vaisbich MH, Henriques Ldos S, Igarashi T, Sekine T, Seki G, Koch VH. The long-term use of enalapril and hydrochlorothiazide in two novel mutations patients with Dent's disease type 1. *J Bras Nefrol* 2012; 34(1): 78-81
- (21) Yamada H, Takano K, Ayuzawa N, Seki G, and Toshiro. Relowering of SerumNa for Osmotic Demyelinating Syndrome. *Case Reports in Neurological Medicine*. 2012; 2012:704639.
- (22) Horita S, Nakamura M, Suzuki M, Yamada H, Seki G: Role of renal sodium transport in insulin resistance and hypertension. *Obesity Epidemic* (iConcept Press) 2012; ISBN (Paperback) 978-14775549-6
- (23) Tanaka M , Ishibashi Y , Hirahashi J & Fujita T. Peritoneal dialysis with Takayasu arteritis: a report of three cases. *Ther Apher Dial.* 2012; 16:198-9.
- (24) Doi K., Katagiri D., Negishi K., Hasegawa S., Hamasaki Y., Fujita T., Matsubara T., Ishii T., Yahagi N., Sugaya T., Noiri E. Mild elevation of urinary biomarker in prerenal acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; 82, 1114-1120
- (25) Doi K, Noiri E, Ishizu T, Negishi K, Suzuki Y, Hamasaki Y, Honda K, Fujita T, Tsukimura T, Togawa T, Saito S, Sakuraba H. High-throughput screening identified disease-causing mutants and functional variants of α -galactosidase A gene in Japanese male hemodialysis patients. *J. Hum. Genet.* 2012; 57, 575-9.
- (26) Hamasaki Y, Doi K, Okamoto K, Ijichi H, Seki G, Maeda-Mamiya R, Fujita T, Noiri E. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor simvastatin ameliorates renal fibrosis through HOXA13-USAG-1 pathway. *Lab. Invest.* 2012; 92:1161-7.
- (27) Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, Ono M, Matsubara T, Yahagi N, Iwagami M, Ohtake T, Kobayashi S, Sugaya T, Noiri E. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93:577-83.
- (28) Okamoto K, Iwasaki N, Doi K, Noiri E,

- Iwamoto Y, Uchigata Y, Fujita T, Tokunaga K. Inhibition of glucose stimulated insulin secretion by KCNJ15, a newly identified susceptibility gene to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2012; 61, 1734-41
- (29) Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, Noiri E, Terrin N, Jaber BL. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: A meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 61, 430-9.
- (30) Togawa T, Tsukimura T, Kodama T, Tanaka T, Kawashima I, Saito S, Ohno K, Fukushige T, Kanekura T, Satomura A, Kang DH, Lee BH, Yoo HW, Doi K, Noiri E, Sakuraba H. Fabry diseases: biochemical, pathological and structural studies of α -galactosidase A with E66Q amino acid substitution. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 105, 615-29.
- (31) Mitobe S, Togawa T, Tsukimura T, Kodama T, Tanaka T, Doi K, Noiri E, Akai Y, Saito Y, Yoshino M, Takenaka T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H. Mutant α -galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma globotriaosylsphingosine level. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 107, 623-626.

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

鈴木亮

助教

迫田秀之、藤城緑、飯塚陽子、庄嶋伸浩、岡崎由希子、高本偉碩、
羽田裕亮、泉田欣彦、諏訪内浩紹、岩部真人（4-9月）、亀井望（10-3月）

ホームページ <http://dm.umin.jp/>

沿革と組織の概要

1998年の内科再編に伴い、当時のナンバー内科から糖尿病・代謝病学を専門とする医師が集まり、代謝栄養病態学講座、糖尿病・代謝内科学講座が設立された。初代教授は木村哲、2代目教授は藤田敏郎、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5、大学院生22、その他計67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。2011年門脇孝の病院長就任に伴い、同年より科長を植木浩二郎が担当している。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1（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）、健康空間情報学講座特任助教1（脇嘉代）、臨床疫学研究システム学講座特任助教1（高梨幹生）、東京大学保健・健康推進本部助教1（久保田みどり）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が、糖尿病・代謝内科が開設されてからは、入院患者数も増加している。外来診療は糖尿病・

代謝内科外来を毎日午前・午後、それぞれ3~8ブース行い、外来受診者数は1日平均約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、バ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約530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、および膵β細胞の増殖期機構、食欲調節機構と全身のエネルギー代謝に及ぼす影響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., Ueki, K., Yamauchi, T., and Kubota, N. 2012. SnapShot: Insulin signaling pathways. *Cell* 148:624, 624 e621.
2. Kadowaki, T., Kubota, N., Ueki, K., and Yamauchi, T. 2012. SnapShot: physiology of insulin signaling. *Cell* 148:834-834 e831.
3. Nio, Y., Yamauchi, T., Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., Funata, M., Yamaguchi, M., Ueki, K., and Kadowaki, T. 2012. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) deficiency enhances alternatively activated M2 macrophages and ameliorates insulin resistance and fatty liver in lipotrophic diabetic A-ZIP transgenic mice. *Diabetologia* 55:3350-3358.
4. Shojima, N., Hara, K., Fujita, H., Horikoshi, M., Takahashi, N., Takamoto, I., Ohsugi, M., Aburatani, H., Noda, M., Kubota, N., et al. 2012. Depletion of homeodomain-interacting protein kinase 3 impairs insulin secretion and glucose tolerance in mice. *Diabetologia* 55:3318-3330.
5. Yamada, T., Hara, K., Umematsu, H., Suzuki, R., and Kadowaki, T. 2012. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 7:e43673.
6. Yamada, T., Hara, K., and Kadowaki, T. 2012. Association of adenovirus 36 infection with obesity and metabolic markers in humans: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 7:e42031.
7. Fujita, H., Hara, K., Shojima, N., Horikoshi, M., Iwata, M., Hirota, Y., Tobe, K., Seino, S., and Kadowaki, T. 2012. Variations with modest effects have an important role in the genetic background of type 2 diabetes and diabetes-related traits. *J Hum Genet* 57: 776-779.
8. Waki, K., Sugawara, Y., Kokudo, N., and Kadowaki, T. 2012. Long-term pancreas allograft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation by era. *Clin Transpl* 13-22.
9. Kadowaki, T., Ohtani, T., and Odawara, M. 2012. Potential formula for the calculation of starting and incremental insulin glargine doses: ALOHA subanalysis. *PLoS One* 7:e41358.
10. Waki, K., Fujita, H., Uchimura, Y., Aramaki, E., Omae, K., Kadowaki, T., and Ohe, K. 2012. DialBetics: smartphone-based self-management for type 2 diabetes patients. *J Diabetes Sci Technol* 6:983-985.
11. Kadowaki, T. 2012. [Disease concept of type 2 diabetes]. *Nihon Rinsho* 70 Suppl 3:375-382.
12. Kadowaki, T. 2012. [Action plan 2010 of Japan Diabetes Society (DREAMS)]. *Nihon Rinsho* 70 Suppl 3:51-59.
13. Ueki, K. 2012. [Endocrine disease: progress

- in diagnosis and treatment. Topics: I. Progress in diagnosis: 4. New diagnostic criteria of diabetes and international harmonization of HbA1c]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 101:959-964.
14. Yamauchi, T., and Kadowaki, T. 2012. [Pathophysiological roles of adipocytokines in the development of insulin resistance]. *Nihon Rinsho* 70 Suppl 3:166-174.
 15. Waki, H., Yamauchi, T., and Kadowaki, T. 2012. The epigenome and its role in diabetes. *Curr Diab Rep* 12:673-685.
 16. Okazaki, Y., and Ueki, K. 2012. [Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 3]. *Nihon Rinsho* 70 Suppl 3:290-294.
 17. Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., and Kadowaki, T. 2012. [New drug targets for the metabolic syndrome and obesity]. *Nihon Rinsho* 70 Suppl 8:372-377.
 18. Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., and Kadowaki, T. 2012. [Functional food component--osmotin]. *Nihon Rinsho* 70 Suppl 3:746-749.
 19. Yamauchi, N., Takazawa, Y., Maeda, D., Hibiya, T., Tanaka, M., Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., Kadowaki, T., and Fukayama, M. 2012. Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues. *Int J Gynecol Pathol* 31:352-357.
 20. Kurano, M., Hara, M., Tsuneyama, K., Okamoto, K., Iso, O.N., Matsushima, T., Koike, K., and Tsukamoto, K. 2012. Modulation of lipid metabolism with the overexpression of NPC1L1 in mouse liver. *J Lipid Res* 53:2275-2285.
 21. Odawara, M., Ohtani, T., and Kadowaki, T. 2012. Dosing of insulin glargine to achieve the treatment target in Japanese type 2 diabetes on a basal supported oral therapy regimen in real life: ALOHA study subanalysis. *Diabetes Technol Ther* 14: 635-643.
 22. Eto, T., Inoue, S., and Kadowaki, T. 2012. Effects of once-daily teneligliptin on 24-h blood glucose control and safety in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 14: 1040-1046.
 23. Eguchi, K., Manabe, I., Oishi-Tanaka, Y., Ohsugi, M., Kono, N., Ogata, F., Yagi, N., Ohto, U., Kimoto, M., Miyake, K., et al. 2012. Saturated fatty acid and TLR signaling link beta cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab* 15:518-533.
 24. Kodama, K., Horikoshi, M., Toda, K., Yamada, S., Hara, K., Irie, J., Sirota, M., Morgan, A.A., Chen, R., Ohtsu, H., et al. 2012. 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.
 25. Lu, M., Wan, M., Leavens, K.F., Chu, Q., Monks, B.R., Fernandez, S., Ahima, R.S., Ueki, K., Kahn, C.R., and Birnbaum, M.J. 2012. Insulin regulates liver metabolism in vivo in the absence of hepatic Akt and Foxo1. *Nat Med* 18:388-395.
 26. Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Kakuta, S., Iwakura, Y., Takayama, N., Ooehara, J., Otsu, M., Kamiya, A., Petrich, B.G., et al. 2012. In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood* 119:e45-56.
 27. Cipolletta, D., Feuerer, M., Li, A., Kamei, N., Lee, J., Shoelson, S.E., Benoist, C., and Mathis, D. 2012. PPAR-gamma is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature* 486:549-553.
 28. Kushiyama, A., Okubo, H., Sakoda, H.,

- Kikuchi, T., Fujishiro, M., Sato, H., Kushiyama, S., Iwashita, M., Nishimura, F., Fukushima, T., et al. 2012. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:291-298.
29. Iwata, M., Maeda, S., Kamura, Y., Takano, A., Kato, H., Murakami, S., Higuchi, K., Takahashi, A., Fujita, H., Hara, K., et al. 2012. 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* 35:1763-1770.
30. Iwashita, M., Sakoda, H., Kushiyama, A., Fujishiro, M., Ohno, H., Nakatsu, Y., Fukushima, T., Kumamoto, S., Tsuchiya, Y., Kikuchi, T., et al. 2012. Valsartan, independently of AT1 receptor or PPARgamma, suppresses LPS-induced macrophage activation and improves insulin resistance in cocultured adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302:E286-296.
31. Nakatsu, Y., Otani, Y., Sakoda, H., Zhang, J., Guo, Y., Okubo, H., Kushiyama, A., Fujishiro, M., Kikuchi, T., Fukushima, T., et al. 2012. Role of Pin1 protein in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *J Biol Chem* 287:44526-44535.
32. Oe, M., Sanada, H., Nagase, T., Minematsu, T., Ohashi, Y., Kadono, T., Ueki, K., and Kadowaki, T. 2012. Factors associated with deep foot fissures in diabetic patients: a cross-sectional observational study. *Int J Nurs Stud* 49:739-746.
33. Wan, M., Easton, R.M., Gleason, C.E., Monks, B.R., Ueki, K., Kahn, C.R., and Birnbaum, M.J. 2012. Loss of Akt1 in mice increases energy expenditure and protects against diet-induced obesity. *Mol Cell Biol* 32:96-106.
34. Aoyagi, K., Ohara-Imaizumi, M., Nishiwaki, C., Nakamichi, Y., Ueki, K., Kadowaki, T., and Nagamatsu, S. 2012. Acute inhibition of PI3K-PDK1-Akt pathway potentiates insulin secretion through upregulation of newcomer granule fusions in pancreatic beta-cells. *PLoS One* 7:e47381.
35. Townsend, K.L., Suzuki, R., Huang, T.L., Jing, E., Schulz, T.J., Lee, K., Taniguchi, C.M., Espinoza, D.O., McDougall, L.E., Zhang, H., et al. 2012. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) reverses obesity and regulates appetite through a central mTOR pathway. *FASEB J* 26:2187-2196.
36. Imamura, M., Maeda, S., Yamauchi, T., Hara, K., Yasuda, K., Morizono, T., Takahashi, A., Horikoshi, M., Nakamura, M., Fujita, H., et al. 2012. A single-nucleotide polymorphism in ANK1 is associated with susceptibility to type 2 diabetes in Japanese populations. *Hum Mol Genet* 21:3042-3049.
37. Shirakawa, J., Tanami, R., Togashi, Y., Tajima, K., Orime, K., Kubota, N., Kadowaki, T., Goshima, Y., and Terauchi, Y. 2012. Effects of liraglutide on beta-cell-specific glucokinase-deficient neonatal mice. *Endocrinology* 153:3066-3075.
38. Nakamura, A., Tajima, K., Zolzaya, K., Sato, K., Inoue, R., Yoneda, M., Fujita, K., Nozaki, Y., Kubota, K.C., Haga, H., et al. 2012. Protection from non-alcoholic steatohepatitis and liver tumorigenesis in high fat-fed insulin receptor substrate-1-knockout mice despite insulin resistance. *Diabetologia* 55:3382-3391.
39. Nakamura, A., Togashi, Y., Orime, K., Sato, K., Shirakawa, J., Ohsugi, M., Kubota, N., Kadowaki, T., and Terauchi, Y. 2012. Control of beta cell function and proliferation in mice stimulated by small-molecule glucokinase activator under various conditions.

Diabetologia 55:1745-1754.

40. Saheki, T., Inoue, K., Ono, H., Katsura, N., Yokogawa, M., Yoshidumi, Y., Furuie, S., Kuroda, E., Ushikai, M., Asakawa, A., et al. 2012. Effects of supplementation on food intake, body weight and hepatic metabolites in the citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mouse model of human citrin deficiency. *Mol Genet Metab* 107:322-329.
41. Sato, K., Nakamura, A., Shirakawa, J., Muraoka, T., Togashi, Y., Shinoda, K., Orime, K., Kubota, N., Kadowaki, T., and Terauchi, Y. 2012. Impact of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin on glucose tolerance and beta-cell function and mass in insulin receptor substrate-2-knockout mice fed a high-fat diet. *Endocrinology* 153:1093-1102.
42. Shibata, S., Tada, Y., Asano, Y., Hau, C.S., Kato, T., Saeki, H., Yamauchi, T., Kubota, N., Kadowaki, T., and Sato, S. 2012. Adiponectin regulates cutaneous wound healing by promoting keratinocyte proliferation and migration via the ERK signaling pathway. *J Immunol* 189:3231-3241.
43. Shinohara, M., Nakamura, M., Masuda, H., Hirose, J., Kadono, Y., Iwasawa, M., Nagase, Y., Ueki, K., Kadowaki, T., Sasaki, T., et al. 2012. Class IA phosphatidylinositol 3-kinase regulates osteoclastic bone resorption through protein kinase B-mediated vesicle transport. *J Bone Miner Res* 27:2464-2475.
44. Wang, G., Watanabe, M., Imai, Y., Hara, K., Manabe, I., Maemura, K., Horikoshi, M., Ozeki, A., Itoh, C., Sugiyama, T., et al. 2012. Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet* 57:727-733.

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、中村文彦

助教

篠原明仁、荒井俊也、西本菜穂子、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（病院）2、助教6、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ランス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15,000人です。初診枠による初診の患者様の診療も月～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小残存病変を評価するために、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目指しています。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、血液診断学実習と新クリニカルクラークシップを行

っています。講義では、血液・腫瘍学の基礎的知識の習得を目的とし、造血細胞の分化機構、造血系サイトカインとそのシグナル伝達機構、血液細胞の悪性化の機構、免疫制御機構、止血機構、化学療法、造血幹細胞移植などを扱い、また重要な疾患については、病態、診断、治療を深く掘り下げて検討します。新クリニカルクラークシップでは、臨床チームの一員として日常診療活動に参加し、実際の症例を通して全人的医療に必要なさまざまな要素を身につけることを目標としています。

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

初期研修終了後の後期研修では、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、細胞生物学、発生工学、免疫学などの手法を多面的に用いて行っています。造血細胞の転写制御やシグナル伝達、造血幹細胞の制御機構などから、ゲノム医学、再生医学、移植・腫瘍免疫を基盤とした疾患・治療研究まで幅広く展開し、臨床への応用をめざしています。おもな研究テーマには次のようなものがあります。

- ・造血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. Fujioka Y, Kurokawa M. Follicular lymphoma presenting with massive splenomegaly. *Int J Hematol.* 2012 Jan; 95(1):3-4.
2. Goyama S, Takeuchi K, Kanda Y, Nannya Y, Chiba S, Fukayama M, Kurokawa M. Post-transplant endothelial disorder after hematopoietic SCT: a blinded autopsy study. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Sep;47(9): 1243-5.
3. Hangai S, Nakamura F, Yamada A, Watabe H, Ichikawa M, Koike K, Kurokawa M. Usefulness of double-balloon enteroscopy for evaluation of duodenal follicular lymphoma. *Ann Hematol.* 2012 Nov;91(11):1819-20.
4. Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: meta-analysis. *Leuk Res.* 2012 Aug;36(8):1016-21.
5. Kagoya Y, Seo S, Nannya Y, Kurokawa M. Hyperlipidemia after allogeneic stem cell transplantation: prevalence, risk factors, and impact on prognosis. *Clin Transplant.* 2012 Mar-Apr;26(2):E168-75.
6. Kataoka K, Kurokawa M. Ecotropic viral integration site 1, stem cell self-renewal and leukemogenesis. *Cancer Sci.* 2012 Aug;103(8): 1371-7.
7. Koya J, Iwata A, Nakamura F, Nagashima Y, Ichikawa M, Tsuji S, Kurokawa M. Fludarabine may overcome resistance to rituximab in IgM-related neuropathy. *J Neurol Sci.* 2012 Apr;315(1-2):150-2.
8. Koya J, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. The clinical role of procalcitonin in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Oct;47(10):1326-31.
9. Koya J, Nannya Y, Kurokawa M. Evaluation of procalcitonin with liquid-phase binding assay in hematological malignancy. *Clin Chim Acta.* 2012 Oct;413(19-20):1633-6.
10. Kumano K, Arai S, Hosoi M, Taoka K, Takayama N, Otsu M, Nagae G, Ueda K, Nakazaki K, Kamikubo Y, Eto K, Aburatani H, Nakauchi H, Kurokawa M. Generation of induced pluripotent stem cells from primary chronic myelogenous leukemia patient samples. *Blood.* 2012 Jun;119(26):6234-42.
11. Miyauchi M, Yoshimi A, Nannya Y, Takazawa Y, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. Efficacy of pleural biopsy for diagnosis of pleural effusion due to chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2012 Jul;96(1):146-8.
12. Morita K, Nakamura F, Kamikubo Y, Mizuno N, Miyauchi M, Yamamoto G, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. Pituitary lymphoma developing within pituitary adenoma. *Int J Hematol.* 2012 Jun;95(6): 721-4.
13. Morita K, Nakamura F, Nannya Y, Kamikubo Y, Ichikawa M, Kurokawa M. Lymphoma with specific affinity to endocrine organs. *Ann Hematol.* 2012 Jul;91(7):1149-50.
14. Morita K, Nakamura F, Nannya Y, Nomiya A, Arai S, Ichikawa M, Maeda D, Homma Y, Kurokawa M. Primary MALT lymphoma of the urinary bladder in the background of interstitial cystitis. *Ann Hematol.* 2012 Sep; 91(9):1505-6.
15. Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult

- primary immune thrombocytopenia: a retrospective study. *Intern Med.* 2012 Apr; 51(8):859-63.
16. Taoka K, Kumano K, Nakamura F, Hosoi M, Goyama S, Imai Y, Hangaishi A, Kurokawa M. The effect of iron overload and chelation on erythroid differentiation. *Int J Hematol.* 2012 Feb;95(2):149-59.
17. Taoka K, Yamamoto G, Kaburaki T, Takahashi T, Araie M, Kurokawa M. Treatment of primary intraocular lymphoma with rituximab, high dose methotrexate, procarbazine, and vincristine chemotherapy, reduced whole-brain radiotherapy, and local ocular therapy. *Br J Haematol.* 2012 Apr; 157(2):252-4.
18. Toya T, Nannya Y, Narukawa K, Ichikawa M, Kurokawa M. A comparative analysis of meropenem and doripenem in febrile patients with hematologic malignancies: a single-center retrospective study. *Jpn J Infect Dis.* 2012 Sep;65(3):228-32.
19. Toya T, Nishimoto N, Koya J, Nakagawa M, Nakamura F, Kandabashi K, Yamamoto G, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. The first case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with MLL-ENL rearrangement. *Leuk Res.* 2012 Jan;36(1):117-8.
20. Yamamoto G, Hosoi M, Miyagawa T, Ohmatsu H, Ichikawa M, Sugaya M, Kurokawa M. Evans syndrome with cytomegalovirus infection followed by emerging peripheral T-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2012 Jan;91(1):123-4.
21. Yamazaki S, Nakamura F, Nannya Y, Nakagawa M, Ichikawa M, Kurokawa M. Early-onset Therapy-related Myelodysplastic Syndrome Originating from Prolonged Myelosuppression after Fludarabine-based Therapy. *Intern Med.* 2012 Dec;51(24): 3427-30.
22. Yoshiki Y, Yamamoto G, Takazawa Y, Nannya Y, Ishida J, Nagai R, Fukayama M, Kurokawa M. AL amyloidosis with severe gastrointestinal invasion and acute obstructive suppurative cholangitis. *Ann Hematol.* 2012 Mar;91(3):467-8.
23. Yoshimi A, Yamamoto G, Goto T, Koike K, Kurokawa M. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver with graft-versus-host disease. *Ann Hematol.* 2012 Sep;91(9):1501-2.
24. Yoshimi M, Goyama S, Kawazu M, Nakagawa M, Ichikawa M, Imai Y, Kumano K, Asai T, Mulloy JC, Kraft AS, Takahashi T, Shirafuji N, Kurokawa M. Multiple phosphorylation sites are important for RUNX1 activity in early hematopoiesis and T-cell differentiation. *Eur J Immunol.* 2012 Apr; 42(4):1044-50.

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、川畑仁人

特任講師

藤尾圭志

助教

久保かなえ、庄田宏文、住友秀次、澁谷美穂子、岩崎由希子

特任助教

神田浩子、岡村僚久

ホームページ <http://ryumachi.umin.jp/index.html>

アレルギー・リウマチ学教室の構成員は、現在のところ教授1名、専任講師2名、外来医長1名、病棟医長1名、病院職員等健康相談室講師との併任講師1名、医局長以下助教5名、特任助教2名、医員12名、大学院生14名、海外留学生2名である。医局と研究室は東研究棟、内科研究棟および旧中央診療棟にある。以下、当教室の教育、研究、診療の現状について述べる。

1. 教育

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

トーデス、関節リウマチ、血管炎などを取り上げ、整形外科など他領域の教員の参加を得て横断的な講義を行っている。ベッドサイド教育には特に力を入れており、さらに非常勤講師の協力を得て、症例について学ばせるとともに、クルズスを通じて知識の横断的な把握につとめ、また患者との接し方について指導をしている。

卒後教育では、研修医を受け入れて、臨床医としてのトレーニングを行っている。当院内科の入院診療は総合内科体制により行われている。総合内科体制ではコンサルテーションが重要である。当科は総合内科チームにスタッフを配置するとともに、助教・医員・大学院生からなるコンサルトチームを組織して総合チームをサポートしている。コンサルトチーム配属の2年目研修医には三人の指導医が直接つき指導を行っている。現在13北病棟は呼吸器内科・心療内科との混合ベッドである。13北病棟配属の1年目研修医には、当科スタッフが内科全般から当科の専門であるアレルギー、リウマチ、膠原病の診断、治療について直接

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

2. 研究

当教室には10の研究室があり、アレルギー疾患、リウマチ・膠原病、呼吸器疾患の臨床的ならびに基礎的研究を行っている。近年は、遺伝子工学的手法を取り入れた先端的研究がかなり多くの研究テーマで行われている。また医科学研究所、理化学研究所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、火曜日の午後に回診が行われている。また、教室全体のクリニカルカンファランス、専門グループ（リウマチ膠原病グループ、呼吸器グループ、腎グループなど）によるカンファランスにより診療方針を決定するなど、万全を期している。入院患者で多い疾患は、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、関節リウマチ等の膠原病・リウマチ性疾患、閉塞性肺疾患、気管支喘息などのアレルギー呼吸器疾患である。生物学的製剤を用いた関節リウマチ治療も積極的に行っている。

発表論文

2012

1. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed O W, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genet.* 2012;8:e1002455.
2. Yukinori Okada, Michiaki Kubo, Hiroko Ohmiya, Atsushi Takahashi, Natsuhiko Kumasaka, Naoya Hosono, Shiro Maeda, Wanqing Wen, Rajkumar Dorajoo, Min Jin

- Go, Wei Zheng, Norihiro Kato, Jer-Yuarn Wu, Qi Lu, the GIANT consortium, Tatsuhiko Tsunoda, Kazuhiko Yamamoto, Yusuke Nakamura, Naoyuki Kamatani, and Toshihiro Tanaka. Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in East Asian populations. *Nat Genet.* 2012;44:302-6.
3. Tanikawa C, Espinosa M, Suzuki A, Masuda K, Yamamoto K, Tsuchiya E, Ueda K, Daigo Y, Nakamura Y, Matsuda K. Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PAD14 pathway. *Nat Commun.* 2012;3:676. PMID: 22334079
 4. Kurreeman FA, Stahl EA, Okada Y, Liao K, Diogo D, Raychaudhuri S, Freudenberg J, Kochi Y, Patsopoulos NA, Gupta N; CLEAR investigators, Sandor C, Bang SY, Lee HS, Padyukov L, Suzuki A, Siminovitch K, Worthington J, Gregersen PK, Hughes LB, Reynolds RJ, Bridges SL Jr, Bae SC, Yamamoto K, Plenge RM. Use of a Multiethnic Approach to Identify Rheumatoid Arthritis-Susceptibility Loci, 1p36 and 17q12. *Am J Hum Genet.* 2012;90:524-32.
 5. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl EA, Kurreeman FA, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tani H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, Yamamoto K.
 6. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44:511-6.
 7. Okada Y, Sim X, Go MJ, Wu JY, Gu D, Takeuchi F, Takahashi A, Maeda S, Tsunoda T, Chen P, Lim SC, Wong TY, Liu J, Young TL, Aung T, Seielstad M, Teo YY, Kim YJ, Lee JY, Han BG, Kang D, Chen CH, Tsai FJ, Chang LC, Fann SJ, Mei H, Rao DC, Hixson JE, Chen S, Katsuya T, Isono M, Ogihara T, Chambers JC, Zhang W, Kooner JS; The KidneyGen Consortium; The CKDGen Consortium, Albrecht E; The GUGC consortium, Yamamoto K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Kato N, He J, Chen YT, Cho YS, Tai ES, Tanaka T. Meta-analysis identifies multiple loci associated with kidney function-related traits in East Asian populations. *Nat Genet.* 2012;44:904-9.
 8. Tsutomu Takeuchi, Masayoshi Harigai, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Nobuyuki Miyasaka, Takao Koike, Minoru Kanazawa, Takuya Oba, Toru Yoshinari, Daniel Baker the GO-MONO study group. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2012 [Epub ahead of print]
 9. Katsuhiko Nakashima^{1*}, Satoko Arai¹, Akari Suzuki², Yuko Nariai³, Takeshi Urano³, Manabu Nakayama⁴, Osamu Ohara⁴, Ken-ichi Yamamura⁵, Kazuhiko Yamamoto², Toru Miyazaki¹. PAD4 regulates proliferation of multipotent hematopoietic cells by controlling c-myc expression. *Nature Communications.* 2013;4:1836.
 10. Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Harigai

M, Ishida K, Miyasaka N.
POST-MARKETING SURVEILLANCE OF
THE SAFETY AND EFFECTIVENESS OF
TACROLIMUS IN 3,267 JAPANESE
PATIENTS WITH RHEUMATOID
ARTHRITIS. *Mod Rheumatol*. 2013 May 14.
[Epub ahead of print]

11. Koketsu R, Yamaguchi M, Suzukawa M, Tanaka Y, Tashimo H, Arai H, Nagase H, Matsumoto K, Saito H, Ra C, Yamamoto K, Ohta K. Pretreatment with low-levels of FcεRI-crosslinking stimulation enhances basophil mediator release. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013, 161(Suppl 2):23-31.

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、池田麻穂子助教）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（ウイルス肝炎を含む）を担当し、他の内科診療科とともに、総合内科外来を分担している、病院各科からの感染症に関する問合せも多い。研究室は、第一研究棟、内科研究棟および旧中央診療棟にある。

診療

外来診療部門では、月曜日から金曜日まで毎日午前中に感染症専門外来を行っている。また曜日によっては、午後にも感染症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。実習期間中は受け持った症例に関連したテーマをまとめて発表する機会を設けている。また、クリニカル・クラークシップ中には、虎の門病院および聖路加国際病院感染症科での実習に参加してもらい掘り下げた学習を経験していただいている。

卒後教育としては、1年目および2年目の研修医を2-3ヶ月ごとに数名ずつ受け入れ、受持症例を通した助手、医員による直接指導を行っている。クルズスを多く設けて、感染症分野はもちろんのこと、カルテの書き方をはじめとする内科医としての基本的な考え方と技術の修得が可能になるように配慮している。また各研修医に主として受持ち症例に関連した感染症のテーマを与え、それに関連した最新の論文を最低数個以上読んで簡潔に

まとめてもらい、感染症内科カンファランスで発表してもらっている。さらに各研修医ができるだけ多く学会等で発表等において症例報告ができるように奨励・指導している。これらの指導の結果、感染症内科をはじめとする指導方針は、研修医をはじめとして、内科の中でも高い評価を得ている。

研究

HIV感染症やC型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス等の肝炎ウイルス感染症、日和見感染症、宿主の免疫反応を主な研究対象とし、病原微生物に対する生体防御機構の解析などを中心に研究を行っている。それらの成果を踏まえ、ウイルス感染症に対する新たな予防・治療・発症抑制法の開発も行っている。

- 1) ウイルス肝炎の治療・予防に関する研究
- 2) HIV感染症の臨床的研究
- 3) C型肝炎ウイルスによる発癌機構及びその抑制に関する研究
- 4) C型肝炎ウイルスによる肝外病変発生機構とその抑制に関する研究
- 5) B型肝炎ウイルスによる肝発がん機構とその抑制に関する研究
- 6) B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態との関連についての解析
- 7) インフルエンザ感染症の病態解析
- 8) 細菌による血球細胞の活性化機序の解析
- 9) 病原体感染時の自然免疫応答機構の解析
- 10) 多剤耐性菌出現機構
- 11) HIV・HBV重複感染症及びHIV・HCV重複感染症に関する研究

出版物等

- 1) 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;30:5030-7.
- 2) 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. *Intern Med.* 2012;51:1779-82.
- 3) 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;18:883-90.
- 4) Okazaki T, Yamazaki K, Iwasaki T, Okano T, Kurosaki Y, Nakamura K, Fujioka T, Yotsuyanagi H. α 2-HS glycoprotein is an essential component of cryoglobulin associated with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med.* 2012 Jul 27. doi:p11:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2012-0293/cclm-2012-0293.xml .10.1515/cclm-2012-0293. [Epub ahead of print]
- 5) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Nov 2. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01115.x. [Epub ahead of print]
- 6) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Matsunaga K, Matsumoto N, Okamoto M, Ishii T, Sato A, Koike K, Suzuki M, Itoh F. Changes in levels of hepatitis B virus markers in patients positive for low-titer hepatitis B surface antigen. *Hepatol Res.* 2012;42:1236-1240.
- 7) Nukui Y, Hatakeyama S, Kitazawa T, Mahira T, Shintani Y, Moriya K. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among Japanese healthcare workers: seroprevalence and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33: 58-62
- 8) Yamaguchi Y, Nukui Y, Tajima S et al. Characterization of a serine-to-asparagine substitution at position 123 in the Japanese encephalitis virus E protein. *J Gen Virol.* Epub 2012 Oct 10
- 9) Saito N, Hida A, Koide Y, Ooka T, Ichikawa Y, Shimizu J, Mukasa A, Nakatomi H, Hatakeyama S, Hayashi T, Tsuji S. Culture-negative brain abscess with *Streptococcus intermedius* infection with diagnosis established by direct nucleotide sequence analysis of the 16s ribosomal RNA gene. *Intern Med.* 2012;51:211-6.
- 10) Koyano S, Saito R, Nagai R, Tastuno K, Okugawa S, Okamura N, Moriya K. *J Med Microbiol.* 2012 Nov 15. [Epub ahead of print]
- 11) Yoshino Y, Okugawa S, Kimura S, Makita E, Seo K, Koga I, Matsunaga N, Kitazawa T, Ota Y. Infective endocarditis due to *Enterobacter cloacae* resistant to third- and fourth-generation cephalosporins. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012 Sep 24. doi:p11: S1684-1182(12)00159-4. 10.1016/j.jmii.2012.07.015. [Epub ahead of print]
- 12) Okugawa S, Moayeri M, Pomerantsev AP, Sastalla I, Crown D, Gupta PK, Leppla SH. Lipoprotein biosynthesis by prolipoprotein diacylglyceryl transferase is required for efficient spore germination and full virulence

- of *Bacillus anthracis*. *Mol Microbiol*. 2012;83: 96-109.
- 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2011;46s:545-55.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) Yamaguchi Y, Nukui Y, Tajima S, Kurane I et al. An amino acid substitution (V3I) in the Japanese encephalitis virus NS4A protein increases its virulence in mice, but not its growth rate in vitro. *J Gen Virol*. 2011; 92: 1601-6
 - 21) 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*. 2011; 51:64-66
 - 22) Ishioka H, Umezawa M, Hatakeyama S. Fulminant amebic colitis in an HIV-infected homosexual man. *Intern Med*. 2011;50: 2851-4
 - 23) Hatakeyama S, Ozawa M, Kawaoka Y. In vitro selection of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17: 1332-5.
 - 24) 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;91:1261-4.
 - 25) Hicks CW, Li Y, Okugawa S, Solomon SB, Moayeri M, Leppla SH, Mohanty A, Subramanian GM, Mignone TS, Fitz Y, Cui X, Eichacker PQ. Anthrax edema toxin has

-
- cAMP-mediated stimulatory effects and high-dose lethal toxin has depressant effects in an isolated perfused rat heart model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:H1108-18.
- 26) Okugawa S, Moayeri M, Eckhaus MA, Crown D, Miller-Randolph S, Liu S, Akira S, Leppla SH. MyD88-dependent signaling protects against anthrax lethal toxin-induced impairment of intestinal barrier function. *Infect Immun.* 2011;79:118-24.
- 27) Iwatsuki-Horimoto K, Horimoto T, Tamura D, Kiso M, Kawakami E, Hatakeyama S, Ebihara Y, Koibuchi T, Fujii T, Takahashi K, Shimojima M, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Sakabe S, Iwasa A, Takahashi K, Ishii T, Gorai T, Tsuji K, Iwamoto A, Kawaoka Y. Seroprevalence of pandemic 2009 (H1N1) influenza A virus among schoolchildren and their parents in Tokyo, Japan. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18:860-6.

ストレス防御・心身医学

教授

赤林 朗

准教授

吉内一浩

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24年度末現在のメンバーは、教授1、准教授1、非常勤講師5、助教1、医員1、届出診療医5、大学院生6、客員研究員2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24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24年度の外来初診患者は122名、延べ数は2760名、入院患者は延べ48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の内科学系統講義、症候学、M3のクリニカルクラークシップとアドバンスドクリニカルクラークシップ、M4の臨床統合講義を実施している。

臨床講義では、全6回で、心身医学の方法論、

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

臨床統合講義では、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現地研修を行い、さらには回診前のプレミーティングやクルーズで摂食障害を中心とした各種病態の理解を深め、そして、心理テスト、自律訓練法、箱庭療法などは自分を題材にして体験学習するとともに、臨床倫理的思考を身につけるためのケース学習を行うなど、医師としての治療的自我の育成を目指した。

研究

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

現在、当教室で取り組んでいる研究を、その方法論別にまとめておく。

EMA を中心とした行動科学的手法：緊張型頭痛を対象とした EMA による病態評価。摂食障害を対象とした再摂食期の自律神経活動、日常生活

下における食行動・排出行為と体動パターンの EMA による検討。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) Grassi L, Watson M, on behalf of the IPOS Federation of psycho-oncology societies. Psychosocial care in cancer: national cancer plans and psycho-social programmes in countries within the International Federation of Psycho-Oncology Societies. *Psycho-Oncology* 21:1027-1033, 2012
- (2) Kikuchi H, Yoshiuchi K, Yamamoto Y, Komaki G, Akabayashi A. Diurnal variation of tension-type headache intensity and exacerbation: An investigation using computerized ecological momentary assessment. *BioPsychoSocial Medicine* 6:18, 2012
- (3) 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* 7:e43539, 2012
- (4) 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* 15:1106-1112, 2012.

輸血医学

教授

高橋孝喜

講師

津野寛和

助手

池田敏之、大河内直子

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

沿革と組織の概要

1949年（昭和24年）に院内措置として発足した輸血部は、1966年（昭和41年）に予算措置がなされ、正式に認可された。1984年（昭和59年）に遠山博先生が初代教授に就任され、その後、1997年（平成9年）に、東京大学医学部の大学院大学発足に際して、内科学専攻輸血医学講座となった。遠山博元教授の「輸血医学」出版（現在は第3版）に引き続き、大河内一雄先生による輸血後肝炎の原因としてのB型肝炎ウイルス（HBs抗原）の発見、十字猛夫元教授による移植片対宿主病（Graft-versus Host Disease, GVHD）の発症機序の解明、また柴田洋一前教授による血小板抗原・抗体検査法の開発と新しい血小板型の発見など、輸血医学の分野への貢献は非常に大きい。現在の輸血部の構成は次のとおりである。医師6名（内常勤4名、非常勤2名）、臨床検査技師10名、看護師2-3名（材料部と兼任）、事務員1名（医事課）である。

診療

輸血部の主な業務は輸血用血液の管理、検査及び供給である。当院では、全ての輸血用血液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、造血幹細胞などについて研究を行っている。血液型に関しては、血清学的及び遺伝子学的な研究を行っている。造血幹細胞移植や臓器移植の際に重要な HLA (白血球型) 検査は、十字猛夫元教授によって国内で積極的に実施されるようになり、現在でも DNA タイピングが導入されるなど、研究が進められている。また血小板型の検査法として本邦で広く利用されている mixed-passive hemagglutination (MPHA) 法は、柴田洋一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、造血幹細胞の増殖・分化に関する研究も行っている。最近では、医療材料の開発に関する研究も開始している。主な研究テーマは下記のとおりである。

1. 血小板抗原・抗体検査とその臨床的意義に関する研究 ;
2. 血小板減少性紫斑病 (輸血後、新生児) の診断、予防、治療に関する研究 ;
3. 自己血の保存方法、臨床応用に関する研究 ;
4. 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. 造血幹細胞の増殖・分化に関する研究 ;

12. 医療材料の開発に関する研究。

出版物等

1. Matsushashi M, Tsuno NH, Kawabata M, Mishima Y, Okochi N, Santoso S, Tozuka M, Takahashi K. The frequencies of human neutrophil alloantigens among the Japanese population. *Tissue Antigens*. 2012; 80(4): 336-40.
2. Miyato H, Tsuno NH, Kitayama J. Semaphorin 3C is involved in the progression of gastric cancer. *Cancer Sci*. 2012 Nov; 103(11):1961-6.
3. Okamoto A, Fujio K, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. Kidney-infiltrating CD4+ T-cell clones promote nephritis in lupus-prone mice. *Kidney Int*. 2012; 82(9):969-79.
4. Hiyoshi M, Tsuno NH, Otani K, Kawai K, Nishikawa T, Shuno Y, Sasaki K, Hongo K, Kaneko M, Sunami E, Takahashi K, Nagawa H, Kitayama J. Adiponectin receptor 2 is negatively associated with lymph node metastasis of colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2012; 3(4):756-760.
5. Sasaki K, Tsuno NH, Sunami E, Kawai K, Hongo K, Hiyoshi M, Kaneko M, Muroso K, Tada N, Nirei T, Takahashi K, Kitayama J. Resistance of colon cancer to 5-fluorouracil may be overcome by combination with chloroquine, an in vivo study. *Anticancer Drugs*. 2012; 23(7):675-82.
6. Kaneko M, Nozawa H, Sasaki K, Hongo K, Hiyoshi M, Tada N, Muroso K, Nirei T, Kawai K, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncology*. 2012; 82(5):261-8.
7. Muroso K, Tsuno NH, Kawai K, Sasaki K, Hongo K, Kaneko M, Hiyoshi M, Tada N, Nirei T, Sunami E, Takahashi K, Kitayama J. SN-38 overcomes chemoresistance of colorectal cancer cells induced by hypoxia, through HIF1alpha. *Anticancer Res*. 2012; 32(3):865-72.
8. Kawai K, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J, Watanabe T. Polyp surveillance after surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012; 27(8):1087-93.
9. Hongo K, Kazama S, Sunami E, Tsuno NH, Takahashi K, Nagawa H, Kitayama J. Immunohistochemical detection of CD133 is associated with tumor regression grade after chemoradiotherapy in rectal cancer. *Med Oncol*. 2012; 29(4):2849-57.
10. Oki T, Kitaura J, Watanabe-Okochi N, Nishimura K, Maehara A, Uchida T, Komeno Y, Nakahara F, Harada Y, Sonoki T, Harada H, Kitamura T. Aberrant expression of RasGRP1 cooperates with gain-of-function NOTCH1 mutations in T-cell leukemogenesis. *Leukemia*. 2012; 26(5):1038-45.
11. Itoh S, Saito T, Hirata M, Ushita M, Ikeda T, Woodgett JR, Algül H, Schmid RM, Chung UI, Kawaguchi H. GSK-3 α and GSK-3 β proteins are involved in early stages of chondrocyte differentiation with functional redundancy through RelA protein phosphorylation. *J Biol Chem*. 287(35):29227-36. 2012
12. Hojo H, Ohba S, Yano F, Saito T, Ikeda T, Nakajima K, Komiyama Y, Nakagata N, Suzuki K, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI. Gli1 protein participates in Hedgehog-mediated specification of osteoblast lineage during endochondral ossification. *J Biol Chem*. 287(21):17860-9. 2012
13. 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, 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.* 21(5):1111-23.
2012

14. Fukai A, Kamekura S, Chikazu D, Nakagawa T, Hirata M, Saito T, Hosaka Y, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H. Lack of a chondroprotective effect of cyclooxygenase 2 inhibition in a surgically induced model of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 64(1):198-203. 2012

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：藤井知行（周産期医学、女性診療科・産科科長、総合周産期母子医療センター長）、大須賀穰（生殖内分泌医学、女性外科科長）、准教授：山下隆博、川名敬、講師：織田克利、平池修、甲賀かをり、助教20名、医員9名、後期研修医11名、大学院生27名、留学生4名、出張者約100名である（平成25年8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 24 年は約 860 件となっている。平成 23 年度より総合周産期母子医療センターに指定され、都中央

ブロックを中心に母体搬送を多数受け入れている。当院は医師数、特に専門医数が非常に多いこと、手術室・ICU・NICU・輸血部等のバックアップ体制がしっかりしていることから分娩の安全性が非常に高いのが特徴である。

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て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 22 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) Yoshino O, et.al. Myomectomy decreases abnormal uterine peristalsis and increases pregnancy rate. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 Jan-Feb; 19(1):63-7
- (2) Akiyama I, et.al. Follistatin is induced by IL-1 β and TNF- α in stromal cells from endometrioma. *Reprod Sci.* 2013 Jun; 20(6): 675-9
- (3) Takemura Y, et.al. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Feb; 29(2):113-5.
- (4) Nakae H, et.al. Müllerian cyst of the uterus treated with laparoscopy and diagnosed using immunohistology. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Jan; 39(1):430-3.
- (5) Oishi H, et.al. Spontaneous cessation and recurrence of massive uterine bleeding can occur in uterine artery pseudoaneurysm after laparoscopically assisted myomectomy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013
- (6) Hasegawa A, et.al. Uterine arteriovenous fistula treated with repetitive transcatheter embolization: case report. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 Nov-Dec; 19(6):780-4.
- (7) Zenri F, et.al. Expression of retinoic acid-related orphan receptor alpha and its responsive genes in human endometrium regulated by cholesterol sulfate. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012 Jan; 128(1-2):21-8.
- (8) Tsutsumi R, et.al. Successful pregnancy following low-dose hCG administration in addition to hMG in a patient with hypothalamic amenorrhea due to weight loss. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Jun; 28(6):460-2.
- (9) Osuga Y, et.al. Proteinase-activated receptors in the endometrium and endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012 Jan 1 ;4: 755-67.
- (10) Shi J, et.al. Growth differentiation factor 3 is induced by bone morphogenetic protein 6 (BMP-6) and BMP-7 and increases luteinizing hormone receptor messenger RNA expression in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 2012 Apr; 97(4):979-83.
- (10) Isono W, et.al. Diameter of dominant leiomyoma is a possible determinant to predict coexistent endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 May; 162(1):87-90.
- (11) Ogura-Nose S, et.al. Anti-Müllerian hormone (AMH) is induced by bone morphogenetic protein (BMP) cytokines in human granulosa cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Sep; 164(1):44-7.
- (12) Shirane A, et.al. Regulation of SIRT1 determines initial step of endometrial receptivity by controlling E-cadherin expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Aug 3; 424(3):604-10.
- (13) Zhao Y, et.al. Thrombin enhances soluble Fms-like tyrosine kinase 1 expression in trophoblasts; possible involvement in the pathogenesis of preeclampsia. *Fertil Steril.* 2012 Oct; 98(4):917-21
- (14) Ito M, et.al. The progesterone-responsive gene 14-3-3 τ enhances the transcriptional activity of progesterone receptor in uterine cells. *J Mol Endocrinol.* 2012 Oct 10; 49(3): 193-202.
- (15) Urata Y, et.al. Interleukin-1 β stimulates the secretion of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) from endometrioma stromal cells: possible involvement of TSLP in endometriosis. *Hum Reprod.* 2012 Oct; 27(10): 3028-35.
- (16) Takamura M, et.al. Interleukin-17A is present in neutrophils in endometrioma and stimulates the secretion of growth-regulated oncogene- α (Gro- α) from endometrioma

- stromal cells. *Fertil Steril*. 2012 Nov; 98(5):1218-24.e1-2.
- (17) Akiyama I, et.al. The localization and regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin (PCSK) 6 in human ovary. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Dec; 68(6):491-8.
- II 生殖腫瘍学
- (1) Kawana K. [Development of new generation HPV vaccines: prophylactic and therapeutic]. *Nihon Rinsho*. 2012 Jun; 70 Suppl 4:184-90.
- (2) Kawana K. [Human papillomavirus prophylactic vaccine]. *Uirusu*. 2012 Jun; 62(1):79-86.
- (3) Arimoto T, et.al. Retreatment with nedaplatin in patients with recurrent gynecological cancer after the development of hypersensitivity reaction to carboplatin. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Jan; 39(1):336-40.
- (4) Kashiya T, et.al. Low-grade endometrial stromal sarcoma developing in a postmenopausal woman under toremifene treatment for breast cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Jan; 39(1):424-9.
- (5) Taguchi A, et.al. Adjuvant effect of Japanese herbal medicines on the mucosal type 1 immune responses to human papillomavirus (HPV) E7 in mice immunized orally with *Lactobacillus*-based therapeutic HPV vaccine in a synergistic manner. *Vaccine*. 2012 Aug 3; 30(36):5368-72.
- (6) Kawana K, et.al. Therapeutic Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: A Novel Approach. *Open Virol J*. 2012; 6: 264-9.
- (7) Kojima S, et.al. The prevalence of cervical regulatory T cells in HPV-related cervical intraepithelial neoplasia (CIN) correlates inversely with spontaneous regression of CIN. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Feb; 69(2):134-41.
- (8) Miyamoto Y, et.al. Sequential effects of the proteasome inhibitor bortezomib and chemotherapeutic agents in uterine cervical cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2013 Jan; 29(1):51-7.
- (9) Yamamoto N, et.al. Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: a cost-effectiveness analysis. *BJOG*. 2012 Jan; 119(2):177-86.
- (10) Ikeda Y, et.al. Genome-wide single nucleotide polymorphism arrays as a diagnostic tool in patients with synchronous endometrial and ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Jun; 22(5):725-31.
- (11) Shoji K, et.al. Genotype-dependent efficacy of a dual PI3K/mTOR inhibitor, NVP-BEZ235, and an mTOR inhibitor, RAD001, in endometrial carcinomas. *PLoS One*. 2012; 7(5):e37431.
- III 周産期医学
- (1) Iriyama T, et.al. Management of patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Jan; 39(1):390-4.2010

小児科学・発達発育学

教授

岡 明

准教授

北中幸子、高橋尚人（総合周産期母子医療センター）

講師

滝田順子（無菌治療部）、土田晋也、三牧正和、張田 豊、犬塚 亮

助教

清水信隆、三浦健一郎、樋渡光輝、竹内正人、岩崎博之、磯島 豪、平田陽一郎、進藤考洋、安井孝二郎、林 泰佑、木村有希、高橋長久、下田木の実、水野葉子、太田さやか、塩澤亮輔、伊藤淳、設楽佳彦、渡邊健太郎、吉田美沙

（2013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2、講師5、助教16、特任助教3、特任臨床医2、病院診療医1、後期研修医9、大学院生17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24年度には15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70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る。PICUには小児の重症患者が入院するが、その半数以上が心臓外科の先天性心疾

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、NICU/GCUへの新生児患者が約200名、神経・筋疾患が約150名を占める。その他、感染症、免疫・アレルギー疾患、腎疾患、内分泌代謝疾患が主な入院患者である。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みな行事となっている。特に、

医療関係者以外の人との交流は患児にとっては安らぎを与えるだけでなく、社会性を身につけさせる上でも有用である。親御さんにとっても安らぎを与えると共に、親御さんに私的な行動を保障する重要な時間を生み出している。平成18年4月からは小児病棟に長年の念願であった病棟保育士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・腫瘍学などのクルズスを行う。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カ所の公的病院に学生が訪問し、それらの施設の外来にて学生は外来実習を受ける。大学病院小児科外来で小児の common diseaseを経験することは現在難しい状況にある。外部病院と診療所における外来実習で学生は小児の common diseaseを経験し、さらに乳児健診や保育園検診を通じて健康小児に接することができる。なお、東京大学医学部における臨床実習において開業されている先生方が非常勤講師となって外来実習を担当しているのは小児科だけである。

このような実習に対する医学部学生からの評判は極めて良好である。

研究

血液・悪性腫瘍グループは、小児固形腫瘍の分子病態を解明するために、次世代シーケンサーを用いて、横紋筋肉腫、神経芽腫、肺芽腫、肝芽腫における全エクソーム解析およびターゲットキャプチャーを行った。その結果、横紋筋肉腫において TP53、FGFR4 経路および RAS 経路の重複変異を見出し、また肺芽腫において高頻度な DICER1 の両アレル変異を検出した。肝芽腫では beta-catenin の散発性変異もしくは Wnt 経路の生殖細胞系列変異を解析した全例に認めた。さらに神経芽腫では、ヒストンのメチル化に關与する ASH1L の変異を新鮮腫瘍の約 10%に見出した。これらの遺伝子変異が、それぞれの小児固形腫瘍の発がんに關与している可能性が示された。腎臓グループはネフローゼ症候群や蛋白尿の分子メカニズムに迫る研究をおこなっており、蛋白尿のバリアーであるスリット膜の新たな因子として SIRPa を同定した。また、遠位尿細管性アシドーシスなどの尿細管疾患のあらたな発症メカニズムの解明を行っている。内分泌グループは、遺伝性くる病の新たな発症機序の解明を、分子生物学的に行った。また、ビタミン D 欠乏性くる病の遺伝因子を解析し、複数の遺伝因子の關与があることを見いだした。日本人小児では、冬期は約 40%がビタミン D 不足であることを明らかにした。LMX1B 異常による今までにない腎症を見いだした。さらに、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析で、疾患原因遺伝子同定を行った。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やモデルマウスを用いた川崎病の治療法開発のための研究を行っている。神経グループは、後天性脳障害の最大の原因である急性脳症の病態の研究や、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。新生児グループは教育学部と共同で近赤外光分析を用いた脳機能解析を行い、早産児であっても分娩予定日前後には正常産児と大きく変わらない脳領域間 connectivity を示すことを報告した。また、薬剤部との共同研究では、超低出生体重児の肝臓薬物代謝動態の研究を行っている。さらに、糧食研究会と他の大学との共同でデオチン添加ミルクの盲検臨床試験を行う計画を立てている。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. Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J, Inoue M, Kigasawa H, Ogawa A, Sasahara Y, Kawa K, Yabe H, Sakamaki H, Suzuki R, Kato K: Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant.* 47:1307-1311, 2012
2. Takita J, Yoshida K, Sanada M, Nishimura R, Okubo J, Motomura A, Hiwatari M, Oki K, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: Novel splicing-factor mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 26:1879-1881, 2012
3. Okubo J, Takita J, Chen Y, Oki K, Nishimura R, Kato M, Sanada M, Hiwatari M, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S: Aberrant activation of ALK kinase by a novel truncated form ALK protein in neuroblastoma. *Oncogene.* 31:4667-4676, 2012
4. Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J, Hiwatari M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Ishii E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y: CBL mutations in infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 156:672-674, 2012

5. 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.* 16: 180-182, 2012
6. Illert AL, Kawaguchi H, Antinozzi C, Bassermann F, Quintanilla-Martinez L, von Klitzing C, Hiwatari M, Peschel C, de Rooij DG, Morris SW, Barchi M, Duyster J: Targeted inactivation of nuclear interaction partner of ALK disrupts meiotic prophase. *Development.* 139:2523-2534, 2012
7. Mori M, Hiwatari M, Takita J, Ida K, Kawaguchi H. Successful syngeneic PBSC transplantation for a patient with refractory Evans syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 48:312-313, 2012
8. Yasui N, Koh K, Kato M, Park MJ, Tomizawa D, Oshima K, Uchisaka N, Gocho Y, Arakawa A, Seki M, Oguma E, Kishimoto H, Watanabe S, Kikuchi A, Hanada R. Kasabach-Merritt Phenomenon: A Report of 11 Cases From a Single Institution. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Feb 5.
9. Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, Tajima A, Ishihara M, Hisano M, Murai M, Igarashi T. Mutational analyses of the ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes in patients with primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 May 31. [Epub ahead of print]
10. Kajiho Y, Harita Y, Kurihara H, Horita S, Matsunaga A, Tsurumi H, Kanda S, Sugawara N, Miura K, Sekine T, Hattori S, Hattori M, Igarashi T. SIRP α interacts with nephrin at the podocyte slit diaphragm: *FEBS J.* 2012 ;279(17):3010-21.
11. Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi KI, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa R: Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. *Endocr J* 59: 771-780, 2012
12. Kitanaka S, Isojima T, Takaki M, Numakura C, Hayasaka K, Igarashi T: Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children. *Endocr J* 59: 1007-1014, 2012.
13. Nakagama Y, Isojima T, Mizuno Y, Takahashi N, Kitanaka S, Igarashi T: Growth hormone deficiency: A possible complication of glucose transporter 1 deficiency? *Acta Paediatr* 101: 259-262, 2012
14. Arima Y, Miyagawa-Tomita S, Maeda K, Asai R, Seya D, Minoux M, Rijli FM, Nishiyama K, Kim KS, Uchijima Y, Ogawa H, Kurihara Y, Kurihara H. Preotic neural crest cells contribute to coronary artery smooth muscle involving endothelin signalling. *Nat Commun* 3: 1267, 2012
15. Dagvasumberel M, Shimabukuro M, Nishiuchi T, Ueno J, Takao S, Fukuda D, Hirata Y, Kurobe H, Soeki T, Iwase T, Kusunose K, Niki T, Yamaguchi K, Taketani Y, Yagi S, Tomita N, Yamada H, Wakatsuki T, Harada M, Kitagawa T, Sata M: Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: A 3-dimensional cardiac computed tomography imaging study in Japanese subjects. *Cardiovasc Diabetol.* 11: 106, 2012
16. Diller GP, Kempny A, Liodakis E, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Uebing A, Orwat S, Dimopoulos K, Swan L, Li W, Gatzoulis MA, Baumgartner H: Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of fallot. *Circulation* 125: 2440-2446, 2012
17. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A,

- Dimopoulos K, Inuzuka R, Giannakoulas G, Castle L, Lammers AE, Hooper J, Uebing A, Swan L, Gatzoulis M, Wort SJ: B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart* 98: 736-742, 2012
18. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Yuksel S, Inuzuka R, Pijuan-Domenech A, Hussain W, Tay EL, Gatzoulis MA, Wong T: Atrial tachyarrhythmias late after Fontan operation are related to increase in mortality and hospitalization. *Int J Cardiol* 157: 221-226, 2012
19. Hayashi T, Inuzuka R, Ono H, Katori T: Prenatal diagnosis of coronary artery fistula: a case report and review of literature. *Pediatr Int* 54:299-302, 2012
20. Hirata Y, Shimabukuro M, Uematsu E, Soeki T, Yamada H, Sakai Y, Nakamura M, Matsumoto K, Igarashi T, Sata M: A synthetic prostacyclin agonist thrombozane synthase inhibitory activity, ONO-1301, protects myocardium from ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 674: 352-358, 2012
21. Hirata Y, Kurobe H, Uematsu E, Yagi S, Soeki T, Yamada H, Fukuda D, Shimabukuro M, Nakayama M, Matsumoto K, Sakai Y, Kitagawa T, Sata M: Beneficial effect of a synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, in rat autoimmune myocarditis model. *Eur J Pharmacol* 699: 81-87, 2012
22. Hirata Y, Kurobe H, Nishio C, Tanaka K, Fukuda D, Uematsu E, Nishimoto S, Soeki T, Harada N, Sakaue H, Kitagawa T, Shimabukuro M, Nakaya N, Sata M: Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, attenuates neointimal hyperplasia after vascular injury. *Eur J Pharmacol* 699: 106-111, 2012
23. 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* 159: 88-93, 2012
24. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, Benson L, Tay EL, Alonso-Gonzalez R, Silva M, Charalambides M, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA: Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 125: 250-259, 2012
25. Kim KS, Eryu Y, Asakai H, Hayashi T, Kaneko M, Kato H: Isoproterenol stress test during catheterization of patients with coarctation of the aorta. *Pediatr Int* 54: 461-464, 2012
26. Shiota A, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Sato H, Uematsu E, Hirata Y, Kurobe H, Sakaue H, Nakaya Y, Masuzaki H, Sata M: Activation of AMPK-Sirt1 pathway by telmisartan in white adipose tissue: A possible link to anti-metabolic effects. *Eur J Pharmacol* 692: 84-90, 2012
27. Shiota A, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Sato H, Uematsu E, Hirata Y, Kurobe H, Maeda N, Sakaue H, Masuzaki H, Shimomura I, Sata M: Telmisartan ameliorates insulin sensitivity by activating the AMPK/SIRT1 pathway in skeletal muscle of obese db/db mice. *Cardiovascular Diabetol* 11: 139, 2012
28. Suzuki Y, Suzuki T, Imai Y, Inuzuka R, Suzuki T, Nakamura Y, Ono H: An infant with heart failure due to ventricular dyssynchrony and refractory tachycardia caused by a right anterolateral accessory pathway. *Cardiology* 123: 108-112, 2012
29. Tay EL, Gibson D, Inuzuka R, Josen M, Alonso-Gonzalez R, Giannakoulas G, Li W, Dimopoulos K, Gatzoulis MA: Total isovolumic time relates to exercise capacity in patients with transposition of the great arteries late after atrial switch procedures. *Cardiol Young* 22: 381-389, 2012

-
30. Watanabe Y, Nakamura T, Ishikawa S, Fujisaka S, Usui I, Tsuneyama K, Ichihara Y, Wada T, Hirata Y, Suganami T, Izaki H, Akira S, Miyake K, Kanayama HO, Shimabukuro M, Sata M, Sasaoka T, Ogawa Y, Tobe K, Takatsu K, Nagai Y: The Radioprotective 105/MD-1 complex contributes to diet-induced obesity and adipose tissue inflammation. *Diabetes* 61: 1199-1209, 2012
 31. Mimaki M, Wang X, McKenzie M, Thorburn DR, Ryan MT: Understanding mitochondrial complex I assembly in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1817: 851-862, 2012
 32. Sato A, Kasai S, Kobayashi T, Takamatsu Y, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M: Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* 3: 1292, 2012
 33. Tucker EJ, Mimaki M, Compton AG, McKenzie M, Ryan MT, Thorburn DR: Next Generation Sequencing in molecular diagnosis: NUBPL mutations highlight the challenges of variant detection and interpretation. *Hum Mutat* 33: 411-418, 2012
 34. Takahashi N, Uehara R, Honma Y, Koike Y, Momoi MY: Trends and Clinical Features of Neonates Conceived via Infertility Treatment: 11-year Study in the Perinatal Center at Jichi Medical University Hospital. *Jichi Med Univ J* 2012, 35: 7-11.

小児外科学

教授

岩中 督

准教授

小室広昭

講師

藤代 準

特任講師（病院）

杉山正彦

助教

鈴木 完、石丸哲也

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2、特任助教1、病院診療医1、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やっている。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、総合周産期母子医療センターとの協力により、出生前診断症例に対しては、出生前治療ならびに予定分娩による待機手術を行なっており、小児科（新生児科）との連携も確立している。

教 育

学部 M1、M2 の学生に対しては、研究室配属とフリークォーターでの指導を行なっている。臨床の現場に積極的に係わるように指導されており、研究プロジェクトの一部を担当させ、実習の終わりに成果発表会を行なっている。また、M2 学生に対しては様々な小児外科疾患の臨床講義を、M4 学生には、5 日間の BSL で、1 回の手術見学、1 回の小児病院見学、5 回のクルズスを行っている。その中で、ビデオ、医学教育用モデルなどを用いて、学生が理解し易いよう、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、外科研修科として臨床研修医の教育を担当している。基本外科手技・術後管理、及び小児外科疾患の基本から輸液管理、呼吸、循環管理について学ぶことのできるプログラムとなっている。

研 究

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。

また、低出生体重児に対して安全に内視鏡手術を行うため、壊死性腸炎モデルを作成し、効果と課題を検討中である。

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・気管軟化症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。

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) Yoshida M, Matsuoka K, Nakazawa A, Yoshida M, Inoue T, Kishimoto H, et al. Sacrococcygeal yolk sac tumor developing after teratoma: a clinicopathological study of pediatric coccygeal germ cell tumors and a proposal of the pathogenesis of sacrococcygeal yolk sac tumors. *J Pediatr Surg.* 2013; 48(4):776-81.
- (2) Ishimaru T, Komura M, Komura H, Otani Y, Komuro H, Sugiyama M, et al. Slow release of basic fibroblast growth factor (b-FGF) promotes growth of tracheal cartilage. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):288-92.
- (3) Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, Sato K, Takazawa S, Jimbo T, et al. Successful two-stage thoracoscopic repair of long-gap esophageal atresia using simple internal traction and delayed primary anastomosis in a neonate: report of a case. *Surg Today.* 2013; 43(8):906-9.
- (4) Suzuki K, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Terawaki K, Kodaka T, et al. Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction. *Pediatr Int.* 2012;54(6):899-904.
- (5) Ishimaru T, Iwanaka T, Hatanaka A, Kawashima H, Terawaki K. Transluminal esophageal anastomosis for natural orifice transluminal endoscopic surgery: an ex vivo feasibility study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22(7):724-9.
- (6) Fujii M, Sugita N, Ishimaru T, Iwanaka T, Mitsuishi M. A novel approach to the design of a needle driver with multiple DOFs for pediatric laparoscopic surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2013; 22(1): 9-16.
- (7) Komuro H, Gotoh C. A case of intrauterine gastric perforation in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Radiology.* 2012; 42: 1267-1268.
- (8) Komuro H, Gotoh C, Urita Y, Fujishiro J, Shinkai T. A pediatric case of an unusual type of annular pancreas presenting with duodeno-pancreatic reflux. *Pediatric Surgery International.* 2012;28:715-717.
- (9) Asawa Y, Sakamoto T, Komura M, Watanabe M, Nishizawa S, Takazawa Y, et al. Early stage foreign body reaction against biodegradable polymer scaffolds affects tissue regeneration during the autologous transplantation of tissue-engineered cartilage in the canine model. *Cell Transplant.* 2012; 21(7):1431-42.
- (10) Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, et al. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. *Surg Today.* 2012;42(5):431-4.
- (11) Fujishiro J, Hori T, Kaneko M, Fukunaga K, Ohkouchi N, Takada Y, et al. Liver Transplantation From a Donor With Asymptomatic Type IV-A Choledochal Cyst: The Long-Term Postoperative Course. *Transplantation.* 2012;94:e72.
- (12) Fujishiro J, Komuro H, Ono K, Urita Y, Shinkai T, Minami Y, et al. Massive pneumatic expansion of lymphatic vessel resulting in cystic lesions in the pulmonary parenchyma: A rare case of persistent interstitial pulmonary emphysema in a

- non-ventilated infant. *J Pediatr Surg.*2012; 47:e21-5.
- (13) Komuro H, Gotoh C, Urita Y, Fujishiro J, Shinkai T. A pediatric case of an unusual type of annular pancreas presenting with duodenopancreatic reflux. *Pediatr Surg Int.* 2012;28:715-7.
- (14) Pech T, Fujishiro J, Finger T, Ohsawa I, Praktiknjo M, Abu-Elmagd K, et al. Combination therapy of tacrolimus and infliximab reduces inflammatory response and dysmotility in experimental small bowel transplantation in rats. *Transplantation.* 2012;93:249-56.
- (15) Suzuki K, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Terawaki K, Kodaka T, et al. Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction. *Pediatr Int.*2012;54: 899-904.
- (16) Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, et al. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. *Surg Today.* 2012; 431-434.
- (17) Sato K, Uchida H, Tanaka Y, Takazawa S, Jimbo T, Deie K. Stapled intestinal anastomosis is a simple and reliable method for management of intestinal caliber discrepancy in children. *Pediatr Surg Int.*2012;28(9): 893-8.
- (18) Amano H, Uchida H, Sato K, Kawashima H, Tanaka Y, Takazawa S, et al. Differences in the characteristics and management of pyriform sinus fistula between neonates and young children. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(1): 15-20.
- (19) Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, et al. The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg.* 2013;48(4):738-44.
- (20) Kanamori Y, Sato K, Yamada K, Yamada W, Kitami M. A case of absence of extrahepatic portal bifurcation in biliary atresia. *J Pediatr Surg.*2013;48(2):e29-31.
- (21) Yamada K, Kanamori Y, Tanaka H, Fujino A, Watanabe T, Takeda N, et al. Congenital prepubic sinus associated with a urachal remnant: report of a case. *Surg Today.* 2012 Dec 25. [Epub ahead of print]
- (22) Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, et al. Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. *J Pediatr Surg.* 2012 ;47(3):441-7.
- (23) Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, et al. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. *Surg Today.* 2012 ;42(5):431-4.

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（特任講師）、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2、特任臨床医3、大学院生7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おこなわれている。外来診療は、内科外来フロアで3つの診療室（206、207、208）を利用し月曜日から金曜日まで午前、午後行われている。

老年病科は、高齢者を主な対象として、多様な疾患の診療をおこなっている。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 24 年度の新来患者数は 355 名、外来患者総数は 19,663 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. Abe Y, Ijichi N, Ikeda K, Kayano H, Horie-Inoue K, Takeda S, Inoue S: Forkhead box transcription factor, forkhead box A1, shows negative association with lymph node status in endometrial cancer, and represses

- cell proliferation and migration of endometrial cancer cells. *Cancer Sci* 103:806-12, 2012
2. 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* 12:16-22, 2012
 3. 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 and its targeted gene CYP3A4 in human prostate cancer. *Cancer Sci* 103:176-80, 2012
 4. Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Yamamoto H, Iijima K, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. The high frequency of periodic limb movements in patients with Lewy body dementia. *J Psychiatr Res* 46:1590-4, 2012
 5. Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Yoshimura Y, Ouchi Y, Ito H; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group: Lower physical activity, but not excessive calorie intake, is associated with metabolic syndrome in elderly with type 2 diabetes mellitus: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 12:68-76, 2012
 6. Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Ouchi Y, Ito H; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Investigator Group. Lower physical activity is a strong predictor of cardiovascular events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus beyond traditional risk factors: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 12:77-87, 2012
 7. Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S, Aogi K, Tsuda H, Osaki A, Saeki T, Inoue S: Association of double-positive FOXA1 and FOXP1 immunoreactivities with favorable prognosis of tamoxifen-treated breast cancer patients. *Horm Cancer* 3:147-59, 2012
 8. Ikeda K, Tsukui T, Imazawa Y, Horie-Inoue K, Inoue S: Conditional expression of constitutively active estrogen receptor α in chondrocytes impairs longitudinal bone growth in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 425:912-7, 2012
 9. Ikeda K, Tsukui T, Tanaka D, Maruyama Y, Horie-Inoue K, Inoue S: Conditional expression of human bone Gla protein in osteoblasts causes skeletal abnormality in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 424:164-9, 2012
 10. Ito M, Urano T, Hiroi H, Momoeda M, Saito M, Hosokawa Y, Tsutsumi R, Zenri F, Koizumi M, Nakae H, Horie-Inoue K, Fujii T, Yano T, Kozuma S, Inoue S, Taketani Y: The progesterone-responsive gene *14-3-3 η* enhances the transcriptional activity of progesterone receptor in uterine cells. *J Mol Endocrinol* 49:193-202, 2012
 11. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y: Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 12:425-30, 2012
 12. Murata T, Takayama K, Urano T, Fujimura T, Ashikari D, Obinata D, Horie-Inoue K, Takahashi S, Ouchi Y, Homma Y, Inoue S. 14-3-3 ζ , a novel androgen-responsive gene, is upregulated in prostate cancer and promotes prostate cancer cell proliferation and survival. *Clin Cancer Res* 18:5617-27, 2012
 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* 130:2240-8, 2012
14. 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* 130:1021-8, 2012.
 15. Ohta S, Misawa A, Fukaya R, Inoue S, Kanemura Y, Okano H, Kawakami Y, Masahiro Toda M: Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes cell survival and proliferation of neural stem/progenitor cells. *J Cell Sci* 125:3210-20, 2012
 16. 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* 7:e29598, 2012
 17. Takagi K, Miki Y, Onodera Y, Nakamura Y, Ishida T, Watanabe M, Inoue S, Sasano H, Suzuki T: Krüppel-like factor 5 in human breast carcinoma: a potent prognostic factor induced by androgens. *Endocr Relat Cancer* 19:741-50, 2012
 18. Takayama K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Urano T, Ikeda K, Fujimura T, Takahashi S, Homma Y, Ouchi Y, Inoue S. TACC2 is an androgen-responsive cell cycle regulator promoting androgen-mediated and castration-resistant growth of prostate cancer. *Mol Endocrinol* 26:748-61, 2012
 19. Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S. Association of circulating sclerostin levels with fat mass and metabolic disease--related markers in Japanese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1473-7, 2012
 20. 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* 97:E565-74, 2012
 21. Yu J, Akishita M, Eto M, Koizumi H, Hashimoto R, Ogawa S, Tanaka K, Ouchi Y, Okabe T. Src kinase-mediates androgen receptor-dependent non-genomic activation of signaling cascade leading to endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Biophys Res Commun* 424:538-43, 2012

呼吸器外科学

教授

中島 淳

講師

村川 知弘

特任講師（病院）

安樂 真樹

助教

長山 和弘、佐野 厚、北野 健太郎

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6名（中島・村川・安樂・長山・佐野・北野）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。

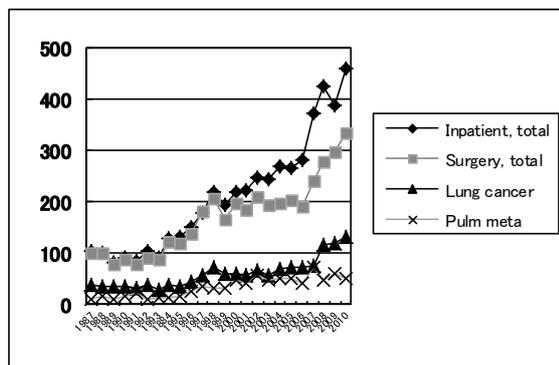
原発性肺癌はわが国における癌死の臓器別第一位を占める疾患である。厚生労働省人口動態統計によると、2011年の死因統計では、死亡総数120万人のうち悪性新生物による死亡は約36万人であるが、気管・気管支及び肺の悪性新生物によって7万人余が死亡している。さらに死亡数は年々増加している。

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。2012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。現在は、臨床病期 IA 期非小細胞肺癌に対する当科の標準術式は胸腔鏡下肺葉切除および肺門縦隔リンパ節廓清となった。2012年には全肺癌手術の約70%が完全鏡視下に行われた。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、2012年度からは第3項先進医療技術【先進医療B】「ゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫療法」（非小細胞肺癌）を行っている。



(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。日本胸腺研究会が主催する国内胸腺上皮腫瘍データベースに参加し、全国規模の解析を行っている。

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

6名の教員および2名の非常勤講師によって、医学部医学科学生に対する系統講義・統合臨床講義・臨床実習・フリークォーター等の教育を行っている。リサーチマインドを医学生のうちから育てるべく、自主的な研究を積極的に支援し、学術集会での発表や論文作成を指導している。同様に大学院生に対しては上記の研究分野における研究指導を行っている。

卒後臨床教育については、東大病院研修医のうち当科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、縦隔腫瘍、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。昨年度までに大学院生のうち3名が呼吸器外科専門医を取得した。

研究

肺癌・転移性肺腫瘍・胸腺上皮腫瘍などの胸部悪性腫瘍に対する外科治療学ならびに臨床腫瘍学については当科単施設における検討をおこなうとともに、近年は全国規模の多施設共同研究に参加し、国内における研究成果を海外に発信すべく活動している。

臨床研究に加え、肺癌における発癌機序に関する研究、バイオマーカーの基礎的研究、新しい診断法の研究、癌免疫療法の基礎・臨床研究、肺移植・気管移植の慢性拒絶に関する研究や肺保存に関する研究など幅広い研究を大学院生とともに研究している。

- ・胸部悪性腫瘍に対する低侵襲手術の研究
- ・肺腺癌の画像所見と悪性度の関連に関する研究
- ・原発性肺癌の術前検査の侵襲度に関する研究
- ・原発性肺癌の生物学的悪性度に関する基礎研究
- ・胸腺上皮腫瘍の悪性度に関する臨床・病理学的研究
- ・結腸、直腸癌の肺転移に対する外科治療の成績ならびに予後因子の研究
- ・癌に対する免疫療法、特に $\gamma\delta$ T細胞の非小細胞肺癌に対する抗癌作用に関する基礎的および臨床的研究

・気管移植、肺移植における慢性拒絶の研究

出版物等

1. Sakamoto M, Murakawa T, Konoeda C, Inoue Y, Kitano K, Sano A, Nakajima J, et al. Survival after extended thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41(3): 623-7
2. Hino H, Murakawa T, Nagayama K, Nakajima J. Bronchopleural fistula after lower lobectomy of the right lung following thoracic endovascular aortic repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14(5): 655-7
3. Kitano K, Murayama T, Sakamoto M, Nagayama K, Ueno K, Murakawa T, Nakajima J, et al. Outcome and survival analysis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(2):376-82.
4. Ito T, Murakawa T, Sato H, Tanabe A, Maekawa M, Yoshida Y, Nakajima J, et al. Simple preoperative computed tomography image analysis shows good predictive performance for pathological vessel invasion in clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(4): 633-8
5. Yoshida Y, Ueda R, Murakawa T, Ota S, Nakajima J. Thymoma hyalinized by steroid therapy in myasthenia gravis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2012;20(4):479-81
6. Nozawa H, Sunami E, Nakajima J, Nagawa H, Kitayama J. Synchronous and metachronous lung metastases in patients with colorectal cancer: A 20-year monocentric experience. *Exp Ther Med.* 2012;3(3):449-456
7. 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(2):170-1.

-
8. Watanabe K, Emoto N, Hamano E, Sunohara M, Kawakami M, Kage H, Kitano K, Nakajima J, et al. Genome structure-based screening identified epigenetically silenced microRNA associated with invasiveness in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2012;130(11):2580-90
 9. Horie M, Saito A, Mikami Y, Ohshima M, Morishita Y, Nakajima J, et al. Characterization of human lung cancer-associated fibroblasts in three-dimensional in vitro co-culture model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 423(1): 158-63
 10. Lang G, Taghavi S, Aigner C, Rényi-Vámos F, Jaksch P, Augustin V, Nagayama K, et al. Primary lung transplantation after bridge with extracorporeal membrane oxygenation: a plea for a shift in our paradigms for indications. *Transplantation*. 2012; 93(7): 729-36.
 11. Nakajima J. Preoperative pathological diagnosis of lung cancer: is it always necessary? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;18(3):183-5.

心臓外科学

教授

小野 稔

准教授

本村 昇

講師

平田康隆

助教

高岡哲弘、齊藤 綾、縄田 寛、益澤明広、山内治雄、梅木昭秀、木下 修、
安藤政彦、札 琢磨

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代浅野猷一教授は、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1~2、助教8~9、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、

約 30 名の教室員が関連病院で臨床の最前線を担っている。

診 療

平日は、毎朝 7 時 15 分のカンファランスから始まる。月水金は手術日で、2~3 例並列で手術を行い、火は病棟回診を行っている。心臓大血管疾患は 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。

2012 年は心臓大血管手術数が年間約 350 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 9 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 2013 年 3 月までに心臓移植 28 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 2013 年 3 月までに 110 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 を中心に行われる必修クリニカルクラークシップでは、学生 1 人が 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 の最後に行われる選択型クリニカルクラークシップでは参加型実習を徹底して、チームの一員として診療に参加して、手技実習を含んだ充実した実際的な内容としている。

卒業後初期臨床研修では必修外科研修を担当し

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

専門研修を目指す場合は、まず卒業後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、卒業後10~11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) Kyo S, Minami T, Nishimura T, Gojo S, Ono M: New era for therapeutic strategy for heart failure: Destination therapy by left ventricular assist device. *J Cardiol* 2012, 59: 101-9
- (2) Morito H, Nishimura T, Ando M, Kinoshita O, Hisagi M, Imai H, Iijima A, Motomura N, Kyo, Ono M: Successful treatment of cerebral hemorrhage using computed tomography angiography in a patient with left-ventricular-assist device. *J Artif organ* 2012, 15: 90-93
- (3) Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, Ono M, Matsubara T, Yahagi N, Iwagami M, Ohtake T, Kobayashi S, Sugaya T, Noiri E: Combination of Two Urinary Biomarkers Predicts Acute Kidney Injury After Adult Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2012, 93: 577-583
- (4) Kitamura T, Kinoshita O, Ono M: Radical surgical repair with stepwise Cabrol shunt for severe prosthetic valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012, 14: 689-91
- (5) Umeki A, Nishimura T, Ando M, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E: Alteration of LV end-diastolic volume by controlling the power of continuous-flow LVAD, so it is synchronized with cardiac beat: development of a native heart load control system (NHLCS). *J Artif Organ* 2012, 15: 128-133
- (6) Kimura M, Nishimura T, Kinoshita O, Kashiwa K, Kyo S, Ono M: Hemodynamic

- influence of tilting disc valve type on pump performance with the NIPRO ventricular assist device. *J Artif Organ* 2012, 15: 134-139
- (7) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R: A case of late-onset right ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device. *J Artif Organ* 2012, 15: 200-203
- (8) Kashiwa K, Nishimura T, Saito A, Kubo H, Fukaya A, Tamai H, Yambe T, Kyo S, Ono M: Left heart bypass support with the Rotaflow Centrifugal Pump as a bridge to decision and recovery in an adult. *J Artif Organ* 2012, 15: 207-210
- (9) Itatani K, Miyaji K, Qian Y, Liu JL, Miyakoshi T, Murakami A, Ono M, Umezu M: Influence of surgical arch reconstruction methods on single ventricle workload in the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012, 144:130-8
- (10) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R: Novel Risk Scoring System With Preoperative Objective Parameters Gives a Good Prediction of 1-Year Mortality in Patients With a Left Ventricular Assist Device. *Circ J* 2012, 76: 1895-1903
- (11) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R: An elevated ratio of early to late diastolic filling velocity recovers after heart transplantation in a time-dependent manner. *J Cardiol* 2012, 60: 295-300
- (12) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Imai Y, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R: Early decision for a left ventricular assist device implantation is necessary for patients with modifier A. *J Artif Organ* 2012, 15: 301-304
- (13) Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E: Creating an ideal "off-test mode" for rotary left ventricular assist devices: Establishing a safe and appropriate weaning protocol after myocardial recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012, 143: 1176-1182
- (14) Kimura M, Misaki Y, Kato H, Kaneko Y. Ascending aortic approach for balloon aortic valvuloplasty with concomitant bilateral pulmonary artery banding in a very low-birth-weight neonate with critical aortic stenosis and poor left ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012, 41: 226-228.
- (15) Saito A, Motomura N, Hattori O, Kinoshita O, Shimada S, Saiki Y, Kyo S, Ono M: Outcome of surgical repair of aorto-esophageal fistulas with cryopreserved aortic allografts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012, 14: 532-537
- (16) Kimura M, Toyoda M, Gojo S, Itakura Y, Kami D, Miyoshi S, Kyo S, Ono M, Umezawa A: Allogeneic amniotic membrane-derived mesenchymal stromal cell transplantation in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *J Stem Cell Regen Med* 8, published online in e-pub: 10 Nov 2012
- (17) Shiga T, Kinugawa K, Imamura T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R: Combination Evaluation of Preoperative Risk Indices Predicts Requirement of Biventricular Assist Device. *Circ J* 2012, 76: 2785 – 2791
- (18) Ishida J, Kinugawa K, Shiga T, Imamura T, Hatano M, Maki H, Inaba T, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R:

- Rapidly progressive cardiac allograft vasculopathy in early onset regressed with everolimus treatment in an adult cardiac recipient. *Int Heart J* 2012, 53: 388-390
- (19) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R: Correction of hyponatremia by tolvaptan before left ventricular assist device implantation. *Int Heart J* 2012, 53: 391-393
- (20) Takeuchi K, Masuzawa A, Kobayashi J, Tsuchiya K, Ono M: Homograft use in patient with tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2012, 20: 699-701
- (21) Abe Y, Ishii K, Isoyama T, Saito I, Inoue Y, Ono T, Nakagawa H, Nakano E, Fukazawa K, Ishihara K, Fukunaga K, Ono M, Imachi K: The helical flow pump with a hydrodynamic levitation impeller. *J Artif Organ* 2012, 15: 331-340
- (22) Kashiwa K, Nishimura T, Nakahata A, Momose N, Umeda C, Kubo H, Tamai H, Kinugawa K, Adachi H, Yamaguchi A, Yambe T, Katohgi T, Kyo S, Ono M: Survey of blood pump diaphragm damage in the NIPRO-ventricular assist device. *J Artif Organ* 2012, 15: 341-346
- (23) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Akahane M, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R: How to demonstrate the reversibility of end-organ function before implantation of left ventricular assist device in INTERMACS profile 2 patients? *J Artif Organ* 2012, 15: 395-398
- (24) Ando M, Takewa Y, Nishimura T, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E: Coronary vascular resistance increases under full bypass support of centrifugal pumps - Relation between myocardial perfusion and ventricular workload during pump support. *Artif Organs* 2012; 36:105-110
- (25) Kusachi S, Kashimura N, Konishi T, Shimizu J, Kusunoki M, Oka M, Wakatsuki T, Kobayashi J, Sawa Y, Imoto H, Motomura N, Makuuchi H, Tanemoto K, Sumiyama Y. Length of stay and cost for surgical site infection after abdominal and cardiac surgery in Japanese hospitals: multi-center surveillance. *Surg Infect (Larchmt)* 2012, 13: 257-265
- (26) Miyata H, Motomura N, Murakami A, Takamoto S Japan Cardiovascular Surgery Database: Effect of benchmarking projects on outcomes of coronary artery bypass graft surgery: challenges and prospects regarding the quality improvement initiative. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012, 143: 1364-1369
- (27) Usui A, Miyata H, Ueda Y, Motomura N, Takamoto S: Risk-adjusted and case-matched comparative study between antegrade and retrograde cerebral perfusion during aortic arch surgery: based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database: the Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012, 60: 132-139
- (28) Yamauchi T, Miyata H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Takeda K, Motomura N, Tsukihara H, Sawa Y. Coronary artery bypass grafting in hemodialysis dependent patients: analysis of Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *Circ J* 2012, 76: 1115-1120
- (29) Handa N, Miyata H, Motomura N, Nishina T, Takamoto S; Japan Adult Cardiovascular Database Organization: Procedure- and age-specific risk stratification of single aortic valve replacement in elderly patients based on Japan Adult Cardiovascular

-
- Surgery Database. *Circ J* 2012, 76: 356-364
- (30) Jacobs JP, Jacobs ML, Maruszewski B, Lacour-Gayet FG, Tchervenkov CI, Tobota Z, Stellin G, Kurosawa H, Murakami A, Gaynor JW, Pasquali SK, Clarke DR, Austin EH 3rd, Mavroudis C: Initial application in the EACTS and STS Congenital Heart Surgery Databases of an empirically derived methodology of complexity adjustment to evaluate surgical case mix and results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012, 42: 775-779

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.

講師

森 和彦 M.D., Ph.D. 山下裕玄 M.D., Ph.D.

助教

西田正人 M.D., Ph.D. 愛甲 丞 M.D., Ph.D.

山形幸徳 M.D., Ph.D. 八木浩一 M.D., Ph.D.

山本竜太 M.D. 三輪快之 M.D.

浦辺雅之 M.D.

組 織

消化管外科学教室は分院外科（旧第三外科）を母体としている。旧第三外科は、1997年の大学院部局化以降、消化管外科学と代謝栄養内分泌外科学の二つの分野として活動している。消化管外科学は現在、准教授1名、講師2名、助教7名で構成されており、これ以外に大学院生、研究生、留学生が研究に従事している。

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

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

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

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

教育活動

学部学生(M3)に対しては、平成25年より参加型臨床実習が開始されている。より実践的、臨床的な実習を目指したものであり、採血、静脈注射、結紮、理学的所見の診察実習などを取り入れている。また、積極的に手術にも参加し、実際の外科治療を体験できるように心がけている。また、積極的な学生(advanced course)に対しては臨床チームの一員であるとの意識をもって、診療の実際に立ち会ってもらっている。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。クリニカルクラークシップ講義は外部の専門家（非常勤講師）、週2、3回程度行われるが、豊富な臨床経験にもとづいた斬新的な内容であり、学生間にも評判上々である。

卒後初期研修については、主な外科的疾患の診断、治療における基礎的な考え方を教育すると同時に、基本的な外科的演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）を取得あるいは、前後して、より専門的な分野への道、あるいは大学院生としての課程を歩むことになる。このように、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

当教室は外科学を担うところであり、「よりよい手術で治す」ことを主たるテーマとしている。癌手術においては、根治性が第一であり、術後のQOLは二の次であった。しかしながら、癌手術の特徴は臓器損失であり、患者さんの癌切除と引き換えに余儀なくされる代償は計り知れない。理想的癌手術は、「根治性を維持しつつ術前後でQOLが維持される」であるとの理念のもと、すでに研究結果が一部臨床に応用され始めている。それが、ロボット支援下非開胸食道癌根治切除術（NOVEL）であり、また腹腔鏡・内視鏡共同下での完全胃壁全層切除術（NEWS）である。新しい術式の開発のみならず、術後合併症ゼロ（特に肺炎）を目指した様々な取組も、麻酔科、歯科口腔外科、感染症内科とも協力して行っている。

教室における従来よりの重要な基礎的テーマは「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る。最近では、神経に関連させた（特に迷走神経）、この領域での研究も重要であると考え、手術部とも協力して研究を行なっている。

当教室は日本消化器癌発生学会を1989年に創立し、消化器癌発生メカニズムの基礎的検討も行っている。これまで様々な成果をあげてきたが、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。

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。

免疫治療部と協力し、免疫治療も臨床研究のひとつとして積極的に行っている。食道がん術後補助DCワクチン療法、高度進行食道癌に対する化学免疫療法（DCF+ $\gamma\delta$ T）などは良好な成績を示しつつある。

前述の「よりよい手術を目指す」一環として、現在は診断困難な微小転移を可視化することにも

積極的に取り組んでいる。蛍光プローブを用いて癌を光らせる手法は、生体情報学教室との共同研究、アイソトープを用いて微小転移をとらえる研究は放射線部門との共同研究である。

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・下部消化管内視鏡検査と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、内視鏡診療には大いにこだわりを持っている。

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。胃癌では腹腔鏡（補助）下手術を積極的に行い患者のQOL向上を目指した治療を行なっているが、第一に胃を残すことが最重要であるとの考えのもとに手術を行っている。また、前述のように食道がんに対してはda Vinciを用いた先進的手術も行っている。

一週間のスケジュールとしては、まず月曜日に教授の回診が行われ、術後、術前の症例検討会が乳腺内分泌外科と合同で水・木・金の8時に、術後経過検討と手術予定および化学療法予定患者についてのカンファランスを水曜午後6時に、抄読会が月曜日8時に行われている。また隔週でcancer boardを消化器内科、放射線科と合同で行っており、食道がんは新患全例、胃癌は困難例などがその場で、治療方針について討議検討される。また、不定期ではあるが、若手向けに手術手技ビデオ検討会や腹腔鏡手術手技訓練も行なっている。

手術は原則として火曜日、水曜日、木曜日に行われる。胃癌が150例、食道癌が50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。

発表論文

1. Noji S, Hosoi A, Takeda K, Matsushita H, Morishita Y, Seto Y, Kakimi K. Targeting spatiotemporal expression of CD137 on tumor-infiltrating cytotoxic T lymphocytes as a novel strategy for agonistic antibody therapy. *J Immunother* 35(6):460-72,2012
2. Nunobe S, KNoji S, Hosoi A, Takeda K, Matsushita H, Morishita Y, Seto Y, Kakimi K. Targeting spatiotemporal expression of CD137 on tumor-infiltrating cytotoxic T lymphocytes as a novel strategy for agonistic antibody therapy. *J Immunol* 187(12):3079-86,2012
3. Yagi K, Takahashi H, Akagi K, Matsusaka K, Seto Y, Aburatani H, Nakajima A, Kaneda A. Intermediate methylation epigenotype and its correlation to KRAS mutation in conventional colorectal adenoma. *Am J Pathol* 180(2):616-25,2012
4. Hiki N, Kaminishi M, Yasuda K, Uedo N, Kobari M, Sakai T, Hiratsuka T, Ohno K, Honjo H, Nomura S, Yahagi N, Tajiri H, Suzuki H. Multicenter phase II randomized study evaluating dose-response of anti-peristaltic effect of L-menthol sprayed onto the gastric mucosa for upper gastrointestinal endoscopy. *Dig Endosc* 24(2):79-86,2012
5. Yamagata Y, Aikou S, Fukushima T, Kataoka

- H, Seto Y, Esumi H, Kaminishi M, Goldenring JR, Nomura S. Loss of HGF activator inhibits foveolar hyperplasia induced by oxyntic atrophy without altering gastrin levels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 303(11):G1254-61,2012
6. Yamagata Y, Amikura K, Kawashima Y, Yatsuoka T, Nishimura Y, Sakamoto H, Tanaka Y, Seto Y. Staging Laparoscopy in Advanced Gastric Cancer: Usefulness and Issues Requiring Improvement. *Hepato-gastroenterology* 60(124), 2012
 7. Fujii Y, Yoshihashi K, Suzuki H, Tsutsumi S, Mutoh H, Maeda S, Yamagata Y, Seto Y, Aburatani H, Hatakeyama M. CDX1 confers intestinal phenotype on gastric epithelial cells via induction of stemness-associated reprogramming factors SALL4 and KLF5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(50):20584-9,2012
 8. Yamashita H, Okuma K, Tada K, Shiraishi K, Takahashi W, Shibata-Mobayashi S, Sakumi A, Saotome N, Haga A, Onoe T, Ino K, Akahane M, Ohtomo K, Nakagawa K. Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial and skin markers during 320-multislice computed tomography scanning of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(2):331-5,2012
 9. Kubota K, Kuroda J, Yoshida M, Ohta K, Kitajima M. Medical image analysis: computer-aided diagnosis of gastric cancer invasion on endoscopic images. *Surg Endosc* 26(5):1485-9,2012
 10. Nunobe S, Hiki N, Tanimura S, Nohara K, Sano T, Yamaguchi T. The Clinical Safety of Performing Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer by Trainees after Sufficient Experience in Assisting. *World J Surg* 37(2): 424-9,2012
 11. Nunobe S, Hiki N, Gotoda T, Murao T, Haruma K, Matsumoto H, Hirai T, Tanimura S, Sano T, Yamaguchi T. Successful applica-
tion of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) for a lateral-spreading mucosal gastric cancer. *Gastric Cancer* 15(3): 338-42,2012
 12. Kaminishi M, Niwa H. Past, present, and future of the Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy. *Clin Endosc* 44(1):1-5,2011
 13. Aikou S, Ohmoto Y, Gunji T, Matsubashi 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* 141(3):837-45,2011
 14. 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(2):183-7,2011
 15. Tsuchida Y, Hatao F, Fujisawa M, Murata T, Kaminishi M, Seto Y, Hori M, Ozaki H. Neuronal stimulation with 5-hydroxytryptamine 4 receptor induces anti-inflammatory actions via $\alpha 7$ nACh receptors on muscularis macrophages associated with postoperative ileus. *Gut* 60(5):638-47,2011
 16. Hiki N, Kaminishi M, Tanabe S, Fujisaki J, Yoshino J, Iguchi M, Kobayashi H, Ashida K, Kawabe T, Kawano T, Nomura S, Yahagi N, Tajiri H, Suzuki H. An open-label, single-arm study assessing the efficacy and safety of L-menthol sprayed onto the gastric mucosa during upper gastrointestinal endoscopy. *J Gastroenterol* 46(7):873-82,2011
 17. Hiki N, Kaminishi M, Hasunuma T, Nakamura M, Nomura S, Yahagi N, Tajiri H, Suzuki H. A phase I study evaluating tolerability, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of L-menthol in upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Pharmacol Ther*

- 90(2):221-8,2011
18. Hiki N, Kaminishi M, Yasuda K, Uedo N, Honjo H, Matsubashi N, Hiratsuka T, Sekine C, Nomura S, Yahagi N, Tajiri H, Suzuki H. Antiperistaltic effect and safety of L-menthol sprayed on the gastric mucosa for upper GI endoscopy: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastrointest Endosc* 73(5):932-41,2011
 19. Shimoyama S. Statins and gastric cancer risk. *Hepatogastroenterology* 58(107-108): 1057-61, 2011
 20. Shimoyama S. Statins are logical candidates for overcoming limitations of targeting therapies on malignancy: their potential application to gastrointestinal cancers. *Cancer Chemother Pharmacol* 67(4):729-39, 2011
 21. Shimoyama S. BRAF mutations and their implications in molecular targeting therapies for gastrointestinal cancers. *J Pharmacogenom Pharmacoproteomics* 2: e102.doi 104172, 2011
 22. Yamashita H, Katai H, Morita S, Saka M, Taniguchi H, Fukagawa T. Optimal extent of lymph node dissection for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma. *Ann Surg* 254(2):274-80,2011
 23. Kubota K, Tatsutomi Y, Kitajima M, Mafune K, Ohta K, Yoshida M, Suwa T, Kuroda J, Hiki N, Seto Y, Kaminishi M. Physiological evaluation of residual stomach motility after local resection in conscious dogs. *Surg Today* 41(5):680-7,2011
 24. Kubota K, Adachi M, Takao Y, Kitajima M. A novel technique for postoperative perineal hernia repair. *Surgery* 150(3):572-3,2011
 25. Kubota K, Okada A, Kuroda J, Yoshida M, Ohta K, Adachi M, Itabashi M, Osamura Y, Kitajima M. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: a case study. *Case Rep Med* 948328. doi: 10.1155,2011
 26. Nunobe S, Hiki N, Ohyama S, Aikou S, Sano T, Yamaguchi T. Outcome of surgical treatment for patients with locoregional recurrence of gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 396(2):161-6,2011
 27. Nunobe S, Hiki N, Tanimura S, Kubota T, Kumagai K, Sano T, Yamaguchi T. Three-step esophagojejunal anastomosis with a traumatic anvil insertion technique after laparoscopic total gastrectomy. *J Gastrointest Surg* 15(9):1520-5,2011
 28. Kaneda A, Yagi K. Two groups of DNA methylation markers to classify colorectal cancer into three epigenotypes. *Cancer Sci* 102(1):18-24,2011
 29. Kaneda A, Fujita T, Anai M, Yamamoto S, Nagae G, Morikawa M, Tsuji S, Oshima M, Miyazono K, Aburatani H. Activation of Bmp2-Smad1 signal and its regulation by coordinated alteration of H3K27 trimethylation in Ras-induced senescence. *PLoS Genet* 7(11):e1002359,2011
 30. Shimizu N, Hatao F, Kiyokawa T, Goto O, Fujishiro M, Seto Y. Single port surgery for gastric tumors. IGCC 2011 9th International Gastric Cancer Congress. SH Noh, YJ Mok, HK Yang (ed.) Monduzzi Editore, Bologna, Italy 247-252,2011
 31. Sawano M. Analysis of breath CO And application to hemodynamic monitoring. *Gas Biology Research in Clinical Practice*. Yoshikawa T, Naito (eds): Karger, Switzerland: 24-34,2011

肝胆膵外科、人工臓器・移植外科学

教授

国土 典宏

准教授

菅原 寧彦、長谷川 潔

講師

青木 琢、阪本 良弘

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

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、120 年の歴史があり、日本外科学会の創立をはじめとして、日本の外科学の発展に多大な貢献をしてきた。東京大学の大学院大学への移行と臓器別診療体制を目指す診療科再編成が進み、1998 年 6 月 1 日より旧第二外科学講座は肝胆膵外科および人工臓器移植外科に名称を変えて今日に至る。

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

1. 教育

卒前教育は、他の外科学講座および内科学講座と協力して M2 の外科学系統講座、M3 と M4 の臨床総合講義とベッドサイド教育を担当している。本年から M3 の臨床教育は Clinical Clerkship としてより実践的な形態に発展した。当科は Clinical Clerkship の有り方を示す先進的立場で、学生にも積極的な外科診療への参加を促している。今年度の系統講義は、肝疾患、胆道疾患、膵疾患、

肝を含む臓器移植、門脈圧亢進症・脾疾患について担当している。また臨床総合講義では、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。

Clinical Clerkship では、病棟で症例を担当することにより、診療の実際を学びチーム医療に参加することに主眼を置いている。実際の患者の診察、検査、採血などの侵襲的処置を通じて、外科診断学に基づいた治療（手術）方針決定の実際、手術、術前術後の管理を体験することが目的である。主に肝胆膵領域の固形悪性腫瘍を有する患者の診断、検査、病状の把握、併存合併症への対策、治療方針の立て方、実際の手術手技、術後管理、術後補助療法の考え方、外来での経過観察計画などをチームに参加することで自然に学べるような教育方針を取っている。その他に、関連病院で先進的治療を行っている医師によるクルズス、チームで与えるテーマに従ったレポート作成、諮問などを行っている。Clinical Clerkship の 3 週間のうち 1 週間は関連病院での実習を組み込んでおり、より実践的な診療形態を学ぶことができるようなプログラムとなっている。

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積極的に進めている。特に ICG 蛍光抗体法を用いた胆道、肝腫瘍、肝血流動態の把握、転移性肝癌や肝細胞癌に対する補助化学療法の多施設共同の臨床試験の推進、コンピューターを用いた肝切除前シミュレーションの導入など、Originality の高い研究で世界をリードしている。

3. 診療

臨床チームは6チームに分かれており、チーム単位で術前検査、手術、術後管理を行う。定時手術は月、水、金に週9枠で行われ、年間の総手術件数は約480件である。症例検討会は月・火・木曜日の朝に行われ、診断、治療方針が討議される。主な治療対象疾患は肝胆膵領域の悪性腫瘍や良性腫瘍、胆石症、末期肝硬変患者などである。主な外科手術として、肝切除、胆道再建を伴った拡大半肝切除、膵頭十二指腸切除、膵体尾部切除、腹腔鏡下胆嚢摘出術、生体および脳死肝移植などが挙げられる。術前・術後管理を徹底させ、手術死亡率を常に非常に低率に抑えていることや、術後補助療法を積極的に取り入れ生存率を向上させる努力を続けていることが当科の特色である。

出版物等 (2012)

- Ishizawa T, Gumbs AA, Kokudo N, Gayet B. Laparoscopic segmentectomy of the liver: from segment I to VIII. *Ann Surg* 2012; 256: 959-64.
- Takahashi M, Hasegawa K, Arita J, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography using perfluorobutane microbubbles for the enumeration of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012; 99:1271-7.
- Kishi Y, Hasegawa K, Kaneko J, et al. Resection of segment VIII for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2012; 99:1105-12.
- Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, et al. Outcomes after living donor liver transplantation for acute liver failure in Japan: results of a nationwide survey. *J Transplant* 2012; 18:1069-77.
- Ishizawa T, Zuker NB, Kokudo N, Gayet B. Positive and negative staining of hepatic segments by use of fluorescent imaging techniques during laparoscopic hepatectomy. *Arch Surg* 2012; 147:393-4.
- Shindoh J, Sugawara Y, Akamatsu N, et al. Thrombotic microangiopathy after living-donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12:728-36.
- Yamashita S, Sakamoto Y, Kaneko J, et al. Resection of the second portion of the duodenum sacrificing the minor papilla but preserving the pancreas for a recurrent duodenal adenocarcinoma: report of a case. *Biosci Trends* 2012; 6:44-7.
- Shindoh J, Akahane M, Satou S, et al. Vascular architecture in anomalous right-sided ligamentum teres: three-dimensional analyses in 35 patients. *HPB* 2012; 14:32-41.
- Gao J, Feng X, Inagaki Y, et al. Des-γ-carboxy prothrombin and c-Met were concurrently and extensively expressed in hepatocellular carcinoma and associated with tumor recurrence. *Biosci Trends* 2012; 6:153-9.
- Hasegawa K, Takahashi M, Ohba M, et al. Perioperative chemotherapy and liver resection for hepatic metastases of colorectal cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19:503-8.

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、金子智之、野宮明、新美文彩、竹島雄太、山田雄太、宮川仁平、竹内昭慶、南哲司

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。2012年1月から12月までの入院患者数は約1,200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。2012年の手術件数は約1,300例であった。2012年における主な手術症例数は、副腎摘除術24件、腎摘出術19件、腎部分切除術37件、腎尿管摘出術16件、膀胱全摘術15件、前立腺全摘術64件、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)165件、経尿道的前立腺切除術(TUR-P)24件、腹

腔鏡視下手術 66 件であった。

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

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

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

2012 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 20,000 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. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Tsuru N, Fujimura T, Nishimatsu H, Kume H, Ohe K, Matsuda S, Fushimi K, Homma Y. Wide range and variation in minimally invasive surgery for renal malignancy in Japan: a population-based analysis. *Int J Clin Oncol*. 2012 Nov 23. [Epub ahead of print].
2. Aizawa N, Homma Y, Igawa Y. Effects of mirabegron, a novel β_3 -adrenoceptor agonist, on primary bladder afferent activity and bladder microcontractions in rats compared with the effects of oxybutynin. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1165-73.
3. Murata T, Takayama K, Urano T, Fujimura T, Ashikari D, Obinata D, Horie-Inoue K, Takahashi S, Ouchi Y, Homma Y, Inoue S. 14-3-3 ζ , a novel androgen-responsive gene, is upregulated in prostate cancer and promotes prostate cancer cell proliferation and survival. *Clin Cancer Res*. 2012 Oct 15;18(20):5617-27.
4. Kaneko T, Matsushima H, Homma Y. Dopamine-secreting corticomedullary mixed tumor of the adrenal gland. *Int J Urol*. 2012 Dec;19(12):1123-4.
5. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Fujimura T, Ohe K, Matsuda S, Fushimi K, Homma Y. Impact of surgical intervention timing on the case fatality rate for Fournier's gangrene: an analysis of 379 cases. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 Pt C):E1096-100.

6. Yamada Y, Minowada S, Aruga T, Homma Y. Contracted bladder developing after prostate brachytherapy. *Int J Urol.* 2012 Oct;19(10):951-3.
7. Taguchi S, Enomoto Y, Homma Y. Bladder endometriosis developed after long-term estrogen therapy for prostate cancer. *Int J Urol.* 2012 Oct;19(10):964-5.
8. Igawa Y, Schneider T, Yamazaki Y, Tatemichi S, Homma Y, Nishizawa O, Michel MC. Functional investigation of β -adrenoceptors in human isolated detrusor focusing on the novel selective β_3 -adrenoceptor agonist KUC-7322. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2012 Aug;385(8):759-67.
9. Miyazaki H, Nishimatsu H, Kume H, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Ishikawa A, Igawa Y, Hirano Y, Homma Y. Leukopenia as a risk factor for osteonecrosis of the jaw in metastatic prostate cancer treated using zoledronic acid and docetaxel. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E520-5.
10. 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; discussion 234.
11. Takayama K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Urano T, Ikeda K, Fujimura T, Takahashi S, Homma Y, Ouchi Y, Inoue S. TACC2 is an androgen-responsive cell cycle regulator promoting androgen-mediated and castration-resistant growth of prostate cancer. *Mol Endocrinol.* 2012 May;26(5):748-61.
12. Taguchi S, Takahashi S, Iida K, Mizutani T, Yamaguchi K, Tominaga T, Niwa N, Yoshimi M, Takahashi T, Homma Y. Spermatic cord lymphoma: a case report and literature review. *Case Rep Med.* 2012;2012:513707.
13. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nishimatsu H, Hirano Y, Matsuda S, Homma Y. Renal haemorrhage risk after extracorporeal shockwave lithotripsy: results from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *BJU Int.* 2012 Oct;110(8 Pt B):E332-8.
14. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nishimatsu H, Fukuhara H, Enomoto Y, Kume H, Ohe K, Matsuda S, Homma Y. Management trends, angioembolization performance and multiorgan injury indicators of renal trauma from Japanese administrative claims database. *Int J Urol.* 2012 Jun;19(6):559-63; author reply 564.
15. Uemura H, Sano F, Nomiya A, Yamamoto T, Nakamura M, Miyoshi Y, Miki K, Noguchi K, Egawa S, Homma Y, Kubota Y. Usefulness of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in imaging and detection of prostate cancer: phase II multicenter clinical trial. *World J Urol.* 2012 Feb 4. [Epub ahead of print]
16. Morita K, Nakamura F, Nannya Y, Nomiya A, Arai S, Ichikawa M, Maeda D, Homma Y, Kurokawa M. Primary MALT lymphoma of the urinary bladder in the background of interstitial cystitis. *Ann Hematol.* 2012 Sep;91(9):1505-6.
17. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nakamura M, Nishimatsu H, Kume H, Ohe K, Matsuda S, Homma Y. In-hospital outcomes and cost assessment between bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate. *J Endourol.* 2012 Aug;26(8):1053-8.
18. Nakamura M, Fujimura T, Nagata M, Hosoda C, Suzuki M, Fukuhara H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Association between lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction assessed using the core lower urinary tract symptom score and International Index of Erectile Function-5 questionnaires. *Aging Male.* 2012 Jun;15(2):111-4.

19. Yoshida M, Kudoh J, Homma Y, Kawabe K. New clinical evidence of silodosin, an $\alpha(1A)$ selective adrenoceptor antagonist, in the treatment for lower urinary tract symptoms. *Int J Urol.* 2012 Apr;19(4):306-16.
20. Fujimura T, Kume H, Nishimatsu H, Sugihara T, Nomiya A, Tsurumaki Y, Miyazaki H, Suzuki M, Fukuhara H, Enomoto Y, Homma Y. Assessment of lower urinary tract symptoms in men by international prostate symptom score and core lower urinary tract symptom score. *BJU Int.* 2012 May;109(10):1512-6.
21. Taguchi S, Fujimura T, Kume H, Homma Y. Zoledronic Acid administration in aggressive castration-resistant prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(12):6539-40.
22. 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.* 2012 Mar;59(2):139-46.
23. 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.* 2012 Mar;19(3):248-55.
24. 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 and its targeted gene CYP3A4 in human prostate cancer. *Cancer Sci.* 2012 Feb;103(2):176-80.
25. Nishimatsu H, Suzuki E, Kumano S, Nomiya A, Liu M, Kume H, Homma Y. Adrenomedullin mediates adipose tissue-derived stem cell-induced restoration of erectile function in diabetic rats. *J Sex Med.* 2012 Feb;9(2):482-93.

腫瘍外科学

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、野澤宏彰、川合一茂、谷澤 健太郎、
清松知充、田中敏明、田中潤一郎

ホームページ <http://all-1su.umin.jp/>

沿革と組織の概要

大学院講座制に伴い、旧第一外科は腫瘍外科学、血管外科学を担当することになりました。本教室は、現在もなお旧外科学第一講座の構成や内容の多くを踏襲しており、教育・研究・診療に関しては血管外科と共同で行っている部分が少なくありません。構成員は、教授 1、准教授 1、講師 1、非常勤講師 7、助教 9、医員 4、大学院生 18、研修医 4 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。

腹腔鏡手術・ロボット手術 (da Vinci) による低侵襲手術や直腸癌に対する術前化学放射線療法など、個々の患者さんにとって、最も負担の少なくかつ最善の治療法を探求しています。

診療

外来診療は月曜日から金曜日まで、一般外来と専門外来を行っています。大腸肛門疾患を主な診療としていますが、胃癌腹膜播種疾患の専門外来も設けています。2012 年の腫瘍外科の手術件数は、

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

教育

卒前教育は旧第二、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。M2 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イ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討
- 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) がんとオートファジー
- 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: Hongo K, Kazama S, Sunami E, Tsuno NH, Takahashi K, Nagawa H, Kitayama J. Immunohistochemical detection of CD133 is associated with tumor regression grade after chemoradiotherapy in rectal cancer. *Med Oncol.* 2012 Dec;29(4):2849-57.
- 2: Miyato H, Tsuno NH, Kitayama J. Semaphorin 3C is involved in the progression of gastric cancer. *Cancer Sci.* 2012 Nov;103(11):1961-6.
- 3: Emoto S, Ishigami H, Hidemura A, Yamaguchi H, Yamashita H, Kitayama J, Watanabe T. Complications and management of an implanted intraperitoneal accessport

- system for intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Nov;42(11):1013-9.
- 4: Nozawa H, Kitayama J, Sunami E, Watanabe T. Impact of chronic kidney disease on outcomes of surgical resection for primary colorectal cancer: a retrospective cohort review. *Dis Colon Rectum*. 2012 Sep; 55(9):948-56.
 - 5: Sasaki K, Tsuno NH, Sunami E, Kawai K, Hongo K, Hiyoshi M, Kaneko M, Murono K, Tada N, Nirei T, Takahashi K, Kitayama J. Resistance of colon cancer to 5-fluorouracil may be overcome by combination with chloroquine, an in vivo study. *Anticancer Drugs*. 2012 Aug;23(7):675-82.
 - 6: Kawai K, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J, Watanabe T. Polyp surveillance after surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012 Aug;27(8):1087-93.
 - 7: Emoto S, Yamaguchi H, Kishikawa J, Yamashita H, Ishigami H, Kitayama J. Antitumor effect and pharmacokinetics of intraperitoneal NK105, a nanomicellar paclitaxel formulation for peritoneal dissemination. *Cancer Sci*. 2012 Jul;103(7):1304-10. PubMed PMID: 22429777.
 - 8: Kazama S, Hongo K, Sunami E, Sugawara Y, Kokudo N, Kitayama J. Six cases of primary colorectal cancer after living-donor liver transplantation: a single-institution experience in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Jul; 42(7):586-90.
 - 9: Miyato H, Kitayama J, Nagawa H. Vagus nerve preservation results in visceral fat maintenance after distal gastrectomy. *Hepatogastroenterology*. 2012 Jun;59(116):1299-301.
 - 10: Hiyoshi M, Tsuno NH, Otani K, Kawai K, Nishikawa T, Shuno Y, Sasaki K, Hongo K, Kaneko M, Sunami E, Takahashi K, Nagawa H, Kitayama J. Adiponectin receptor 2 is negatively associated with lymph node metastasis of colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2012 Apr 1;3(4):756-760.
 - 11: Murono K, Tsuno NH, Kawai K, Sasaki K, Hongo K, Kaneko M, Hiyoshi M, Tada N, Nirei T, Sunami E, Takahashi K, Kitayama J. SN-38 overcomes chemoresistance of colorectal cancer cells induced by hypoxia, through HIF1alpha. *Anticancer Res*. 2012 Mar;32(3):865-72.
 - 12: Sasaki K, Kazama S, Sunami E, Tsuno NH, Nozawa H, Nagawa H, Kitayama J. One-stage segmental colectomy and primary anastomosis after intraoperative colonic irrigation and total colonoscopy for patients with obstruction due to left-sided colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012 Jan;55(1):72-8.
 - 13: Kaneko M, Nozawa H, Sasaki K, Hongo K, Hiyoshi M, Tada N, Murono K, Nirei T, Kawai K, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncology*. 2012;82(5):261-8.
 - 14: Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama J. Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. *World J Surg*. 2012 Jan;36(1):192-200.
 - 15: Nozawa H, Sunami E, Nakajima J, Nagawa H, Kitayama J. Synchronous and metachronous lung metastases in patients with colorectal cancer: a 20-year monocentric experience. *Exp Ther Med*. 2012 3(3) : 449-56.
 - 16: Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Yamada H, Hayama T, Inoue E, Inuma H. Chromosomal instability (CIN) phenotype, CIN-high and CIN-low, predicts survival for colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 30(18)
 - 17: Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima

- K, Futami K, Hibi T, Watanabe M. Time trend and risk factors for reoperation in Crohn's disease in Japan. *Hepatogastroenterology*. 59(116) : 1081-6. 2012
18. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Takiuchi H, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J clin Oncol*. 17(1) : 1-29. 2012
19. Watanabe T, Kazama S, Nagawa H. A 1cm distal bowel margin is safe for rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Hepatogastroenterology*. 59 : 1068-74. 2012
20. Watanabe T, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Hayama T, Yamada H, Iinuma H. Significance of microsatellite instability (MSI) for colorectal cancer following adjuvant therapy with doxifluridine. *Med Oncol*. 29(1) : 133. 2012
21. Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima K, Futami K, Hibi T, Watanabe M. Interval of less than 5 years between the first and second operation is a risk factor for a third operation for Crohn's disease. *Inflamma Bowel Dis*. 18(1) : 17-24. 2012

血管外科学

病院教授

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、宮原拓也、西山綾子

ホームページ <http://all-1su.umin.jp/>

沿革と組織の概要

大学院講座制に伴い、旧第一外科は血管外科学、腫瘍外科学を担当することになりました。本教室は、現在もなお旧外科学講座第一の構成や内容の多くを踏襲しており、教育・研究・診療に関しては腫瘍外科と共同で行っている部分が少なくありません。構成員は、病院教授1以下、講師1、特任講師1、助教4、医員2、大学院生10、研修医2、出張者14（海外3含む）、（平成25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。また月一回臨床研修医を含めた外科系医師を対象として開催される教育セミナー(外科 ground round)にて血管外科領域の担当をしています。研修医には外科の各種検査法、術前、術後の患者管理について理解を深めてもらい、個々の患者に必要なかつ十分な検査・処置・治療を実施できるようになることを目標としています。術前、術後のカンファレンス以外にも、教室全体の抄読会、外科集談会、日本血管外科学会関東甲信越地方会などにおいて症例を発表する機会を与えるようにしています。

研究

毎年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) 間欠性跛行患者の歩行様式に関する研究

出版物等

1. Hoshina K, Hosaka A, Takayama T, Kato M, Ohkubo N, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T. Outcome after open surgery and endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm in patients with massive neck atheroma. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;54:257-261.
2. Hoshina K, Kaneko M, Hosaka A, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T. Lessons learned from a case of abdominal aortic aneurysm accompanied by unstable coagulopathy. *Case Report Vasc Med*. 2012; 2012:265860. doi:10.1155/2012/265860.
3. 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*. 2012;19:61-69.
4. 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* 2012;23:609-623.
5. Morito H, Hoshina K, Hosaka A, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T. Endovascular Surgery for inflammatory abdominal aortic aneurysm with contrast allergy – usefulness of carbon dioxide angiography and intravascular ultrasound: A case report. *Ann Vasc Dis.* 2012;5:104-108.
 6. Nishikawa Y, Hoshina K, Sasaki H, Hosaka A, Yamamoto K, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T. Acute remodeling of an adjoining aneurysm after endovascular treatment of a ruptured splanchnic arterial aneurysm: A case of clinically diagnosed segmental arterial mediolysis. *Ann Vasc Dis.* 2012;5: 449-453.
 7. Yamamoto K, Fukui T, Matsuyama S, Tabata M, Aramoto H, Takahashi S. Prior cardiac and thoracic aortic surgery as a complication risk factor for abdominal aortic aneurysm repair. *Circ J.* 2012;76: 1380-1384.
 8. Yamamoto K, Aramoto H, Asanao R, Yoshida T, Yamada M, Takanashi S. Use of Zenith iliac plug to occlude an artificial graft during endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm. *Gazz Med Ital.* 2012;171:357-359.

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 N S T (nutritional support team) の立ち上げにと運営を、当教室が中心となって立ち上げ、多角的な面における患者の 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、やテロメララーゼ活性を指標とした診断・治療、さらには癌組織の薬剤感受性のデータを集積中で、個別化化学療法への応用が期待される。甲状腺疾患においては、当教室で開発したテロメララーゼの 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 IGF1R 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 post-esophageal 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 down-regulation 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、栗野嘉弘

特任講師

築場広一、竹腰知紀

助教

荒木麻由子、柴田彩、鎌田昌洋、住田隼人、青笹尚彦、宮川卓也

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

診療

月曜日から金曜日まで一般外来（午前）と専門外来（午後）を行なっている。専門外来は、アトピー性皮膚炎・乾癬・膠原病・皮膚外科・リンフォーマ・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らるるよう配慮している。卒業教育では、医療全般についての訓練を充分に行なうとともに皮膚科医としての診療の仕方についてのトレーニングを行なっている。更に、日本皮膚科学会その他の学会で数多くの発表の機会がもてるよう配慮している。

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. Suga H, Sugaya M, Sato S: CCR3 expression in lymphomatoid papulosis, but not in mycosis fungoides from the same patient. *Clin Exp Dermatol.* 37(1):75-77, 2012.
2. Kagami S, Kai H, Kakinuma T, Miyagaki T, Kamata M, Sugaya M, Tamaki T, Sato S: High levels of CCL26 in blister fluid and sera of patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 132(1):249-251, 2012.
3. Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, Tamaki Z, Tomita M, Kawashima T, Miyazaki M, Sumida H, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sugita M, Noda S, Yao A, Kinugawa K, Sato S: Effects of bosentan on non-digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 166(2):417-421, 2012.
4. Clark RA, Watanabe R, Teague JE, Schlapbach C, Tawa M, Adams N, Dorosario A, Chaney K, Cutler CS, LeBoeuf N, Carter JB, Fisher DC, Kupper TS: Distinct recirculation patterns of human central and effector memory T cells: lessons from CTCL patients treated with alemtuzumab. Skin effector memory T cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med.* 4(117):117ra7, 2012.
5. Uratsuji H, Tada Y, Kawashima T, Kamata M, Hau CS, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Asahina A, Sato S, Tamaki K: P2Y₆ receptor signaling pathway mediates inflammatory responses induced by monosodium urate crystals. *J Immunol.* 188(1):436-444, 2012.
6. Kennedy-Crispin M, Billick E, Mitsui H, Gulati N, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Krueger JG: Human keratinocytes have a response to injury that upregulates CCL20 and other genes linking innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol.* 132(1):105-113, 2012.
7. Asahina A, Uno K, Fujita H: Sequential occurrence of pemphigus vulgaris and palmoplantar pustulosis: possible role of cytokine profile. *Acta Derm-Venereol.* 92(1):89-90, 2012.

8. Asahina A, Shirai A, Horita A, Saito I: Annular elastolytic giant cell granuloma associated with prostate carcinoma: demonstration of human metalloelastase-12 expression. *Clin Exp Dermatol.* 37(1):70-72, 2012.
9. Kamiyama T, Ohshima N, Satoh H, Fukumoto H, Katano H, Imakado S: Metachronous merkel cell carcinoma on both cheeks. *Acta Derm-Venereol.* 92(1):54-56, 2012.
10. Sugaya M, Kuwano Y, Suga H, Miyagaki T, Ohmatsu H, Kadono T, Okochi H, Blauvelt A, Tamaki K, Sato S: Lymphatic dysfunction impairs antigen-specific immunization, but augments tissue swelling following contact with allergens. *J Invest Dermatol.* 132(3): 667-676, 2012.
11. Masui Y, Asano Y, Shibata S, Noda S, Aozasa N, Akamata K, Yamada D, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T: Serum adiponectin levels inversely correlate with the activity of progressive skin sclerosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 26(3):354-360, 2012.
12. Kamata M, Tada Y, Tatsuta A, Kawashima T, Shibata S, Mitsui H, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Kanda N, Watanabe S, Sato S: Serum lipocalin-2 levels are increased in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 37(3):296-299, 2012.
13. Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 39(3):539-544, 2012.
14. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Kakuta S, Iwakura Y, Takayama N, Oeohara J, Otsu M, Kamiya A, Petrich B, Urano T, Kadono T, Sato S, Aiba A, Yamashita H, Sugiura S, Kadowaki T, Nakauchi H, Eto K, Nagai R: In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood.* 119(8):e45-56, 2012.
15. Miyagaki T, Sugaya M, Suga H, Morimura S, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S: Low HVEM expression on dermal fibroblasts contributes to a Th2-dominant microenvironment in advanced cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 132(4):1280-1289, 2012.
16. Noda S, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: A possible contribution of altered cathepsin B expression to the development of skin sclerosis and vasculopathy in systemic sclerosis. *PLoS One.* 7(2):e32272, 2012.
17. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Kodera M, Ishiguro N, Ueda-Hayakawa I, Asano Y, Ogawa F, Fujikawa K, Miyagi T, Mabuchi E, Hirose K, Akimoto N, Hatta N, Tsutsui K, Higashi A, Igarashi A, Seishima M, Hasegawa M, Takehara K: Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum.* 64(2):513-522, 2012.
18. Taniguchi T, Sugaya M, Miyagaki T, Kogure A, Takekoshi T, Asano Y, Mitsui H, Sato S: Leukemic variant of cutaneous T cell lymphoma with CD3- CD4+ phenotype. *Clin Exp Dermatol.* 37(4) : 443-445, 2012.
19. Miyagaki T, Sugaya M, Kamata M, Suga H, Morimura S, Tatsuta A, Uwajima Y, Yamamoto M, Shibata S, Fujita H, Asano Y, Kadono T, Sato S, Tada Y: Serum angiogenin

- levels are decreased in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 37(7):792-793, 2012.
20. Fujita H, Suárez-Fariñas M, Gonzalez J, Mitsui H, Bruce MJ, Johnson-Huang LM, Fuentes-Duculan J, Krueger JG, Carucci JA: Langerhans cells from human cutaneous squamous cell carcinoma induce strong type 1 immunity. *J Invest Dermatol.* 132(6):1645-1655, 2012.
 21. Mitsui H, Suárez-Fariñas M, Levenkova N, Fuentes-Duculan J, Belkin D, Cardinale I, Costs I, Fujita H, Krueger JG: Combined use of laser capture microdissection and cDNA microarray analysis identifies locally expressed disease-related genes in focal regions of psoriasis vulgaris skin lesions. *J Invest Dermatol.* 132(6):1615-1626, 2012.
 22. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Hamaguchi Y, Sato S: Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis: association with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol.* 31(5):835-839, 2012.
 23. Ohmatsu H, Sugaya M, Suga H, Morimura S, Miyagaki T, Kai H, Kagami S, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S: Serum IL-31 levels are increased in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 92(3):282-283, 2012.
 24. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: A possible contribution of elevated serum clusterin levels to the development of digital ulcers and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res.* 304(6):459-463, 2012.
 25. Yamada D, Asano Y, Takahashi T, Masui Y, Aozasa N, Akamata K, Noda S, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T: Clinical significance of serum decoy receptor 3 levels in patients with systemic sclerosis. *Eur J Dermatol.* 22(3):351-357, 2012.
 26. Kanda N, Hau CS, Tada Y, Sato S, Watanabe S: Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship to IL-31 and oncostatin M. *Allergy.* 67(6):804-812, 2012.
 27. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: Proteasome inhibitor bortezomib ameliorates intestinal injury in mice. *PLoS One.* 7(3):e34587, 2012.
 28. Ohmatsu H, Sygaya M, Miyagaki T, Suga H, Fujita H, Asano Y, Kadono T, Sato S: BAFF levels are increased in lesional skin and sera in patients with cutaneous T cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 167(2):359-367, 2012.
 29. Hasebe N, Kawasaki A, Ito I, Kawamoto M, Hasegawa M, Fujimoto M, Furukawa H, Tohma S, Sumida T, Takehara K, Sato S, Kawaguchi Y, Tsuchiya N: Association of UBE2L3 polymorphisms with diffuse cutaneous systemic sclerosis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis.* 71(7):1259-1260, 2012.
 30. Yanaba K, Asano Y, Noda S, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: Augmented production of soluble CD93 in patients with systemic sclerosis and clinical association with severity of skin sclerosis. *Br J Dermatol.* 167(3):542-547, 2012.
 31. Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, Suga H, Kai H, Kamata M, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Okochi H, Sato S: Association of the numbers of CD163+ cells in lesional skin and serum levels of soluble CD163 with disease progression of cutaneous T cell lymphoma. *J Dermatol Sci.* 68(1):45-51, 2012.
 32. Shibata S, Tada Y, Asano Y, Hau CS, Kato T, Saeki H, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S: Adiponectin regulates cutaneous wound healing by promoting keratinocyte

- proliferation and migration via the ERK signaling pathway. *J Immunol.* 189(6):3231-3241, 2012.
33. Sundd P, Gutierrez E, Koltsova EK, Kuwano Y, Fukuda S, Pospieszalska MK, Groisman A, Ley K: 'Slings' enable neutrophil rolling at high shear. *Nature.* 488(7411):399-403, 2012.
 34. Noda S, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Yanaba Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: Constitutive activation of c-Abl/protein kinase C- δ /Fli pathway in dermal fibroblasts derived from patients with localized scleroderma. *Br J Dermatol.* 167(5):1098-105, 2012.
 35. Takekoshi T, Ziarek JJ, Volkman BF, Hwang ST: A locked, dimeric CXCL12 variant effectively inhibits pulmonary metastasis of CXCR4-expressing melanoma cells due to enhanced serum stability. *Mol Cancer Ther.* 11(11):2516-25, 2012.
 36. Yoshizaki A*, Miyagaki T*, DiLillo DJ, Matsushita T, Horikawa M, Kountikov EI, Spolski R, Poe JC, Leonard WJ, Tedder TF: Regulatory B cells control T cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature.* 491(7423):264-8, 2012.
 37. Ishibashi Y, Takara Y, Tsukamoto M, Kinugasa S, Sugaya M, Takazawa Y, Kume H, Fujita T: Epithelium is absent from the subcutaneous tunnel in long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 32(6):652-6, 2012.
 38. Yamamoto M, Tada Y, Asahina A, Saeki H, Asano Y, Kimura T, Sugaya M, Kikuchi K, Tamaki K, Sato S: Severe generalized pustular psoriasis accompanied by bullae formation with increased serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level. *J Dermatol.* 39(2):183-185, 2012.
 39. Tomita M, Kadono T, Yazawa N, Kawashima T, Tamaki Z, Ashida R, Ohmatsu H, Asano Y, Sugaya M, Kubo M, Ihn H, Tamaki K, Sato S: Serum levels of soluble CD21 in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol int.* 32(2):317-321, 2012.
 40. Namikawa K, Yamazaki N, Nakai Y, Ihn H, Tomita Y, Uhara H, Takenouchi T, Kiyohara Y, Moroi Y, Yamamoto Y, Otsuka F, Kamiya H, Iizuka H, Hatta N, Kadono T: Prediction of additional lymph node positivity and clinical outcome of micrometastases in sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: a multi-institutional study of 450 patients in Japan. *J Dermatol.* 39(2):130-137, 2012.
 41. Noda S, Mizuno K, Adachi M: Treatment effect of adalimumab and infliximab in Japanese psoriasis patients: results in a single community-based hospital. *J Dermatol.* 39(3):265-268, 2012.
 42. 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 involvements in systemic sclerosis — a preliminary report of three cases. *Mod Rheumatol.* 22(1):94-99, 2012.
 43. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: Clinical significance of circulating platelet-activating factor acetylhydrolase levels in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res.* 304(3):203-208, 2012.
 44. Uhara H, Yamazaki N, Takata M, Inoue Y, Sakakibara A, Nakamura Y, Suehiro K, Yamamoto A, Kamo R, Mochida K, Takenaka H, Yamashita T, Takenouchi T, Yoshikawa S, Takahashi A, Uehara J, Kawai M, Iwata H, Kadono T, Kai Y, Watanabe S, Murata S, Ikeda T, Fukamizu H, Tanaka T, Hatta N, Saida T: Applicability of radiocolloids, blue dyes and fluorescent indocyanine green to sentinel node biopsy in melanoma. *J Dermatol.* 39(4):336-338, 2012.
 45. Noda S, Asano Y, Sato S: Long-term complete resolution of severe chronic idiopathic urticaria after dapsone treatment. *J Dermatol.* 39(5): 496-497. 2012.

形成外科学

教授

光嶋 勲

講師

吉村浩太郎、飯田拓也

助教

成島三長、三原誠、関征央、菊池和希、山本匠、原尚子

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2名、助教6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ズスおよびビデオ学習を行い、教授、講師、助手の指導のもとに、形成外科が対象とする多様な疾患に多く触れられるように配慮している。

卒業後教育では、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、卒業後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25年7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(2012)

1. Sequential Anastomosis for Lymphatic Supermicrosurgery: Multiple Lymphaticovenular Anastomoses on 1 Venule.
Yamamoto T, Yoshimatsu H, Narushima M, Yamamoto N, Shim TW, Seki Y, Kikuchi K, Karibe J, Azuma S, Koshima I.
Ann Plast Surg. 2012 Dec 13. [Epub ahead of print]
2. Minimally Invasive Lymphatic Supermicrosurgery: Indocyanine Green Lymphography-Guided Simultaneous Multisite Lymphaticovenular Anastomoses via Millimeter Skin Incisions.
Yamamoto T, Narushima M, Yoshimatsu H, Seki Y, Yamamoto N, Oka A, Hara H, Koshima I.
Ann Plast Surg. 2012 Dec 13. [Epub ahead of print]
3. Effective treatment of pelvic lymphocele by lymphaticovenular anastomosis.
Todokoro T, Furniss D, Oda K, Kawana K,

Narushima M, Mihara M, Kikuchi K, Hara H, Yano T, Koshima I.

Gynecol Oncol. 2013 Feb;128(2):209-14. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.014. Epub 2012 Nov 16.

4. LEC score: a judgment tool for indication of indocyanine green lymphography.
Yamamoto T, Yamamoto N, Yoshimatsu H, Narushima M, Koshima I.
Ann Plast Surg. 2013 Feb;70(2):227-30.
5. Versatility of a near-infrared vein visualization device in plastic and reconstructive surgery.
Iida T, Mihara M, Yoshimatsu H, Hara H, Narushima M, Koshima I.
Plast Reconstr Surg. 2012 Oct;130(4):636e-638e.
6. A modified side-to-end lymphaticovenular anastomosis.
Yamamoto T, Yoshimatsu H, Narushima M, Seki Y, Yamamoto N, Shim TW, Koshima I.
Microsurgery. 2013 Feb;33(2):130-3.
7. Reconstruction of an extensive anterior skull base defect using a muscle-sparing rectus abdominis myocutaneous flap in a 1-year-old infant.
Iida T, Mihara M, Yoshimatsu H, Hara H, Koshima I, Kawai K, Tsuchiya T, Asakage T.
Microsurgery. 2012 Nov;32(8):622-6.
8. Reconstruction of the external auditory canal using a super-thin superficial circumflex iliac perforator flap after tumour resection.
Iida T, Mihara M, Yoshimatsu H, Narushima M, Koshima I.
J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Mar; 66(3):430-3. doi: 10.1016/j.bjps.2012.08.005. Epub 2012 Sep 10.
9. The development of a canine anorectal autotransplantation model based on blood supply: a preliminary case report.
Araki J, Nishizawa Y, Nakamura T, Sato T, Naito M, Fujii S, Mihara M, Koshima I.

- PLoS One. 2012;7(9):e44310.
10. Low-invasive lymphatic surgery and lymphatic imaging for completely healed intractable pudendal lymphorrhea after gynecologic cancer treatment.
Mihara M, Hara H, Narushima M, Mitsui K, Murai N, Koshima I.
J Minim Invasive Gynecol. 2012 Sep-Oct; 19(5):658-62.
 11. Pathological steps of cancer-related lymphedema: histological changes in the collecting lymphatic vessels after lymphadenectomy.
Mihara M, Hara H, Hayashi Y, Narushima M, Yamamoto T, Todokoro T, Iida T, Sawamoto N, Araki J, Kikuchi K, Murai N, Okitsu T, Kisu I, Koshima I.
PLoS One. 2012;7(7):e41126.
 12. Antegrade and retrograde lymphatico-venous anastomosis for cancer-related lymphedema with lymphatic valve dysfunction and lymphatic varix.
Mihara M, Hara H, Iida T, Todokoro T, Yamamoto T, Narushima M, Tashiro K, Murai N, Koshima I.
Microsurgery. 2012 Oct;32(7):580-4.
 13. Handheld thermography for flap monitoring.
Yamamoto T, Todokoro T, Koshima I.
J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 Dec; 65(12):1747-8.
 14. Versatility of the Superficial Circumflex Iliac Artery Perforator Flap in Head and Neck Reconstruction.
Iida T, Mihara M, Yoshimatsu H, Narushima M, Koshima I.
Ann Plast Surg. 2012 Aug 3. [Epub ahead of print]
 15. Scarless lymphatic venous anastomosis for latent and early-stage lymphoedema using indocyanine green lymphography and non-invasive instruments for visualising subcutaneous vein.
Mihara M, Hara H, Kikuchi K, Yamamoto T, Iida T, Narushima M, Araki J, Murai N, Mitsui K, Koshima I.
J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 Nov; 65(11):1551-8.
 16. Presence of thoracic duct abnormalities in patients with primary lymphoedema of the extremities.
Hara H, Mihara M, Okuda I, Hirota A, Narushima M, Iida T, Yamamoto T, Todokoro T, Koshima I.
J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 Nov; 65(11):e305-10.
 17. Indocyanine green (ICG) lymphography is superior to lymphoscintigraphy for diagnostic imaging of early lymphedema of the upper limbs.
Mihara M, Hara H, Araki J, Kikuchi K, Narushima M, Yamamoto T, Iida T, Yoshimatsu H, Murai N, Mitsui K, Okitsu T, Koshima I.
PLoS One. 2012;7(6):e38182.
 18. Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery.
Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Araki J, Shim T, Narushima M, Yamamoto T, Moriguchi H, Kato Y, Tonsho M, Banno K, Aoki D, Suganuma N, Kagawa N, Takehara Y, Kato O, Koshima I.
Hum Reprod. 2012 Aug;27(8):2332-40.
 19. Perforator-bridged lymphaticovenular anastomosis.
Yoshimatsu H, Yamamoto T, Narushima M, Iida T, Koshima I.
J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 Oct; 65(10):1438-9.
 20. Famotidine suppresses osteogenic differentiation of tendon cells in vitro and pathological calcification of tendon in vivo.
Yamamoto K, Hojo H, Koshima I, Chung UI, Ohba S.
J Orthop Res. 2012 Dec;30(12):1958-62.

21. Upper-limb lymphedema treated aesthetically with lymphaticovenous anastomosis using indocyanine green lymphography and noncontact vein visualization.
Mihara M, Hara H, Hayashi Y, Iida T, Araki J, Yamamoto T, Todokoro T, Narushima M, Murai N, Koshima I.
J Reconstr Microsurg. 2012 Jun;28(5):327-32.
22. A new device expanding operability of fingertip replantation: subzone 1 fingertip replantation assisted by non-enhanced angiography in a 2-year-old boy.
Yoshimatsu H, Yamamoto T, Seki Y, Narushima M, Iida T, Koshima I.
J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 Nov; 65(11):1592-4.
23. Preexcisional artery reconstruction: a new strategy in multiple hepatic artery reconstruction for reducing ischemic injury of the liver.
Iida T, Mihara M, Narushima M, Yoshimatsu H, Hara H, Koshima I.
Microsurgery. 2012 Sep;32(6):493-6.
24. Autologous groin lymph node transfer for "sentinel lymph network" reconstruction after head-and-neck cancer resection and neck lymph node dissection: a case report.
Mihara M, Iida T, Hara H, Hayashi Y, Yamamoto T, Narushima M, Hayami S, Sawamoto N, Naito M, Koshima I.
Microsurgery. 2012 Feb;32(2):153-7.
25. Blood glucose measurement in flap monitoring for salvage of flaps from venous thrombosis.
Hara H, Mihara M, Iida T, Narushima M, Koshima I.
Plast Reconstr Surg. 2012 Mar;129(3):587e-589e.
26. Infrared fluorescence imaging of lymphatic regeneration in nonhuman primate facial vascularized composite allografts.
Mundinger GS, Narushima M, Hui-Chou HG, Jones LS, Ha JS, Shipley ST, Drachenberg CB, Dorafshar AH, Koshima I, Bartlett ST, Barth RN, Rodriguez ED.
Ann Plast Surg. 2012 Mar;68(3):314-9.
27. Instruments for supermicrosurgery in Japan.
Mihara M, Hayashi Y, Iida T, Narushima M, Koshima I.
Plast Reconstr Surg. 2012 Feb;129(2):404e-406e.
28. Lower limb lymphedema treated with lymphaticovenous anastomosis based on pre- and intraoperative icg lymphography and non-contact vein visualization: A case report.
Mihara M, Hara H, Narushima M, Hayashi Y, Yamamoto T, Oshima A, Kikuchi K, Murai N, Koshima I.
Microsurgery. 2012 Mar;32(3):227-30.
29. Dynamic reconstruction of full-thickness abdominal wall defects using free innervated vastus lateralis muscle flap combined with free anterolateral thigh flap.
Iida T, Mihara M, Narushima M, Todokoro T, Hara H, Yoshimatsu H, Koshima I, Kadono T.
Ann Plast Surg. 2013 Mar;70(3):331-4.
30. Recent advancement on surgical treatments for lymphedema.
Koshima I, Narushima M, Yamamoto Y, Mihara M, Iida T.
Ann Vasc Dis. 2012;5(4):409-15.
31. Lymphatic-venous anastomosis for the radical cure of a large pelvic lymphocyst.
Mihara M, Hayashi Y, Hara H, Todokoro T, Koshima I, Murai N.
J Minim Invasive Gynecol. 2012 Jan-Feb; 19(1):125-7.
32. Prevention of intubation-induced mucosal damage using a tube coated with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer.
Ito S, Shimohata N, Iwanaga S, Ito W, Ohba M, Mochizuki M, Nakagawa T, Suzuki S, Sasaki N, Koshima I, Chung UI.

- Eur J Anaesthesiol. 2012 Feb;29(2):100-4.
33. Reconstruction of the larynx and aryepiglottic fold using a free radial forearm tendocutaneous flap after partial laryngopharyngectomy: a case report.
Mihara M, Iida T, Hara H, Hayashi Y, Yamamoto T, Mitsunaga N, Todokoro T, Uchida G, Koshima I.
Microsurgery. 2012 Jan;32(1):50-4.
34. Adipofascial turnover perforator flap for dorsal hand reconstruction based on both the posterior interosseous artery and radial artery.
Suzuki S, Iwamoto T, Koshima I.
J Hand Surg Eur Vol. 2012 Feb;37(2):178-80.
35. A simple method for preventing pharyngocutaneous fistula after pharyngolaryngectomy using a mesenteric turnover flap.
Iida T, Mihara M, Narushima M, Koshima I.
J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 Jun;65(6):830-1.
36. Using indocyanine green fluorescent lymphography and lymphatic-venous anastomosis for cancer-related lymphedema.
Mihara M, Murai N, Hayashi Y, Hara H, Iida T, Narushima M, Todokoro T, Uchida G, Yamamoto T, Koshima I.
Ann Vasc Surg. 2012 Feb;26(2):278.e1-6.
37. A sensate superficial circumflex iliac perforator flap based on lateral cutaneous branches of the intercostal nerves.
Iida T, Mihara M, Narushima M, Koshima I.
J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 Apr;65(4):538-40.
38. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ modulates the hair-inductive capacity of dermal papilla cells: therapeutic potential for hair regeneration.
Aoi N, Inoue K, Chikanishi T, Fujiki R, Yamamoto H, Kato H, Eto H, Doi K, Itami S, Kato S, Yoshimura K.
Stem Cells Transl Med. 2012 Aug;1(8):615-26.
39. Characterization of human adipose tissue-resident hematopoietic cell populations reveals a novel macrophage subpopulation with CD34 expression and mesenchymal multipotency.
Eto H, Ishimine H, Kinoshita K, Watanabe-Susaki K, Kato H, Doi K, Kuno S, Kurisaki A, Yoshimura K.
Stem Cells Dev. 2013 Mar 15;22(6):985-97.
40. Isolation and characterization of human hair follicle epithelial cells.
Inoue K, Yoshimura K.
Methods Mol Biol. 2013;946:411-21.
41. Aging-like skin changes in metabolic syndrome model mice are mediated by mineralocorticoid receptor signaling.
Nagase T, Akase T, Sanada H, Minematsu T, Ibuki A, Huang L, Asada M, Yoshimura K, Nagase M, Shimada T, Aburada M, Nakagami G, Sugama J.
Aging Cell. 2013 Feb;12(1):50-7.
42. Novel models for bacterial colonization and infection of full-thickness wounds in rats.
Asada M, Nakagami G, Minematsu T, Nagase T, Akase T, Huang L, Yoshimura K, Sanada H.
Wound Repair Regen. 2012 Jul-Aug;20(4):601-10.
43. Stromal vascular fraction isolated from lipo-aspirates using an automated processing system: bench and bed analysis.
Doi K, Tanaka S, Iida H, Eto H, Kato H, Aoi N, Kuno S, Hirohi T, Yoshimura K.
J Tissue Eng Regen Med. 2012 Mar 22.
44. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes.
Eto H, Kato H, Suga H, Aoi N, Doi K, Kuno S, Yoshimura K.
Plast Reconstr Surg. 2012 May;129(5):1081-92.

-
45. Mammographic changes after fat transfer to the breast compared with changes after breast reduction: a blinded study.
Rubin JP, Coon D, Zuley M, Toy J, Asano Y, Kurita M, Aoi N, Harii K, Yoshimura K.
Plast Reconstr Surg. 2012 May;129(5):1029-38.
46. Skin fragility in obese diabetic mice: possible involvement of elevated oxidative stress and upregulation of matrix metalloproteinases.
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.
Exp Dermatol. 2012 Mar;21(3):178-83.
47. Novel biomarkers for the detection of wound infection by wound fluid RT-PCR in rats.
Asada M, Nakagami G, Minematsu T, Nagase T, Akase T, Huang L, Yoshimura K, Sanada H.
Exp Dermatol. 2012 Feb;21(2):118-22.

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、古賀陽子
井口隆人、波田野典子、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。口腔外科学教室は軟骨・骨再生医療寄付講座をティッシュ・エンジニアリング部に有しており、ここで助教や大学院生が顎顔面領域における再生医療に関する基礎的研究を日々行っています。

診療

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性疾患、顎顔面変形症、外傷、腫瘍などの疾患を持つものを対象として専門外来を開設して診療にあたっています。また重い全身疾患のある方の歯科診療も対象としています。外来には、12の歯科治療ブースと外来手術室1室、および言語治療室を備えており、1日の再来患者数は現在約100名となっています。

実際の診療では、大きく2つの部門に分かれて診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、矯正歯科医による臨床カンファレンスを行っており、その他顎関節症の方を対象にした顎関節外来も設けています。

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

教 育

当教室では、教授、准教授、講師および他大学のエキスパートを含めた非常勤講師がそれぞれの専門分野について、M2、M4の学生に対して講義・実習を行っています。M2の学生には口腔外科総論、歯科概論、口唇口蓋裂、嚢胞、腫瘍、外傷、口腔粘膜疾患、感染症、顎顔面補綴について、M4の学生への臨床実習(BSL)では、歯および口腔顎顔面の構造、う蝕・歯周病・不正咬合などの歯科疾患、先天異常・腫瘍・嚢胞、感染症、外傷などの口腔顎顔面疾患についての症例呈示をおこなって歯科治療、口腔顎顔面外科治療についての理解をしていただき、病棟見学、手術見学などで、医師として最小限必要な口腔に関する知識を深めています。卒後研修としては、現在は主に歯学部卒業生に対し、歯科研修医として口腔外科、矯正歯科各指導医の下、歯科治療全般にわたる知

識・技術の向上を目的とした研修が行えるよう、指導を行っております。研修期間中に総合的な歯科臨床知識を習得した上で、積極的に大学院進学も勧めており、臨床・研究のバランスのとれた各分野の専門医の育成を目指しております。

研 究

当教室での研究は当科で扱われる臨床症例と密接に関連しています。すなわち口唇口蓋裂等の先天奇形、顎顔面変形症、さらには再生医療の分野においては、骨・軟骨の再生医療に関して臨床および基礎の研究が行われています。

臨床研究

- 1) 口唇口蓋裂に伴う顔面変形および不正咬合に対する治療
- 2) 頭蓋顎顔面先天性疾患における顔面成長の研究
- 3) カスタムメイド人工骨(CT Bone)移植による顎顔面再建
- 4) 口唇口蓋裂に伴う重度鼻変形修正に対するインプラント型再生軟骨移植
- 5) 進行性骨化性線維異形成症(FOP)患者の咬合管理
- 6) 周術期がん患者に対する口腔ケア体制確立のためのQOL研究
- 7) 口腔カンジダ症に対する抗真菌薬の感受性に関する臨床研究

基礎研究

- 1) 組織工学的手法を用いた骨・軟骨再生
- 2) 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
- 3) 微小テトラポッド型人工骨の開発
- 4) 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
- 5) iPS細胞を用いた軟骨再生医療

- 6) 軟骨・骨再生における新規足場素材の開発
- 7) 生体内における軟骨・骨再生組織の評価
- 8) 間葉系細胞分化制御機構に関する研究
- 9) 口腔癌および前癌病変におけるエピジェネティックな異常の解明
- 10) 口腔がん多段階発がん過程におけるスフィンゴシン-1-リン酸シグナル調節機構の解明
- 11) 歯髄由来幹細胞における microRNA の機能解析

出版物等

1. 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*. 2012 Jan; 33(2): 444-54.
2. 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*. 2012 Jan;50(1):226-36.
3. 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*. 2012 Jan;19(1):61-9.
4. Deno M, Tashiro M, Miyashita M, Asakage T, Takahashi K, Saito K, Busujima Y, Mori Y, Saito H, Ichikawa Y. The mediating effects of social support and self-efficacy on the relationship between social distress and emotional distress in head and neck cancer outpatients with facial disfigurement. *Psychooncology*. 2012Feb;21(2):144-52.
5. Tanaka Y, Saijo Y, Fujihara Y, Yamaoka H, Nishizawa S, Nagata S, Ogasawara T, Asawa Y, Takato T, Hoshi K. Evaluation of the implant type tissue-engineered cartilage by scanning acoustic microscopy. *J Biosci Bioeng*. 2012 Feb;113(2):252-7.
6. Ko EC, Fujihara Y, Ogasawara T, Asawa Y, Nishizawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K. BMP-2 embedded atelocollagen scaffold for tissue-engineered cartilage cultured in the medium containing insulin and triiodothyronine--a new protocol for three-dimensional in vitro culture of human chondrocytes. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012 May;18(5):374-86.
7. 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*. 2012 May;49(3): 291-8.
8. Hojo H, Ohba S, Yano F, Saito T, Ikeda T, Nakajima K, Komiyama Y, Nakagata N, Suzuki K, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI. Gli1 protein participates in Hedgehog-mediated specification of osteoblast lineage during endochondral ossification. *J Biol Chem*. 2012 May 18;287(21):17860-9.
9. Mori Y, Susami T, Saijo H, Okubo K, Uchino N, Hoshi K, Takato T. Mandibular body ostectomy for correction of mandibular prognathism – a technical note. *Oral Sci Int*. 2012 May; 9(1):21-5.
10. Okayasu M, Nakayachi M, Hayashida C, Ito J, Kaneda T, Masuhara M, Suda N, Sato T, Hakeda Y. Low-density lipoprotein receptor deficiency causes impaired osteoclastogenesis and increased bone mass in mice because of defect in osteoclastic cell-cell fusion. *J Biol Chem*. 2012 Jun 1;287(23): 19229-41.
11. Ochiai H, Okada S, Saito A, Hoshi K, Yamashita H, Takato T, Azuma T. Inhibition

- of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) expression by prolonged transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) administration suppresses osteoblast differentiation: *J Biol Chem*. 2012 Jun 29;287(27):22654-61.
12. 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*. 2012 Jul;6(7):550-8.
 13. 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. *Spec Care Dentist*. 2012 Jul-Aug; 32(4): 165-70.
 14. Sato T, Nakamoto A, Hori N, Enoki Y, Fukushima Y, Nakamoto N, Sakata Y, Yamanaka H, Chida D, Abe T, Yoda T. Proteomic analysis of masticatory muscle tendon-aponeurosis hyperplasia: A preliminary study using a 2D-DIGE system. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2012 Nov; 24(4): 185-8.
 15. Abe M, Mori Y, Saijo H, Hoshi K, Ohkubo K, Ono T, Takato T. The efficacy of dental therapy for an adult case of Henoch-Schönlein Purpura. *Oral Sci Int*. 2012 Nov; 9(2):59-62.
 16. Matsuzaki Y, Kadota Y, Inoue K, Uzuka K, Suenaga H, Sasaki K, Morita T. Non-contact actuation of less-invasive bone lengthening device using embedded cycloidal motor driven by permanent magnets from the outside. *Key Eng Mater*. 2012 Nov;(523-524): 722-6.
 17. Sugiyama M, Saijo H, Hoshi K, Ohkubo K, Mori Y, Takato T. Secondary repair of an oblique facial cleft with an absorbable mesh tray and particulate cancellous bone and marrow. *Oral Sci Int*. 2012 Nov; 9(2):63-6.
 18. Yonenaga K, Nishizawa S, Fujihara Y, Asawa Y, Kanazawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K. Application of floating cells for improved harvest in human chondrocyte culture. *Biomed Res*. 2012;33(5):281-9.
 19. 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*. 2012;23(5):609-28.
 20. Ogasawara T, Ohba S, Yano F, Kawaguchi H, Chung UI, Saito T, Yonehara Y, Nakatsuka T, Mori Y, Takato T, Hoshi K. Nanog promotes osteogenic differentiation of the mouse mesenchymal cell line C3H10T1/2 by modulating bone morphogenetic protein (BMP) signaling. *J Cell Physiol*. (in press)
 21. 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)
 22. Asawa Y, Sakamoto T, Komura M, Watanabe M, Nishizawa S, Takazawa Y, Takato T, Hoshi K. Early-stage foreign body reaction against biodegradable polymer scaffolds affects tissue regeneration during the autologous transplantation of tissue engineered cartilage in the canine model. *Cell Transplant*. (in press)
 23. Yano F, Hojo H, Ohba S, Fukai A, Hosaka Y, Ikeda T, Saito T, Hirata M, Chikuda H, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI. A novel disease-modifying osteoarthritis drug candi-

- date targeting Runx1. *Ann Rheum Dis.* (in press)
24. Saito T, Mashimo T, Shiratsuchi H, Namaki S, Matsumoto K, Mori Y, Ogasawara T, Arai Y, Honda K, Yonehara Y. Evaluation of regenerative processes in a rat model of mandibular condyle defect using in vivo micro X-ray computed tomography. *J Hard Tissue Biol.* (in press)
25. Saijo H, Kawase-Koga Y, Mori Y, Seto I, Abe M, Ohkubo K, Hoshi K, Takato T. Application of percutaneous zygomatic arch osteotomy for protrusion deformity of the zygoma following facial fracture surgery. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* (in press)
26. Suenaga H, Unami M, Hoshi K, Mori Y, Takato T. Rare case of composite embryonal rhabdomyosarcoma and leiomyosarcoma of the tongue of an adult. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* (in press)
27. Suenaga H, Unami M, Hoshi K, Mori Y, Takato T. Ectopic mixed odontoma of the nasal cavity: A rare case. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* (in press)
28. Kadota Y, Inoue K, Uzuka K, Suenaga H, Morita T. Non-contact operation of a miniature cycloid motor by magnetic force. *IEEE ASME Trans Mechatron.* (in press)
29. Hojo H, Ohba S, Taniguchi K, Shirai M, Yano F, Saito T, Ikeda T, Nakajima K, Komiyama Y, Nakagata N, Suzuki K, Mishina Y, Yamada M, Konno T, Takato T, Kawaguchi H, Kambara H, Chung UI. Hedgehog-Gli activators direct osteo-chondrogenic function of bone morphogenetic protein toward osteogenesis in the perichondrium. *J Biol Chem.* (in press)
30. Hoshi K, Fujihara Y, Asawa Y, Nishizawa S, Kanazawa S, Sakamoto T, Watanabe M, Ogasawara T, Saijo H, Mori Y, Takato T. Recent trends of cartilage regenerative medicine and its application to the oral and maxillofacial surgery. *Oral Sci Int.* (in press)
31. 内山健志, 山下夕香里, 須佐美隆史, 幸地省子, 鈴木茂彦, 高木律男, 館村卓, 中野洋子, 澁井武夫, 道健一, 西尾順太郎, 秦維郎: わが国における口唇裂・口蓋裂児に対する一次治療の実態 - 日本口蓋裂学術調査委員会報告 -, *日口蓋誌* 37(3): 187-196, 2012
32. 小林正治, 齊藤力, 飯田順一郎, 井上農夫男, 後藤滋巳, 後藤昌昭, 齋藤功, 白土雄司, 清水典佳, 須佐美隆史, 高野伸夫, 原田清, 槇宏太郎, 森山啓司: 顎変形症診療ガイドライン策定のために収集した patient question の分析, *日顎変形誌* 22(4): 270-274, 2012
33. 斉藤健太郎, 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* 31: 39-43, 2012
34. 波田野典子, 鄭雄一: 再生誘導能を持つインテリジェント型インプラントデバイスの開発. *Dental Medicine Research* 32(3): 154-157, 2012
35. 菅野勇樹, 西條英人, 高戸毅: 上顎洞底挙上術における移植材料としての自家骨と連通多孔体 HA 混合自家骨の検討(第1報). *日本先進インプラント医療学会誌* 3(1): 42-44, 2012
36. 大木明子, 山越典雅, 門田千晶, 高戸毅: 広範囲にわたる顔面欠損に対して CT データを利用して製作したエピテーゼの1例. *日本顎顔面補綴学会誌* 35(7): 20-27, 2012
37. 大木明子, 山越典雅, 高戸毅: 下顎腫瘍切除後の小口症に対し顎顔面補綴リハビリテーションを行った1例. *日本顎顔面補綴学会誌* 35(7): 28-35, 2012
38. 須佐美隆史, 大久保和美, 井口隆人, 岡安麻里, 内野夏子, 上床喜和子, 高橋直子, 高戸毅: 東大病院における口唇口蓋裂患者に対する矯正歯科治療(総説). *日口蓋誌* (印刷中)

整形外科学

教授

田中 栄

准教授

川口 浩、竹下克志

講座専任講師

河野博隆

講師

筑田博隆

助教

伊藤英也、原 慶宏、大橋 暁、篠田裕介、大島 寧、安井哲郎、武富修治、乾 洋、中村謙介、小泉泰彦、竹下祐次郎、森崎 裕、坂井邦臣、松林嘉孝、大嶋浩文、森崎 裕、上原浩介、澤田良子

ホームページ <http://www.u-tokyo-ortho.jp/>

沿革と組織の概要

本講座は 1906 年に日本で初めての整形外科学講座として開講された。初代教授はドイツとオーストリアに留学した田代義徳であり、「整形外科」の名称は田代教授が提案し、採用されたものである。

開講当初、主な対象疾患はポリオや脊椎カリエスなどの感染症と、内反足や先天性股関節脱臼などの先天性疾患であった。田代教授は外傷を整形外科の治療対象と認識し、門下を教育した。また田代教授と高木憲次教授（第 2 代）は肢体不自由児の療育事業を推進し、それは本邦におけるリハビリテーション医学の源流へと発展した。また、高木教授による関節鏡の発明は、現在の小侵襲手術の基礎となった歴史的な業績である。近年では、骨粗鬆症や変形性関節症などの研究、脊柱靭帯骨化症や関節リウマチの研究、骨・関節のバイオメカニクスの研究など運動器を対象とする学科とな

っている。本講座は、平成 7 年に始まった医学部の大学院重点化に伴って大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能講座の中の整形外科学専門分野となった。

平成 25 年 3 月現在の教職員は、教授 1 名、准教授 2 名、講座専任講師 1 名、講師 2 名、助教 17 名、特任助教 1 名、特任臨床医 4 名、病院診療医 2 名、専門研修医 9 名、学外非常勤講師 10 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24年度は12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学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24年度の外来患者は延37,410人、初診患

者2,516人であった。

専門外来は脊椎脊椎、股関節、リウマチ、腰痛、腫瘍、脊柱側弯、四肢再建・脚延長、膝関節、先天股脱、手の外科、肘関節、肩関節、スポーツ外傷、末梢神経、骨系統疾患、足の外科の各外来である。

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24年度の入院手術件数は1202件で、脊椎手術296件（うち頸椎手術88件、胸腰椎手術163件、側弯症手術45件）関節リウマチ手術72件、股関節手術129件、膝関節手術238件（うちコンピューターナビゲーションACL手術47件、コンピューターナビゲーションTKA手術53件、UKA37件）、肩関節手術3件、手の外科195件、脚延長・変形矯正6、骨・軟部腫瘍118件、外傷155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次元造形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。整形外科学本講座と骨軟骨再生医療講座（ティッシュエンジニアリング部）は分子生物学・再生医療学などを、関節疾患総合研究講座（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する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 osteoimmunology 分野における研究や、網羅的解析法の発達で注目を集めている epigenetic な研究を行い、成果を上げている。

運動器疾患の基礎的研究のうち、軟骨研究については当教室を協力講座とする骨軟骨再生医療講座と共同で行っており、軟骨細胞の発生・分化から、関節軟骨の形成・成熟、さらに関節軟骨の変性に至るまでの分子メカニズムと、これらを治療するための研究を系統的に行っており、2012年度は GSK3 シグナルが軟骨細胞の分化を制御するメカニズムを解明したほか、Notch シグナルが軟骨細胞の後期分化制御を介して関節軟骨の変性にも強く関与することを解明した。さらに Notch シグナルを阻害する分子化合物を用いることで変形

性関節症が抑止しうることをマウスモデルを用いて証明した。現在は Notch シグナルのほか 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。

整形外科学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、頻り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. Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Takeshita K, Kawaguchi H, Matsuda S, Nakamura K. Mortality and morbidity in dialysis-dependent patients undergoing spinal surgery: analysis of a national administrative database in Japan. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(5):433-8.
2. Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort. *Mod Rheumatol*. 2012 Mar 31. [Epub ahead of print]
3. Kato S, Hozumi T, Takeshita K, Kondo T, Goto T, Yamakawa K. Neurological Recovery after Posterior Decompression Surgery for Anterior Dural Compression in Paralytic Spinal Metastasis. *Archives of Orthop Trauma Surg* 2012;132(6):765-71.
4. Kato S, Takeshita K, Matsudaira K, Tonosu J, Hara N, Chikuda H. Normative Score and Cut-off Value of the Neck Disability Index. *J Orthop Sci* 2012;17:687-93.
5. Shoda N, Yasunaga H, Horiguchi H, Kadono Y, Matsuda S, Tanaka S. Surgical treatment reduces in-hospital mortality after hip fracture: retrospective analysis using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *BMJ Open* 2012;2:e000416 doi:10.1136/bmjopen-2011-000416
6. Itoh S, Saito T, Hirata M, Ushita M, Ikeda T, Woodgett JR, Algül H, Schmid RM, Chung UI, Kawaguchi H. GSK-3 α and GSK-3 β proteins are involved in early stages of chondrocyte differentiation with functional redundancy through RelA protein phosphorylation. *J Biol Chem*. 287:29227-36, 2012.
7. Hojo H, Ohba S, Taniguchi K, Shirai M, Yano F, Saito T, Ikeda T, Nakajima K, Komiyama Y, Nakagata N, Suzuki K, Mishina Y, Yamada M, Konno T, Takato T, Kawaguchi H, Kambara H, Chung UI. Hedgehog-Gli activators direct osteo-chondrogenic function of bone morphogenetic protein toward osteogenesis in the perichondrium. *J Biol Chem*. 288:9924-32,2013.
8. Hojo H, Ohba S, Yano F, Saito T, Ikeda T, Nakajima K, Komiyama Y, Nakagata N, Suzuki K, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI. Gli1 Protein Participates in Hedgehog-mediated Specification of Osteoblast Lineage during Endochondral Ossification. *J Biol Chem*. 287:17860-9, 2012.
9. Hosaka Y, Saito T, Sugita S, Hikata T, Kobayashi H, Fukai A, Taniguchi Y, Hirata M, Akiyama H, Chung UI, Kawaguchi H. Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110: 1875-80,2013.
10. Jujo Y, Yasui T, Nagase Y, Kadono Y, Oka H, Tanaka S. Patellar fracture after total knee arthroplasty for rheumatoid arthritis. *J Arthroplasty* 28: 40-43, 2013.
11. Masuda K, Chikuda H, Yasunaga H, Hara N, Horiguchi H, Matsuda S, Takeshita K, Kawaguchi H, Nakamura K. Factors affecting the occurrence of pulmonary embolism after spinal surgery: data from the national administrative database in Japan. *Spine J* 2012;12(11):1029-34.
12. Matsudaira K, Konishi H, Miyoshi K, Isomura T, Takeshita K, Hara N, Yamada K, Machida H. Potential Risk Factors for New-onset of Back Pain Disability in Japanese Workers: Findings from the Japan Epidemiological Research of Occupation-Related Back Pain (JOB) Study. *Spine* 2012; 37:1324-33.
13. Matsumoto T, Nagase Y, Hirose J, Tokuyama N, Yasui T, Kadono Y, Ueki K, Kadowaki T, Nakamura K, Tanaka S. Regulation of bone-resorption and sealing zone formation in

- osteoclasts occurs through Akt-mediated microtubule stabilization. *J Bone Miner Res.* 2012 Dec 13. doi: 10.1002/jbmr.1844. [Epub ahead of print]
14. Miyamoto H, Miura T, Morita E, Morizaki Y, Uehara K, Ohe T, Tanaka S. Fungal arthritis of the wrist caused by *Candida parapsilosis* during infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb 15. [Epub ahead of print]
 15. Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, Mori S, Shigemoto K, Nakamura H, Katagiri H, Takayanagi H, Tanaka S. Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption. *J Biol Chem.* 287:37808-23, 2012.
 16. Mochizuki A, Takami M, Miyamoto Y, Nakamaki T, Tomoyasu S, Kadono Y, Tanaka S, Inoue T, Kamijo R. Cell Adhesion Signaling Regulates RANK Expression in Osteoclast Precursors. *PLoS One.* 2012; 7(11):e48795. doi:10.1371/journal.pone.0048795. Epub 2012 Nov 6.
 17. Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study. *Bone.* 2012 Oct 24. doi:pii: S8756-3282(12)01328-2.10.1016/j.bone.2012.10.020. [Epub ahead of print]
 18. Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study. *Mod Rheumatol.* 2012 Aug 23. [Epub ahead of print]
 19. Oshima Y, Seichi A, Takeshita K, Chikuda H, Ono T, Baba S, Morii J, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S. Natural Course and Prognostic Factors in Patients with Mild Cervical Spondylotic Myelopathy with Increased Signal Intensity on T2-weighted Magnetic Resonance Imaging. *Spine* 2012; 37(22): 1909-13.
 20. Shinohara M, Nakamura M, Masuda H, Hirose J, Kadono Y, Iwasawa M, Nagase Y, Ueki K, Kadowaki T, Sasaki T, Kato S, Nakamura H, Tanaka S, Takayanagi H. Class IA phosphatidylinositol 3-kinase regulates osteoclastic bone resorption through protein kinase B-mediated vesicle transport. *J Bone Miner Res.* 27:2464-75, 2012.
 21. Tonosu J, Takeshita K, Hara N, Matsudaira K, Kato S, Masuda K, Chikuda H. Normative score and the cut-off value of the Oswestry Disability Index (ODI). *Eur Spine J* 2012; 21(8):1596-602.
 22. Uehara K, Miura T, Morizaki Y, Miyamoto H, Ohe T, Tanaka S. Ultrasonographic Evaluation of Displaced Neurovascular Bundle in Dupuytren Disease. *J Hand Surg Am.* 2012 Dec 3. doi: pii: S0363-5023(12)01375-5.10.1016/j.jhsa.2012.09.013. [Epub ahead of print]
 23. Yano F, Saito T, Ogata N, Yamazawa T, Iino M, Chung UI, Kawaguchi H. β -catenin Regulates PTH/PTHrP Receptor Signals and Chondrocyte Hypertrophy through Binding to Its Intracellular C-terminal Region. *Arthritis Rheum.* 65:429-35,2013.
 24. Yano F, Hojo H, Ohba S, Fukai A, Hosaka Y, Ikeda T, Saito T, Hirata M, Chikuda H, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI. A novel disease-modifying osteoarthritis drug targeting Runx1. *Ann Rheum Dis.* 72:748-53,2013.
 25. Yano F, Hojo H, Ohba S, Saito T, Honnami M, Mochizuki M, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI. Cell-sheet technology combined with a thienindazole derivative small compound TD-198946 for cartilage regeneration. *Biomaterials.* 34:5581-7,2013.
 26. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi

H, Nakamura K, Tanaka S, Akune T. Does mild cognitive impairment affect the occurrence of radiographic knee osteoarthritis? A 3-year follow-up in the ROAD study. *BMJ Open*. 2012 Nov 19;2(6). doi:pii:e001520.10.1136/bmjopen-2012-001520. Print 2012. PMID: 23166128 [PubMed - in process]

眼科学

教授

天野史郎

准教授

加藤 聡、永原 幸

講師

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、三島濟一、増田寛次郎、新家眞 現教授らが東京大学眼科学教室の教授を歴任してきた。東京大学眼科学教室は臨床科として眼科学講座、附属病院角膜移植部からなり、その構成は教授1、准教授2、講師4、助教13、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制講習会認定)も本年度は8回主催し。卒後教育の充実、教室内外との交流をはかった。研修期間内における研修の補足、充実をはかっている。

研究

研究は専門外来を基盤として研究内容(角膜、緑内障、ぶどう膜、神経眼科、網膜等)の他、形態、薬理、生理、分子生物学、免疫学的方法による研究、また非侵襲的検査、研究方法の開発がなされている。その主なものは

- 1) レーザースパックルによる虹彩、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, Otani S, Kozaki J, Unoki K, Takeuchi M, Minami K, Miyata K. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost. *J Glaucoma* 21:60-64, 2012
2. Araie M, Shirato S, Yamazaki Y, Matsumoto C, Kitazawa Y, Ohashi Y; Niprodilol-Timolol Study Group. Risk factors for progression of normal-tension glaucoma under β -blocker monotherapy. *Acta Ophthalmol* 90:e337-e343, 2012
3. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A,

- Tomidokoro A, Aihara M, Amano S. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250:1181-1185, 2012
4. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, Aihara M, Amano S. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea* 31:1229-1234, 2012
 5. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S. Association of contact lens-related allergic conjunctivitis with changes in the morphology of meibomian glands. *Jpn J Ophthalmol* 56:14-19, 2012
 6. Arita R, Yanagi Y, Honda N, Maeda S, Maeda K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Yanagihara Y, Suzuki H, Amano S. Caffeine increases tear volume depending on polymorphisms within the adenosine A2a receptor gene and cytochrome P450 1A2. *Ophthalmology* 119:972-978, 2012
 7. Fujimura S, Takahashi H, Yuda K, Ueta T, Iriyama A, Inoue T, Kaburaki T, Tamaki Y, Matsushima K, Yanagi Y. Angiostatic effect of CXCR3 expressed on choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:1999-2006, 2012
 8. Fukuda R, Usui T, Tomidokoro A, Mishima K, Magagi N, Miyai T, Amano S, Araie M. Noninvasive observation of peripheral angle in eyes with penetrating keratoplasty using anterior segment fourier-domain optical coherence tomography. *Cornea* 31:259-263, 2012
 9. Hayashi K, Tomidokoro A, Lee KY, Konno S, Saito H, Mayama C, Aihara M, Iwase A, Araie M. Spectral-domain optical coherence tomography of β -zone peripapillary atrophy: influence of myopia and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:1499-1505, 2012
 10. Ida Y, Sugita N, Ueta T, Tamaki Y, Tanimoto K, Mitsuishi M. Microsurgical robotic system for vitreoretinal surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 7:27-34, 2012
 11. Inoue K, Fujimoto T, Higa R, Moriyama R, Kohmoto H, Nagumo H, Wakakura M, Tomita G. Efficacy and safety of a switch to latanoprost 0.005%+timolol maleate 0.5% fixed combination eyedrops from latanoprost 0.005% monotherapy. *Clin Ophthalmol* 6:771-775, 2012
 12. Inoue K, Iwasa M, Wakakura M, Tomita G. Effects of BAK-free travoprost treatment for 3 years in patients with normal tension glaucoma. *Clin Ophthalmol* 6:1315-1319, 2012
 13. Inoue K, Okayama R, Higa R, Wakakura M, Tomita G. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination. *Clin Ophthalmol* 6:607-612, 2012
 14. Inoue K, Setogawa A, Higa R, Moriyama R, Wakakura M, Tomita G. Ocular hypotensive effect and safety of travoprost 0.004%/timolol maleate 0.5% fixed combination after change of treatment regimen from β -blockers and prostaglandin analogs. *Clin Ophthalmol* 6:231-235, 2012
 15. Inoue K, Shiokawa M, Higa R, Sugahara M, Soga T, Wakakura M, Tomita G. Adverse periocular reactions to five types of prostaglandin analogs. *Eye* 26:1465-1472, 2012
 16. Inoue K, Shiokawa M, Sugahara M, Higa R, Wakakura M, Tomita G. Iris and periocular adverse reactions to bimatoprost in Japanese patients with glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 6:111-116, 2012
 17. Inoue K, Shiokawa M, Sugahara M, Wakakura M, Soeda S, Tomita G.

- Three-month evaluation of dorzolamide hydrochloride/timolol maleate fixed-combination eye drops versus the separate use of both drugs. *Jpn J Ophthalmol* 56:559-563, 2012
18. Iriyama A, Kadonosono K, Tamaki Y, Yanagi Y. Effect of Brilliant Blue G on the retinal ganglion cells of rats. *Retina* 32:613-616, 2012
19. Ito Y, Shimazawa M, Tsuruma K, Mayama C, Ishii K, Onoe H, Aihara M, Araie M, Hara H. Induction of amyloid- β (1-42) in the retina and optic nerve head of chronic ocular hypertensive monkeys. *Mol Vis* 18:2647-2657, 2012
20. Kimoto M, Shima N, Yamaguchi M, Amano S, Yamagami S. Role of hepatocyte growth factor in promoting the growth of human corneal endothelial cells stimulated by L-ascorbic acid 2-phosphate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:7583-7589, 2012
21. Kimura K, Usui Y, Goto H; Japanese Intraocular Lymphoma Study Group. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol* 56:383-389, 2012
22. Matsumoto Y, Ohashi Y, Watanabe H, Tsubota K; Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 2 Study Group. Efficacy and safety of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome: a Japanese phase 2 clinical trial. *Ophthalmology* 119:1954-1960, 2012
23. Mayama C, Ishii K, Ota T, Tomidokoro A, Araie M. Changes in optic nerve head circulation in response to vasoactive agents: intereye comparison in monkeys with experimental unilateral glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:5771-5778, 2012
24. Meguro A, Ideta H, Ota M, Ito N, Ideta R, Yonemoto J, Takeuchi M, Uemoto R, Nishide Y, Iijima Y, Kawagoe T, Okada E, Shiota T, Hagihara Y, Oka A, Inoko H, Mizuki N. Common variants in the COL4A4 gene confer susceptibility to lattice degeneration of the retina. *Plos One* 7:e39300, 2012
25. Mimura T, Obata H, Usui T, Mori M, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Amano S. Pinguecula and diabetes mellitus. *Cornea* 31:264-268, 2012
26. Mimura T, Mori M, Obata H, Usui T, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Amano S. Conjunctivochalasis: associations with pinguecula in a hospital-based study. *Acta Ophthalmol.* 90:773-782, 2012.
27. Mimura T, Usui T, Yamagami S, Miyai T, Amano S. Relationship between total tear IgE and severity of acute seasonal allergic conjunctivitis. *Curr Eye Res* 37:864-870, 2012
28. Minami K, Kataoka Y, Matsunaga J, Ohtani S, Honbou M, Miyata K. Ray-tracing intraocular lens power calculation using anterior segment optical coherence tomography measurements. *J Cataract Refract Surg* 38:1758-1763, 2012
29. Miyata K, Honbo M, Otani S, Nejima R, Minami K. Effect on visual acuity of increased surface light scattering in intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 38:221-226, 2012
30. Mori M, Gargowitsch L, Bornert JM, Garnier JM, Mark M, Chambon P, Metzger D. Temporally controlled targeted somatic mutagenesis in mouse eye pigment epithelium. *Genesis* 50:828-832, 2012
31. Murakami N, Suzuki S, Ito Y, Yoshimura R, Inaba K, Kuroda Y, Morota M, Mayahara H, Sakudo M, Wakita A, Okamoto H, Sumi M, Kagami Y, Nakagawa K, Ohtomo K, Itami J. 106Ruthenium plaque therapy (RPT) for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:59-65, 2012
32. Nakagawa S, Usui T, Yokoo S, Omichi S, Kimakura M, Mori Y, Miyata K, Aihara M,

- Amano S, Araie M. Toxicity evaluation of antiglaucoma drugs using stratified human cultivated corneal epithelial sheets. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:5154-5160, 2012
33. Ninomiya T, Sawamura H, Inoue K, Takada M. Segregated pathways carrying frontally derived top-down signals to visual areas MT and V4 in macaques. *J Neurosci* 32:6851-6858, 2012
34. Ninomiya T, Sawamura H, Inoue K, Takada M. Multisynaptic inputs from the medial temporal lobe to v4 in macaques. *PLoS One* 7:e52115, 2012
35. Nishida T, Chikama T, Sawa M, Miyata K, Matsui T, Shigeta K. Differential contributions of impaired corneal sensitivity and reduced tear secretion to corneal epithelial disorders. *Jpn J Ophthalmol* 56:20-25, 2012
36. Nomura Y, Obata R, Yanagi Y. Intravitreal bevacizumab for iatrogenic choroidal neovascularization due to laser photocoagulation in central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 56:245-249, 2012
37. Ohno H, Inoue K. A long cannula for microincision vitrectomy. *Retina* 32:1435-1437, 2012
38. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, Kitaichi N, Namba K, Keino H, Watanabe T, Ishibashi T, Ito T, Sonoda K, Nakai K, Ohguro N, Sugita S, Kezuka T, Kaburaki T, Takamoto M, Mizuki N. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 130:592-598, 2012
39. Omori Y, Araki F, Chaya T, Kajimura N, Irie S, Terada K, Muranishi Y, Tsujii T, Ueno S, Koyasu T, Tamaki Y, Kondo M, Amano S, Furukawa T. Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal photoreceptor and bipolar cells. *J Neurosci* 32:6126-6137, 2012
40. Otomo K, Kaburaki T, Shigeeda T, Takamoto M, Kawashima H, Araie M. Bilateral anterior uveitis in a patient with bacterial meningitis. *Int Ophthalmol* 32:401-403, 2012
41. Sakuyama K, Meguro A, Ota M, Ishihara M, Uemoto R, Ito H, Okada E, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Yuasa T, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Lack of association between IL10 polymorphisms and sarcoidosis in Japanese patients. *Mol Vis* 18:512-518, 2012
42. Japanese Society of Ophthalmic Diabetology, Subcommittee on the Study of Diabetic Retinopathy Treatment, Sato Y, Kojimahara N, Kitano S, Kato S, Ando N, Yamaguchi N, Hori S. Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 56:52-59, 2012
43. Sawaguchi S, Sakai H, Iwase A, Yamamoto T, Abe H, Tomita G, Tomidokoro A, Araie M. Prevalence of primary angle closure and primary angle-closure glaucoma in a southwestern rural population of Japan: the Kumejima Study. *Ophthalmology* 119:1134-1142, 2012
44. Shimazawa M, Ito Y, Inokuchi Y, Yamanaka H, Nakanishi T, Hayashi T, Ji B, Higuchi M, Suhara T, Imamura K, Araie M, Watanabe Y, Onoe H, Hara H. An alteration in the lateral geniculate nucleus of experimental glaucoma monkeys: in vivo positron emission tomography imaging of glial activation. *PLoS One* 7:e30526, 2012
45. Sugita S, Kawazoe Y, Yamada Y, Imai A, Horie S, Yamagami S, Mochizuki M. Inhibitory effect of corneal endothelial cells on IL-17-producing Th17 cells. *Br J Ophthalmol* 96:293-299, 2012.
46. Suzuki H, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Kawagoe T, Ishihara M, Asukata Y, Takeuchi M, Ito N, Shibuya E, Nomura E, Uemoto R,

- Nishide T, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Nakamura J, Saeki K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Genetic characterization and susceptibility for sarcoidosis in Japanese patients: risk factors of BTNL2 gene polymorphisms and HLA class II alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:7109-7115, 2012.
47. Suzuki S: A case of recurrent lacrimal gland tumor treated by orbital exenteration. *Int J Clin Oncol* 42:560, 2012
48. Taira M, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Hayashi T, Shimizu J, Matsukawa T, Saito N, Okada K, Tsuji S, Sawamura H, Amano S, Goto J, Tsuji S. Clinical features and haplotype analysis of newly identified Japanese patients with gelsolin-related familial amyloidosis of Finnish type. *Neurogenetics* 13:237-243, 2012
49. Takaoka-Sugihara N, Yamagami S, Yokoo S, Matsubara M, Yagita K. Cytopathic effect of *Acanthamoeba* on human corneal fibroblasts. *Mol Vis* 18:2221-2228, 2012.
50. Takamoto M, Kaburaki T, Mabuchi A, Araie M, Amano S, Aihara M, Tomidokoro A, Iwase A, Mabuchi F, Kashiwagi K, Shirato S, Yasuda N, Kawashima H, Nakajima F, Numaga J, Kawamura Y, Sasaki T, Tokunaga K. Common variants on chromosome 9p21 are associated with normal tension glaucoma. *PLoS One* 7:e40107, 2012
51. Takamura E, Tsubota K, Watanabe H, Ohashi Y: Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 3 Study Group. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol* 96:1310-1315, 2012
52. Taoka K, Yamamoto G, Kaburaki T, Takahashi T, Araie M, Kurokawa M. Treatment of primary intraocular lymphoma with rituximab, high dose methotrexate, procarbazine, and vincristine chemotherapy, reduced whole-brain radiotherapy, and local ocular therapy. *Br J Haematol* 157:252-254, 2012
53. Totsuka K, Kato S, Shigeeda T, Honbo M, Kataoka Y, Nakahara M, Miyata K. Influence of cataract surgery on pupil size in patients with diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 90:e237-e239, 2012
54. Tsuruga H, Murata H, Araie M, Aihara M. A model for the easy assessment of pressure-dependent damage to retinal ganglion cells using cyan fluorescent protein-expressing transgenic mice. *Mol Vis* 18:2468-2478, 2012
55. Tsutsumi T, Tomidokoro A, Araie M, Iwase A, Sakai H, Sawaguchi S. Planimetrically determined vertical cup/disc and rim width/disc diameter ratios and related factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:1332-1340, 2012
56. Ueta T: Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration. *CML-Ophthalmology* 22:37-42, 2012
57. Ueta T, Inoue T, Furukawa T, Tamaki Y, Nakagawa Y, Imai H, Yanagi Y: Glutathione peroxidase 4 is required for maturation of photoreceptor cells. *J Biol Chem* 287:7675-7682, 2012
58. Ueta T, Inoue T, Yuda K, Furukawa T, Yanagi Y, Tamaki Y. Intense physiological light upregulates vascular endothelial growth factor and enhances choroidal neovascularization via peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:1366-1371, 2012
59. Yanagisawa M, Kato S, Kobayashi M, Watanabe M, Ochiai M. Relationship between the vision-related quality of life and the different types of existing visual fields in Japanese patients. *Int Ophthalmol* 32:523-529, 2012
60. Yamamoto S, Hanaya J, Mera K, Miyata K.

Recovery of visual function in patient with melanoma-associated retinopathy treated with surgical resection and interferon-beta. *Doc Ophthalmol* 124:143-147, 2012

61. Yoshida A, Kaburaki T, Okinaga K, Takamoto M, Kawashima H, Fujino Y. Clinical background comparison of patients with and without ocular inflammatory attacks after initiation of infliximab therapy. *Jpn J Ophthalmol* 56:536-543, 2012
62. Yuda K, Takahashi H, Inoue T, Ueta T, Iriyama A, Kadonosono K, Tamaki Y, Aburatani H, Nagai R, Yanagi Y. Adrenomedullin inhibits choroidal neovascularization via CCL2 in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol* 181:1464-1472, 2012

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、江上直也、鈴木佳吾、松本有、馬場信太郎、檜尾明憲、井上亜希、
金谷佳織、齊藤祐毅、藤本千里、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、病院診療医 2、後期研修医 6~8、大学院生 10 である。外来は新外来棟 3 階、病室は新病棟 10 階北ウイング、医局と研究室は南研究棟 2 階と旧外科病棟 5 階にある。脳神経医学専攻の認知言語学講座の第 4 部門として協力講座の感覚運動神経科学分野を持ち、助手 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 階北ウイングにあり、病床数は 44、手術は毎週月曜日 2 列、水曜日中手 3 列、

金曜日中手 2 列で行われる。耳手術は月・金、腫瘍は月・水、鼻副鼻腔は水、音声、気食は金曜日である。

入院患者の診療は、手術は各専門コースの責任者のもとに研修医と医員が受け持ち、シニアの助手が担当している。毎週火曜日夕方に術前検討会、木曜日早朝に手術報告会、火曜日午前の助教授回診、木曜日午前に教授回診が行われている。入院患者の内訳は、中耳疾患、人工内耳、頭頸部悪性腫瘍、鼻副鼻腔疾患、咽頭、扁桃疾患、音声・障害、喉頭疾患、気管・食道などの手術症例が大部分を占めるが、悪性腫瘍の放射線・化学療法や急性の難聴やめまいの保存的治療例も含まれる。当領域の患者の特色は、生命的予後と機能的予後の両面の配慮を要することであり、診療に当たっては特にヒューマンなコミュニケーションを重視している。人工内耳手術は成人よりも小児が多くなり、280 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頭蓋底外科、感覚器の老化、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レンスなど、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1~2名の参加があり研修医に近い臨床実習を行っている。

初期臨床研究教育では、スーパーローテート制度により1年目に1.5ヶ月、2年目に2ヶ月~8ヶ月研修医が回っている。専門教育は専門コース制度を行っている。耳、腫瘍、気管食道、外来と4つのコースに分けて教育を行っている。また、火曜早朝の抄読会、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レ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、音声言語、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、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) 前庭誘発筋原電位の起源の解明と応用
- 9) 内耳奇形症例における平衡の発達
- 10) 単離前庭感覚細胞のパッチクランプによる研究
- 11) 顔面神経麻痺の電気生理学的予後研究
- 12) 嗅上皮の発生と発達
- 13) 嗅覚生理・嗅覚障害の発症機序と治療
- 14) 鼻アレルギーモデル動物作成と評価システムの構築
- 15) 内視鏡的副鼻腔手術の研究および嗅覚障害の診断・治療
- 16) NALTと粘膜免疫機構の解明
- 17) IgA腎症に対する扁桃摘出の効果
- 18) 嚥下障害の手術療法の開発と嚥下圧筋電図モニターによる生理学的研究
- 19) 音声障害の解析と治療法の開発
- 20) 声帯の炎症モデルを用いた病態解析と予防・再生
- 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関係

出版物等

1. Yamasoba T, Miller JM, Ulfendal M, Altschuler RA. Frontier in the treatment of hearing loss. LePrell CG, Henderson D, Fay RR, Popper AN (eds) Noise-induced hearing loss: Scientific advances. Springer Handbook of Auditory Resaerch 40. pp. 339-367
2. 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 Res.* 2012;1429:29-35
3. Baba M, Matsumoto Y, Kashio A, Cabral H, Nishiyama N, Kataoka K, Yamasoba T. Micellization of cisplatin (NC-6004) reduces its ototoxicity in guinea pigs. *J Control Release.* 2012;157:112-7
4. Kashio A, Sakamoto T, Kakigi A, Suzuki M, Suzukawa K, Kondo K, Sato Y, Asoh S, Ohta S, Yamasoba T. Topical application of the antiapoptotic TAT-FNK protein prevents aminoglycoside-induced ototoxicity. *Gene Ther.* 2012;19:1141-1149
5. Fujimoto C, Murofushi T, Sugasawa K, Chihara Y, Ushio M, Yamasoba T, Iwasaki S. Assessment of postural stability using foam posturography at the chronic stage after acute unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Otol Neurotol.* 2012;33:432-436
6. Suzuki M, Iwamura H, Kashio A, Sakamoto T, Yamasoba T. Short-term functional and morphological changes in guinea pig cochlea following intratympanic application of Burow's solution. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012;121:67-72
7. Yamauchi A, Imagawa H, Yokonishi H, Nito T, Yamasoba T, Goto T, Takano S, Sakakibara KI, Tayama N. Evaluation of Vocal Fold Vibration with an Assessment Form for High-Speed Digital Imaging: Comparative Study between Healthy Young and Elderly Subjects. *J Voice.* 2012;26:742-750
8. Yasui T, Iwasaki S, Sugasawa K, Sakamoto T, Kashio A, Suzuki M, Kakigi A, Yamasoba T. Admittance tympanometry with 2-kHz probe tones in patients with low-frequency hearing loss. *Laryngoscope.* 2012;122:2252-5
9. Fujimoto C, Murofushi T, Sugasawa K, Chihara Y, Ushio M, Yamasoba T, Iwasaki S. Bilateral vestibulopathy with dissociated deficits in the superior and inferior vestibular systems. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012;121:383-8
10. Takeda T, Takeda S, Egami N, Kakigi A, Nishioka R, Yamasoba T. Type 1 allergy-induced endolymphatic hydrops and the suppressive effect of leukotriene receptor antagonist. *Otol Neurotol.* 2012;33:886-90
11. Okada K, Ishimoto S, Fujimaki Y, Yamasoba T. Trial of chinese medicine wu-ling-san for acute low-tone hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2012;74:158-63.
12. Iwasaki S, Chihara Y, Egami N, Fujimoto C, Murofushi T, Yamasoba T. Different effects of head tilt on ocular vestibular-evoked myogenic potentials in response to bone-conducted vibration and air-conducted sound. *Exp Brain Res.* 2012 ;223:389-96
13. Chihara Y, Iwasaki S, Murofushi T, Yagi M, Inoue A, Fujimoto C, Egami N, Ushio M, Karino S, Sugasawa K, Yamasoba T. Clinical characteristics of inferior vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:1288-1294
14. Suzukawa M, Morita H, Nambu A, Arae K, Shimura E, Shibui A, Yamaguchi S, Suzukawa K, Nakanishi W, Oboki K, Kajiwara N, Ohno T, Ishii A, Körner H, Cua DJ, Suto H, Yoshimoto T, Iwakura Y, Yamasoba T, Ohta K, Sudo K, Saito H, Okumura K, Broide DH, Matsumoto K, Nakae S. Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, is crucial for murine asthma. *J Immunol.* 2012;189:3641-52

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、2012年までに14名が入学し、10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、教育と研究についても同様である。

診療

2006年11月にリハビリテーション部は旧中央診療棟2階から新中央診療棟6階に移転した。病棟からのアクセスも改善し、新しい建物の中での診療が軌道に乗っている。

リハビリテーション部は中央診療部として活動し、原則として入院患者を対象としているが、一部患者については退院後も外来で治療を継続したり、経過の追跡をしたりする。また、紹介外来患者の診療も行う。東大病院は、1996年度よりリハビリテーション診療総合承認施設に指定され、保険診療を行ってきた。2006年4月にリハビリテーションに関わる保険診療システムは大きく変わり、疾患別リハビリテーションの体制となった。この中で東大病院リハビリテーション部は、脳血管疾患等リハビリテーション料、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。

研究

リハビリテーションという多くの分野にまたがる医学・医療の特長を生かして、病院内の他診療科、東大の他学部、外部の各種機関との共同研究を進めている。以下に、2012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

なお、2012年10月にリハビリテーション科を協力講座とする寄付講座「超高齢社会 感覚認知運動機能医学」が設立された（寄付者株式会社木下の介護）。感覚・認知機能やそれが運動に及ぼす影響に関し評価法や生涯を通じた経過を知り、結果を社会に発信することで医療・介護・在宅を包括するヘルスケアシステム構築に結び付けることを目的とする講座で、今後の研究の発展が期待されている。

出版物等

- (1) Hamasaki M, Hashizume Y, Yamada Y, Katayama T, Hohjoh H, Fusaki N, Nakashima Y, Furuya H, Haga N, Takami Y, Era T: Pathogenic mutation of ALK2 inhibits iPS cell reprogramming and maintenance: mechanisms of reprogramming and strategy for drug identification. *Stem Cells* 30: 2437-2449, 2012
- (2) Kawashima N, Abe MO, Iwaya T, Haga N: Abnormal capacity for grip force control in patients with congenital insensitivity to pain. *Exp Brain Res* 218: 579-288, 2012
- (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* 17: 507-511, 2012
- (4) Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahara K, Takahashi N, Uchino N, Uwatoko K, Haga N, Takato T: Facial morphology and occlusion of a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Follow-up from 8 to 21 years of age. *Spec Care Dentist* 32: 165-170, 2012
- (5) Yozu A, Haga N, Tojima M, Zhang Y, Sumitani M, Otake Y: Vertical peak ground force in human infant crawling. *Gait Posture* 37: 293-295, 2013

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、住谷昌彦、坊垣昌彦

助教

関山裕詩、金 信秀、岸田謙一、森 芳映、鈴木愛枝、佐藤可奈子、河村 岳、朝元雅明、大淵麻衣子、玉井悠歩、平井絢子、市原剛央、橋本陽子、桑島 謙、阿部博昭、石川慧介、牛尾倫子、穂積 淳、水枝谷一仁、長友香苗、笠原 論

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2013年8月2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、住谷昌彦、坊垣昌彦、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15名、大学院生4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。

2012年度4月から2013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、麻酔法と術前評価、吸入麻酔、静脈麻酔、全身麻酔総論、局所麻酔、麻酔と循環管理、輸液管理・代謝管理、麻酔と呼吸管理、術後管理、ペインクリニックをとりあげた。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) 末梢性及び中枢性搔痒メカニズムの検討
- 12) 慢性疼痛患者でのブプレノルフィン舌下錠の dose-escalation の検討
- 13) 麻酔中の脳波解析
- 14) 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) Muroya M, Chang K, Uchida K, Bougaki M, Yamada Y. Analysis of cytotoxicity induced by proinflammatory cytokines in the human alveolar epithelial cell line A549. *Bioscience trends*. 2012;6:70-80
- (2) Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanyl use on early postoperative outcomes following brain tumor resection or

- rectal cancer surgery. *J Anesth.* 2012;26:711-20
- (3) Tokuda K, Kida K, Marutani E, Crimi E, Bougaki M, Khatri A, Kimura H, Ichinose F. Inhaled hydrogen sulfide prevents endotoxin-induced systemic inflammation and improves survival by altering sulfide metabolism in mice. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17:11-21
- (4) Kitamura T, Sato K, Kawamura G, Yamada Y. The involvement of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism in fed rats. *Anesth Analg.* 2012;114:110-6
- (5) Jacquin-Courtois S, Legrain V, Sumitani M, Miyauchi S, Rossetti Y. Visuo-motor adaptation and bodily representations: From neglect to complex regional pain syndrome. *Lett Med Phys Readapt.* 2012;28:93-8
- (6) 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
- (7) 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
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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
- (11) 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
- (12) 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
- (13) 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
- (14) 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

救急医学

教授

矢作直樹

准教授

中島勸・橘田要一

特任講師

石井健・松原全宏・土井研人

助教

軍神正隆、松瀬信二、上田正宏、伊藤麗、西田匡宏、長友香苗、笠井太郎

特任臨床医

小宮山雄介、園生智弘、小林宏彰、大島和馬、松田浩美、前田明倫、野守美千子、高橋絵理子

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

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、脾臓摘出後肺炎球菌性敗血症モデルを用いてガンマグロブリン療法の効果を証明するとともに、マウス敗血症あるいは ARDS モデルを作成して新たな病態の解明を試みている。

臨床研究としては、ICU 症例を対象とした新規バイオマーカーの探索を行っており、エンドトキシン活性アッセイ (EAA; endotoxin activity assay) や好中球ゼラチナーゼリポカリン (NGAL; neutrophil gelatinase-associated lipocalin)、尿中 L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP; L-type fatty acid-binding protein) を用いた心臓手術後あるいは敗血症性 AKI の早期診断の有用性について報

告した。また工学部との共同研究で、下大静脈の心拍変動による新たな血管内容量測定法を開発しており、救急外来受診患者を対象とした臨床研究が現在進行中である。

出版物等

1. Inokuchi R, Wada T, Ohta F, Sonoo T, Aoki Y, Asada T, Hiruma T, Shinohara K, Nakajima S, Yahagi N: A Healthy Young Man with Neck Sprain. *Ann Emer Med* 2013 (in press)
2. Tanaka K, Inokuchi R, Namai Y, Yahagi N: Retropharyngeal cellulitis in adolescence. *BMJ Case Reports* 2013 (in press)
3. Komiyama Y, Ohba S, Shimohata N, Nakajima K, Hojo H, Yano F, Takato T, Docheva D, Shukunami C, Hiraki Y, Ung-il Chung: Tenomodulin expression in the periodontal ligament enhances cellular adhesion. *PLOS ONE* 2013 (in press)
4. Fukuda T, Yasunaga H, Horiguchi H, Ohe K, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N: Health care costs related to out-of-hospital cardio-pulmonary arrest in Japan. *Resuscitation* 2013 (in press)
5. Sonoo T, Wada T, Nakamura K, Yahagi N: Putamen hemorrhage occurred simultaneously with Stanford type A acute aortic dissection. *Am J Emer Med* 2013 (in press)
6. Fukuda T, Mochizuki T, Otani N, Yahagi N, Ishimatsu S: Pitfalls in diagnosis and treatment of non-traumatic hemoperitoneum. *Journal of Vascular Medicine and Surgery*. 2013 (in press)
7. Fukuda T, Sato T, Ohashi N, Hayase N, Gunshin M, Matsubara T, Ishii T, Nakajima S, Yahagi N: Management of Acid Toilet Bowl Detergent-Induced Chemical Injuries. *J Clinic Toxic.* 2013 (in press)
8. Fukuda T, Ohashi N, Gunshin M, Matsubara T, Ishii T, Kitsuta Y, Nakajima S, Yahagi N: Impact of TOR for OHCA in Japan. *Critical Care*. 2013 (in press)
9. Inokuchi R, Kurata H, Harada Y, Aoki Y, Matsubara T, Doi K, Ishii T, Gunshin M, Hiruma T, Nakajima S, Yahagi N: Coronary artery aneurysms after adult-onset Kawasaki disease. *Circulation* 2013 (in press)
10. Katagiri D, Doi K, Matsubara T, Negishi K, Hamasaki Y, Nakamura K, Ishii T, Yahagi N, Noiri E: New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury. *J Crit Care* 2013 (in press)
11. Inokuchi R, Nakamura K, Sato H, Shinohara K, Aoki Y, Doi K, Gunshin M, Ishii T, Matsubara T, Hiruma T, Nakajima S, Yahagi N: Bronchial ulceration as a prognostic indicator for varicella pneumonia: Case report and systematic literature review. *J Clin Vitor* 2013 (in press)
12. Inokuchi R, Sato H, Nakajima S, Shinohara K, Nakamura K, Gunshin M, Hiruma T, Ishii T, Matsubara T, Kitsuta Y, Yahagi N: Development of information systems and clinical decision support systems for emergency departments: A long road ahead for Japan. *Emer Med J* 2013 (in press)
13. Hiruma T, Nakamura K, Inokuchi R, Kurata H, Gunshin M, Matsubara T, Ishii T, Nakajima S, Yahagi N, Shinohara K: Tsunami lung accompanied by disorders. *Am J Resp Crit Care Med* 2013 (in press)
14. Nagai H, Yahagi N, Yoshida K: Lethal pulmonary air embolism caused by the removal of a double-lumen haemodialysis catheter. *American Journal of Forensic medicine and Pathology* 2013 (in press)
15. Nakamura N, Tomida M, Ando T, Inokuchi R, Matsubara T, Kobayashi E, Nakajima S, Yahagi N, Sakuma I: IVC cardiac variation: New concept for evaluation of intravascular water volume. *J Med Ultrasonic* 2013 (in press)

press)

16. Nakamura K, Doi K, Inokuchi R, Fukuda T, Hiruma T, Ishii T, Nakajima S, Noiri E, Yahagi N: Endotoxin adsorption by polymyxin B column or intraaortic balloon pumping use for severe septic cardiomyopathy. *Am J Emer Med* 2013 (in press)
17. Nakamura K, Doi K, Okamoto K, Arai S, Ueha S, Matsushima K, Yahagi N, Noiri E: Evidence for specific antibody-mediated protection of intravenous immunoglobulin treatment for post splenectomy sepsis by pneumococcus. *Crit Care Med* 2013 (in press)

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 2

（うち特任 1）、特任研究員 2、大学院生 11（博士課程 3、修士課程 9）、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 24 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、ワーカホリズム、ワーク・ライフ・バランス、リカバリー経験、情報技術を用いた健康支援）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（2012.1-12 月）

1. Bakker AB, Shimazu A, Demerouti E, Shimada K, Kawakami N. Work engagement versus workaholism: a test of the spillover-crossover model. *Journal of Business Psychology*. (in press)
2. Eguchi H, Tsuda Y, Tsukahara T, Washizuka S, Kawakami N, Nomiya T. The effects of workplace occupational mental health and related activities on psychological distress among workers: a multilevel cross-sectional analysis. *J Occup Environ Med*. 2012 Aug ; 54(8):939-47.
3. Furukawa TA, Horikoshi M, Kawakami N, Kadota M, Sasaki M, Sekiya Y, Hosogoshi H, Kashimura M, Asano K, Terashima H, Iwasa K, Nagasaku M, Grothaus LC, on behalf of the GENKI Project. Telephone cognitive-behavioral therapy for subthreshold depression and presenteeism in workplace: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e35330.
4. Hirokawa K, Taniguchi T, Tsuchiya M, Kawakami N. Effects of a stress management program for hospital staffs on their coping strategies and interpersonal behaviors. *Ind Health*. 2012 ; 50(6):487-98.
5. Hirokawa S, Kawakami N, Matsumoto T, Inagaki A, Eguchi N, Tsuchiya M, Katsumata Y, Akazawa M, Kameyama A, Tachimori H, Takeshima T. Mental disorders and suicide in Japan: a nation-wide psychological autopsy case-control study. *J Affect Disord*. 2012 Oct ; 140(2):168-75.
6. Hirokawa S, Matsumoto T, Katsumata Y, Kitani M, Akazawa M, Takahashi Y, Kawakami N, Watanabe N, Hirayama M, Kameyama A, Takeshima T. Psychosocial and psychiatric characteristics of suicide completers with psychiatric treatment before death: A psychological autopsy study of 76 cases. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Jun; 66(4):292-302.
7. 勝又陽太郎, 松本俊彦, 赤澤正人, 廣川聖子, 高橋祥友, 川上憲人, 渡邊直樹, 平山正実, 亀山晶子, 横山由香里, 竹島正. 男性自殺既遂者におけるうつ症状の世代別特徴: 心理学的剖検を用いた検討. *精神科治療学*. 2012 ; 27(4):545-553.
8. Kawakami N, Abdulghani EA, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, Chiu WT, de Girolamo G, de Graaf R,

- Fayyad J, Ferry F, Florescu S, Gureje O, Hu C, Lakoma MD, Leblanc W, Lee S, Levinson D, Malhotra S, Matschinger H, Medina-Mora ME, Nakamura Y, Oakley Browne MA, Okoliyski M, Posada-Villa J, Sampson NA, Viana MC, Kessler RC. Early-life mental disorders and adult household income in the World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2012 Aug 1 ; 72(3):228-37.
9. Kessler RC, McLaughlin KA, Koenen KC, Petukhova M, Hill ED, The WHO World Mental Health Survey Consortium. The importance of secondary trauma exposure for post-disaster mental disorder. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2012 ; 21(1):35-45.
 10. Kubota K, Shimazu A, Kawakami N, Takahashi M, Nakata A, Schaufeli WB. The Empirical Distinctiveness of Workaholism and Work Engagement among Hospital Nurses in Japan: the effect on Sleep Quality and Job Performance. *Ciencia & Trabajo*. 2012 ; 14:31-36.
 11. Kubota K, Shimazu A, Kawakami N, Takahashi M. Workaholism and sleep quality among Japanese employees: A prospective cohort study. *International Journal of Behavioral Medicine*. (in press)
 12. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013 Dec 15 ; 380(9859):2224-60.doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
 13. Miyaki K, Song Y, Htun NC, Tsutsumi A, Hashimoto H, Kawakami N, Takahashi M, Shimazu A, Inoue A, Kurioka S, Shimbo T. Folate intake and depressive symptoms in Japanese workers considering SES and job stress factors: J-HOPE study. *BMC Psychiatry*. 2012 ; 12(1):33.
 14. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013 Dec 15 ; 380(9859):2197-223. doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
 15. 野崎卓朗, 真船浩介, 井上彰臣, 田中伸明, 堀知絵美, 益田和幸, 廣尚典. 時間外労働時間毎の職場のストレス要因と精神健康度との関連についての研究. *健康開発*. 2012;17(2):57-62.
 16. Okamoto M, Kawakami N, Kido Y, Sakurai K. Social capital and suicide: an ecological study in Tokyo, Japan. *Environ Health Prev Med*. (inpress)
 17. Park J, Kitayama S, Karasawa M, Curhan K, Markus HR, Kawakami N, Miyamoto Y, Love GD, Coe CL, Ryff C. Clarifying the links between social support and health: culture, stress, and neuroticism matter. *J Health Psychol*. 2012. (in press)
 18. 酒井佳永, 秋山剛, 土屋政雄, 堀井清香, 富永真己, 田中克俊, 西山寿子, 住吉健一, 河村代志也, 鈴木淳平. 復職準備性評価シート (Psychiatric Rework Readiness Scale) の評価者間信頼性, 内的整合性, 予測妥当性の検討. *精神科治療学*. 2012 ; 27(5):655-667.
 19. 島田恭子, 島津明人, 川上憲人. 未就学児を持つ共働き夫婦におけるワーク・ライフ・バランスと精神的健康—1年間の縦断データから—. *厚生*の指標. 2012 ; 59 (15):10-18.
 20. Shimazu A, Schaufeli WB, Kubota K, Kawakami N. Do workaholism and work engagement predict employee well-being and performance in opposite directions? *Ind Health*. 2012 ; 50:316-321.
 21. Shimazu A, Sonnentag S, Kubota K, Kawakami N. Validation of the Japanese version of Recovery Experience Questionnaire. *J Occup Health*. 2012 ; 54:196-205.
 22. Tsuchiya M, Kawakami N, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Fukao A, Tachimori H, Iwata

- N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Oorui M, Naganuma Y, Furukawa TA, Kobayashi M, Ahiko T, Takeshima T, Kikkawa T. Impact of mental disorders on work performance in a community sample of workers in Japan: the World Mental Health Japan Survey 2002-2005. *Psychiatry Research*. 2012;198:140-145.
23. 津野香奈美, 稲尾和泉, 岡田康子. 企業におけるパワー・ハラスメントの実態,問題が起きた際の対応,予防対策の実施状況—企業規模別による比較検討—. 産業精神保健. (印刷中)
24. Umeda M, Kawakami N, the World Mental Health Japan Survey Group 2002-2006. Association of childhood family environments with the risk of social withdrawal ('hikikomori') in the community population in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Mar ; 66:121-129.
25. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
26. Yasumura S, Hosoya M, Yamashita S, Kamiya K, Abe M, Akashi M, Kodama K, Ozasa K:Fukushima Health Management Survey Group. Study protocol for the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2012 Sep 5 ; 22(5):375-83.
27. 吉村健佑, 川上憲人, 堤 明純, 井上彰臣, 小林由佳, 竹内文乃, 福田敬. 職場におけるメンタルヘルスの第一次予防対策に関する費用便益分析. 産業衛生学雑誌. 2013 ; 55(1):11-24.

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

柏原 康佑、篠崎 智大

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25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2(柏原康佑、篠崎智大)、特任助教1(上村夕香理)、大学院生12、事務補佐2、研究生3、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、卒業生を対象として、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

らは主に、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（専門職学位課程；通称 SPH）では、医学研究実践を想定した講義を開講している。例えば、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 24 年度は卒業論文・修士論文（公共健康医学専攻課題研究）・博士論文それぞれ 5 人、3 人、2 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、公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターによる乳癌臨床研

究支援事業のデータマネジメント、細胞移植治療臨床試験のデータマネジメント、厚生労働省班研究で行われている大規模な糖尿病臨床試験やがん戦略研究（乳癌検診の大規模ランダム化試験）のデータマネジメント、移植学会の委嘱による腎移植登録・追跡事業、乳癌学会の委嘱による乳癌登録事業、前立腺予防財団による PSA 検診評価事業のデータマネジメントなどを行っている。研究室の研究活動はこれらの J-CRSU の活動と密接に連携しており、研究計画や統計解析の支援を研究者側に与える一方で、方法論上の新しい研究テーマが見出されるという共存の形が生まれている。

当教室では、基礎・臨床あるいは予防を問わず、医学研究の統計的側面に関し多くの研究指導・研究協力を他教室及び学外の研究者に対して行っている。指導・協力の形態もデータ解析からより本質的な研究計画立案に重み移行しつつある。生物統計学の分野は、わが国では欧米（特にアメリカ、イギリス）に比べて極端な人材不足であり、また生物統計学の重要性が研究者に浸透するにつれ、これらに対するコンサルテーションの負担は大学の一講座では耐えられない状況になっている。そこで平成 19 年度に開設された寄附講座、臨床試験データ管理学と共同でこれらを行い、外部の本格的な研究者主導の臨床試験に対しては前述の J-CRSU が支援を行う形をとっている。

出版物等

1. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, **Ohashi Y**, Watanabe T. Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kidney Int.* 2012 Feb;81(3):293-9.
2. Iseki K, Asahi K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Konta T, Kurahashi I, **Ohashi Y**, Watanabe T. Risk

- factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Apr;16(2):244-9.
3. Taguri M, Matsuyama Y, Ohashi Y, Harada A, Ueshima H. Doubly robust estimation of the generalized impact fraction. *Biostatistics* 2012; 13: 455-467.
 4. Konta T, Ikeda A, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: a baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens.* 2012 Mar;25(3):342-7.
 5. Kageyama S, Ueda S, Mochizuki K, Miyakawa M, Sugawara M, Nakayama M, Ohashi Y, Saito I, Saruta T; OCEAN Study Group. Optimal Combination of Effective ANtihypertensives (OCEAN) study: a prospective, randomized, open-label, blinded endpoint trial-rationale, design and results of a pilot study in Japan. *Hypertens Res.* 2012 Feb;35(2):221-7.
 6. Wakasugi M, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Weight gain after 20 years of age is associated with prevalence of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Apr;16(2):259-68.
 7. Mizuno K, Nakaya N, Teramoto T, Yokoyama S, Ohashi Y, Ueki A, Takahashi S, Kubota Y, Nakamura H. Usefulness of LDL-C-related parameters to predict cardiovascular risk and effect of pravastatin in mild-to-moderate hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(2):176-85.
 8. Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, Ohashi Y, Nakamura T, Matsumoto T. Three years of treatment with minodronate in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2012 Jul;30(4):439-46.
 9. Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, Satoh T, Hamamoto Y, Boku N, Miyata Y, Takiuchi H, Yamaguchi K, Sasaki Y, Nishina T, Satoh A, Baba E, Tamura T, Abe T, Hatake K, Ohtsu A. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. *Gastric Cancer.* 2012 Jul;15(3):313-22.
 10. Takei H, Ohsumi S, Shimozuma K, Takehara M, Suemasu K, Ohashi Y, Hozumi Y. Health-related quality of life, psychological distress, and adverse events in postmenopausal women with breast cancer who receive tamoxifen, exemestane, or anastrozole as adjuvant endocrine therapy: National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 04 (N-SAS BC 04). *Breast Cancer Res Treat.* 2012 May;133(1):227-36.
 11. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Fujiwara K, Hirasawa R, Yachi Y, Sone Y, Tada Iida K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Fasting and post-challenge glucose as quantitative cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(4):385-96.
 12. Ogiwara T, Matsuzaki M, Umemoto S, Rakuji H, Matsuoka H, Shimada K, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Suzuki H, Ohashi Y, Shimamoto K, Saruta T; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertens Res.* 2012 Apr;35(4):441-8.

13. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Ishibashi S, Oikawa S, Shimano H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study Group. Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1150-7.
14. 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 Kosho Eisei Zasshi*. 2011 Dec;58(12):1007-15. Japanese.
15. Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Suemasu K, Kuranami M, Ohno S, Watanabe T. Subjective and objective assessment of edema during adjuvant chemotherapy for breast cancer using taxane-containing regimens in a randomized controlled trial: The National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02. *Oncology*. 2012;82(3):131-8.
16. Shiroiwa T, Takeuchi T, Fukuda T, Shimozuma K, Ohashi Y. Cost-effectiveness of adjuvant FOLFOX therapy for stage III colon cancer in Japan based on the MOSAIC trial. *Value Health*. 2012 Mar-Apr;15(2):255-60.
17. Ozono S, Ueda T, Hoshi S, Yamaguchi A, Maeda H, Fukuyama Y, Takeda K, Ohashi Y, Tsukamoto T, Naito S, Akaza H. The efficacy and safety of degarelix, a GnRH antagonist: a 12-month, multicentre, randomized, maintenance dose-finding phase II study in Japanese patients with prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Jun;42(6):477-84.
18. Yano Y, Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association of high pulse pressure with proteinuria in subjects with diabetes, prediabetes, or normal glucose tolerance in a large Japanese general population sample. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1310-5.
19. Araie M, Shirato S, Yamazaki Y, Matsumoto C, Kitazawa Y, Ohashi Y; Nipradilol - Timolol Study Group. Risk factors for progression of normal-tension glaucoma under β -blocker monotherapy. *Acta Ophthalmol*. 2012 Aug;90(5):e337-43.
20. Matsushima T, Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Teramoto T, Yokoyama S, Ichikawa S, Ishikura N, Kamiyama K, Nakamura H; MEGA Study Group. The effect of low-dose pravastatin in metabolic syndrome for primary prevention of cardiovascular disease in Japan: a post hoc analysis of the MEGA study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012 Jun;17(2):153-8.
21. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, Ohsumi S, Makino H, Katsumata N, Kuranami M, Suemasu K, Watanabe T, Hausheer FH. Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2012 Dec;20(12):3355-64.
22. Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27(10):3862-8.
23. Takayasu K, Arie S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M.

- Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *Journal of Hepatology* 2012; 56(4): 886-892.
24. Shinozaki T, Matsuyama Y, Iimuro S, Umegaki H, Sakurai T, Araki A, Ohashi Y, Ito H, the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Research Group. Effective prevention of cardiovascular disease and diabetes-related events with atorvastatin in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Adjusting for treatment changes using a marginal structural proportional hazards model and a rank-preserving structural failure time model. *Geriatrics and Gerontology International* 2012; 12(Suppl.1): 88-102.
25. 篠崎 智大, 松山 裕. 混合モデル (mixed models). *動脈硬化予防* 2012; 11(2): 93-95.
26. Sawaki M, Mukai H, Tokudome N, Nakayama T, Taira N, Mizuno T, Yamamoto Y, Horio A, Watanabe T, Uemura Y, Ohashi Y. Safety of adjuvant trastuzumab for HER-2-overexpressing elderly breast cancer patients: a multicenter cohort study. *Breast Cancer*. 2012 Jul;19(3):253-8.
27. Yamauchi T, Tamaki N, Kasanuki H, Kimura T, Uemura Y, Iimuro S; Japanese Coronary-Angiography or Myocardial Imaging for Angina Pectoris Study (J-COMPASS) Multicenter Study Group. Optimal initial diagnostic strategies for the evaluation of stable angina patients: a multicenter, prospective study on myocardial perfusion imaging, computed tomographic angiography, and coronary angiography. *Circ J*. 2012;76(12): 2832-9.
28. Endo T, Kakeyama M, Uemura Y, Haijima A, Okuno H, Bito H, Tohyama C. Executive function deficits and social-behavioral abnormality in mice exposed to a low dose of dioxin in utero and via lactation. *PLoS One*. 2012;7(12):e50741.

医療倫理学／健康増進科学

教授

赤林 朗

准教授

李 廷秀

准教授

瀧本 禎之

助教

中澤 栄輔

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

沿革と組織の概要

医療倫理学・健康増進科学分野の前身は保健管理理学教室である。

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

本の医療政策に関する研究を行った。

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

2002年からは、現在の主任教授である赤林朗博士が小林教授の後任として着任し、保健経済学分野は医療倫理学分野となった。健康増進科学分野は、川久保清助教授の転任に伴い、2007年より李廷秀准教授が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24年度の構成員は、教授1、准教授2、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10人、学部非常勤講師7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5人(外国人0人)、修士課程1人(外国人0人)、健康増進科学分野の博士課程2人(外国人0人)、修士課程4人(外国人1人)である。

教育

学部教育：医療倫理学・健康増進科学分野が平成24年度に担当した健康総合科学科の学部講義・実習は以下の通りである。

- (1) 医療倫理学 (3年、必修、2単位)
- (2) 保健健康管理 (3年、必修、2単位)
- (3) 保健福祉行政 I、II (3年、選択必修、各1単位)
- (4) 保健労働行政・法制 (3年、必修、1単位)
- (5) 保健・医療管理論 (4年、選択、2単位)
- (6) 健康増進科学 (3年、選択、1単位)
- (7) 保健・医療管理実習 (4年、選択、2単位)

その他、健康総合科学概論の講義の一部を担当した。

大学院教育：医療倫理学分野では、医療倫理学特論 I、II、演習 I、II、実習 I、II を、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。

なお、教員は、順天堂大学医学部 (医学・医療と社会)、慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 (医事法学)、東京女子医科大学／早稲田大学大学院共同先端生命医科学専攻 (生命・医療倫理特論)、埼玉県立大学緩和ケア認定看護師課程 (臨床倫理)、神奈川県立保健福祉大学 (倫理と人間)、立正大学 (社会調査実習 D)、など他大学の教育の協力をおこなった。

研究

医療倫理学分野

医療倫理学分野では、医療に関わる政策決定や臨床現場での倫理的判断の基礎となる倫理・哲学的理論、生命・医療倫理学のトピックスについて、人文・社会科学的方法論を用いて多彩な教育研究を行っている。授業では、医療倫理学に関する諸問題を理解するだけにとどまらず、倫理的な考え方を身に付けることを重視しているため、全体講義や文献講読のほか、グループ・ディスカッションや演習などにも重点を置いている。

なお、「東京大学生命・医療倫理教育研究センター」(CBEL)では、① ライフサイエンス・医療技術が日本社会および国際社会にもたらす倫理的・法的・社会的諸問題に関して学際的に研究すると共に、② 国内外の研究拠点と連携することで、質の高い国際ネットワークを形成している (GABEX プロジェクト)。そして、③ 政策、研究および臨床という実践の場に適した教育プログラムを提供している。これら ①～③ により、今後リーダーシップを発揮して国際的にも活躍できる高度な人材を養成し、次世代の国際標準となる生命・医療倫理の教育・研究拠点となることを目的としている (<http://www.cbhel.jp/>)。

主な研究テーマ

- (1) 医療倫理学総論・歴史
 - (2) 倫理学の諸理論 (規範理論とメタ倫理学)
 - (3) 政治理論 (正義論)
 - (4) 医療資源の配分
 - (5) 臨床研究や疫学研究における倫理
 - (6) 倫理委員会
 - (7) インフォームド・コンセント
 - (8) 守秘義務
 - (9) 情報開示
 - (10) 脳死・臓器移植
 - (11) 遺伝子医療
 - (12) 安楽死・尊厳死
 - (13) 人工妊娠中絶の倫理性
- など

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実践方法・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、生活習慣病、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、これらの生活行動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、または社会的・物理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. Must I stay? The Obligations of Physicians in Proximity to the Fukushima Nuclear Power Plant. *Camb Q Health Ethics* 21(3): 392–395. 2012.
2. Akabayashi A, Hayashi Y. Mandatory

evacuation of residents during the Fukushima nuclear disaster: an ethical analysis. *J Public Health (Oxf)*. 34(3): 348–351. 2012.

3. Akabayashi A, Takimoto Y, Hayashi Y. Physician obligation to provide care during disasters: should physicians have been required to go to Fukushima? *J Med Ethics*. 38(11): 697–698. 2012.
4. Chen T, Lee JS, Kawakubo K, Watanabe E, Mori K, Kitaike T, Akabayashi A. Features of perceived neighborhood environment associated with daily walking time or habitual exercise: differences across gender, age, and employment status in a community-dwelling population of Japan. *Environ Health Prev Med* 2012 (in press).
5. Chin JJ, Ho CW, Arima H, Ozeki R, Heo DS, Gusmano MK, Berlinger N. Integration of palliative and supportive cancer care in Asia. *Lancet Oncol*. 13(5): 445–446. 2012.
6. Lee JS, Hayashi K, Mishra G, Yasui T, Kubota T, Mizunuma H. Independent association between age at natural menopause and hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus: Japan Nurses' Health Study. *J Atheroscler Thromb* 20(2): 161–169, 2013.
7. Mishra GD, Anderson D, Schoenaker DAJM, Adami H-O, Avis NE, Brown D, Bruinsma F, Brunner E, Cade JE, Crawford SL, Dobson AJ, Elliott J, Giles GG, Gold EB, Hayashi K, Kuh D, Lee KA, Lee JS, Melby MK, Mizunuma H, Sievert LL, Weiderpass E. InterLACE: A new international collaboration for a life course approach to women's reproductive health and chronic disease events. *Maturitas* 74(3): 203–290, 2013.
8. Takahashi S, Fujita M, Fujimoto A, Fujiwara T, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y, Akabayashi A. The decision-making process for the fate of frozen embryos by Japanese infertile women: a

- qualitative study. *BMC Medical Ethics* 13: 9, 2012.
9. Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Aso T, Matsumura Y, Lee JS, Suzuki S. Factors associated with premature ovarian failure, early menopause and earlier onset of menopause in Japanese women. *Maturitas* 72: 249–255, 2012.
 10. 赤林 朗, 高島 響子, 田代 志門, 林 芳紀, 藤田 みさお『脳科学研究における偶発的所見への対処法』文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム「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及び脳科学研究における倫理的問題の解決に関する研究」, 2012 年
 11. 藤田 みさお. 生命・医療倫理の基礎. *心身医学* 52(12): 1117–1123, 2012.
 12. 藤田 みさお, 赤林 朗. 臨床における倫理問題への取り組み. *日本内科学会* 101(7): 2059–2064, 2012.
 13. 児玉 聡. 功利主義と公衆衛生. *法哲学年報* 2011: 7–22, 2012.
 14. 児玉 聡. 臨床倫理において必要な倫理知識 (特集 ICU, CCU における臨床倫理入門). *ICU と CCU* 36(9): 637–642, 2012.
 15. 児玉 聡『功利主義入門——はじめての倫理学』筑摩書房, 2012 年
 16. 児玉 聡『世界統計白書 2012 年版』pp. 503–504. 「医学の進歩と生命倫理」木本書店, 2012 年
 17. 児玉 聡『マンガで学ぶ生命倫理——わたしたちに課せられた「いのち」の宿題』化学同人, 2013 年
 18. 児玉 聡, 赤林 朗『現代用語の基礎知識 2013』pp. 811–815. 「生命倫理」自由国民社, 2013 年
 19. 児玉 聡, 高島 響子. 患者への情報開示と謝罪——アメリカ・イギリス・国内の取り組み. *看護管理* 23(2): 102–106, 2012.
 20. 大関 令奈. アドバンス・ケア・プランニングとは何か? 緩和ケア 22(5): 403–406, 2012.
 21. 齋藤 信也, 児玉 聡, 白岩 健, 下妻 晃二郎, 能登 真一, 後藤 玲子. 医療資源配分と QALY に関する倫理的側面からの考察 (特集/ISPOR 日本部会共同企画: 医療経済評価に関する諸問題 ~理論的・倫理的側面からの検討~). *薬剤疫学* 17(1): 47–53, 2012.
 22. 島内 明文『政治思想の知恵: マキャベリからサントデルまで』pp. 75–90. 「第5章 スミス ——経済的自由主義の定式化」(仲正 昌樹 編) 法律文化社, 2013 年
 23. 高島 響子, 児玉 聡. 英国における自殺幫助をめぐる論争とスイスへの渡航幫助自殺 ——渡航医療が国内医療の法規制に及ぼす影響の一考察. *生命倫理* 22(1): 75–85, 2012.
 24. 渡辺 悦子, 李 廷秀, 川久保 清. 幼児の平日の外遊び時間とテレビ等視聴時間に影響する家族環境と近隣環境. *運動疫学研究* 14(1): 37–46, 2012.

看護管理学／看護体系・機能学

教授

山本則子

講師

田中真琴 (2012.10～)

助教

永田文子

特任助教

大西麻未、田中真琴 (～2012.9)

ホームページ <http://nurs-adm.umin.jp/>

沿革と組織の概要

当教室の前身は、1954 (昭和 29) 年に医学部衛生看護学科に開設された基礎看護学講座である。衛生看護学科は基礎医学系 2 講座と看護系 6 講座の計 8 講座で構成されていたが、1965 (昭和 40) 年の保健学科への学科名称変更に伴って看護系講座が 1 講座のみに縮小されたため、当教室の名称は看護学講座となり、学科における看護学教育のほとんどを担うことになった。1992 (平成 4) 年 4 月、学科名称は再度、保健学科から健康科学・看護学科に変更され、看護系 2 講座が増設されたので、講座名称は基礎看護学講座に戻された。その後、1996 (平成 8) 年 4 月の大学院部局化に伴い、基礎看護学講座は看護管理学分野と看護体系・機能学分野という 2 つの大学院分野となった。2 分野になった後も、両分野は一体として運営されている。また、学部教育については、従来どおり、基礎看護学教室として担当している。

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で必要な観察・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、慢性疾患患者の自己管理支援に関する研究、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

1. Onishi M, Komi K, Kanda K. Physicians' perceptions of physician-nurse collaboration in Japan: Effects of collaborative experience. *Journal of Interprofessional Care* 2012 (Early Online)
2. Nagata A, Kanda K. A comparison of university and minimum curriculum requirements for Japan's certified care worker license. *Social Work Education* 2012; 31(3): 347-363.
3. 瀬川玲子, 大西麻未, 武内龍伸, 永田 文子. インシデントを経験した看護職が周囲から受けた対応の実態と当事者の認識. *日本看護評価学会誌* 2012; 2(1): 1-8.
4. Tanaka M, Kawakami A, Iwao Y, Fukushima T, Takai Y, Yamamoto-Mitani N. The gap between flare-up recognition and judgment of need for physician visit in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology Research*. (in press)
5. Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Okamoto Y, Fukahori H, Kou A, Tanaka M. Family caregiver strategies to encourage older relatives with dementia to use social services. *Journal of Advanced Nursing*. (In press).
6. Kawakami A, Tanaka M, Nishigaki M, Naganuma M, Iwao Y, Hibi T, Sanada H, Yamamoto-Mitani N, Kazuma K. Relationship between non-adherence to aminosalicilate medication and the risk of clinical relapse among Japanese patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective cohort study. *Journal of Gastroenterology*. 2012; doi: 10.1007/s00535-012-0721-x
7. Igarashi A, Yamamoto-Mitani N, Gushiken Y, Takai Y, Tanaka M, Okamoto Y. Prevalence and incidence of pressure ulcers in Japanese long-term-care hospitals. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012 pii:S0167-4943 (12)00182-3.
8. Mikoshiha N, Tateishi R, Tanaka M, Sakai T, Blazeby JM, Kokudo N, Koike K, Kazuma K. Validation of the Japanese version of the EORTC hepatocellular carcinoma-specific quality of life questionnaire module (QLQ- HCC18). *Health and quality of life outcomes*. 2012; 10: 58.
9. Ito N, Ishiguro M, Uno M, Kato S, Shimizu S, Obata R, Tanaka M, Tokunaga K, Nagano M, Sugihara K, Kazuma K. Prospective longitudinal evaluation of quality of life in patients with permanent colostomy after curative resection for rectal cancer: A preliminary study. *Journal of wound ostomy continence nursing*. 2012; 39(2): 172-7.
10. Kawakami A, Tanaka M, Ochiai R, Naganuma M, Iwao Y, Hibi T, Kazuma K. Difficulties in taking aminosalicylates for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology Nursing*. 2012; 35(1): 24-31.

家族看護学

教授

上別府圭子

助教

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24年度の構成員は、教授1、非常勤講師5、助教2、大学院博士課程5、修士課程11、卒論生3名、研究生1名、客員研究員25、事務職員2名である。

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）、健康科学コースをあ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、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。平成24年12月には、虐待予防をテーマとした家族看護ケアフォーラムを開催し、全国各地より150名あまりの参加があった。妊娠期から親子を孤立させずに支援するネットワークを強化し、周産期に虐待を予防する取り組みについて議論した。

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。

2011 年の東日本大震災により甚大な被害を受けた地域において、がんに罹患した子どもとその家族が経験するさまざまな経験を明らかにすることをねらいとした研究も進行中である。

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. Yonemoto T, Kamibeppu K, Ishii T, Iwata S, Tatezaki S. Posttraumatic stress symptom (PTSS) and posttraumatic growth (PTG) in parents of childhood, adolescent and young adult patients with high-grade osteosarcoma. *International Journal of Clinical Oncology*. 2012; 17(3): 272-5.
2. Ueno R, Kamibeppu K. Perspectives of Japanese mothers with severe mental illness regarding the disclosure of their mental health status to their children. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2012; 26(5): 392-403.
3. Komachi M, Kamibeppu K, Nishi D, Matsuoka Y. Secondary traumatic stress and associated factors among Japanese nurses working in hospitals. *International Journal of Nursing Practice*. 2012; 18(2): 155-63.
4. Matsumoto K, Sumino K, Fukahori H, Kitaoka K, Kamibeppu K, Nagamura F. Stressor scale for clinical research coordinators: development and psychometric testing. *Journal of Advanced Nursing*. 2012; 68(7): 1636-45.
5. Ishida Y, Honda M, Sakamoto N, Ozono S, Kamibeppu K, Iwai T, Kakee N, Okamura J, Asami K, Inada H, Maeda N, Horibe K. An analysis of free writing sections in a cross-sectional survey of childhood cancer survivors. *Journal of the Japanese Society of Pediatric Surgeons*. 2012; 116(3): 526-536.
6. Kamibeppu K, Toju K, Takeda T, Horibe K. School re-entry practice for children with cancer by medical teams and hospital school teachers in Japan: Current status by questionnaire survey. *The Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2012; 49(1), (2): 79-85.
7. Soejima T, Toju K, Sato I, Takeda T, Kamibeppu K. Evaluation of elementary and junior high school students' understanding of and attitudes toward childhood cancer and the survivors. *The Journal of Child Health*. 2012; 71(6): 858-866.
8. Toju K, Yoshikawa K, Kamibeppu K. Support for school reentry of children with cancer: Provision of information from nurses about infectious disease. *Journal of Japanese Society of Pediatric Oncology Nursing*. 2012; 7: 7-16.
9. Sasaki A, Kamibeppu K. Male Nurses' Perceptions of their gender and occupational experiences. *Journal of Japan Academy of Community Health Nursing*. 2012; 14(2): 24-31.
10. Ikeda M. Relationships carrying over to the subsequent generations. *Family Nursing: Research, understanding, and support for families (2)*. *Health Care*. 2012; 54(9): 618-622.
11. Sato I. Differences in descriptions among family informants. *Family Nursing: Research, understanding and support for families (2)*. *Health Care*. 2012; 54(9): 607-612.

地域看護学／行政看護学

准教授

永田智子

助教

田口敦子（8月まで）、成瀬昂、蔭山正子（9月から）

ホームページ <http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/chn/>

沿革と組織の概要

地域看護学教室は1992年に発足し、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24年度の構成員は、准教授1名、助教2名、大学院生10名（うち修士6名、博士4名）である。他に非常勤講師7名、客員研究員11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（2010年入学生からは保健師国家試験受験資格は取得できない）。

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）

在宅療養者をと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、2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（2年、1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。

大学院生の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) 地域看護学演習Ⅰ、Ⅱ、同実習Ⅰ、Ⅱ

地域看護学に関連した学術論文の抄読や、研究計画・進捗状況の検討を毎週1回の抄読会で行っている。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。

本分野において進行中の主な研究プロジェクトは以下の通りである。

1) 地域ケアシステムの整備：退院支援

在院期間の短縮、在宅ケアの推進に伴い、ケアを要する状況で早期に退院する患者が増加する中、退院支援の重要性は増大している。当教室では、

退院支援実施者の能力や退院支援の効果の測定尺度開発、病院への退院支援システム導入の効果測定、支援方策の標準化に向けた支援内容の分析などを行っている。

2) 地域ケアシステムの整備：機関・職種間連携

地域医療・高齢者保健活動において、在宅ケアサービス機関・サービス提供職種間の連携を強化することは、国際的に重要な課題である。当教室では、在宅ケアにかかわるサービス機関が果たす機能や機関・職種間の連携状況を客観的に評価し、その具体的な改善方法を提案することを目的に研究を行っている。

3) 母子保健活動

親が子育てに対して感じる困難や課題は深刻化・多様化しており、虐待や不適切な育児、親の健康問題の予防は公衆衛生上の大きな課題である。当教室では、母親の不安軽減や児童虐待の予防のためのグループ支援、およびNICUに入院中の児の親への支援方法に関する研究を行っている。

4) 精神保健活動

近年、精神障がい者の家族も支援の受け手であるという見方が重要視され、家族支援が注目されている。当教室では、地域における精神障がい者の家族支援を研究しており、特に、サポートグループやセルフヘルプ・グループの支援、家族ピア教育プログラムのプログラム評価を行っている。

5) 高齢者保健活動

地域に暮らす人々が、できるだけ健やかに、自分らしい生活を最後まで送り続けるために、高齢者を対象とした研究に取り組んでいる。

具体的には、介護予防体操の開発や、閉じこもり・閉じこもり予備群への介入方法の開発等を行う「介護予防」研究、地域在住要介護高齢者のサービスニーズの特定や、高齢者・家族に対するサービス提供効果の評価、終末期の療養場所に関する現状調査やニーズに応じた介入方法の開発等を行う「終末期療養への支援」がある。

6) 災害時保健活動

2011年3月11日の東日本大震災の後、当教室では、岩手県大槌町において活動を継続し、仮設住宅住民の健康状況把握と関連要因の探索、介護予防を目的とした町独自の体操製作などを行ってきた。今後も住民への継続的な調査とフィードバック、体操の普及啓発などを行っていく予定である。

7) 保健師の支援技術

保健師は、高い支援技術を用いて住民を支援しているが、研究で明確化されていない支援技術も多い。当教室では、児童虐待を含む育児支援技術や、未治療の住民を治療につなげる支援技術、グループの相互作用を活用して個人やコミュニティを育てるグループ支援技術などの研究を行っている。

出版物等

- (1) Satoko Nagata, Hikari Tomura, Sachiyo Murashima. Expansion of discharge planning system in Japan: Comparison of results of a nationwide survey between 2001 and 2010. *BMC Health Services Research*, 12, 237, 2012.
- (2) Takashi Naruse, Atsuko Taguchi, Satoko Nagata, Yuki Kuwahara, Sachiyo Murashima. Prevalence of home visiting nurse service clients who received insufficient number of nurse visits in the Japanese long-term care insurance. *Japanese Journal of Nursing and Health Sciences*, 10, 2-8, 2012.
- (3) Takashi Naruse, Atsuko Taguchi, Yuki Kuwahara, Satoko Nagata, Izumi Watai, Sachiyo Murashima. Relationship between perceived time pressure during visits and burnout among home visiting nurses in Japan. *Japan Journal of Nursing Sciences*, 9(2), 185-194, 2012.
- (4) Takashi Naruse, Atsuko Taguchi, Yuki Kuwahara, Satoko Nagata, Sachiyo Murashima. Effects of non-nursing assistance on home visit nurses' time spent in Japan: one group repeated pretest-posttest trial. *The Home Health Care Management & Practice*, 25(1), 18-22, 2013.
- (5) Satoko Nagata, Atsuko Taguchi, Takashi Naruse, Yuki Kuwahara, Sachiyo Murashima. Unmet needs for visiting nurse services among older people after hospital discharge and related factors in Japan: Cross-sectional survey. *Japan Journal of Nursing Science*, doi:10.1111/jjns.12012, 2013.
- (6) Takashi Naruse, Mahiro Sakai, Izumi Watai, Atsuko Taguchi, Yuki Kuwahara, Satoko Nagata, Sachiyo Murashima. Individual and organizational factors related to work engagement among home visiting nurses in Japan. *Japan Journal of Nursing Sciences*, DOI: 10.1111/jjns.12003, 2013.
- (7) Yuki Kuwahara, Satoko Nagata, Atsuko Taguchi, Takashi Naruse, Hiroyuki Kawaguchi, Sachiyo Murashima. Measuring the efficiencies of visiting nurse service agencies using data envelopment analysis. *Health Care Management Science*, 1007/s10729-013-9228-0, 2013.
- (8) Shigemi Suzuki, Satoko Nagata, Joyce Zerwekh, Takuhiro Yamaguchi, Hikari Tomura, Yukie Takemura, Sachiyo Murashima. Effects of a multi-method discharge planning educational program for medical staff nurses. *Japan Journal of Nursing Sciences*, 9(2), 201-215, 2012.
- (9) Hiroshi Murayama, Atsuko Taguchi, Sachiyo Murashima. Exploring the ideal combination of activity satisfaction and burden among health promotion

- volunteers: a cross-sectional study in Japan. BMC Public Health, 2012.
- (10) Hiroshi Murayama, Takuhiro Yamaguchi, Satoko Nagata, Sachiyo Murashima. The effects of an intervention program for promoting interorganizational network building between multidisciplinary agencies and community-based organizations: a cluster trial in Japan. BMC Public Health, 12: 178, 2012.
- (11) Toshiko Tada, Reiko Okamoto, Sachiyo Murashima, Ruriko Suzuki, Yoko Sakai, Emiko Kishi, Michie Nomura, Noriko Jojima, Masumi Nishida, Keiko Koide, Chie Teramoto, Emiko Kusano, Saori Iwamoto, Miki Saito. The Health and Livelihood of Seniors Affected by the Tsunami after the Great East Japan Earthquake. Journal of Shikoku Public Health Society, 58(1), 134-140, 2013.
- (12) Michie Nomura, Reiko Okamoto, Minori Tanaka, Mie Okuda, Keiko Koide, Saori Iwamoto, Emiko Kusano, Miki Saito, Masumi Nishida, Noriko Jojima, Emiko Kishi, Yoko Sakai, Chie Teramoto, Toshiko Tada, Ruriko Suzuki, Sachiyo Murashima. Community Profile of the Tohoku Earthquake, 2011: Affected Areas as Perceived by External PHNs. Journal of Shikoku Public Health Society, 58(1), 119-125, 2013.
- (13) Michie Nomura, Reiko Okamoto, Keiko Koide, Saori Iwamoto, Emiko Kusano, Miki Saito, Masumi Nishida, Takako Sao, Tomoko Kurata, Reiko Kan, Noriko Jojima, Emiko Kishi, Yoko Sakai, Chie Teramoto, Toshiko Tada, Ruriko Suzuki, Sachiyo Murashima. Health Concerns in Tsunami-Affected Areas as Perceived by External PHNs in Japan 2011. Journal of Shikoku Public Health Society, 58(1), 126-133, 2013.
- (14) 永田智子, 栗原雄樹, 田口敦子, 成瀬昂, 村嶋幸代. 利用者の状態像別にみた訪問看護業務の内容と時間. 日本在宅ケア学会誌, 16(2), 61-68, 2013.
- (15) 田口敦子, 永田智子, 成瀬昂, 栗原雄樹, 福田敬, 山田雅子, 吉池由美子, 八巻心太郎, 中尾杏子, 田上豊, 村嶋幸代. 訪問看護の潜在ニーズを含めたニーズの推計. 厚生指標, 59(4), 16-22, 2012.
- (16) 蔭山正子, 代田由美, 藤賀美枝子, 川畑佳奈子, 田口敦子. 統合失調症の本人を治療につなげる際の行政専門職による家族支援. 日本公衆衛生雑誌, 59(4), 259-268, 2012.
- (17) 蔭山正子, 横山恵子. 精神疾患を患う人の家族ピア教育プログラムにおける支援技術. 精神障害とリハビリテーション, 16(2), 62-69, 2012.
- (18) 栗原雄樹, 永田智子, 田口敦子, 成瀬昂, 八巻心太郎, 田上豊, 村嶋幸代. 「直接・間接業務時間比」からみた訪問看護ステーション利用者の特徴. 日本医療・病院管理学会誌, 49(4), 37-47, 2012.
- (19) 蔭山正子. 家族が精神障害者をケアする経験の過程—国内外の文献レビューに基づく共通段階. 日本看護科学会誌, 32(4), 63-70, 2012.
- (20) 阪井万裕, 成瀬昂, 渡井いずみ, 有本梓, 村嶋幸代. 看護師のワーク・エンゲージメントに関する文献レビュー. 日本看護科学会誌, 32(4), 71-78, 2012.

成人看護学／緩和ケア看護学

教授

山本則子

講師

西垣昌和

助教

奥山絢子

吉田美香子（～2012.7）、鈴木美穂（2012.8～）

特任助教

原田奈穂子（2012.5～2012.12）

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

沿革と組織の概要

成人保健・看護学教室は、平成4年の保健学科から健康科学・看護学科への改組に伴う看護学講座の拡充により、それまでの成人保健学教室の伝統を引き継いで設けられた、50年近くの歴史を持つ教室である。平成9年の大学院重点化以降、成人看護学分野とターミナルケア看護学分野という2分野構成となり、平成18年度からターミナルケア看護学分野は緩和ケア看護分野と名称が変更になった。本年度より新たに山本が教授として着任した。

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。大学院教育においては、当分野、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・関心を研究課題として発展させて、あるいは指導する教員の研究プロジェクトの一部を担う形で修士論文や博士論文を作成している。研究課題

の着想からリサーチクエスション、研究方法の選択に至る思考過程の展開と、各自の研究者としての問題意識の確立を研究者育成の要として重視している。

研究

成人・高齢期における看護についていくつかの視点から研究に取り組んでいる。ひとつは看護の質管理・向上で、特に訪問看護ステーションや長期療養施設の中で提供される看護がどのようなしくみによってその質を維持・向上できるかを、実践的な取り組みを通じて検討している。急性期病院よりも研修等の教育機会が限られ、対象の多様なニーズに応えるための看護の質の問題は、今後ますます重要性が高まる領域である。

さらに、慢性的な疼痛の実態とケア方法の開発、普及に向けた研究活動を実施している。地域や長期療養施設における慢性的な疼痛の実態を把握し、「年のせいで仕方がない」「我慢しなければ外聞が悪い」と患者自身に認識されるためもあって医療者には見過ごされがちな高齢期の疼痛（認知症を

持つ人々を含む) へのより良いケアと、それを通じた身体・生活機能および QOL の維持向上を目指している。

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のあり方についても検討を重ねている。この期間において看護を要する人々がどのような状態にあるのかの理解に資する研究や、それらの人々に対する効果的・効率的な看護ケアについての研究を行っている。

以上の研究領域について、従来の統計的手法を用いた研究とともに、個別の患者・看護師の経験を理解するための概念化・理論化を目指した質的研究手法も多用している。「人が病むこと・老いること」「人が他者をケアすること」という経験を説明する枠組みの解明をとおして、海外からの借りでない「日本の現場育ちの看護学」の構築を目指している。

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。

1) 高齢者訪問看護質指標を用いたインターネット訪問看護支援システムの有効性検討

訪問看護は 1992 年に老人訪問看護ステーションの制度化によって広く実践され始めた歴史の浅い看護提供形態であり、現在も目標とされる提供量は実態から程遠く、拡大のための努力が求められている。このため、訪問看護活動の内容整備、基準の策定などの課題が挙げられている。我々は 2004 年からこれまでに、高齢者訪問看護のためのプロセス志向の質指標 (Quality Indicators) の開発とその実践との関連等を検討してきている。

2008 年から本年度にかけ、訪問看護師を支援し実践の質向上を図るため、高齢者訪問看護質指

標を用いたウェブサイトによる支援を試行しその有効性を検討した。看護実践者と研究者の双方向のやり取りが可能なサイトを開設し、認知症ケア・家族支援・終末期ケア・転倒予防・排便ケア・リハビリテーション等の領域に関して情報交換を試行した。1 年間の試行前後の看護師の認識・実践に関する自己評価の変化を把握した。合わせて訪問看護ステーションでの情報工学機器の活用実態と看護師の学習ニーズを調査した。訪問看護現場で活用しやすく有効な自己学習・質管理ツールとしてのウェブサイト使用のあり方と効果について、新たな知見を得た。

合わせて、今後の在宅ケア発展への基盤づくりの一環として、訪問看護ステーションの人事管理に関する調査を開始した。看護師が定着するステーションの特徴についての検討を進めている。

2) 疼痛を持つ高齢者へのケア基準の開発

加齢に伴う疾病による腰膝痛、ヘルペス後疼痛などの神経因性疼痛など各種の慢性的な疼痛は、高齢者の身体機能、生活機能とともに QOL を脅かす症状であるにも関わらず、特に日本においては長く省みられなかった。また、認知症高齢者においては疼痛に関する訴えがうまくできないこともあり、見過ごされていることが多い。私たちは 2008 年からこれまで、長期療養施設利用者の疼痛の実態や、自分では表現できない人々の疼痛を観察で把握する尺度の開発、長期療養施設等で働く看護職・介護職の疼痛ケアに関する認識やケア実践の実態等について総合的に検討を進めてきた。本年は、長期療養施設に働く看護・介護職に向けた疼痛ケア基準の開発に参加しプロジェクトを進めている。

3) 慢性病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、特に糖尿病と炎症性腸疾患、がんを中心に行なってきた。

本年度は、化学療法中のがん患者におけるQOLの実態とその関連要因を検討している。このほか、造血幹細胞移植前後の患者の生活上の支援ニーズに関する調査研究も開始するところである。

出版物等

1. Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Okamoto Y, Fukahori H, Kou A, & Tanaka M. Family caregiver strategies to encourage older relatives with dementia to use social services. *Journal of Advanced Nursing* (in press).
2. Adachi N, Munesda M, Yamada N, Suzuki H, Futohashi A, Shigeeda T, Kato S, Nishigaki M. Effects of aromatherapy massage on face-down posture-related pain after vitrectomy: a randomized controlled trial. *Pain Management Nursing* (in press)
3. Kayama M, Gregg F, Misuzu, Asahara K, Yamamoto-Mitani N, Okuma K, Oota K, & Kinoshita Y. Mentoring Doctoral Students for Qualitative Research: Interviews to Experienced Nursing Faculty in Japan. *Journal of Nursing Education* (in press).
4. Kawakami A, Tanaka M, Nishigaki M, Naganuma M, Iwao Y, Hibi T, Sanada H, Yamamoto-Mitani N, Kazuma K. Relationship between non-adherence to aminosalicilate medication and the risk of clinical relapse among Japanese patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective cohort study. *Journal of Gastroenterology*. DOI 10.1007/s00535-012-0721-x
5. 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*. *Gastroenterology Nursing*. 2012; 35(12): 24-31.
6. Suzuki M. Quality of life, uncertainty, and perceived involvement in decision making in patients with head and neck cancer. *Oncology Nursing Forum*, 2012; 39(6):541-548. DOI 10.1188/12.ONF.541-548
7. Nishigaki M, Shimizu Y, Kuroda K, Mori K, Ohara Y, Seto N, Yoneda A, Miyatake Y, Kazuma K, Masaki H as The Japan Academy of Diabetes Education and Nursing Research Group. Development of a support skill scale in insulin therapy: A nationwide study in Japan. *Nurse Education Today*. 2012;32(8): 892-896.
8. Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Ko A, & Heilemann M. Differences in pain measures by MMSE scores of residents in aged care facilities: Examining the usability of the Abbey Pain Scale- Japanese version, *Pain Management Nursing* (in press).
9. Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Chiba Y, & Kato A. Feasibility and clinical utility of the Japanese Version of the Abbey Pain Scale in Japanese aged care, *Pain Management Nursing* (in press).
10. Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Fukahori H, Kobayashi S, Chiba Y. Nursing ward managers' perception on pain prevalence at the aged care facilities in Japan: A nationwide survey. *Pain Management Nursing* (in press).
11. Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Nishikawa Y, Chiba Y, Sugai Y, Hayashi K. Prevalence of pain among residents in Japanese nursing homes. *Pain Management Nursing* (in press).
12. Mikoshihara N, Tateishi R, Tanaka M, Sakai T,

-
- Blazeby JM, Kokudo N, Koike K, Kazuma K. Validation of the Japanese version of the EORTC hepatocellular carcinoma-specific quality of life questionnaire module (QLQ-HCC18). *Health and Quality of Life Outcomes* 2012;10:58.
13. 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
14. Igarashi A, Yamamoto-Mitani N, Gushiken Y, Takai Y, Tanaka M, Okamoto Y. Prevalence and incidence of pressure ulcers in Japanese long-term-care hospitals. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012 pii: S0167-4943 (12)00182-3. doi: 10.1016/j.archger.2012.08.011.
15. Ko A, Takasaki K, Igarashi A, Fukahori H, Chiba Y, Yamamoto-Mitani N. Aggression toward caregivers by older persons with dementia in long-term care hospitals in Japan. *Journal of Elder Abuse & Neglect*. 2012;24(1):1-16.

母性看護学・助産学

准教授

春名めぐみ

講師

松崎政代

助教

白石三恵

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24年度の構成員は、准教授1名、講師1名、助教1名、大学院生9名（修士課程7名、博士課程2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8単位、実習9単位（4年生）の計17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

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

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、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査している。

3) 日本人妊婦の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) 産後の肛門失禁および尿失禁に関する研究
出産後 5 年以内の肛門失禁と尿失禁の実態調査とリスク要因を検討している。
- 2) 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。
- 3) 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) 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ている。

2013; 3: 1-7.

3. Murayama R, Tsuda M, Haruna M, Matsuzaki M, Aoki K. Relationship between perceived sleep posture and subjective sleep quality: Changes related to progression of pregnancy. *J So Nurs Pract.* 2013; 25(1): 49-57.
4. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. Validity of a diet history questionnaire estimating β-carotene, vitamin C, and α-tocopherol intakes in Japanese pregnant women. *Int J Food Sci Nutr.* 2013 (in press).
5. Takegata T, Haruna T, Matsuzaki M, Shiraishi M, Murayama R, Okano T, Severinsson E. Translation and validation of the Japanese version of the Wijma Delivery Expectancy/Experience Questionnaire version A. *Nurs Health Sci.* 2013 (in press).

出版物等

1. Haruna M, Watanabe E, Matsuzaki M, Ota E, Shiraishi M, Murayama R, Yoshida M, Yeo S. The effects of an exercise program on health-related quality of life in postpartum mothers: A randomized controlled trial. *Health.* 2013; 5(3): 432-439.
2. Kitamura T, Ohashi Y, Kita S, Haruna M, Kubo R. Depressive mood, bonding failure, abusive parenting among mothers with three-month old babies in a Japanese community. *Open Journal of Psychiatry.*

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7（博士課程4、修士課程3）、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

精神保健および精神看護学に関わる諸問題を研究及び実践の対象としている当分野の学部教育は講義と実習からなり、上述の通り、精神衛生・看護学教室として精神保健学分野と精神看護学分野が一体となって行っている。

学部の講義は精神衛生・看護学教室の教員及び非常勤講師によって行われている。学部での講義は、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。

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および精神保健・精神看護の疫学研究方法について学ぶ精神看護学特論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 が参加し、精神保健看護学領域に関する最新の実践についてその実施方法やエビデンスについて取り上げる研究会や質的研究の勉強会、それぞれの研究計画についてディスカッションする勉強会など、有志による勉強会が多数行われている。

研究

当分野の教員および大学院生は、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（2012.1-12月）

1. Eguchi H, Tsuda Y, Tsukahara T, Washizuka S, Kawakami N, Nomiya T. The effects of workplace occupational mental health and related activities on psychological distress among workers: a multilevel cross-sectional analysis. *J Occup Environ Med.* 2012 Aug; 54(8):939-47.
2. 島田恭子, 島津明人, 川上憲人. 未就学児を持つ共働き夫婦におけるワーク・ライフ・バランスと精神的健康—1年間の縦断データから—. *厚生*の指標. 2012; 59(15): 10-18
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013 Dec 15;380(9859):2224-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013 Dec 15; 380(9859): 2197-223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
5. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013 Dec 15; 380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2..
6. Hirokawa K, Taniguchi T, Tsuchiya M, Kawakami N. Effects of a stress management program for hospital staffs on their coping strategies and interpersonal behaviors. *Ind Health.* 2012;50(6):487-98.
7. Tsuchiya M, Kawakami N, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Fukao A, Tachimori H, Iwata N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Oorui M, Naganuma Y, Furukawa TA, Kobayashi M, Ahiko T, Takeshima T, Kikkawa T. Impact of mental disorders on work performance in a community sample of workers in Japan: the World Mental Health Japan Survey 2002-2005. *Psychiatry Research.* 2012; 198: 140-145.
8. Shimazu A, Schaufeli WB, Kubota K, Kawakami N. Do workaholism and work engagement predict employee well-being and performance in opposite directions? *Ind Health.* 2012;50: 316-321.

9. 千葉理恵, 木戸芳史, 宮本有紀, 川上憲人. 精神障害をもつ人々と共に地域で心地よく生活するために, 地域住民が不足していると感じているもの—東京都民を対象とした調査の質的分析から—. *医療と社会*. 2012; 22(2): 127-138.
10. Shimazu A, Sonnentag S, Kubota K, Kawakami N. Validation of the Japanese version of Recovery Experience Questionnaire. *J Occup Health*. 2012;54:196-205.
11. Hirokawa S, Matsumoto T, Katsumata Y, Kitani M, Akazawa M, Takahashi Y, Kawakami N, Watanabe N, Hirayama M, Kameyama A, Takeshima T. Psychosocial and psychiatric characteristics of suicide completers with psychiatric treatment before death: A psychological autopsy study of 76 cases. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Jun; 66(4):292-302.
12. Miyamoto Y, Sono T. Lessons from peer support among individuals with mental health difficulties: A review of the literature. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*. 2012;8:22-9.
13. Park J, Kitayama S, Karasawa M, Curhan K, Markus HR, Kawakami N, Miyamoto Y, Love GD, Coe CL, Ryff C. Clarifying the links between social support and health: culture, stress, and neuroticism matter. *J Health Psychol*. 2012
14. 勝又陽太郎, 松本俊彦, 赤澤正人, 廣川聖子, 高橋祥友, 川上憲人, 渡邊直樹, 平山正実, 亀山晶子, 横山由香里, 竹島正. 男性自殺既遂者におけるうつ症状の世代別特徴:心理学的剖検を用いた検討. *精神科治療学*. 2012;27(4):545-553.
15. Furukawa TA, Horikoshi M, Kawakami N, Kadota M, Sasaki M, Sekiya Y, Hosogoshi H, Kashimura M, Asano K, Terashima H, Iwasa K, Nagasaku M, Grothaus LC, on behalf of the GENKI Project. Telephone cognitive-behavioral therapy for subthreshold depression and presenteeism in workplace: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2012; 7(4): e35330
16. Kubota K, Shimazu A, Kawakami N, Takahashi M, Nakata A, Schaufeli, W. B. The Empirical Distinctiveness of Workaholism and Work Engagement among Hospital Nurses in Japan: the effect on Sleep Quality and Job Performance. *Ciencia & Trabajo*. 2012; 14: 31-36.
17. Funakoshi A, Miyamoto Y. Quality study of attitudinal changes in parents with a child with Hikikomori. *Japanese Journal of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011; 52 (Supplement): 18-31.
18. Kawakami N, Abdulghani EA, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, Chiu WT, de Girolamo G, de Graaf R, Fayyad J, Ferry F, Florescu S, Gureje O, Hu C, Lakoma MD, Leblanc W, Lee S, Levinson D, Malhotra S, Matschinger H, Medina-Mora ME, Nakamura Y, Oakley Browne MA, Okoliyski M, Posada-Villa J, Sampson NA, Viana MC, Kessler RC. Early-life mental disorders and adult household income in the World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2012 Aug 1;72(3):228-37.
19. Umeda M, Kawakami N, the World Mental Health Japan Survey Group 2002-2006. Association of childhood family environments with the risk of social withdrawal ('hikikomori') in the community population in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Mar; 66:121-129.
20. Kessler RC, McLaughlin KA, Koenen KC, Petukhova M, Hill ED, The WHO World Mental Health Survey Consortium. The importance of secondary trauma exposure for post-disaster mental disorder. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2012;21(1):35-45.
21. Hirokawa S, Kawakami N, Matsumoto T, Inagaki A, Eguchi N, Tsuchiya M, Katsumata Y, Akazawa M, Kameyama A, Tachimori H, Takeshima T. Mental disorders and suicide in

-
- Japan: a nation-wide psychological autopsy case-control study. *J Affect Disord.* 2012 Oct; 140(2):168-75.
22. 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.* 2012 Oct;85(7):791-9.
23. Ando S, Kawakami N; World Mental Health Japan Survey Group. Utility of self-reported sleep disturbances as a marker for major depressive disorder (MDD): findings from the World Mental Health Japan Survey 2002-2006. *Psychiatry Res.* 2012 Jun 30;198(1):146-53.

老年看護学／創傷看護学

教授

真田弘美

講師

仲上豪二郎

特任講師

長瀬敬（～平成24年12月）、峰松健夫

助教

大江真琴（～平成24年12月）、玉井奈緒、吉田美香子（～平成24年12月）

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24年度構成員は、教授1、講師1、特任講師2、助教3、特任研究員2、学部非常勤講師2、大学院非常勤講師5、大学院生20（修士14、博士後期6）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24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・病態を理解する」である。平成24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、加齢と呼吸器疾患、③加齢と腎臓・高血圧・脳卒中、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）

実習目的は、「介護老人保健施設の高齢者を通して、高齢者看護のあり方を学ぶ。」である。平成24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24年度の該当者はいなかった。

2. 大学院

1) 「老年看護学特論Ⅰ」(夏期, 2単位)

基礎・臨床・工学の3つの観点から、高齢者のケアに関連した最新の研究動向を把握し、今後の老年看護学のあり方を考察することを学習目標とした。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。

2) 「老年看護学特論Ⅱ」(冬期, 2単位)

高齢者医療・看護を様々な視点、つまり生物機能の側面から、個体機能や社会機能の側面まで含んだ視点を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24年度の主な内容は、①リハビリテーション医学における歩行分析、②高齢者の立位・歩行機能評価、③健康を維持する技術、介護を支援する技術、④摂食・嚥下リハビリテーションのチームアプローチ、⑤がん患者の栄養管理、炎症と創傷、⑥認知症ケア—若年認知症者と介護家族に焦点をあてて—、⑦行動科学としての医療経済学であった。

3) 「創傷看護学特論Ⅰ」(夏期, 2単位)

創傷看護学に関する研究を理解する上で必須となる基本的知識(臨床的、基礎生物学的、工学的知識)の習得を目標とし、下記のテーマで講義を展開した。平成24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。

4) 「創傷看護学特論Ⅱ」(冬期, 2単位)

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栄養管理、②体圧分散寝具、③脱毛症、④超音波検査、⑤アドバンスト創傷ケア、⑥看護薬理学であった。

5) 修士論文

平成24年度の実績は以下の通りである(5題)。

“Elevated plantar pressure in diabetic patients and its relationship with their gait features”

“Molecular markers of biological responses to compressive loading for the prediction of delayed wound healing due to pressure”

“Exploring the prevalence of skin tears and skin properties related to tissue tolerance in elderly patients at a long-term medical facility in Japan”

“Method for detection of silent aspiration based on B-mode video ultrasonography assisted by image processing”

“高齢者における等張液を用いた清潔ケアに関する基礎的研究—ヘアレスラットにおける低浸透圧ショックに起因する潜在的皮膚炎症”

6) 博士論文

平成24年度の実績は以下の通りである(1題)。

“糖尿病患者の足白癬予防としての足洗浄行動についての検討”

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。さらに、平成24年12月に設立された社会連携講座アドバンスナーシングテクノロジーの協力講座として、診療科、看護部、大学院のより一層の連携強化を図り、臨床現場に立脚した看護技術開発システムを構築している。また、学外の関連施設において疫学研究ならびに臨床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24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24年度も協力講座として共同で研究し、バイオエンジニアリングナーシングの実現を目指している。

平成24年6月には、看護研究者と理学・工学研究者との交流・情報交換を目的として、第二回看護理工学懇話会を開催した。平成24年11月には、看護理工学会キックオフシンポジウムを開催し、看護学、理工学、企業の研究者それぞれの観点から看護理工学の今後の方向性の議論が行われた。これを受け、看護理工学会の設立が具体化し、平成25年度に第1回学術集会を本学において開催する予定である。

平成24年11月には第8回東京大学アドバンス創傷ケアセミナーを開催し、「高齢者ケアとライフ

サポート技術」と題して、東京大学大学院医学系研究科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 森武俊先生に講演を賜った。

国際的な活動として、平成24年8月に4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies が日本で開催され、真田教授が vice president として学会運営に携わった。当研究室からはポスター発表25題、口演18題を発表し、創傷領域での世界への科学的知見の情報発信、国際交流を目指した。また、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引き続き行っている。

以下、当教室で平成24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傷評価法の検討
- ・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
- ・新たな創傷動物モデルの開発
- ・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
- ・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)
- ・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。

- ・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
“糖尿病患者および非糖尿病患者の足背モーションセンサと足底圧センサを用いた歩容の比較”
- ・The 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies Poster Prize
“Granulation tissue color evaluated by digital analysis of wound photographs and nutritional status for patients with deep pressure ulcers, Part I: A cross sectional study”
“Risk factors for infection during tissue expansion in tissue expander and implant breast reconstruction”
“Application of wound blotting method for assessment of pressure ulcers: case reports”
- ・第 21 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会

学術集会奨励賞

“超音波エコーを用いたストーマ傍ヘルニアの評価”

学術論文優秀賞

“皮膚・排泄ケア認定看護師が褥瘡管理体制を組織化するための調整力自己評価尺度開発における初期的研究～質的帰納的研究成果に基づいた尺度項目の信頼性と妥当性の検証～. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌. 2011;15(4):282-91”

“Evaluation of preventive effect on buttocks immersion of independently controlled inner air cell pressure in air mattress. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌. 2011;15(3):239-49”

- ・第 14 回日本褥瘡学会学術集会 大塚 Award

“Serum albumin level is a limited nutritional marker for predicting wound healing in patients with pressure ulcer: Two multi-center prospective cohort studies. Clin Nutr. 2011;30(6):738-45”

出版物等

1. Minematsu T, Nakagami G, Yamamoto Y, Kanazawa T, Huang L, Koyanagi H, Sasaki S, Uchida G, Fujita H, Haga N, Yoshimura K, Nagase T, Sanada H. Wound blotting: A convenient biochemical assessment tool for protein components in exudate of chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2013;21(2):329-34.
2. Zhong X, Nagase T, Huang L, Kaitani T, Iizaka S, Yamamoto Y, Kanazawa T, Sanada H. Reliability and validity of the Chinese version of DESIGN-R, an assessment instrument for pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage.* 2013;59(2):36-43.
3. Murayama R, Tsuda M, Haruna M, Matsuzaki M, Sanada H, Aoki K. Relationship between perceived sleep

- posture and subjective sleep quality: Changes related to progression of pregnancy. *J So Nurs Pract.* 2013;25(1):49-57.
4. Dai M, Okuwa M, Katayama M, Nakatani T, Ueyama T, Minamiyama T, Iuchi T, Higi K, Sugama J, Sanada H. Addition of vibration to simple lymphatic drainage in the management of breast cancer-related lymphedema: A randomized controlled cross over pilot study. *J So Nurs Pract.* 2013; 25(1):58-66.
 5. Mori T, Sato T, Kuroda A, Tanaka M, Shimosaka M, Sato T, Sanada H, Noguchi H. Outdoor map construction based on aerial photography and electrical map using multi-plane laser range scan data. *J Robot Mechatron.* 2013;25(1):5-15.
 6. Higashino T, Nakagami G, Kadono T, Ogawa Y, Iizaka S, Koyanagi H, Sasaki S, Haga N, Sanada H. Combination of thermographic and ultrasonographic assessments for early detection of deep tissue injury. *Int Wound J.* 2012 Nov 22. [Epub ahead of print]
 7. Tamai N, Kaitani T, Takehara K, Oe M, Nagase T, Murayama R. Evaluation of skin temperature, humidity, and comfort of two types of absorbent products for urinary incontinence. *J Jpn WOCM.* 2012;16(4):345-52.
 8. Kawakami A, Tanaka M, Nishigaki M, Naganuma M, Iwao Y, Hibi T, Sanada H, Yamamoto-Mitani N, Kazuma K. Relationship between non-adherence to aminosalicylate medication and the risk of clinical relapse among Japanese patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective cohort study. *J Gastroenterol.* 2012 Dec 4. [Epub ahead of print]
 9. Oe M, Sanada H, Nagase T, Minematsu T, Ohashi Y, Kadono T, Ueki K, Kadowaki T. Sweat gland atrophy of the heel in diabetic patients with angiopathy. *J Clin Nurs.* 2013;22(1-2):289-92.
 10. Iizaka S, Matsuo J, Konya C, Sekine R, Sugama J, Sanada H. Estimation of protein requirements according to nitrogen balance for older hospitalized adults with pressure ulcers according to wound severity in Japan. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(11):2027-34.
 11. Iizaka S, Kaitani T, Sugama J, Nakagami G, Naito A, Koyanagi H, Konya C, Sanada H. Predictive validity of granulation tissue color measured by digital image analysis for deep pressure ulcer healing: a multicenter prospective cohort study. *Wound Repair Regen.* 2013;21(1):25-34.
 12. Paes C, Nakagami G, Minematsu T, Nagase T, Huang L, Sari Y, Sanada H. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signal molecule N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone enhances keratinocyte migration and induces Mmp13 gene expression in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;427(2):273-9.
 13. Nagase T, Akase T, Sanada H, Minematsu T, Ibuki A, Huang L, Asada M, Yoshimura K, Nagase M, Shimada T, Aburada M, Nakagami G, Sugama J. Aging-like skin changes in metabolic syndrome model mice are mediated by mineralocorticoid receptor signaling. *Aging Cell.* 2013;12(1):50-7.
 14. Mori T, Ishino T, Noguchi H, Sato T, Miura Y, Nakagami G, Oe M, Sanada H. Life pattern estimation of the elderly based on accumulated activity data and its application to anomaly detection. *J Robot Mechatron.* 2012;24(5):754-65.
 15. Mori T, Hamatani M, Noguchi H, Oe M, Sanada H. Insole-type simultaneous measurement system of plantar pressure and shear force during gait for diabetic patients. *J Robot Mechatron.* 2012;24(5):766-72.
 16. Fukui R, Mori T, Sato T. An electrostatic capacitive floor sensor system for human

- position monitoring in a living space. *Advanced Robotics*. 2012;26(10):1127-42.
17. Iizaka S, Sanada H, Matsui Y, Furue M, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y; Scientific Education Committee of the Japanese Society of Pressure Ulcers. Predictive validity of weekly monitoring of wound status using DESIGN-R score change for pressure ulcer healing: A multicenter prospective cohort study. *Wound Repair Regen*. 2012;20(4): 473-81.
 18. Iwahira Y, Nagase T, Nakagami G, Huang L, Ohta Y, Sanada H. Histopathological comparisons of irradiated and non-irradiated breast skin from the same individuals. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(11): 1496-505.
 19. Oe M, Yotsu RR, Sanada H, Nagase T, Tamaki T. Thermographic findings in a case of type 2 diabetes with foot ulcer and osteomyelitis. *J Wound Care*. 2012;21(6): 274-8.
 20. Asada M, Nakagami G, Minematsu T, Nagase T, Akase T, Huang L, Yoshimura K, Sanada H. Novel models for bacterial colonization and infection of full-thickness wounds in rats. *Wound Repair Regen*. 2012; 20(4):601-10.
 21. Sugama J, Sanada H, Shigeta Y, Nakagami G, Konya C. Efficacy of an improved absorbent pad on incontinence-associated dermatitis in older women: cluster randomized controlled trial. *BMC Geriatrics* 2012, 12:22.
 22. Sasaki N, Nakagami G, Sakai K, Kato H, Nanjo Y, Sanada H. Determining the optimal inner air cell pressure for the effective reduction of interface pressure. *J Tissue Viability*. 2012; 21(2):47-53.
 23. Sugimoto T, Huang L, Minematsu T, Yamamoto Y, Asada M, Nakagami G, Akase T, Nagase T, Oe M, Mori T, Sanada H. Impaired aquaporin 3 expression in re-epithelialization of cutaneous wound healing in the diabetic rat. *Biol Res Nurs*. 2013;15(3): 347-55.
 24. Mori T, Tominaga S, Noguchi H, Shimosaka M, Fukui R, Sato T. Predicting behaviors of residents by modeling preceding action transition from trajectories. *J Robot Mechatron*. 2012;24(2):320-9.

国際保健政策学

教授

渋谷 健司

特任教授

井上 真奈美

特任講師

池田 奈由

特任講師

我喜屋 まり子

助教

スチュアート ギルモー

特任助教

甚上 直子

特任助教

山崎 繭加

特任助教

濱川 知宏

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。2013年3月現在の構成員は、教授[渋谷健司]、特任教授[井上真奈美]、特任講師[池田奈由、我喜屋まり子]、助教[スチュアート・ギルモー]、特任助教[甚上直子、山崎繭加、濱川知宏]、研究員2名、非常勤講師12名、博士課程学生7名、修士課程学生6名である。

教室のミッション

- 国内外を問わず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。
- 社会的・学問的にインパクトの高い研究を通し

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。

- グローバルヘルスの実践や共同研究を通じ発展途上国のキャパシティー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、感染症のモデリング、生活習慣病、比較危険因子分析、小地域分析、放射線被曝

- 保健医療制度のパフォーマンスの評価
国内医療政策改革、医療技術評価と費用効果分析、保健医療に置ける格差の分析、保健システムのインプット（財政や人材）及びアウトプット分析、インパクト評価
- 医療と外交政策
グローバルヘルスの構造とガバナンス、グローバルヘルスのイノベーション、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。また、グローバルヘルス・リーダーシップ・プログラム（GHLP）を通して、グローバルヘルスにおけるリーダーの育成も行っている。

修士課程

修士課程は、様々な分野について学ぶ学際的プログラムである。自ら学ぶ姿勢、論理的に課題を解決する能力、保健政策分析や統計などグローバルヘルスでの実践に必須とされるスキルを身につける。修士課程では、30 単位の取得に加え、研究を英文査読雑誌に出版できるレベルの修士論文としてまとめる必要がある。

博士課程

博士課程では、研究の立案から査読雑誌への投稿、研究費の獲得、あるいは、グローバルヘルス関連の国際機関への就職が可能となるグローバルヘルスの次世代のリーダーを養成する。博士課程では、24 単位以上の取得に加え、博士論文の関連論文が査読システムのある英文国際誌に出版される必要がある。また、公衆衛生・保健分野での修士号を持たない博士課程の学生は、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、シミュレーション）の実践を学ぶ。

2012 年度は、以下のトピックについて講義が行われ、さらに数量分析の講義が追加された。

- Global health policy
- Global health governance
- Health-related MDG
- Acute disease surveillance
- Quantifying burden of disease
- Comparative risk factor analysis
- Health system performance assessment
- Health financing and priority setting

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、我が国の疾病負担予防に関する包括的研究、科学研究費助成事業科学研究費補助金基盤研究、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

渋谷健司、医学研究のため、AXA 寄附講座、主任研究者

井上真奈美、人口構成、社会経済状況、生活習慣の変化を考慮した疾病構造と経済的負担の将来予測、厚生労働科学研究費補助金、主任研究者

井上真奈美、アジア諸国でのがん予防、がん検診、がん治療向上のための調査研究、厚生労働科学研究費補助金、分担研究者

井上真奈美、科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究、国立がん研究センターがん研究開発費、分担研究者

井上真奈美、日本人のがんにおける糖尿病の寄与

度の推定、文科省科研費 基盤研究(C)、研究代表者

井上真奈美、料理単位法を用いた食事評価のための標準化データベース開発、文科省科研費、基盤研究(C)、分担研究者

井上真奈美、社会心理要因から循環器疾患に至るプロセス解明のための社会・健康科学融合研究、文科省科研費、基盤研究(A)、分担研究者

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、人口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

スチュアート・ギルモア、結核と HIV の新グローバル治療戦略の開発に関する研究、科学研究費助成事業学術研究助成基金助成金挑戦的萌芽研究、主任研究者

出版物等

1. Inoue M, Nagata C, Tsuji I, Sugawara Y, Wakai K, Tamakoshi A, Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Sasazuki S, Tsugane S. Impact of alcohol intake on total mortality and mortality from major causes in Japan: a pooled analysis of six large-scale cohort studies. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2012;66:448-56.
2. Eshak ES, Iso H, Kokubo Y, Saito I, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. Soft drink intake in relation to incident ischemic heart disease, stroke, and stroke subtypes in

- Japanese men and women: the Japan Public Health Centre-based study cohort I. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96:1390-7.
3. Zhang X, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, van den Brandt PA, Buring JE, Gapstur SM, Giles GG, Giovannucci E, Goodman G, Hankinson SE, Helzlsouer KJ, Horn-Ross PL, Inoue M, Jung S, Khudyakov P, Larsson SC, Lof M, McCullough ML, Miller AB, Neuhouser ML, Palmer JR, Park Y, Robien K, Rohan TE, Ross JA, Schouten LJ, Shikany JM, Tsugane S, Visvanathan K, Weiderpass E, Wolk A, Willett WC, Zhang SM, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Carotenoid intakes and risk of breast cancer defined by estrogen receptor and progesterone receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;95:713-25.
 4. Hara A, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Shimazu T, Sawada N, Yamaji T, Takachi R, Tsugane S. Zinc and heme iron intakes and risk of colorectal cancer: a population-based prospective cohort study in Japan. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96:864-73.
 5. Inoue M, Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Science*. 2012;19:F1-F8.
 6. Inoue M, Sawada N, Matsuda T, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Shibuya K, Tsugane S. Attributable causes of cancer in Japan in 2005--systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Annals of Oncology*. 2012;23:1362-9.
 7. Ikeda N, Inoue M, Iso H, Ikeda S, Satoh T, Noda M, Mizoue T, Imano H, Saito E, Katanoda K, Sobue T, Tsugane S, et al. Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan: a comparative risk assessment. *PLoS Medicine*. 2012;9:e1001160.
 8. Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Obesity and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2012;42:212-21.
 9. Shimazu T, Sasazuki S, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Sugawara Y, Matsuo K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Inoue M, Tsugane S. Alcohol drinking and primary liver cancer: a pooled analysis of four Japanese cohort studies. *International Journal of Cancer*. 2012;130:2645-53.
 10. Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, Naghavi M, Salomon JA, Shibuya K, Vos T, Wikler D, Lopez AD. GBD 2010: a multi-investigator collaboration for global comparative descriptive epidemiology. *Lancet*. 2012;380:2055-58.
 11. Hisashige A. The Effectiveness and Efficiency of Disease Management Programs for Patients with Chronic Diseases. *Global Journal of Health Science*. 2013;5(2): 27-49.
 12. Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, Naghavi M, Salomon JA, Shibuya K, Vos T, Wikler D, Lopez AD. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet*. 2012;380:2063-66.
 13. Yoshida M, Murayama R, Ota E, Nakata M, Kozuma S, Homma Y. Reliability and validity of the Japanese version of the pelvic floor distress inventory-short form 20. *International Urogynecology Journal*. 2012 (Online First).
 14. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury

- attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2224–60.
15. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon J, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2163–96.
 16. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age-groups in 1990 and 2010: A systematic analysis. *Lancet*. 2012; 380: 2095–128.
 17. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2197–223
 18. Stevens GA, Finucane MM, Paciorek CJ, Flaxman SR, White RA, Donner AJ, Ezzati M, on behalf of Nutrition Impact Model Study Group (Child Growth). Trends in mild, moderate, and severe stunting and underweight, and progress towards MDG 1 in 141 developing countries: a systematic analysis of population representative data. *Lancet*. 2012;380:824-34.
 19. Hisashige A, Ohura T. Cost-effectiveness of nutritional intervention on healing of pressure ulcers. *Clinical Nutrition*. 2012; 31(6): 868-874.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Li J, Gilmour S, Zhang H, Koyanagi A, Shibuya K. The epidemiological impact and cost-effectiveness of HIV testing, anti-retroviral treatment and harm reduction programs. *AIDS*. Forthcoming.
 25. Gilmour S, Li J, Shibuya K. Projecting HIV Transmission in Japan. *PLoS ONE*. 2012; 7(8):e43473.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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
 29. 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.
30. 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
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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
35. Hosoda M, Inoue H, Miyazawa Y, Kusumi E, Shibuya K. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Japan. *Lancet*. 2012; 379 (9815): 520. (correspondence)
36. 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.
37. 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.
38. 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; 17; 30(4): 752-757.
39. 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.
40. 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(平成24年7月まで)

安岡潤子(平成24年9月から)

助教

大塚恵子

柴沼晃(平成24年10月から)

特任助教

菊地君与(平成24年6月から)

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

沿革と組織の概要

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

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

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

誰のために、何のためにそして誰のために私た

ちは学問としての「国際保健学」に携わり、「国際保健」活動に関わって行こうとしているのか? 常にこの問いを念頭において本教室は教育と研究を続けてきた。本教室の具体的な目的は、国際保健の質向上のための人材育成と研究を行い、かつ国際協力活動を実践することである。

本教室では、コミュニティレベルでの活動をいかに活性化し、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。2012年度の構成員は、教授1名、講師1名、助教2名、特任助教1名、非常勤講師10名、博士課程22名、修士課程18名、研究生3名、客員研究員22名である。全学生の約50%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や JICA と協力し、人間の安全保障プロジェクト等に参加した。

具体的な活動としては 2012 年ペルーで開催さ

れた、PAHO との共同セミナー「健康と人間の安全保障」において中心的な役割を果たした。

また WHO の保健人材ガイドライン作成に貢献した。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）、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した。

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。

健康と開発、ヘルスプロモーション、エコロジーと感染症対策等。

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) Fujita M, Poudel KC, Do TN, Bui DD, Nguyen VK, Green K, Nguyen TM, Kato M, Jacka D, Cao TT, Nguyen TL, Jimba M. A new analytical framework of 'continuum of prevention and care' to maximize HIV case detection and retention in care in Vietnam. *BMC Health Serv Res.* 2012 Dec 29;12:483.
- 2) Mlunde LB, Poudel KC, Sunguya BF, Mbwambo JK, Yasuoka J, Otsuka K, Ubuguyu O, Jimba M. A call for parental monitoring to improve condom use among secondary school students in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Public Health.* 2012 Dec 9;12:1061.
- 3) Inoue M, Binns CW, Otsuka K, Jimba M, Matsubara M. Infant feeding practices and breastfeeding duration in Japan: A review. *Int Breastfeed J.* 2012 Oct 25;7(1):15.
- 4) Poudel-Tandukar K, Poudel KC, Jimba M, Kobayashi J, Johnson CA, Palmer PH. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and C-reactive protein in persons with Human Immunodeficiency Virus infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013 Mar;29(3):528-34.
- 5) Shrestha S, Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Kobayashi J, Pandey BD, Yasuoka J, Otsuka

- K, Jimba M. Perceived Family Support and Depression among People Living with HIV/AIDS in the Kathmandu Valley, Nepal. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012 Sep 19.
- 6) 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*. 2013 Mar; 48(3):397-405.
 - 7) 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*. 2012 May 26.
 - 8) 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*. 2012 Jun 19.
 - 9) Shiao LW, Chiang TL. Adverse birth outcomes among native-born and foreign-born mothers in Taiwan: A population-based birth cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Oct 13;12(1):110.
 - 10) 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. *J Health Popul Nutr* 2012 Sep;30(3):262-269.
 - 11) Sunguya BF, Poudel KC, Mlunde LB, Otsuka K, Yasuoka J, Urassa DP, Mkopi NP, Jimba M. Ready to Use Therapeutic Foods (RUTF) improves undernutrition among ART-treated, HIV-positive children in Dar es Salaam, Tanzania. *Nutr J*. 2012 Aug 29;11(1):60.
 - 12) Yoshikawa K, Agrawal NR, Poudel KC, Jimba M. A lifetime experience of violence and adverse reproductive outcomes: Findings from population surveys in India. *Biosci Trends*. 2012 Jun;6(3):115-21.
 - 13) 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*. 2012 Aug 3;5(1):405.
 - 14) 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*. 2012 Jul;24(4):697-709.
 - 15) 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*. 2012;7(7):e41998.
 - 16) 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*. 2012;7(5):e36629.
 - 17) 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*. 2012 Jul; 102(7):1336-45.
 - 18) 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. Asian J Psychiatr*. 2012 Jun; 5(2):132-6.
 - 19) 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.

- 20) 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.
- 21) 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.

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 24 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、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 2 を名研究のため受け入れている。

教育

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

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

研究

1) 睡眠リズム障害感受性遺伝因子の探索

睡眠リズム障害は、患者の社会生活活動に大きな

支障をきたすばかりでなく、一般社会においても産業事故や交通事故の原因と成りえる無視できない疾患である。睡眠リズム障害の発症メカニズムは複雑で、環境因子と遺伝因子が互いに関与し合って発病すると考えられている。当教室では、代表的な過眠症であるナルコレプシーなどを対象としてゲノム全域からの発症関連遺伝子の単離・同定を目指している。これらの遺伝因子から得られる情報は、複雑な睡眠リズム障害の発症メカニズムの解明に貢献するばかりでなく、これらの疾患の早期予防、新たな治療法の開発にも貢献できると考えられる。

2) 骨関節疾患を対象とした感受性遺伝子探索研究

骨や関節に障害をもたらす疾患、とりわけ変形性膝関節症や変形性股関節症、変形性脊椎症などは、高齢者の生活の質を低下させ、健康寿命を短縮させている重大な疾患である。その患者数は、変形性膝関節症だけでも国内で 1,000 万人を超えると推測され、高齢社会にある我が国にとってきわめて重要な問題となっている。しかしながら、根本的な治療法がないだけでなく、その発症・進行の

メカニズムは不明なままである。当教室は、東大医学部整形外科と協力し、本疾患の遺伝的背景を解明するため、国内の地域集団を対象とした大規模ゲノム疫学研究を行い、変形性関節症を始めとした骨関節疾患感受性遺伝子の同定を試みている。

3) 各種複合疾患の遺伝要因の探索

単一塩基多型 (SNP) を解析するための独自のマルチプレックス解析技術を開発するとともに、先端的な大規模ゲノムワイド多型解析システムを確立した。これを用いて、糖尿病、高血圧などの生活習慣病、肝炎・結核などの感染症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.biosciencedbc.jp/>)

4) アジア・オセアニア集団におけるゲノム多様性解析

国内外の多数の施設と共同し、日本の地域集団を含めたアジア系集団におけるゲノムワイド SNP 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. Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahaera Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Z, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya, S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type1A diabetes and their families. *Pediatric Diabetes* 13(1): 33-44, 2012.
2. Ohnishi Y, Totoki Y, Toyoda A, Watanabe T, Yamamoto Y, Tokunaga K, Sakaki Y, Sasaki H, and Hohjoh H: Active role of small non-coding RNAs derived from SINE/B1 retrotransposon during early mouse development. *Mol. Biol. Rep.* 39(2): 903-909, 2012.
3. Nishida N, Mawatari Y, Sageshima M, and Tokunaga K: Highly parallel and short-acting amplification with locus-specific primers to detect single nucleotide polymorphisms by the DigiTag2 assay. *PLoS ONE* 7(1): e29967, 2012.
4. Shimogiri T, Nishida† N, Kudo M, Niwa K, Nishibori M, Kinoshita K, Okamoto S, Maeda Y, Tokunaga K, and Yasue H: Genetic relationships between Japanese native and commercial breeds using 70 chicken autosomal SNP genotypes by the DigiTag2 assay. *Anim. Genet.* 43(1): 98-103, 2012
5. Kobayashi K, Yuliwulandari R, Yanai H,

- Naka I, Lien L, Hang NTL, Hijikata M, Keicho N, and Tokunaga K: Association study of TLR polymorphisms with development of tuberculosis. *Tissue Antigens* 79(3): 190-197, 2012.
6. 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 U, 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.* 21(5): 1111-1123, 2012.
 7. Hirayasu K, Ohashi J, Kashiwase K, Hananantachai H, Naka I, Ogawa A, Takanashi M, Satake M, Nakajima K, Parham P, Arase H, Tokunaga K, Patarapotikul J, and Yabe T: Significant association of KIR2DL3-HLA-C1 combination with cerebral malaria and implications for co-evolution of KIR and HLA. *PLoS Pathogens* 8(3): e1002565, 2012.
 8. Xu S, Pugach I, Stoneking M, Kayser M, Jin L, and HUGO Pan-Asia SNP Consortium: Genetic dating indicates that the Asian-Papuan admixture through Eastern Indonesia corresponds to the Austronesian expansion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109(12): 4574-4579, 2012.
 9. He Y, Wang WR, Xu S, Jin L, and Pan-Asia SNP Consortium: Paleolithic Contingent in Modern Japanese: Estimation and inference using genome-wide data. *Sci. Rep.* 2: 355, 2012.
 10. Hijikata M, Shojima J, Matsushita I, Tokunaga K, Ohashi J, Hang NT, Horie T, Sakurada S, Hoang NP, Thuong PH, Lien LT, and Keicho N: Association of IFNGR2 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis among the Vietnamese. *Hum. Genet.* 131(5): 675-682, 2012.
 11. Sapkota BR, Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, Ieki R, Kobayashi N, Toyota E, Nagai H, Kurashima A, Tokunaga K, and Keicho N: Association of SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms with pulmonary Mycobacterium avium complex (MAC) infection. *Hum. Immunol.* 73(5): 529-536, 2012.
 12. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl E, Kurreman F, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tanii H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthigton J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, and Yamamoto K: Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat. Genet.* 44(5): 511-517, 2012.
 13. Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, Inatomi T, Matsuoka T, Akira S, Narumiya S, Tashiro K, and Kinoshita S: Epistatic interaction between Toll-like receptor (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129(5): 1413-1416, 2012.
 14. Okamoto K, Iwasaki N, Doi K, Noiri E, Iwamoto Y, Uchigata Y, Fujita T, and Tokunaga K: Inhibition of glucose-stimulated insulin secretion by KCNJ15, a newly identified susceptibility gene for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 61(7): 1734-1741, 2012.
 15. Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Promphittayarat W, Wattanapokayakit S, Promjai J, Yuliwulandari R, Wichukchinda N,

- Yowang A, Yamada N, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Kamatani N, Nakamura Y, and Tokunaga K: Genomic-wide association studies of tuberculosis in Asians identify distinct at-risk locus for young tuberculosis. *J. Hum. Genet.* 57(6): 363-367, 2012.
16. Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han K, Tanaka Y, Tokunaga K, and Mizokami M: Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS ONE* 7(6): e39175, 2012.
17. Takamoto M, Kaburaki T, Mabuchi A, Araie M, Amano S, Aihara M, Tomidokoro A, Iwase A, Mabuchi F, Kashiwagi K, Shirato S, Yasuda N, Kawashima H, Nakajima F, Numaga J, Kawamura Y, Sasaki T, and Tokunaga K: Common variants on chromosome 9p21 are associated with normal tension glaucoma. *PLoS ONE* 7(7): e40107, 2012.
18. Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang J H, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Sang Ahn S H, Han K H, Park J Y, Yuen M F, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M and Tokunaga K: No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med. Genet.* 13(1): 47, 2012.
19. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, and Kinoshita S: HLA-A*0206 with TLR3 polymorphisms exerts more than additive effects in stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *PLoS ONE* 7(8): e43650, 2012.
20. Erhardt A, Akula N, Schumacher J, Czamara D, Karbalai N, Müller-Myhsok B, Mors O, Borglum A, Kristensen AS, Woldbye DPD, Koefoed P, Eriksson E, Maron E, Metspalu A, Nurnberger J, Philibert RA, Kennedy J, Domschke K, Reif A, Deckert J, Otowa T, Kawamura Y, Kaiya H, Okazaki Y, Tani H, Tokunaga K, Sasaki T, Ioannidis JPA, McMahon FJ, and Binder EB: Replication and meta-analysis of TMEM132D gene variants in panic disorder. *Transl. Psychiatry* 2:e156, 2012.
21. Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamura M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsushashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, and Ishibashi H: Genome-wide association study identifies *TNFSF15* and *POU2AF1* as susceptibility

- loci for primary biliary cirrhosis in Japanese. *Am. J. Hum. Genet.* 91(4): 721-728, 2012.
22. Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, and Matsuda K: Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE* 7(9): e44743, 2012.
23. Kawashima M, Ohashi J, Nishida N, and Tokunaga K: Evolutionary Analysis of Classical *HLA* Class I and II Genes Suggests That Recent Positive Selection Acted on *DPB1*04:01* in Japanese Population. *PLoS ONE* 7(10): e46806, 2012.
24. Dinu I, Mahasirimongkol S, Liu Q, Yanai H, El-Din NS, Kreiter E, Wu X, Jabbari S, Tokunaga K, and Yasui Y: SNP-SNP interactions discovered by logic regression explain Crohn's disease genetics. *PLoS ONE* 7(10): e43035, 2012.
25. Jinam TA, Hong LC, Phipps ME, Stoneking M, Ameen M, Edo J; HUGO Pan-Asian SNP Consortium, and Saitou N: Evolutionary history of continental Southeast Asians: "early train" hypothesis based on genetic analysis of mitochondrial and autosomal DNA data. *Mol. Biol. Evol.* 29(11): 3513-27, 2012.
26. Otowa T, Kawamura Y, Nishida N, Sugaya N, Koike A, Yoshida E, Inoue K, Yasuda S, Nishimura Y, Liu X, Konishi Y, Nishimura F, Shimada T, Kuwabara H, Tochigi M, Kakiuchi C, Umekage T, Miyagawa T, Miyashita A, Shimizu E, Akiyoshi J, Someya T, Kato T, Yoshikawa T, Kuwano R, Ihara Y, Kasai K, Kato N, Kaiya H, Tokunaga K, Okazaki Y, Tanii H, and Sasaki T: Meta-analysis of genome-wide association studies for Panic disorder in the Japanese population. *Translat. Psych.* 2012(2), e186, 2012.
27. Jinam T, Nishida N, Hirai M, Kawamura S, Oota H, Umetsu K, Kimura R, Ohashi J, Tajima A, Yamamoto T, Tanabe H, Mano S, Suto Y, Kaname T, Naritomi K, Yanagi K, Niikawa N, Omoto K, Tokunaga K, and Saitou N: The history of human populations in the Japanese Archipelago inferred from genomewide SNP data with a special reference to the Ainu and the Ryukyuan populations. *J. Hum. Genet.* 57(12): 787-95, 2012.
28. Hitomi Y, Adachi T, Tsuchiya N, Honda ZI, Tokunaga K, and Tsubata T: Human CD72 splicing isoform responsible for resistance to systemic lupus erythematosus regulates serum immunoglobulin level and is localized in endoplasmic reticulum. *BMC Immunol.* 13(1): e72, 2012.
29. Koganebuchi K, Katsumura T, Nakagome S, Ishida H, Kawamura S, Oota H, and The Asian Archival DNA Repository Consortium: Autosomal and Y-chromosomal STR markers reveal a close relationship between Hokkaido Ainu and Ryukyu islanders. *Anthrop. Sci.* 120(3): 199-208, 2012.
30. Han F, Lmin L, Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Liu NY, Li QY, Yan H, Gao ZC, Faraco J, Strohl KP, Liu X, Miyadera H, Mignot E. HLA-DQ association and allele competition in Chinese narcolepsy. *Tissue Antigens.* 80(4): 328-35, 2012.

発達医科学

教授

水口 雅

准教授

田中輝幸

助教

齋藤真木子、高梨さやか

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

沿革と組織の概要

本講座は母子保健学講座として 1966 年に設立された。わが国で最初に発足した母子保健学の教室である。母子保健とは、母子の心身の健康を保持、増進するためのすべての活動をいい、その基盤となる学問が母子保健学である。大学院化に伴い 1998 年に発達医科学分野と改称し、さらに関連領域が広まった。実験系では神経・発生、感染・免疫、内分泌・代謝など、調査系では発達、環境、栄養、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 9、大学院生 15（うち外国人留学生 6 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（インドネシア、タイ、ベトナム、バングラデシュ、台湾、中国、モンゴルなど）から多数受入れ、国際的な視点に立った研究を進めている。世界の母子の健康を向

上させ、健やかな子どもの発達を促進するため、発達医科学（とりわけ発達神経科学、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) 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
- (4) 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
- (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. Abe Y, Hashimoto K, Iinuma K, Ohtsuka Y, Ichiyama T, Kusuhara K, Nomura K, Mizuguchi M, Aiba H, Suzuki Y, Mizusawa H, Hosoya M. Survey of subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Journal of Child Neurology* 2012; 27(12): 1529-1533.
2. Bergamino L, Capra V, Biancheri R, Rossi A, Tacchella A, Ambrosini L, Mizuguchi M, Saitoh M, Marazzi MG. Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: Is it useful? *Brain and Development* 2012; 34(5): 384-391.
3. Chaimongkol N, Khamrin P, Malasao R, Thongprachum A, Ushijima H, Maneekarn N. Genotypic linkages of gene segments of rotaviruses circulating in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand. *Infection, Genetics and Evolution* 2012; 12(7): 1381-1391.
4. Chaimongkol N, Khamrin P, Suantai B, Saikhreang W, Thongprachum A, Malasao R, Ukarapol N, Kongsricharoen T, Ushijima H, Maneekarn N. A wide variety of diarrheal viruses circulating in pediatric patients in Thailand. *Clinical Laboratory* 2012; 58(1-2): 117-123.
5. Chan-It W, Thongprachum A, Khamrin P, Kobayashi M, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Emergence of a new norovirus GII.6 variant in Japan, 2008-2009. *Journal of Medical Virology* 2012; 84(7): 1089-1096.
6. Dey SK, Nishimura S, Okitsu S, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Comparison of immunochromatography, PCR and culture methods for the detection of *Campylobacter* bacteria. *Journal of Microbiological Methods*

- 2012; 91(3): 566-568.
7. Dey SK, Phathamavong O, Nguyen TD, Thongprachum A, Chan-It W, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Seasonal pattern and genotype distribution of sapovirus infection in Japan, 2003-2009. *Epidemiology and Infection* 2012; 140(1): 74-77.
 8. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain and Development* 2012; 34(5): 337-343.
 9. Khamrin P, Chaimongkol N, Malasao R, Suantai B, Saikhruang W, Kongsricharoern T, Ukarapol N, Okitsu S, Shimizu H, Hayakawa S, Ushijima H, Maneekarn N. Detection and molecular characterization of cosavirus in adults with diarrhea, Thailand. *Virus Genes* 2012; 44(2): 244-246.
 10. Khamrin P, Malasao R, Chaimongkol N, Ukarapol N, Kongsricharoern T, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H, Maneekarn N. Circulating of human bocavirus 1, 2, 3, and 4 in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand. *Infection, Genetics and Evolution* 2012; 12(3): 565-569.
 11. Khamrin P, Thongprachum A, Shimizu H, Okitsu S, Mizuguchi M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Detection of human bocavirus 1 and 2 from children with acute gastroenteritis in Japan. *Journal of Medical Virology* 2012; 84(6): 901-905.
 12. Kobayashi K, Ohzono H, Shinohara M, Saitoh M, Ohmori I, Ohtsuka Y, Mizuguchi M. Acute encephalopathy with a novel point mutation in the *SCN2A* gene. *Epilepsy Research* 2012; 102(1-2): 109-112.
 13. Malasao R, Khamrin P, Chaimongkol N, Ushijima H, Maneekarn N. Diversity of Human Astrovirus genotypes circulating in children with acute gastroenteritis in Thailand during 2000–2011. *Journal of Medical Virology* 2012; 84(11): 1751-1756.
 14. Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, Hidaka S, Kongkaew S, Kongkaew A, Maneekarn N, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H. Sequence analysis of porcine kobuvirus VP1 region detected in pigs in Japan and Thailand. *Virus Genes*. 2012; 44(2): 253-257.
 15. Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi JL, Hwang SK, Hirose S, Mizuguchi M. Mutations of the *SCN1A* gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 2012; 53(3): 558-564.
 16. Sato A, Kasai S, Kobayashi T, Takamatsu Y, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M. Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nature Communications* 2012; 3: 1292.
 17. Tien Y-Y, Ushijima H, Mizuguchi M, Liang S-Y, Chiou C-S. Use of multilocus variable-number tandem repeat analysis 1 in molecular subtyping of *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates. *Journal of Medical Microbiology* 2012; 61(Pt2): 223-232.
 18. Thongprachum A, Khamrin P, Tran DN, Okitsu S, Mizuguchi M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Evaluation and comparison of the efficiency of immunochromatography methods for norovirus detection. *Clinical Laboratory* 2012; 58(5-6): 489-493.
 19. Tran DN, Pham NT, Tran TT, Khamrin P, Thongprachum A, Komase K, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Phylogenetic analysis of rubella viruses in Vietnam during 2009-2010. *Journal of Medical Virology* 2012; 84(4): 705-710.
 20. Trinh QD, Pham NT, Le Nguyen NT, Lam BQ, Le Phan KT, Truong KH, Izumi Y, Komine-Aizawa S, Mizuguchi M, Ushijima H,

Hayakawa S. Drug resistance mutations in the HIV-1 protease and reverse transcriptase genes in antiretroviral-naïve Vietnamese children. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2012; 28(10): 1305-1307.

21. 黒田友紀子, 三牧正和, 寺嶋 宙, 佐藤敦志, 高橋 寛, 狩野博嗣, 岡明, 水口 雅, 五十嵐隆. Guillain-Barre 症候群を合併した川崎病の1例. *日本小児科学会雑誌* 2012; 116(6): 985-989.

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

特任講師

Andrew Stickley (グローバル 30)

特任助教

田所聖志 (グローバル 30 特任)、冨塚江利子、森田彩子 (最先端・次世代)

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

沿革と組織の概要

2012 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。また特任講師 Stickley、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、特任助教冨塚と森田は最先端・次世代プロジェクトの業務を担当した。2013 年 3 月末現在、教員以外に秘書 2 名、大学院博士課程 2 名 (内、外国人 1)、修士課程 6 名 (同 3)、特別研究員 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、医学科公衆衛生学講義および実習、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。

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。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高地の住民は、サツマイモを主食としタンパク質摂取が低いにもかかわらず、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。

調査の準備段階において、パプアニューギニア高地の食生活に対応した食物摂取頻度調査票を作成し、妥当性評価することを目指した。妥当性評価と個人の栄養・健康状態の評価を兼ね、糞便を採集した個人より、尿（チューブ、定量濾紙）と毛髪を収集した。食物摂取頻度調査を用いた個人レベルの総タンパク摂取量、動物性タンパク摂取量の推定値は、尿中窒素、毛髪中窒素安定同位対比などのタンパク摂取にかかわるバイオマーカーと相関し、その妥当性が確認された。

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. Stickley A., Koyanagi A., Richardson E., Roberts B., Balabanova D., and McKee M. (2013) Prevalence and factors associated with the use of alternative (folk) medicine practitioners in 8 countries of the former Soviet Union. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13:83.
2. Bagrowicz R., Umezaki M., and Watanabe C. (2013) Is Obesity Contagious by Way of Body Image? A Study on Japanese Female Students in the United States. *Journal of Community Health* (in press).
3. Yoshida M., Watanabe C., Honda A., Satoh M., and Yasutake A. (2013) Emergence of delayed behavioral effects in offspring mice exposed to low levels of mercury vapor during the lactation period. *Journal of Toxicological Science* 38(1): 1-6.
4. Honda A., Watanabe C., Yoshida M., Nagase H., and Satoh M. (2013) Microarray analysis of neonatal brain exposed to cadmium during gestation and lactation. *Journal of Toxicological Science* 38(1): 151-3.
5. Parajuli R.P., Fujiwara T., Umezaki M., and Watanabe C. (2013) Association of Cord Blood Levels of Lead, Arsenic, and Zinc with Neurodevelopmental Indicators in Newborns: A Birth Cohort Study in Chitwan Valley, Nepal. *Environmental Research* 121: 45-51.
6. Zhou R., Li Y., Umezaki M., Ding Y., Jiang H.W., Comber A., and Fu H. (2013) Association between physical activity and neighborhood environment among middle-age adults in Shanghai. *Journal of Environmental and Public Health* (in press).
7. Sakamoto M., Yasutake A., Kakita A., Ryufuku M., Chan H.M., Yamamoto M., Oumi S., Kobayashi S., and Watanabe C. (2013) Selenomethionine Protects against

- Neuronal Degeneration by Methylmercury in the Developing Rat Cerebrum. *Environ Sci Technol.* 47(6):2862-8.
8. Yasumoto S., Jones A., and Shimizu C. (2013) Longitudinal trends in equity of park accessibility in Yokohama, Japan: An investigation of the role of causal mechanisms. *Environment and Planning A* (in press).
 9. Inoue Y., Umezaki M., and Watanabe C. (2013) Geographic Clustering of the Secondary Sex Ratio in Japan: Association with Demographic Attributes. *Journal of Biosocial Science* 45(2):279-284.
 10. Yoshida M., Suzuki M., Satoh M., Yasutake A., and Watanabe C. (2012) Blood lead levels of contemporary Japanese children. *Environ Health Prev Med.* 17(1): 27-33.
 11. Parajuli R.P., Fujiwara T., Umezaki M., Furusawa H., Ser P.H., 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(1-3): 75-83.
 12. Ser P.H. and Watanabe C. (2012) Fish advisories in the USA and Japan: Risk communication and public awareness of a common idea with different backgrounds. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 21 (4):487-94.
 13. Yasutake A., Yoshida M., Honda A., Watanabe C., and Satoh M. (2012) Distribution of mercury in metallothionein-null mice after exposure to mercury vapor: Amount of metallothionein isoform does not affect accumulation of mercury in the brain. *Journal of Toxicological Sciences* 37(4):765-771.
 14. Konishi S., Brindle E., Guyton A., and O'Connor K.A. (2012) Salivary concentration of progesterone and cortisol significantly differs across individuals after correcting for blood hormone values. *American Journal of Physical Anthropology* 149:231-241.
 15. Vengiau G., Umezaki M., Phuanukoonnon S., Siba P., and Watanabe C. (2012) Diet and physical activity among migrant Bougainvilleans in Port Moresby, Papua New Guinea: association with anthropometric measures and blood pressure. *American Journal of Human Biology.* 24(5): 716-718.
 16. Comber A., Umezaki M., Zhou R., Ding Y., Li Y., Fu H., Jiang H.W., and Tewkesbury A. (2012) Using shadows in high-resolution imagery to determine building height. *Remote Sensing Letters.* 3(7): 551-556.
 17. Yoshinaga, J., Takagi, M., Yamasaki, K., Tamiya, S., Watanabe, C., and Kaji, M. (2012) Blood lead levels of contemporary Japanese children. *Environmental Health and Preventive Medicine.* 17(1):27-33.
 18. Inoue, Y., Umezaki, M., and Watanabe, C. (2012) Emergence of income inequality and its impact on subjective quality of life in an ethnic minority community in Hainan Island, China. *Anthropological Science* 120(1):51-60.

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。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4名(彦坂健児、畑 昌幸、坂本寛和、大森淳子)、秘書(長井 由美子)と大学院生(博士課程9名、修士課程9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. Orexin 2 receptor as a potential target for the immunotoxin and antibody-drug conjugate cancer therapy. Kishida, M., Ishige, K., Horibe, T., Tada, N., Koibuchi, N., Shoda, J., Kita, K. and Kawakami, K. (2012) *Oncology Lett.* 3, 525-529.
2. Critical importance of the *de novo* pyrimidine biosynthesis pathway for *Trypanosoma cruzi* growth in the mammalian host cell cytoplasm. Hashimoto, M., Morales, J., Fukai, Y., Suzuki, S., Takamiya, S., Tsubouchi, A., Inoue, S., Inoue, M., Kita, K., Harada, S., Tanaka, A., Aoki, T. and Nara, T. (2012) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 417, 1002-1006
3. Molecular interaction of the first 3 enzymes of the *de novo* pyrimidine biosynthetic pathway of *Trypanosoma cruzi*. Nara, T., Hashimoto, M., Hirawake, H., Liao, C-W., Fukai, Y., Suzuki, S., Tsubouchi, A., Morales, J., Takamiya, S., Fujimura, T., Taka, H., Mineki, R., Fan, C-K., Inaoka, D. K., Inoue, M., Tanaka, A., Harada, S., Kita, K. and Aoki, T. (2012) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 418, 140-143
4. Age-related changes in the activities of respiratory chain complexes and mitochondrial morphology in *Drosophila*. Oda, Y., Yui, R., Sakamoto, K., Kita, K. and Matsuura, E. T. (2012) *Mitochondrion*, 12, 345-351
5. An anticancer agent, pyrvinium pamoate inhibits the NADH-fumarate reductase system—a unique mitochondrial metabolism in tumor microenvironments. Tomitsuka, E.,

- Kita, K. and Esumi, H. (2012) *J. Biochem.* 152, 171-183
6. Crystal structure of mitochondrial quinol-fumarate reductase from the parasitic nematode *Ascaris suum*. Shimizu, H., Osanai, A., Sakamoto, K., Inaoka, D. K., Shiba, T., Harada, S. and Kita, K. (2012) *J. Biochem.* 151, 589-592
 7. Critical roles of the mitochondrial complex II in oocyst formation of rodent malaria parasite *Plasmodium berghei*. Hino, A., Hirai, M., Tanaka, Q. T., Watanabe, Y., Matsuoka, H. and Kita, K. (2012) *J. Biochem.* 152, 259-268
 8. Towards understanding the role of mitochondrial complex II in the intraerythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*: gene targeting of the Fp subunit. Tanaka, Q. T., Hirai, M., Watanabe, Y. and Kita, K. (2012) *Parasitol. Int.* 61, 726-728
 9. *Plasmodium cynomolgi* genome sequences provide insight into *Plasmodium vivax* and the monkey malaria clade. Tachibana, S., Sullivan, S.A., Kawai, S., Nakamura, S., Kim, H.R., Goto, N., Arisue, N., Palacpac, N.M.Q., Honma, H., Yagi, M., Tougan, T., Katakai, Y., Kaneko, O., Mita, T., Kita, K., Yasutomi, Y., Sutton, P.L., Shakhbatyan, R., Horii, T., Yasunaga, T., Barnwell, J.W., Escalante, A.A., Carlton, J.M. and Tanabe K. (2012) *Nature Genetics*, 44, 1051-1055
 10. Autophagy-related Atg8 localizes to the apicoplast of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Kitamura, K., Kishi-Itakura, C., Tsuboi, T., Sato, S., Kita, K., Ohta, N. and Mizushima, N. (2012) *PLoS ONE* 7(8), e42977
 11. Novel type of linear mitochondrial genomes with dual flip-flop inversion system in apicomplexan parasites, *Babesia microti* and *Babesia rodhaini*. Hikosaka, K., Tsuji, N., Watanabe, Y., Kishine, H., Horii, T., Igarashi, I., Kita, K. and Tanabe, K. (2012) *BMC Genomics* 13, 622
 12. Adherence to antiretroviral therapy (ART) during the early months of treatment in rural Zambia: influence of demographic characteristics and social surroundings of patients. Sasaki, Y., Kakimoto, K., Dube, C., Sikazwe I., Moyo, C., Syakantu, C., Komada, K., Miyano, S., Ishikawa, N., Kita, K. and Kai, I. (2012) *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 11, 34
 13. Mitochondrial fumarate reductase as a target of chemotherapy: from parasites to cancer cells. Sakai, C., Tomitsuka, E., Esumi, H., Harada, S. and Kita, K. (2012) *Biochim. Biophys. Acta*, 1820, 643-651

社会予防疫学

教授

佐々木敏

助教

朝倉敬子

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

沿革と組織の概要

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

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

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

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

行っており、この分野ではわが国の中心的な役割を果たしています。

現在の組織は教授1、(助教1)となっています。

教育

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

- ・疫学研究と実践
- ・予防保健の実践と評価

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

また、学部教育においては、健康総合科学科における疫学教育や、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. Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Kaneko S, Sasaki S, Nakagawa H. Dietary glycemic index and risk of type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Metabolism* 2012; 61: 47-55.
2. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Dairy food, calcium, and vitamin D intake and prevalence of allergic disorders in pregnant Japanese women. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(2): 255-61.
3. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Arakawa M. Characteristics of under- and over-reporters of energy intake among Japanese children and adolescents: the Ryukyus Child Health Study. *Nutrition* 2012; 28: 532-8.
4. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Murakami K, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Maternal dietary patterns in pregnancy and fetal growth in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Br J Nutr* 2012; 107: 1526-33.
5. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Murakami K, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, the Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Dietary patterns and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Eur J Neurol* 2012; 19(5): 681-8.
6. Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, and Date C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol* 2012; 22: 151-9.
7. Yoshitake N, Okuda M, Sasaki S, Kunitsugu I, Hobara T. Validity of self-reported body mass index of Japanese children and adolescents. *Pediatr Int* 2012; 54(3): 397-401.
8. Kunitsugu I, Okuda M, Sugiyama S, Yoshitake N, Tanizawa Y, Sasaki S, Hobara T. Meat intake frequency and anemia in Japanese children and adolescents. *Nurs Health Sci* 2012; 14(2): 197-203.
9. Nakade M, Aiba N, Morita A, Miyachi M, Sasaki S, Watanabe S. What behaviors are important for successful weight maintenance? *J Obes* 2012; 2012: 202037.
10. Sugiyama S, Okuda M, Sasaki S, Kunitsugu I, Hobara T. Breakfast habits among adolescents and their association with daily energy and fish, vegetable, and fruit intake: a community-based cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 2012; 17(5): 408-14.
11. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Dietary meat and fat intake and prevalence of rhinoconjunctivitis in pregnant Japanese women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Nutr J* 2012; 11: 19.
12. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S, Murashima S. Validity and reproducibility of folate and vitamin B12 intakes estimated from a self-administered diet history questionnaire in Japanese pregnant women. *Nutr J* 2012; 11: 15.
13. Nakade M, Aiba N, Suda N, Morita A, Miyachi M, Sasaki S, Watanabe S, SCOP Group. Behavioral change during weight loss

- program and one-year follow-up: Saku Control Obesity Program (SCOP) in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012; 21(1): 22-34.
14. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Parental employment, income, education and allergic disorders in children: a prebirth cohort study in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(6): 756-61.
 15. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Arakawa M. An energy-dense diet is cross-sectionally associated with an increased risk of overweight in male children, but not in female children, male adolescents, or female adolescents in Japan: the Ryukyus Child Health Study. *Nutr Res* 2012; 32: 486-94.
 16. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, the Freshmen in Dietetic Courses Study II Group. Characteristics of under- and over-reporters of energy intake among young Japanese Women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2012; 58: 253-62.
 17. Kohri T, Kaba N, Murakami T, Narukawa T, Yamamoto S, Sakai T and Sasaki S. Search for promotion factors of ultrasound bone measurement in Japanese males and pre/post-menarcheal females aged 8-14 Years. *J Nutr Sci Vitaminol* 2012; 58: 263-71.
 18. Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Watanabe R, Sugiyama Y. Dietary total antioxidant capacity from different assays in relation to serum C-reactive protein among young Japanese women. *Nutr J* 2012; 11: 91.
 19. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y, Ide H, Doi Y, Hirakawa Y, Mukai N, Ninomiya T, Uchida K, Nakamura U, Sasaki S, Kiyohara Y, Kitazono T. Impact of eating rate on obesity and cardiovascular risk factors according to glucose tolerance status: the Fukuoka Diabetes Registry and the Hisayama Study. *Diabetologia* 2012; 56(1): 70-7.
 20. Goto A, Morita A, Goto M, Sasaki S, Miyachi M, Aiba N, Terauchi Y, Noda M, Watanabe S. Associations of sex hormone-binding globulin and testosterone with diabetes among men and women (the Saku Diabetes study): a case control study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 130.
 21. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Lack of association between BST1 polymorphisms and sporadic Parkinson's disease in a Japanese population. *J Neurol Sci* 2012; 323: 162-6.
 22. Cao ZB, Sasaki A, Oh T, Miyateke N, Tsushita K, Higuchi M, Sasaki S, Tabata I. Association between dietary intake of micro nutrients and cardiorespiratory fitness in Japanese men. *J Nutr Sci* 2012; 1: e12.
 23. Takayama M, Arai Y, Sasaki S, Hashimoto M, Shimizu K, Abe Y, Hirose N. Association of marine-origin n-3 polyunsaturated fatty acids consumption and functional mobility in the community-dwelling oldest old. *J Nutr Health Aging* 2012; 17(1): 82-9.
 24. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Hirota Y. Dairy products and calcium intake during pregnancy and dental caries in children. *Nutr J* 2012; 11: 33.
 25. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Study Group TF. UCHL1 S18Y variant is a risk factor for Parkinson's disease in Japan. *BMC Neurol* 2012; 12: 62.
 26. Sakai M, Kakutani S, Horikawa C, Tokuda H, Kawashima H, Shibata H, Okubo H, Sasaki S. Arachidonic acid and cancer risk: a

systematic review of observational studies.
BMC Cancer 2012; 12(1): 606.

27. Murakami K, Sasaki S, Uenishi K; Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. The degree of misreporting of the energy-adjusted intake of protein, potassium, and sodium does not differ among under-, acceptable, and over-reporters of energy intake. *Nutr Res* 2012; 32: 741-50.

臨床疫学・経済学

教授

橋本英樹

准教授

近藤尚己

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、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。夏季に実施される医療技術評価演習では、国立保健医療科学院の福田敬博士を講師として招き、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。また2012年度は、医療情報経済学分野との共同で、病院経営学演習を実施した。会計学の基礎、人的資源管理、リスク管理、情報・戦略設定の枠組みを講義したのち、実在の事例に基づいたシナリオを用いたケースメソッドによる実践的ディスカッションを展開させた。

2012年度は、社会医学専攻（博士課程）6名、公共健康医学専攻（修士課程）の課題研究生5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。

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りつつある。また既存のデータ (たとえば患者調査) と DPC データを組み合わせた、新たな分析を展開しつつある。

当分野では社会疫学についても重要な医療政策的研究テーマとして取り上げている。健康格差は国内外でその存在が報告されているが、その生成メカニズムと政策的意義は、国・制度・文化の違いもあり、明確になっていない。わが国においても継続する経済低迷の影響が、異なる程度で社会経済的階層によって生じていることから、これを既存の統計などを駆使して解明することを進めている。

出版物等

1. Takeuchi M, Osamura T, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. Intussusception among Japanese children: an epidemiologic study using an administrative database. *BMC Pediatr.* 2012 Mar 22;12:36.
2. Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K, Hashimoto H, Ohe K, Kokudo N. Relationship between hospital volume and operative mortality for liver resection: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Hepatol Res.* 2012 Apr 10. doi: 0.1111/j.1872-034X.2012.01022.x.
3. Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S, Fushimi K. The Burden of Clostridium difficile-Associated Disease following Digestive Tract Surgery in Japan. *J Hosp Infect* 2012 ;82(3):175-80.
4. Tomiyama H, O'rourke MF, Hashimoto H, Matsumoto C, Odaira M, Yoshida M, Shiina K, Nagata M, Yamashina A. Central blood pressure: a powerful predictor of the development of hypertension. *Hypertens Res.* 2012 Aug 9. doi: 10.1038/hr.2012.123.
5. Kawaguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. Efficacy of a numerical value of a fixed-effect estimator in stochastic frontier analysis as an indicator of hospital production structure. *BMC Health Serv Res.* 2012 Sep 22;12(1): 334.
6. Yasunaga H, Hashimoto H, Horiguchi H, Miyata H, Matsuda S. Variation in cancer surgical outcomes associated with physician and nurse staffing: a retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *BMC Health Serv Res.* 2012 May 28;12:129. doi: 10.1186/1472-6963-12-129.
7. Horiguchi H, Yasunaga H, Hashimoto H, Ohe K. A User-friendly Tool to Transform Large Scale Administrative Data into Wide Table Format using a MapReduce Program with a Pig Latin based Script. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2012;12: 151
8. Nishiura C, Hashimoto H. Screening for measles vaccination in young Japanese non-healthcare workers through self-reported history. *J Occup Health.* 2012;54(2):154-7.
9. Wada K, Kondo N, Gilmour S, Ichida Y, Fujino Y, Satoh T, Shibuya K. Trends in cause-specific mortality across occupations among working-age Japanese men during

-
- the period of economic stagnation, 1980-2005: Retrospective cohort study. *British Medical Journal* 2012; 344, e1191.
10. berg Yngwe M, Kondo N, Hgg S, Kawachi I. Relative deprivation and mortality; a longitudinal study in a Swedish population of 4,7 million, 1990-2006. *BMC Public Health* 2012; 12, 664.
 11. Saito M, Kondo N, Kondo K, Ojima T, Hirai H. Gender differences on the impacts of social exclusion on mortality among older Japanese: AGES cohort study. *Social Science & Medicine* 2012; 75(5), 940-945.
 12. Yamamoto T, Kondo K, Misawa J, Hirai H, Nakade M, Aida J, Kondo N, Kawachi I, Hirata Y. Dental status and incident falls among older Japanese: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2012; 2(4), e001262.

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・分野は数少なく、本分野は九州大学に次いで全国で2番目に創設された。

教育

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

大学院修士課程については、公共健康医学専攻（専門職大学院修士課程）において、医療コミュ

ニケーション学講義、医療コミュニケーション学実習を行っている。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概論
2. カウンセリング入門
3. 患者-医療者間コミュニケーション(1): 医療機関の立場から
4. 患者-医療者間コミュニケーション(2): 患者の立場から
5. 患者-医療者間コミュニケーション(3): 医療者のための実践的コミュニケーションスキル
6. メディアコミュニケーション(1): テレビ
7. メディアコミュニケーション(2): 新聞
8. メディアコミュニケーション(3): インターネット
9. ソーシャルマーケティング
10. エンターテインメント・エデュケーション
11. 健康キャンペーン
12. 医療コミュニケーションの評価と実証研究

[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
2. 対人コミュニケーション実習(2): 接遇
3. 対人コミュニケーション実習(3): MBTI (1)

4. 対人コミュニケーション実習(4)：MBTI (2)
5. メディアコミュニケーション実習(1)：マス・コミュニケーション実習
6. メディアコミュニケーション実習(2)：インターネットコミュニケーション実習(1)
7. メディアコミュニケーション実習(3)：インターネットコミュニケーション実習(2)

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。

literature: quality evaluation and perceived usability. *BMC Res Notes*. 2012; 14(5):635.

2. Anazawa, R., Ishikawa, H., Kiuchi, T. The accuracy of medical interpretations: a pilot study of errors in Japanese-English interpreters during a simulated medical scenario. *International Journal of Translation and Interpreting Research*. 2012;4(1):1-20.
3. Park MJ., Green J., Ishikawa H., Kiuchi T. Hidden decay of impact after education for self-management of chronic illnesses: hypotheses. *Chronic Illness*. 2013; 9(1):73-80.
4. 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.
5. Anazawa R., Ishikawa H., Kiuchi T. The perceived need for Japanese nursing faculty members to learn English: issues related to career development. *J Contin Educ Nurs*. 2012;43(4):188-91.
6. 曾根美雪、荒井保明、木内貴弘、石川ひろの、青木則明、稲葉吉隆、吉岡哲也、新槇剛、小林健、松岡利幸、穴井洋、谷川昇、大須賀慶悟、竹内義人、奥坂拓志、金澤右、松井修、遠藤啓吾：医師主導の多施設共同臨床試験における UMIN インターネット症例登録センター (UMIN-INDICE) の活用 日本腫瘍 IVR 研究グループ (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group: JIVROSG) での評価. *癌と化学療法* 39(4):619-623, 2012

出版物等

1. Anazawa, R., Ishikawa, H., Park, MJ., Kiuchi, T. Preliminary study of online machine translation use of nursing

保健社会行動学／健康教育・社会学

教授

橋本英樹

准教授

未着任

講師

未着任

助教

高田未里

ホームページ 構築中

沿革と組織の概要

当分野は、宮坂忠夫名誉教授を初代とする保健社会学講座を前身とし、わが国医学部における医療社会学・行動科学研究部門として最も早期に創設されたもののひとつである。第2代教授である故園田恭一教授は、社会学者としての独自の視点からこれを発展させ、わが国における保健社会学の確立に多大な貢献を果たした。さらに第3代教授である川田智恵子教授は、エンパワーメント・学習支援などの教育学的概念を健康教育の領域に導入することで、健康教育研究に新たな展開をもたらした。1997年からは、第4代教授である甲斐一郎教授のもと、倫理学などのより広い社会科学を統合した老年社会科学分野の創設によりわが国における gerontology 発展の基礎の一角を形成するとともに、山崎喜比古准教授を中心として慢性疾患の病体験やスティグマ形成の問題、健康生成論、健康格差論、医師患者コミュニケーションなどの社会学的研究が精力的に展開された。2007年、公共健康医学専攻専門職大学院の創立に伴い、本分野も改組され、さらに2012年より、ライフコースアプロー

チを取り入れた、社会的健康決定要因の健康影響を射程に入れるべく、老年社会科学分野を保健社会行動学分野に改名し、今日に至る。当分野は社会的文脈の中で形作られる健康、行動、認識のありようについて、社会学・行動科学・経済学・心理学などの人文科学と健康科学の融合を通じて研究することを一環としてミッションとし、健康の社会的格差の解消と、医療疾病モデルにとらわれない、健康を主体的に育む個人や社会の構築に向けた科学的知見の蓄積と発信を志向している。

教育

2012年度は大学院では公共健康医学専攻専門職大学院において2コース、学部教育では健康総合科学科において5コースを担当している。

1. 公共健康医学専攻修士課程

- 1) 社会と健康：社会的健康決定要因に焦点を当て、健康の社会的格差の形成メカニズムや政策的取り組みの可能性について外部講師を交えて、テーマ別のオムニバス講義を提供した。テーマとしては収入

格差、社会階層の生成、職業ストレス、ジェンダー、差別、健康影響評価などを取り上げた。

- 2) 健康教育：健康増進や生活習慣行動に関する基礎的な行動理論・教育理論の講義を提供し、その後職場・学校・地域などのケースについて、外部講師の話題提供のもと、グループディスカッションを通じて、健康教育の目的、限界・問題点、介入プログラムのマネジメントにおける課題について理解を深化させた。

学部教育については、講義「健康社会学」(2012年度は修士課程「社会と健康」の一部として実施)、「健康教育(職域、地域)」(2012年度は修士課程「健康教育」の一部として実施)、「産業保健・看護」、「社会調査実習」「社会保障・福祉論」を担当した。

研究

本分野では、社会経済的格差による健康格差の実態把握やそのメカニズムの解明など、いわゆる社会疫学的研究を、最重要な研究テーマとして現在位置づけている。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。本調査は、米国の Health and Retirement Study と、その欧州・英国姉妹調査、さらにアジア各国で現在展開する共同研究の一翼を担うもので、すでにその第1・2波調査については、データ公開を通じ

て、国際比較研究を展開しつつある。

また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。

出版物等

1. Friel S, Loring B, Aungkasuvapala N, Baum F, Blaiklock A, Chiang TL, Cho Y, Dakulala P, Guo Y, Hashimoto H, Horton K, Jayasinghe S, Matheson D, Huong NT, Otto C, Rao M, Reid P, Surjadi C. Policy Approaches to Address the Social and Environmental Determinants of Health Inequity in Asia-Pacific. *Asia Pac J Public Health*. 2012 Nov; 24(6):896-914. doi:10.1177/1010539512460569
2. Watanabe R, Hashimoto H. Horizontal inequity in healthcare access under the universal coverage in Japan; 1986-2007. *Soc Sci Med*. 2012 Oct;75(8):1372-8. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.06.006.
3. Nishi A, McWilliams JM, Noguchi H, Hashimoto H, Tamiya N, Kawachi I. Health benefits of reduced patient cost sharing in Japan. *Bull World Health Organ*. 2012 Jun 1;90(6):426-435A. doi: 10.2471/BLT.11.095380.
4. Miyaki K, Song Y, Htun NC, Tsutsumi A, Hashimoto H, Kawakami N, Takahashi M, Shimazu A, Inoue A, Kurioka S, Shimbo T. Folate intake and depressive symptoms in Japanese workers considering SES and job stress factors: J-HOPE study. *BMC Psychiatry*. 2012 Apr 20;12:33. doi: 10.1186/1471-244X-12-33.

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/ciemutk>

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に重点が置かれ、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任し、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。

(2) 医学部医学科

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

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. Takai K, Kin T, Oyama H, Shojima M, Saito N. 3D analysis of the angioarchitecture of spinal dural arteriovenous fistulas with special reference to intradural retrograde venous drainage system. J Neurosurg Spine. 2012 [Epub ahead of print].
2. Yoshino M, Kin T, Shojima M, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. A high-resolution method with increased matrix size can characterize small arteries around a giant aneurysm in three dimensions. Br J Neurosurg. 2012 Jun 19.
3. Kin T, Nakatomi H, Shojima M, Tanaka M, Ino K, Mori H, Kunimatsu A, Oyama H, Saito N. A new strategic neurosurgical planning tool for brainstem cavernous malformations using interactive computer graphics with multimodal fusion images. J Neurosurg. 2012 Jul; 117(1):78-88. Epub 2012 May 11.
4. 吉野正紀, 金太一, 中富浩文, 小山博史, 斉藤延人. 聴神経腫瘍の術前検討に必要な顔面神経の検出 - セグメンテーション困難領域に於けるセグメンテーションの工夫 -. VR 医学. Vol.10 No.1 Page27-34.
5. 金太一, 吉野正紀, 庄島正明, 今井英明, 中富浩文, 小山博史, 斉藤延人. 高精細融合 3 次元画像を用いた脳血管障害手術シミュレーションの構築手法の工夫と手術戦略上の利点. The Mt. Fuji Workshop on CVD. 30 巻 : 104-108, 2012.

-
6. 小林隆司, 大西丈二, 小山博史. 人間ドックデータにおける脱落サンプルのもたらす影響. 医療情報学. 2012; 32(Suppl.):1486-9.

薬剤疫学

特任教授

久保田 潔

特任助教授

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/](http://square.umin.ac.jp/pe/)

沿革と組織の概要

平成 24 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 3 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（2012 年）は平成 23～25 年度の第 6 期目の 2 年目である。

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、2012 年には第 7 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：ファーマコビジランスの基本原則」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、2012年10月にデータが提供され、その解析が進められている。

出版物等

1. Ooba N, Setoguchi S, Ando T, Sato T, Yamaguchi T, Mochizuki M, Kubota K. Climax-based definition of death in Japanese claims database: validity and implications. *PlosOne*, in press..
2. Andersen M, Bergman U, Choi NK, Gerhard T, Huang C, Jalbert J, Kimura M, Kimura T, Kubota K, Lai ECC, Ooba N, Ösby U, Park BJ, Pratt N, Roughead EE, Sato T, Setoguchi S, Shin JY, Sundström A, Yang YHK. The Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN): Promoting multi-national collaboration for pharmaco-epidemiologic research in Asia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. in press.
3. Pratt N, Andersen M, Bergman U, Choi NK, Gerhard Y, Huang C, Kimura M, Kimura T, Kubota K, Lai ECC, Ooba N, Ösby U, Park BJ,

-
- Sato T, Shin JY, Sundström A, Yang YHK, Roughead EE. Multi-country rapid adverse drug event assessment: The Asian Pharmacoeconomics Network (AsPEN) antipsychotic and acute hyperglycaemia study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* in press..
4. Kubota K, Okazaki M, Dobashi A, Yamamoto M, Hashiguchi M, Horie A, Inagaki A, Kikuchi T, Mochizuki M. Temporal relationship between multiple drugs and multiple events in patient reports on adverse drug reactions: findings in a pilot study in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* in press.

漢方生体防御機能学

特任教授

岡部哲郎

特任助教

諭 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・臨床的に研究して来ました。協力講座の全面的支援の下で、漢方薬の臨床薬理的研究から疾患モデル動物を使った研究、さらに作用機序の解明まで幅広い研究がなされて一定の成果を上げてきました。また、欧米で最近注目を集めている代替医療も含めた伝統医学全般に関する基本的知識を学生に選択科目として教育してきました。平成14年7月16日に更に3年間更新されました。平成16年からはコアカリキュラムとして東洋医学・代替医療が系統講義に組み込まれ本講座が講義を担当しております。また卒業教育として漢方セミナーを定期的に開催し、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的原理の講義と実習を東大生と一緒に国際的実験授業を行った（Harvard Project for Asian and International Relations 「HPAIR」 Tokyo Conference 医療分科会 講義）。

大学院教育としては、アレルギー・リウマチ学講座、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的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

方薬による治療が開発され、多系統萎縮症の治療も開始された。また、パーキンソン病、てんかん、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迂り症の漢方治療を行い症状のみならず脊椎の迂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。

inhibition of SAPK/JNK, p38 MAPK. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012:693717, 8 pages 2012. doi:10.1155/2012/693717

発表論文

1. Yu, J., Akishita, M., Eto, M., Koizumi, H., Hashimoto, R., Ogawa, S., Tanaka, K., Ouchi, Y., Okabe, T. Src Kinase mediates androgen receptor-dependent non-genomic activation of signaling cascade leading to endothelial nitric oxide synthase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 424:538-543, 2012
2. Hashimoto, R., Yu, J., Koizumi, H., Ouchi, Y., Okabe, T. Ginsenoside Rb1 prevents MPP(+)-induced apoptosis in PC12 cells by stimulating estrogen receptors with consequent activation of ERK1/2, Ark and

臨床疫学研究システム学

特任准教授

小出大介

特任助教

高梨幹生

特任研究員

水野由子

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 当時の循環器内科教授 (現在の自治医科大学長)) 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。設立当時の教員は山崎力特任教授と小出大介特任准教授であった。

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当時の山崎特任教授 (現

在の臨床研究支援センター長) が兼任していたため、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きた。さらに 22 世紀医療センター内にある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で、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。

2012 年 (平成 24 年) 4 月には第一期の 5 年の時限を終えて更新され、第 2 期目に入っている。その際に山崎特任教授が東京大学医学部附属病院の臨床試験支援センター長兼教授に異動となり、また親講座として糖尿病・代謝内科 (門脇 孝教授) が加わり、検診部との兼務で高梨幹生特任助教が採用された。そしてさらに 2013 年 (平成 25 年) 3 月には、改めて循環器内科 (小室一成教授)、および新規に臨床研究支援センター (山崎力教授) が親講座として加わった。

このように診療科と検診部および臨床研究支援

センターとも連携を持ちながら教育・研究を実施している。さらにこれまでのように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、個人情報を匿名化する作業も行っており、2012年度（平成24年度）では、33件の依頼により8013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、2012年（平成24年）6月22日に小出特任准教授が「臨床医学における情報システム化（臨床データベースの構築）」の講義を東京大学医学部附属病院中央診療棟 II 中会議室にて行った。

またメディカルライティング基礎講座を、2012年（平成24年）9月25日と26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講座共催にて開催した。

さらに小出特任准教授が、2012年7月12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。

厚生労働省の公募により2012年（平成24年）から3年の予定で小出特任准教授が主任研究者として「大学の連携による職種・レベル別に対応した臨床研究・治験の e-learning システムを展開する研究」が採択され、臨床疫学のみならず広い意味での臨床研究や治験を担う人材養成に取り組んでいる。

研究

1) 臨床疫学研究に利用可能な医療情報データベースの構築とバリデーション・スタディ

厚生労働省が医薬品等の安全対策の向上のために1000万人規模の医療情報データベース基盤整備事業として東京大学を含む10医療施設を2011年（平成23年）に選定し、そのうちまず東京大学から医療データベースの構築が始まることとなった。このシステム構築およびデータのバリデーションを小出特任准教授が担い、他の機関とともに臨床疫学研究に活用することを目指している。

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、国際診療部設立/運営委員会およびDPC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ている。

3) 臨床疫学分野における情報の標準化

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）や国際的な医療情報の標準化団体である Health Level 7（HL7）に参加して、医薬品等の規制情報の伝送について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 Clinical Data Interchange Standards Consortium（CDISC）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。

4) 脂質代謝メカニズムの in vivo 解析

脂質代謝メカニズム解明のため、トリアシルグ

リセロール (TG) やコレステロールエステル (CE) の水解酵素を欠失させた遺伝子改変マウス、高コレステロール血症を来す遺伝的背景を持ったマウスなどを用いた *in vivo* 解析について高梨特任助教を中心に実施している。

これまでに、新規の CE 水解酵素を同定しており、動脈硬化進展予防の新たなターゲットとして引き続き機能解析を行っている。また、最近では糖尿病などのインスリン作用減弱時に生じる著しい高 TG 血症に着目し、糖尿病モデルマウスを用いてその原因解明を目指している。さらに、高脂肪食非感受性マウスや脂肪肝のモデルマウスなどを用いて、脂質代謝と肥満・脂肪肝とを繋ぐ分子メカニズムの探索を行っている。

5) 循環器疾患の予防医学

心血管疾患（動脈硬化性疾患）は我が国における死因の上位を占め、関連する医療費の割合は悪性新生物を抜き最大とされる。致死率の高い心血管疾患ではあるが、2000年（平成12年）には、学会主導の循環予防医学への取り組みが始まり、心血管疾患の予防は今や我が国の医療における重要な課題といえる。そこで当講座の水野由子特任研究員を中心に検診部（人間ドック）の患者情報データベース作成を主導し、検診の特殊性を活かした臨床疫学研究を循環器領域の観点から行うことで、循環器予防医学の発展に寄与している。

出版物等

- (1) 木村友美、小出大介、折井孝男. 日本で薬剤疫学研究に利用可能なデータベース. 薬剤疫学. 17(2):135-44, 2012.
- (2) 小出大介、木村通男. 治験、臨床研究、製造販売後調査・試験の IT 化のこれから. 医療情報学 32(Suppl.): 112-3. 2012.
- (3) 小出大介. 日経メディクイズ 医学統計の読み方. 日経メディカル. 11(540):69-70. 2012.
- (4) 小出大介. 日経メディクイズ 医学統計の読み

方. 日経メディカル. 7(536):65-66. 2012.

- (5) 小出大介. ICH-E2B(R3)実装ガイドについて. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 43(2):104-109. 2012.
- (6) 小出大介. 2. データベースの構築について~海外との比較~. 第 I 部新薬創出に向けた臨床薬剤疫学. 医薬ジャーナル. 48 (S-1):25-31. 2012.
- (7) 小出大介. ネステッドケース・コントロール研究の意義について. 日本医事新報. No. 4578. P83-6. 2012.
- (8) 柳元伸太郎、日出山拓人、山崎憲、井上有希子、森屋淳子、岡本明子、濱野栄美、上床周、藤澤道夫、山内康宏、亀山祐美、田中哲洋、齋藤朗、中崎久美、高梨幹生、辻省次、大内尉義. 大学保健センターにおけるトラベルクリニックの実施について. CAMPUS HEALTH(1341-4313). 49(3): 51-6. 2012.

ユビキタス予防医学

特任准教授

鈴木 亨

特任助教

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。第一期はトーアエイヨー株式会社、シオノギ製薬株式会社、日本電気株式会社の3社から、また第二期(平成22年8月)よりはシオノギ製薬株式会社よりの支援を受け活動を継続している。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、また疾患メカニズムの解明等基礎的な研究成果を具体的な臨床応用・成果へと結実させることを目的とするトランスレーショナルリサーチを活動の主軸としている。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では、代表例として、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おり、その成果を論文として発表し (Clin Chem, in press)、また東大病院からプレスリリースとして周知も行った。

(http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20130516.html)

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、予防医学や基礎医学の知見を臨床応用につなげるトランスレーショナルリサーチを推進する応用科学が「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 COE プログラムおよび、グローバル COE 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. Garrido-Martín EM, Blanco FJ, Roque M, Novensà L, Tarocchi M, Lee UE, Suzuki T, Friedman SL, Botella LM, Bernabeu C. Vascular injury triggers Krüppel-like factor 6 (KLF6) mobilization and cooperation with Sp1 to promote endothelial activation through upregulation of the Activin Receptor-Like Kinase 1 (ALK1) gene. *Circ Res*. 2012, 112(1): 113-127.
2. Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, Di Bartolomeo R, Folesani G, Pyeritz RE, Braverman AC, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA, Fattori R. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012, 145(2): 385-390.
3. Ishida J, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Nagai R. Comparison of Analytical Performance of Two Single-step Measurement Devices of B-type Natriuretic Peptide. *Int Heart*. 2012, 53: 320-323.

4. Suzuki T, Tomiyama H, Higashi Y. Vascular dysfunction even after 20 years in children exposed to passive smoking- alarming results and need for awareness. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2012, 32: 841-842,
5. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, Cooper JV, Januzzi JL Jr, Braverman AC, Montgomery DG, Fattori R, Pape L, Harris KM, Booher A, Oh J, Peterson M, Ramanath VS, Froehlich JB. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection: (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]). *Am J Cardiol.* 2012, 109: 122-127.

・和文論文

1. 相澤健一、鈴木亨
バイオマーカーの探索・発見・同定の試み。
Heart View 2012, 16(12): 306-310
2. 相澤健一、鈴木亨
新しい動脈硬化のバイオマーカー開発 - 新しいプロテオーム技術を用いて -。
循環器専門医. 2012, 20(2): 237-244
3. 澤城大悟、鈴木亨、
特集『バイオマーカーupdate—診断から治療評価へ—』 「急性大動脈解離」
「ICUとCCU」, 2013, vol 37(1) 21-26
4. 澤城大悟、鈴木亨、
特集「循環器病のバイオマーカー」 2. 循環器疾患診療ツールとしてのバイオマーカー f. 大動脈解離・大動脈瘤,
Heart View, 2012, vol.16 No12(増刊号), 72-78
5. 石田 純一、鈴木亨
慢性炎症と疾患 11.心血管病の分子マーカー hsCRP, Pentraxin 3, Myeloperoxidase 他
別冊 *BIO Clinica (バイオクリニカ)* 2012,10, 20 vol1-(1)
6. 石田 純一、永井良三
分子標的薬 II-5.疾患領域別分子標的薬の基礎研究 (4) 血管・循環器系疾患の分子標的薬研究
日本臨牀増刊号 2012, 11, 12, 378-382

・国際学会

American heart association scientific session
2012 (Los Angeles, CA, USA: 2012/11/5-8)

1. Toru Suzuki, Eric M Isselbacher, Kim A Eagle, Christoph A Nienaber, Daigo Sawaki, Lindsay M Hagan, Daniel G Montgomery, James B Froehlich, Effect of Medical Treatment for Aortic Dissection on In-Hospital Mortality and Follow-Up Aortic Expansion in Patients with and Without Marfan Syndrome; Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection
2. Eduardo Bossone, Kevin M Harris, Toru Suzuki, Rossella Fattori, Stuart Hutchison, Marek P Ehrlich, Reed E Pyeritz, P. Gabriel Steg, Kevin Greason, Arturo Evangelista, Matthias Voehringer, Daniel G Montgomery, Eric M Isselbacher, Christoph A Nienaber, Kim A Eagle, Stroke and Outcomes in Patients with Acute Type A Aortic Dissection
3. Dan Gilon, Reed E Pyeritz, Arturo Evangelista, Patrick O'Gara, Kevin M Harris, Alan C Braverman, Mark D Peterson, Matthias Voehringer, Toru Suzuki, Lori D Conklin, Daniel G Montgomery, Eric M Isselbacher, Christoph A Nienaber, Kim A Eagle, Amit Korach, Is Conservative Treatment Justified in Marfan Syndrome Patients with Non-Complicated Acute Type B Aortic Dissection? Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection
4. Junichi Ishida, Toru Suzuki, Kenichi Aizawa, Daigo Sawaki, Takayoshi Matsumura, Scott L Friedman, Ryoza Nagai, Krüppel-like Factor 6 Promotes Obesity and Glucose Intolerance Through Adipocyte Differentiation
5. Bo Kyung Son, Toru Suzuki, Daigo Sawaki, Kenichi Aizawa, Hong Zhan, Junichi Ishida, Takayoshi Matsumura, Ryoza Nagai, KLF6 Modulates Aortic Aneurysm Formation by Balancing Between Inflammatory and TGFβ

Signaling Pathways

6. Daigo Sawaki, Toru Suzuki, Kenichi Aizawa, Takayoshi Matsumura, Yoshiko Munemasa, Junichi Ishida, Scott Friedman, Ryoza Nagai, Cardiomyocyte Regulates Cardiac Fibrosis through Cell to Cell Interaction Mediated by KLF6
7. Yoshiko Mizuno, Toru Suzuki, Takahide Kohro, Satoshi Iimuro, Tsutomu Yamazaki, B-type Natriuretic Peptide and Subclinical Atherosclerosis in Healthy Population_ in apoE^{-/-} mice through gp130/STAT3 signaling.
2. Daigo Sawaki, Toru Suzuki, Kenichi Aizawa, Takayoshi Matsumura, Yoshiko Munemasa, Junichi Ishida, Scott L Friedman, Ryoza Nagai, KLF6 Modulates Recruitment and Polarization of Inflammatory Cells through Cardiomyocytes in Initiation of Cardiac Fibrosis.
3. Kenichi Aizawa, Regulation of cardiac hypertrophy by DNA damage response as mediated by KLF5

European society of cardiology congress 2013
(Munich, Germany: 2012/8/25-29)

1. E. Bossone, A. Korach, R. Fattori, G.C. Hughes, T.T. Tsai, D.G. Montgomery, K.A. Eagle, C.A. Nienaber, E.M. Isselbacher, T. Suzuki, Racial differences in acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection
2. Suzuki T, Biomarkers of aortic disease, invited session, The aorta: a mysterious organ

FASEB Summer Research Conference "Biology & Pathobiology of Kruppel-Like Factors (KLFs)"
(Snowmass, Colorado, USA: 2012/8/5-9)

1. Suzuki T, KLF6 in cardiovascular and metabolic disease
2. Sawaki D, Krüppel-like Factor 6 Modulates Recruitment and Polarization of Inflammatory Cells through Cardiomyocytes in Initiation of Cardiac Fibrosis.

・国内学会

第 76 回日本循環器学会総会・学術集会 (福岡:
2012/3/16-18)

1. Son BK, Suzuki T, Sawaki D, Aizawa K, Matsumura T, Munemasa Y, Zhan H, Okamoto Y, Ishida J, Nagai R, Aortic remodeling stimulates aneurysm formation

慢性腎臓病(CKD)学

特任准教授

長瀬美樹

特任助教

吉田成孝

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(aldoosterone-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。肥満糖尿病性腎症において腎Rac1が活性化することと、その抑制によりMR活性化とその下流遺伝子の発現が抑制され、それと共に腎障害が改善することを見出した。これまでのRac1-MR系の腎障害における役割の報告は血漿アルドステロン濃度が低値ないし正常の病態における報告であったが、肥満糖尿病モデルにおいては高アルドステロン血症を示しており、高アルドステロン血症存在下でもRac1の抑制によりMR活性化を抑制しうることがはじめて示された。in vitroの検討においては培養メサンギウム細胞においてグルコース負荷がRac1活性化・MR活性化をもたらすこと、Rac1抑制によりMR活性化が抑制されることを示した。

(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。一般的に糖尿病においてレニン-アンジオテニン-アルドステロン系全体が抑制されると報告される中で、肥満糖尿病においては高アルドステロン血症を示し、非糖尿病も含め一般に肥満病態においてはアンジオテニンと相関しない高アルドステロン血症が見られることから、肥満病態において脂肪細胞からアルドステロン分泌をもたらす因子が分泌されていることが推定され、我々も脂肪細胞の培養上清で培養した副腎由来細胞からはアルドステロン分泌が亢進することを見出し、報告してきた。現在同因子の同定に向けて絞込みを行っている。

(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。

(6) レニン-アンジオテニン-アルドステロン系全体の抑制として全体のrate-limiting stepであり、alternative pathwayがないとされるレニンの阻害薬の効果をアンジオテニン変換酵素阻害剤と比較した検討も行っている。人レニン・アンジオテニンノーゲンの遺伝子を導入したツクバ高血圧マウスに対し、直接的レニン阻害薬であるアリスキレンは比較的少量でアンジオテニンI・アンジオテニンII共に著明な抑制を示した。アンジオテニン変換酵素阻害剤はアンジオテニンIを著明に上昇させ、アンジオテニンII/アンジオテニンI比は著明に低下させたものの、アンジオテニンII濃度の抑制はアリスキレンに劣る結果であり、腎障害抑制効果もアリスキレンが優れていた。これらも現在論文投稿中である。

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) Nagase M, Ayuzawa N, Kawarazaki W, Ishizawa K, Ueda K, Yoshida S, Fujita T: Oxidative stress causes mineralocorticoid receptor activation in rat cardiomyocytes: role of small GTPase Rac1. *Hypertension* 2012 59: 500-6.
- (2) Kawarazaki W, Nagase M, Yoshida S, Takeuchi M, Ishizawa K, Ayuzawa N, Ueda K, Fujita T: Angiotensin II- and salt-induced kidney injury through Rac1-mediated mineralocorticoid receptor activation. *J Am Soc Nephrol* 2012 23: 997-1007.

分子構造・動態学

特任教授

廣川信隆

特任助教

仁田亮、小川覚之

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 45 個を同定した。またこの KIFs が多様な機能分子を輸送するだけでなく脳の高次機能、神経回路網形成、左右の決定、腫瘍の抑制等に重要な役割を果たす事を明らかにして来た。このようにモーター分子群 KIFs は重要な細胞機能の根幹を担っていると同時に私達の体の様々な基本的生命現象に深く関わっておりこの研究は分子細胞生物学、神経科学、発生生物学、生物物理学、臨床医学等の広範な学問分野に大きな学術的意義を有すると思われる。私達は今まで遺伝子群の発見、機能の解析、個体レベルの機能解

析、作動原理等すべての課題について常に世界をリードする研究を行なって来た。しかしながら未知の多くの課題が存在しこれらを解く為、世界に先駆けて研究を大きく発展させることを目的としている。本年度は以下の研究成果を得た。

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 2012)。

b) KIF13A は、モーター領域の C 末端にある FHA domain が、セロトニン受容体 5HT_{1A} receptor に結合し、それを含む小胞を細胞中心部から、表面形質膜へ輸送することを明らかにした (Zhou et al. Cell Report 2013)

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) 先年までの研究で 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が、新たに 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) 先年までの研究で 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が、(Nakata et al.

J. Cell Biol 2011) 今年、以下のことを明らかにした。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、PIP2 と結合し、その微小管脱重合能が促進される。PIP2 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)。

3) KIF の生体内での機能

a) KIF5A を脳で特異に欠損する conditional KO マウスを作製し、解析した。欠損マウスは、癲癇発作を起こし、電気生理学、細胞生物学的解析から GABA A 受容体の輸送の欠損のため神経細胞樹状突起の膜の受容体のシナプス後部膜での数と密度が激減するためであり、KIF5A が、抑制系シナプス伝達システムに重要な働きを持ち其の障害は、癲癇を起因することが明らかとなった。(Nakajima et al. Neuron 2012)

b) KIF13A knock out マウスを作製、其の生体での機能を解析した。細胞生物学、行動解析、生物物理学的解析により、欠損マウスは、不安症状が非常に亢進しており、これは、神経表面膜のセロトニン受容体 5HT_{1A} R の密度が著名に減少しているためであることが分かった。KIF13A が神経細胞内で、細胞体から細胞膜へのセロトニン受容体の輸送を行い、気分の制御に重要な働きをしており、この働きが障害されると、不安症状が強くなることが判明した(Zhou et al. Cell Report 2013)。KIF と精神疾患との関連を示す初めての例となった。

c) 新しく同定した KIF19A の細胞生物学的、分子遺伝学的解析を行った。KIF19A は、微小管上を 0.02 μ m/sec の速度でプラス端に動くモーター分子で、同時にプラス端で ATP 依存性に微小管を脱重合する活性を持つユニークな KIF であることが分かった。KIF19A 欠損マウスは、脳室周囲の上皮細胞、気管支繊毛上皮細胞、輸卵管上皮細胞などの繊毛上皮の繊毛の長さが 2 - 3 倍に伸長することが分かった。この繊毛は、輸卵管などでの解析により長すぎるため適正な運動ができず、したがって脳脊髄液、輸卵管管腔内液の流れの形成が障害された。この結果、欠損マウスでは、水頭症、女性不妊など繊毛の動きの不全による症状がおこった。以上の結果から、KIF19A は、繊毛の先端に集積し繊毛の長さを微小管を脱重合することにより制御する特異な機能を有する KIF で、生体にとり非常に重要な役割を持ち、其の障害は、水頭症、女性不妊などの原因となることが分かった(Niwa et al. Dev Cell 2012)

4) 微小管の構造と軸索輸送

微小管は、神経の形作りと機能にとり大変重要で、tubulin の mutation は、神経疾患を起因する。これらの mutation を解析した結果、小胞や、ミトコンドリア等の軸索輸送が強ク障害されることが分かった。これらの mutation は、 β tubulin

の H2 helix にあり微小管表面の minus charge を変化させ、KIFs と微小管の結合を阻害する。其の結果、KIFs の局在が変化し、軸索の伸長を阻害する。この結果、軸索輸送にとり極めて重要な β tubulin のドメインが判明し、tubulin mutation によるヒト神経疾患の分子機構が解明された(Niwa et al. 2013)。

発表論文

1. Noda Y., S.Niwa, N.Homma, H. Fukuda, S. Imajo-Ohmib, and N. Hirokawa. Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase alpha (PIP5K) regulates neuronal microtubule depolymerase kinesin, KIF2A and suppresses elongation of axon branches. *Proc Natl Acad Sci, U.S.A* 109:1725-1730, 2012. citation: A-IMBN Research Highlights - Making the right connections. (<http://www.natureasia.com/A-IMBN/article.php?id=597>)
2. Hirokawa N., Y. Tanaka, and Y. Okada. Cilia, KIF3 Molecular Motor and Nodal Flow. *Curr Opin Cell Biol* 24:31-39, 2012.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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* 76 (5): 945-961, 2012.
7. Niwa, S., K. Nakajima, H. Miki, Y. Minato, D. Wang, N. Hirokawa. KIF19A is a microtubule-depolymerizing Kinesin for ciliary length control. *Dev Cell* 23: 1167-1175, 2012. doi.org/10.1016/j.devcel.2012.10.016.
8. Zhou, R., S. Niwa, L. Guillaud, Y. Tong, and N. Hirokawa. A molecular motor, KIF13A, controls anxiety by transporting the serotonin type 1A receptor. *Cell Reports* 3:509-519, 2013.
9. Niwa S., H. Takahashi, and N. Hirokawa. beta tubulin mutation that cause severe neuropathies disrupt axonal transport. *EMBO Journal* 32:1352-1364, 2013. doi:10.1038/emboj.2013.59.

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

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 は血管トーンスの調節や抗動脈硬化に深く関与しているため、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 Ca²⁺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 Ca²⁺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おります。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大動脈リングのトーン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 H₂S 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. 水野理介, 一色政志, 藤田敏郎. リンパ系は輸送管と交換管として機能する微小循環系である. 日本獣医学会学術集会. 2012. 3.
2. 一色政志, 西本光宏, 水野理介, 藤田敏郎. FRET法およびピロアンチモン酸法によるカベオラ小胞内 Ca²⁺イメージング. 日本内分泌学会総会. 2012. 4.
3. 一色政志, 藤田敏郎. 内皮細胞膜直下カベオラ小胞は Ca²⁺放出可能な Ca²⁺ストアサブコンパートメントとして機能する. 日本臨床分子医学会総会. 2012. 4.
4. 水野理介, 一色政志, 西本光宏, 藤田敏郎. 高濃度 NaCl はリンパ管のポンプ機能を阻害する Na⁺K⁺-ATPase の関与. 日本高血圧学会総会. 2012. 9.
5. 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小胞は Ca²⁺放出可能な Ca²⁺ストアサブコンパートメントとして機能する. 日本高血圧学会総会. 2012. 9.
6. 西本光宏, 一色政志, 水野理介, 高良洋平, 藤田敏

郎. 血管内皮細胞Stim1はNO産生を介して血圧調節に関与する 日本高血圧学会総会. 2012. 9.

7. 水野理介, 一色政志, 藤田敏郎. リンパ節廓清(切除)は必要か 微小リンパ循環学の基礎と臨床 獣医学への橋渡し. 獣医麻酔外科学会. 2012. 12.

国際学会発表

1. Isshiki, M., Nishimoto, M. Mizuno, R. and Fujita T. A-FRET-based sensor detects caveolae are spatially distinct Ca^{2+} stores in endothelial cells. AHA Scientific Sessions 2012, 11.

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。

今年度は、膀胱知覚神経伝達機構に関する研究では、特に、TRPV4 チャンネル、 β_3 -adrenoceptor 作動薬 mirabegron および PDE5 阻害薬 tadalafil の膀胱伸展刺激受容求心性神経活動に対する作用について検討して報告した[1, 4, 6]。さらに、新規 β_3 -adrenoceptor 作動薬である KUC-7322 についてヒト膀胱排尿筋に対する薬理作用を検討報告した[3]。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。臨床的研究としては、中高齢男性患者における下部尿路症状と勃起障害の相関について調査して報告した[2]。

以上の研究に加えて、診療面では、難治性排泄障害に対する先進医療の提供と排泄障害に対する集学的診療・ケアの実践を目指して、附属病院内に、多職種連携による横断的な診療システム作りを着手した。

出版物等

1. 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.* 2012 Jan;31(1):148-55.
2. Nakamura M, Fujimura T, Nagata M, Hosoda C, Suzuki M, Fukuhara H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Kume H, Igawa Y, Homma

Y. Association between lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction assessed using the core lower urinary tract symptom score and International Index of Erectile Function-5 questionnaires. *Aging Male.* 2012 Jun;15(2):111-4.

3. Igawa Y, Schneider T, Yamazaki Y, Tatemichi S, Homma Y, Nishizawa O, Michel MC. Functional investigation of β -adrenoceptors in human isolated detrusor focusing on the novel selective β_3 -adrenoceptor agonist KUC-7322. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2012 Aug;385(8):759-67.
4. Minagawa T, Aizawa N, Igawa Y, Wyndaele JJ. Inhibitory effects of phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, on mechanosensitive bladder afferent nerve activities of the rat, and on acrolein-induced hyperactivity of these nerves. *BJU Int.* 2012 Sep;110(6 Pt B):E259-66.
5. Miyazaki H, Nishimatsu H, Kume H, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Ishikawa A, Igawa Y, Hirano Y, Homma Y. Leukopenia as a risk factor for osteonecrosis of the jaw in metastatic prostate cancer treated using zoledronic acid and docetaxel. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E520-5.
6. Aizawa N, Homma Y, Igawa Y. Effects of mirabegron, a novel β_3 -adrenoceptor agonist, on the primary bladder afferent activity and bladder microcontractions in rats compared with the effect of oxybutynin. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):1165-73.

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端をたどっている。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。

この様な状況下において、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。なお2012年8月からはアステラス製薬株式会社単独のサポートで運営される形に寄付者が変更となった。

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。

なお間野特任教授は慶應義塾医学振興基金平成24年度慶應医学賞および平成24年度紫綬褒章をそれぞれ受賞した。

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ム解析のセミナー、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みであり、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。

(2) がんゲノムリシークエンス

次世代シークエ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クエンサー「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クエ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クエ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。

河津特任講師らは、線維肉腫細胞株 HT1080 において cDNA キャプチャーシークエンス解析を行い、上記レトロウイルス機能アッセイを組み合わせることで、NRAS(Q61K)変異と RAC1(N92I)変異を発見した。両遺伝子はともに低分子量 G タンパクをコードするが、どちらも 3T3 細胞を形質転換することが確認された。さらに siRNA を用いた実験により HT1080 細胞は、RAC1(N92I)ノックダウン時にのみ細胞死が誘導されることが判った。すなわち NRAS(Q61K)および RAC1(N92I)の有する発がん能には差があり、後者にたいしてのみ HT1080 細胞が依存して増殖することが明らか

になった。以上より RAC1(N92I)の機能を抑制する薬剤は、がんの新たな分子標的治療薬になると期待される。

出版物等

1. Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, Kita K, Nakagawa T, Nanjo S, Nakamura T, Matsumoto K, Soda M, Mano H, Uenaka T, Yano S. Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor resistance in EML4-ALK lung cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2012;18:3592-3602.
2. Ueno T, Yamashita Y, Soda M, Fukumura K, Ando M, Yamato A, Kawazu M, Choi YL, Mano H. High-throughput resequencing of target-captured cDNA in cancer cells. *Cancer Sci.* 2012;103:131-135.
3. Togashi Y, Soda M, Sakata S, Sugawara E, Hatano S, Asaka R, Nakajima T, Mano H, Takeuchi K. KLC1-ALK: a novel fusion in lung cancer identified using a formalin-fixed paraffin-embedded tissue only. *PLoS ONE.* 2012;7:e31323.
4. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Hamanaka W, Ninomiya H, Uehara H, Choi YL, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Mano H, Ishikawa Y. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 2012;18:378-381.
5. Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Yuasa T, Yonese J, Kitagawa M, Mano H, Ishikawa Y, Takeuchi K. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: Large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method. *Cancer.* 2012;118:4427-4436.
6. Soda M, Isobe K, Inoue A, Maemondo M, Oizumi S, Fujita Y, Gemma A, Yamashita Y, Ueno T, Takeuchi K, Choi YL, Miyazawa H,

- Tanaka T, Hagiwara K, Mano H. A prospective PCR-based screening for the *EML4-ALK* oncogene in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5682-5689.
7. Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, Juan WC, Ko TK, Teo AS, Ariyaratne PN, Takahashi N, Sawada K, Fei Y, Soh S, Lee WH, Huang JW, Allen JC, Jr., Woo XY, Nagarajan N, Kumar V, Thalamuthu A, Poh WT, Ang AL, Mya HT, How GF, Yang LY, Koh LP, Chowbay B, Chang CT, Nadarajan VS, Chng WJ, Than H, Lim LC, Goh YT, Zhang S, Poh D, Tan P, Seet JE, Ang MK, Chau NM, Ng QS, Tan DS, Soda M, Isobe K, Nothen MM, Wong TY, Shahab A, Ruan X, Cacheux-Rataboul V, Sung WK, Tan EH, Yatabe Y, Mano H, Soo RA, Chin TM, Lim WT, Ruan Y, Ong ST. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nat Med.* 2012;18:521-528.
 8. Mano H. ALKoma: a cancer subtype with a shared target. *Cancer Discov.* 2012;2:495-502.
 9. Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, Soda M, Mano H, Iizasa T, Matsui Y, Yoshino M, Shingyoji M, Itakura M, Itami M, Ikebe D, Yokoi S, Kageyama H, Ohira M, Nakagawara A. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. *Lung Cancer.* 2012;75:66-72.
 10. Choi YL, Soda M, Ueno T, Hamada T, Haruta H, Yamato A, Fukumura K, Ando M, Kawazu M, Yamashita Y, Mano H. Oncogenic MAP2K1 mutations in human epithelial tumors. *Carcinogenesis.* 2012;33:956-961.
 11. Butler MO, Imataki O, Yamashita Y, Tanaka M, Ansen S, Berezovskaya A, Metzler G, Milstein MI, Mooney MM, Murray AP, Mano H, Nadler LM, Hirano N. Ex vivo expansion of human CD8 T cells using autologous CD4 T cell help. *PLoS ONE.* 2012;7:e30229.

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月より、アステラス製薬、大日本住友製薬、吉富薬品、2013年2月より、大日本住友製薬、吉富薬品の寄附により設立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置いている。

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ると考えられ、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. Asai T, Bundo M, Sugawara H, Sunaga F, Ueda J, Tanaka G, Ishigooka J, Kasai K,

-
- Kato T, Iwamoto K. Effect of mood stabilizers on DNA methylation in human neuroblastoma cells. *International Journal of Neuropsychopharmacology* in press
2. Ikegame T, Bundo M, Murata Y, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. DNA methylation of the BDNF gene and its relevance to psychiatric disorders. *Journal of Human Genetics* in press.
 3. Sugawara H, Bundo M, Ishigooka J, Iwamoto K, Kato T. Epigenetic regulation of serotonin transporter in psychiatric disorders. *Journal of Genetics and Genomics* in press.
 4. Bundo M, Sunaga F, Ueda J, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. A systematic evaluation of whole genome amplification of bisulfite-modified DNA. *Clinical Epigenetics* 2012,4:22.
 5. Yu CC, Furukawa M, Kobayashi K, Shikishima C, Cha PC, Sese J, Sugawara H, Iwamoto K, Kato T, Ando J, Toda T. Genome-wide DNA methylation and gene expression analyses of monozygotic twins discordant for intelligence levels. *PLoS One* 2012,7:e47081.
 6. Nishioka M, Bundo M, Kasai K, Iwamoto K. DNA methylation in schizophrenia: progress and challenges of epigenetic studies. *Genome Medicine* 2012,4:96.

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, 玉井奈緒, 吉田美香子

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、学生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月には、大江真琴特任助教が、連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野の助教に異動し、入れ替わりで情報理工学系研究科知能機械情報学専攻から、野口博史特任助教が着任した。また、2012年4月には、看護領域との協力研究促進を目指し、看護学に置ける研究者として、玉井奈緒特任助教が着任した。その後、2012年12月に玉井奈緒特任助教が連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野の助教に異動し、代わって、同じく看護学研究者として吉田美香子特任助教が着任した。現状の講座組織としては、特任准教授1名、特任助教2名である。また、2012年4月より、新たに2名の修士課程学生が本講座に加わっている。加えて、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2013年度頭に老年看護学／創傷看護分野の博士課程に進学し

ている。

教育

授業としては、連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野の修士向け授業である、創傷看護学特論 I では、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、授業を行った。また、老年看護学特論 I では、工学系の論文の特徴や読み込み方などについて工学系の典型的な 2 件の論文を元に授業を行った。また、老年看護学特論 II に、お茶の水女子大学太田裕治教授、産業技術総合研究所デジタルヒューマン工学研究センター持丸正明センター長をお招きし、ご講義いただいた。さらには、学部向けのさらには、学部向けの老年看護学 I については、みまもり工学、看護工学についての授業を行った。

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、共同研究を通じて指導を行った。直接関係した修士論文テーマは、“Elevated plantar pressure in diabetic patients and its relationship with their gait features” 並びに、“Method for detection of silent aspiration based on B-mode video ultrasonography assisted by image processing” である。

さらには、連携講座である老年看護学／創傷看護分野の学生に向けて、工学系で数値解析や画像処理などに用いられるソフトウェアである Matlab についての勉強会を開くなど、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でその人のふだんの状況を把握し、病気・怪我や事故を予見することで、健康で快適な暮らしを支援する方法論を確立することを目指した研究を推進している。

講座における主なテーマとしては、

- ・ベッドにおける生体情報モニタリング・マットレスによる生体情報観察・推定システムの開発
- ・日常生活環境における簡易モニタリング・生活パターンやその変化の推定アルゴリズムの作成
- ・足・下腿の三次元動態モニタリング・褥瘡予防を目的とした足の 3 次元時変状態計測
- ・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、東京大学付属病院の糖尿病・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。

1 つには、糖尿病患者における足潰瘍予防のため、歩行中の足底圧と足背・腰部の動きを同時に計測するシステムを構築した。糖尿病患者において計測し、糖尿病患者特有の足底の部位ごとに高い圧力と関係する足の動きについて明らかにした。足の動きについては、モーションキャプチャを利用するなど特別な計測装置を必要とし、計測場所が限定されることから、外来での長距離歩行に伴う計測は難しい問題があったが、加速度センサならびに角速度センサを組み込んだ小型の無線センサデバイスを利用し、これまでの足底圧計測システムと組み合わせることで実現した。このように、講座で新たに開発したシステムにより、計測が可能となり、実現できた研究である。

また、もう一つには、超音波診断機器を利用した不顕性誤嚥検出方法を開発した。不顕性誤嚥は高齢者の肺炎発症につながるため、アセスメントが重要とされていたが、既存の検査方法は、医師にしか行えない侵襲性のある方法であり、看護師には、利用できないものであった、そこで、看護師でも利用可能な超音波機器を用いて、直接気管へ流入する誤嚥物質を直接見つける方法を開発した。また、プローブの位置の工夫により、超音波映像として見ることは可能となったが、誤嚥物質の動きは早く、周辺の組織との識別が難しく、熟練した研究者以外では検出が難しい問題があった。そこで、本講座の協力により、超音波画像から、誤嚥物質の可能性の高い領域を着色することで視認性をあげる画像処理方法を新たに解決した。これもまた、医療画像処理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。

1. Hirofumi Kato. The 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies Poster Prize. Hirofumi Kato, Gojiro Nakagami, Yoshiko Iwahira, Takashi Nagase, Shinji Iizaka, Nao Tamai, Yutaka Matsuyama, Reiko Otani, Hiromi Sanada, P526, RISK FACTORS FOR INFECTION DURING TISSUE EXPANSION IN TISSUE EXPANDER AND IMPLANT BREAST RECONSTRUCTION, the 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies. 9 2012.

2. 雨宮歩. 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受賞.

雨宮歩, 野口博史, 大江真琴, 竹原君江, 大橋優美子, 植木浩二郎, 門脇孝, 真田弘美, 森武俊. 糖尿病患者および非糖尿病患者の足背モーションセンサと足底圧センサを用いた歩容の比較. 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会(LIFE2012), OS2-3-2, pp.1-4, 2012. 2012-11-03. 名古屋大学.

出版物等

1. Taketoshi Mori, Takahiro Sato, Aiko Kuroda, Masayuki Tanaka, Masamichi Shimosaka, Tomomasa Sato, Hiromi Sanada, Hiroshi Noguchi. Outdoor Map Construction Based on Aerial Photography and Electrical Map Using Multi-Plane Laser Range Scan Data, Journal of Robotics and Mechatronics, Vol. 25, No. 1, pp. 5-15, 2013.
2. Taketoshi Mori, Shoji Tominaga, Hiroshi Noguchi, Masamichi Shimosaka, Rui Fukui and Tomomasa Sato. Predicting Behaviors of Residents by Modeling Preceding Action Transition from Trajectories, Journal of Robotics and Mechatronics, Vol. 24, No. 2, pp. 320-329, Apr. 2012.
3. Sugimoto T, Huang L, Minematsu T, Yamamoto Y, Asada M, Nakagami G, Akase T, Nagase T, Oe M, Mori T, Sanada H. Impaired

- Aquaporin 3 Expression in Reepithelialization of Cutaneous Wound Healing in the Diabetic Rat. *Biol Res Nurs.* 2012 Apr 23. [Epub ahead of print]
4. Rui Fukui, Taketoshi Mori and Tomomasa Sato. An electrostatic capacitive floor sensor system for human position monitoring in a living space, *Advanced Robotics*, Vol. 26, Iss. 10, pp. 1127-1142, 7 2012. (2011 Impact Factor: 0.571)
 5. Taketoshi Mori, Takahito Ishino, Hiroshi Noguchi, Tomomasa Sato, Yuka Miura, Gojiro Nakagami, Makoto Oe, and Hiromi Sanada. Life Pattern Estimation of the Elderly Based on Accumulated Activity Data And Its Application to Anomaly Detection *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol. 24, No. 5, pp. 754-765, 10 2012.
 6. Taketoshi Mori, Masako Hamatani, Hiroshi Noguchi, Makoto Oe, and Hiromi Sanada. Insole-type simultaneous measurement system of plantar pressure and shear force during gait for diabetic patients *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol. 24, No. 5, pp. 766-772, 10 2012.
 7. 貝谷敏子, 西澤知江, 大江真琴, 玉井奈緒, 岡部勝行, 真田弘美. 脊髄損傷者の褥瘡再発に対する認識と再発のプロセス—12 症例のインタビューからの検討—. *日本褥瘡学会誌.* 2012;14(1):49-57.
 8. 大江真琴, 貝谷敏子, 玉井奈緒, 竹原君江, 真田弘美. 靴の種類による足部皮膚温パターンの比較—非糖尿病患者における検討—. *日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌.* 2012;16(1):9-14.
 9. 野口博史, 山田隆基, 森武俊, 佐藤知正. 大量の人移動計測データに基づく移動ロボットの人回避経路計画. *日本ロボット学会誌*, Vol. 30, No. 7, pp. 22-33, 9 2012.

ユースメンタルヘルス講座

特任准教授

荒木 剛

特任助教

西村幸香

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 (心理的变化) 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、多彩な活動を続けている。

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3年に渡って継続した支援を行う予定である。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。本講座はまた、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等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おります。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SHR2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、脂肪細胞や睥ラ氏島を含め 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 により蛋白質の部分欠失が生じ、膜貫通型蛋白質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. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N; Research Committee for Primary Hyperlipidemia, Research on Measures against Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19:1-12.
2. Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ota T, Yamashita S, Gotoda T, Harada-Shiba M, Sone H, Eto M, Suzuki H, Yamada N; Research Committee for Primary Hyperlipidemia, Research on Measures against Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. Management of type IIb dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19:105-14.
3. Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K, Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Gotoda T, Suzuki H, Yamada N. Background to discuss guidelines for control of plasma HDL-cholesterol in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19:207-1.

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。施設的设计段階から、「ベンチからベッドサイドへ」の臨床研究を行うために必要な要素として、①基礎研究と前臨床研究を行う研究部門、②細胞調整部門、③がん患者の診療を行う外来診療部門の3つの部門を合わせたがんの免疫細胞治療専門講座を作り上げ、トランス

レーショナルリサーチを実践するためのモデル講座として活動している。安全で信頼性の高い治療用細胞を供給するために、適切なハード面の構造設備基準に則った施設と、その取り扱いを規制するソフト面の基準に則った、一貫した品質保証システムの構築が不可欠である。免疫細胞治療に用いるために加工された細胞は、各患者本人の自己由来の細胞であるため、現行薬事法への適応は困難であるが、高い倫理観に基づいた自主的な取り組みでGMPに準拠して細胞を調整し、質の高い臨床研究を実施している。現在、倫理委員会で承認されたプロトコールに基づき、UMIN臨床研究登録システムに登録し、東京大学医学部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）2012年度からは呼吸器外科（中島淳教授）の3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: UMIN000006128
東大倫理委員会: P2011018-11Z
標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレ
ドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療
(先進医療 B)
対象 非小細胞肺癌
共同研究: 呼吸器外科
 8. 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
 9. 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
対象 胃がんによる癌性腹膜炎
共同研究: 胃食道外科
 10. UMIN 登録番号: UMIN000008097
東京大学倫理委員会: P2012016-11Z
食道癌に対する 5-FU、シスプラチン、ドセタ
キセル 3 剤併用 (DCF) 治療と活性化自己 $\gamma\delta$
T細胞治療の併用に関する研究 (DCF γ 治療
第 I 相試験)
対象 食道癌
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
 11. 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
- 12.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
- 13.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

- 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. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoeediting. *Nature*. 2012 Feb 8 ; 482 (7385) : 400-4.
- Eikawa S, Kakimi K, Isobe M, Kuzushima K, Luescher I, Ohue Y, Ikeuchi K, Uenaka A, Nishikawa H, Uono H, Oka M, Nakayama E. Induction of CD8 Tcell responses restricted to multiple HLA class I alleles in a cancer patient by immunization with a 20-mer NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) peptide. *International journal of cancer* 2013 Jan 15; 132(2):345-54.
- Noji S, Hosoi A, Takeda K, Matsushita H, Morishita Y, Seto Y, Kakimi K. Targeting Spatiotemporal Expression of CD137 on Tumor-infiltrating Cytotoxic T Lymphocytes as a Novel Strategy for Agonistic Antibody Therapy. *J Immunother*. 2012;35(6):460-72.
- Kato Y, Kajiwara C, Ishige I, Mizukami S, Yamazaki C, Eikawa S, Kakimi K, Uono H. HSP70 and HSP90 Differentially Regulate Translocation of Extracellular Antigen to the Cytosol for Cross-Presentation. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:745962.
- Shimizu K, Mizuno T, Shinga J, Asakura M, Kakimi K, Ishii Y, Masuda K, Maeda T, Sugahara H, Sato Y, Matsushita H, Nishida K, Hanada KI, Dörrie J, Schaft N, Bickham K, Koike H, Ando T, Nagai R, Fujii SI. Vaccination with antigen-transfected, NKT cell ligand-loaded, human cells elicits robust in situ immune responses by dendritic cells. *Cancer Res*. 2013 Jan 1;73(1):62-73.
- Izumi T, Kondo M, Takahashi T, Fujieda N, Kondo A, Tamura N, Murakawa T, Nakajima J, Matsushita H, Kakimi K. Ex vivo characterization of $\gamma\delta$ Tcell repertoire in patients after adoptive transfer of V γ 9V δ 2 T cells expressing the interleukin-2 receptor β -chain and the common γ -chain. *Cytherapy*. 2013 Apr;15(4):481-91.

和文論文

- 垣見和宏、近藤 篤、松下博和. 樹状細胞によるがん治療. *日本臨床* 2012, 第 70 巻、第 12 号; 2130-2135
- 宮井まなみ、垣見和宏. V γ 9V δ 2T 細胞を用いたがん免疫治療. *医学のあゆみ* 2013, Vol. 244 No.9 ; 854-860
- 松下博和. *がん免疫編集機構*. *医学のあゆみ* 2013, Vol. 244 No.9 ; 739-744
- 青木 琢、垣見和宏、國土典宏. 膵癌外科切除後の補助療法-化学療法+免疫療法の試み. *癌の臨床* 2013, 第 59 巻 第 1 号 ; 83-87

・学会・講演会発表

国際学会

- 1 2012/3/31-4/4 The 2012 AACR Annual meeting in Chicago, IL, USA
Kazuhiro Kakimi, Akihiro Hosoi, Shuichi Noji, Hirokazu Matsushita, Kazuyoshi Takeda. Targeting spatio-temporal expression of CD137 on tumor-specific cytotoxic T lymphocytes as a novel strategy for agonistic antibody therapy
- 2 2012/8/22-26 11th Asian Congress of Urology, Pattaya, Thailand
Yutaka Enomoto, Haruki Kume, Hiroshi Fukuhara, Tetsuya Fujimura, Motofumi Suzuki, Hiroaki Nishimatsu, Akira Ishikawa, Hirokazu Matsushita, Kazuhiro Kakimi, Yukio Homma. High expression of Heat Shock Protein 105 Predicts Favorable Prognosis in Bladder Cancer Patients Treated by a Radical Cystectomy.
- 3 2012/9/30-10/4 The 32nd Congress of the Societe Internationale d'Urologie, Fukuoka, Japan, Yutaka Enomoto, Haruki Kume, Hiroshi Fukuhara, Tetsuya Fujimura, Motofumi Suzuki, Hiroaki Nishimatsu, Akira Ishikawa, Hirokazu Matsushita, Kazuhiro Kakimi, Yukio Homma. Dendritic Cell-based Immunotherapy Combined with Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma.
- 4 2012/9/15 The 9th Catholic International Stem Cell Symposium: step up to Translational Research, Seoul, Korea, Kazuhiro Kakimi. Autologous $\gamma\delta$ T cell transfer therapy for the treatment of Solid Cancer
- 5 2013/1/30 Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology
「Cancer Immunology and Immunotherapy」
Vancouver, British Columbia, Canada
Kazuhiro Kakimi. Autologous $\gamma\delta$ T cell transfer therapy for the treatment of Solid Cancer

国内学会

- 1 2012/6/7-8 第48回日本肝臓学会総会、石川県、青木 琢、阪本良弘、金子順一、菅原寧彦、長谷川潔、垣見和宏、國土典宏. 胆管細胞癌 進行肝内胆管癌に対する術後補助化学療法・免疫療法の試み
- 2 2012/7/20 第67回日本消化器外科学会総会、富山県、和田郁雄、松下博和、垣見和宏、山形行徳、小川雅子、森一彦、畑尾史彦、清水伸幸、野村幸世、瀬戸泰之. 腹水貯留を伴う治療抵抗性胃癌に対する $\gamma\delta$ T細胞腹腔内投与治療の第1相臨床試験
- 3 2012/7/14 第32回東京胸部外科懇話会、松下博和、垣見和宏. 免疫細胞治療の現状と課題
- 4 2012/7/26-28 第16回日本がん免疫学会総会、北海道、札幌、清水佳奈子、朝倉三貴、信賀順、水野拓也、垣見和宏、佐藤悠輔、藤井眞一郎. 生体内樹状細胞を標的とした人工アジュバントベクター細胞の開発
- 5 2012/9/19-21 第71回日本癌学会学術総会、札幌、垣見和宏、がんと免疫〜ワクチン治療と免疫細胞移入治療〜
- 6 2012/9/19-21 第71回日本癌学会学術総会、札幌、藤井眞一郎、垣見和宏、清水佳奈子. 腫瘍抗原とNKT細胞リガンドを発言した抗腫瘍人工アジュバント細胞ワクチンの開発.
- 7 2012/9/19-21 第71回日本癌学会学術総会、札幌、和田尚、垣見和宏、磯辺みどり、柴川伸吾、上中明子、森正樹、土岐祐一郎、中山睿一. NY-ESO-1長鎖ワクチン.
- 8 2012/10/25 第50回日本癌治療学会学術集会、横浜、榎本裕、川合剛人、鈴木基文、藤村哲也、福原浩、西松寛明、森川鉄平、深山正久、松下博和、垣見和宏、久米春喜、井川靖彦、本間之夫. 膀胱癌組織におけるHeat shock protein 105低発現は予後不良因子
- 9 2012/10/26 第50回日本癌治療学会学術集会、横浜、田村直久、和田郁雄、清水伸幸、野村幸世、近藤篤、藤枝奈緒、近藤真、泉謙道、高橋卓也、前川隆司、松下博和、瀬戸泰之、垣見和宏. 腹水貯留を伴う治療抵抗性胃癌患者に対する $\gamma\delta$ T細胞腹腔内投与治療

- 10 2012/10/26 第 50 回日本癌治療学会学術集会、横浜. 藤枝奈緒、野地秀一、森和彦、近藤篤、田村直久、近藤真、泉謙道、高橋卓也、前川隆司、松下博和、瀬戸泰之、垣見和宏. 食道癌に対する $\gamma \delta T$ 細胞移入療法の治療効果検討
- 11 2012/12/5-7 第 41 回日本免疫学会学術集会、神戸. Matsuhisa Hirokazu, Hosoi Akihiro, Ueha Satoshi, Abe Jun, Tomura Michio, Maekawa Ryuji, Ohara Osamu, Kakimi Kazuhiro. CTL therapy regulates tumor growth by IFN- γ -dependent cell cycle arrest
- 12 2012/12/5-7 第 41 回日本免疫学会学術集会、神戸. Fujii Shinichiro, Shimizu Kanako, Shingajun, Asakura Miki, Mizuno Takuya, Kakimi Kazuhiro, Sato Yusuke. Dendritic cell (DC) targeting immunotherapy by antigen mRNA transfected, allogeneic human cell loaded with NKT cell ligand as artificial adjuvant vector cells (aAVCs)

・公募科学研究費補助金による研究

1. 文部科学省 平成 24 年度 基盤研究 (B) 研究分担者 キメラ抗原受容体導入発現 $\gamma \delta T$ 細胞による悪性胸膜中皮腫の免疫療法
 2. 文部科学省 平成 24 年度 基盤研究 (B) 研究分担者 新世代長鎖複合ペプチドがんワクチンの基盤開発と Treg 制御による免疫増強
 3. 文部科学省 平成 24 年度 基盤研究 (B) 研究分担者 タンパク質カチオン化技術のがん免疫治療への応用
 4. 厚生労働省 研究分担者 (がん関係研究分野) 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (三次) 固形がんに対する抗 CCR4 抗体療法第 I/II 相医師主導臨床治験
 5. 平成 24 年度 基盤研究 (C) 研究代表者 リバース TR (橋渡し研究) としての腫瘍内免疫応答の解析とバイオマーカーの検索
 6. 文部科学省 平成 24 年度 基盤研究 (C) 研究分担者 膵癌術後再発に対する化学療法・樹状細胞ワクチン治療併用の安全性、有効性の評価
 7. 文部科学省 平成 24 年度 挑戦的萌芽研究 研究分担者 次世代シーケンスにより同定された個別遺伝子変異を標的としたがんワクチンの開発—
8. 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム 研究分担者 次世代がん研究戦略推進プロジェクト 免疫増強・制御総合モニタリングに基づく免疫制御解除型がんワクチンの基盤開発

・講座が主催した講演会・研究集会

- 1 2012/6/30 市民公開講座 がん患者さんのための公開講座: これからの人生を豊かに「もっと知りたいがん治療」主催 これからのがん医療を考える患者の会 22 世紀医療センター免疫細胞治療学講座 後援 共同通信社 協賛 株式会社メディネット
- 2 2012/12/7 クリニカルセミナー 第 41 回日本免疫学会学術集会において、Immunotherapy of cancer through the adoptive transfer of gene-modified T lymphocytes: The UPenn Experience 座長 垣見和宏 演者 Michael Kalos, Ph.D. Perelman school of medicine, University of Pennsylvania
- 3 2012/12/14 市民公開講座 肺がん治療～東大病院の取り組み～ 主催 東大病院 呼吸器外科、免疫細胞治療学 (メディネット) 講座
- 4 2013/3/11 第 38 回東京大学医学部附属病院・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「カバーメーク～がん治療に伴う外見変化への応用～」講師東京大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科 特任臨床医 分田貴子 主催 22 世紀医療センター免疫細胞治療学講座 共催乳腺内分泌外科
- 5 2013/3/4 第 39 回東京大学医学部附属病院・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「抗原特異的 T 細胞を若返らせ、免疫療法への応用を目指す」講師東京大学医学部研究所 幹細胞治療研究センター 幹細胞治療分野 西村聡修 先生
- 6 2013/3/19 第 40 回東京大学医学部附属病院・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「A New Generation of Transfusion Medicine: Engineering Tumor-Specific Immunity Through Chimeric Antigen

Receptor T cells」講師 Bruce L. Levine 博士
Director, Clinical Cell and Vaccine Production
Facility, University of Pennsylvania
Abramson Cancer Center 主催 22世紀医療セ
ンター免疫細胞治療学講座 共催血液・腫瘍内科

腎疾患総合医療学講座

特任助教授

榎本裕

特任助教

浜崎敬文

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/jinsikkan.html>

沿革と組織の概要

現在、わが国では約 30 万人の患者が腎不全により透析療法を受けている。この透析療法には血液透析と腹膜透析とがあるが、透析患者のうち、実に 97%の患者が血液透析を受けている。一方、腹膜透析は、在宅治療であり、通院の頻度が少ないため、QOLが高く、社会復帰が容易であることが知られている。さらに、医学的にも腎臓の機能を持続的・緩徐に補助する治療であるため、血圧の変動がみられない。この点は、昨今の心血管合併症をもった患者においても、望ましい透析形態であるとともに、残腎機能の保持にもよい効果がみられる。

本講座は、こうした腹膜透析療法の知識・技術の普及を目的として 2004 年にテルモ株式会社のご厚意により、腎臓内分泌内科を協力講座として設立された。

過去 9 年間にわたって、本講座では、腎代替療法・腹膜透析を中心にすえた、総合的で、テーラーメイドの腎不全医療を行ってきており、臨床・教育・研究において成果をあげてきている。

診療

診療面では、当院通院中の腹膜透析患者の医学的管理を行うとともに、血液透析導入予定患者について、そのバスキュラーアクセスの作成を積極的に行ってきた。さらに、保存期腎不全患者からの継ぎ目のない医療の継続を目的として、保存期腎不全医療についても、腎臓内分泌内科との協力関係の下、取り組んでいる。

教育

教育については、患者教育としては、腹膜透析を導入予定の患者教育、年 2 回の慢性腎臓病講座への協力を行っている。また、テルモ株式会社との共同で、病棟スタッフの教育を年 2 回施行してきた。さらに、医学部学生にも、BSL・系統講義などを通じて腹膜透析の教育をおこなっている。

研究

研究においては、血液透析併用療法の有用性の臨床的検討とともに、腹膜透析の合併症として重要な被嚢性腹膜硬化症の予防手段の開発を、in vivo, in vitro で行っている。

出版物等

1. Hamasaki Y., Doi K., Okamoto K., Ijichi H., Seki G., Maeda-Mamiya R., Fujita T., Noiri E.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor simvastatin ameliorates renal fibrosis through HOXA13-USAG-1 pathway. *Lab Invest* 92: 1161-70, 2012
2. Miyazaki H., Nishimatsu H., Kume H., Suzuki M., Fujimura T., Fukuhara H., Enomoto Y., Ishikawa A., Igawa Y., Hirano Y., Homma Y.: Leukopenia as a risk factor for osteonecrosis of the jaw in metastatic prostate cancer treated using zoledronic acid and docetaxel. *BJU Int* 110: E520-5, 2012
3. Nakamura M., Fujimura T., Nagata M.,

- Hosoda C., Suzuki M., Fukuhara H., Enomoto Y., Nishimatsu H., Kume H., Igawa Y., Homma Y.: Association between lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction assessed using the core lower urinary tract symptom score and International Index of Erectile Function-5 questionnaires. *Aging Male* 15: 111-4, 2012
4. Sugihara T., Yasunaga H., Horiguchi H., Nishimatsu H., Fukuhara H., Enomoto Y., Kume H., Ohe K., Matsuda S., Homma Y.: Management trends, angioembolization performance and multiorgan injury indicators of renal trauma from Japanese administrative claims database. *Int J Urol* 19: 559-63; author reply 564, 2012
 5. Taguchi S., Enomoto Y., Homma Y.: Bladder endometriosis developed after long-term estrogen therapy for prostate cancer. *Int J Urol* 19: 964-5, 2012
 6. Doi K., Katagiri D., Negishi K., Hasegawa S., Hamasaki Y., Fujita T., Matsubara T., Ishii T., Yahagi N., Sugaya T., Noiri E.: Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney Int* 82: 1114-20, 2012
 7. Doi K., Noiri E., Ishizu T., Negishi K., Suzuki Y., Hamasaki Y., Honda K., Fujita T., Tsukimura T., Togawa T., Saito S., Sakuraba H.: High-throughput screening identified disease-causing mutants and functional variants of alpha-galactosidase A gene in Japanese male hemodialysis patients. *J Hum Genet* 57: 575-9, 2012
 8. 浜崎 敬文, 野入 英世: 【降圧療法の key drug RAS 阻害薬】RAS 阻害薬の選び方・使い方 豊富なエビデンスと専門医の臨床判断 CKD を伴う高血圧への RAS 阻害薬の限界は?併用薬の選択は? *薬局* 63: 2185-2189, 2012
 9. 亀井 潤, 久米 春喜, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 井川 靖彦, 本間 之夫: 術後 8 年後に再発した左精索悪性線維性組織球腫の 1 例. *日本泌尿器科学会雑誌* 103: 18-21, 2012
 10. 佐藤 ゆずり, 藤村 哲也, 鈴木 基文, 榎本 裕, 福原 浩, 西松 寛明, 久米 春喜, 本間 之夫: 尿路腔瘻 6 例の検討. *日本女性骨盤底医学会誌* 9: 172-176, 2012
 11. 山本 幸, 野宮 明, 萩原 奏, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 久米 春喜, 井川 靖彦, 本間 之夫: 膀胱充満時の膀胱痛を契機に発見された膀胱ヘルニアの 1 例. *泌尿器外科* 25: 237-240, 2012
 12. 松本 明彦, 久米 春喜, 富田 京一, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 本間 之夫: 前立腺原発と考えられた solitary fibrous tumor の 1 例. *泌尿器外科* 25: 1229-1234, 2012
 13. 米虫 良允, 永田 政義, 西松 寛明, 新美 文彩, 高澤 豊, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 石川 晃, 久米 春喜, 井川 靖彦, 深山 正久, 本間 之夫: 腎カルチノイドに対して腎部分切除 4 年後、腎局所再発および多発リンパ節転移を認めた 1 例. *日本泌尿器科学会雑誌* 103: 665-670, 2012
 14. 豊田 紀夫, 久米 春喜, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 武内 巧, 本間 之夫: 陰嚢内脂肪肉腫の 2 例. *泌尿器外科* 25: 1243-1245, 2012
 15. 本間 之夫, 鈴木 基文, 中山 真理子, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 久米 春喜, 井川 靖彦: 泌尿器科に関する市民意識 インターネットによる調査. *泌尿器外科* 25: 267-281, 2012
 16. 榎本 裕, 川合 剛人, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 西松 寛明, 森川 鉄平, 深山 正久, 松下 博和, 垣見 和宏, 久米 春喜, 井川 靖彦, 本間 之夫: 膀胱癌組織における Heat shock protein 105 低発現は予後不良因子となる. *日本癌治療学会誌* 47: 1896, 2012
 17. 榎本 裕, 本間 之夫: 編集者から見た受理される英語論文. *日本泌尿器科学会雑誌* 103: 56, 2012
 18. 浜崎 敬文, 野入 英世: 【熱中症】熱中症における横紋筋融解症と急性腎障害. *日本医師会雑誌*

- 誌 141: 310, 2012
19. 永田 政義, 久米 春喜, 富田 京一, 山田 幸央, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 井川 靖彦, 本間 之夫: T3a 腎細胞癌症例における腎静脈腫瘍塞栓例と腎周囲脂肪織浸潤例の比較検討. 日本泌尿器科学会雑誌 103: 267, 2012
 20. 奥野 佑美子, 細田 千尋, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 榎本 裕, 福原 浩, 西松 寛明, 石川 晃, 久米 春喜, 本間 之夫: Sorafenib 導入によりネフローゼ症候群が増悪した一例. 泌尿器外科 25: 1919, 2012
 21. 亀井 潤, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 西松 寛明, 榎本 裕, 石川 晃, 久米 春喜, 井川 靖彦, 京野 陽子, 山田 幸央, 篠原 充, 本間 之夫: 去勢抵抗性前立腺癌に対するデキサメサゾン治療の副作用による耐糖能の悪化に対する検討. 日本泌尿器科学会雑誌 103: 297, 2012
 22. 久米 春喜, 宮寄 英世, 西松 寛明, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 石川 晃, 井川 靖彦, 平野 美和, 本間 之夫: ドセタキセル療法はゾレドロン酸による顎骨壊死のリスクファクターか? 日本癌治療学会誌 47: 2632, 2012
 23. 宮寄 英世, 久米 春喜, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 井川 靖彦, 平野 美和, 本間 之夫: ドセタキセル療法はゾレドロン酸による顎骨壊死の危険因子か? 日本泌尿器科学会雑誌 103: 185, 2012
 24. 宮寄 英世, 久米 春喜, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 平野 美和, 本間 之夫: 前立腺癌患者におけるビスフォスフォネート関連顎骨壊死の検討. 泌尿器外科 25: 1139, 2012
 25. 虎戸 寿浩, 花房 規男, 石川 千鶴, 山本 裕子, 渡邊 恭通, 浜崎 敬文, 根岸 康介, 土井 研人, 野入 英世: 血液透析中の血圧低下と下大静脈径の関係 血圧低下には複数の原因が存在する. 日本透析医学会雑誌 45: 713, 2012
 26. 高岡 謙吉, 釣巻 ゆずり, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 榎本 裕, 福原 浩, 西松 寛明, 石川 晃, 久米 春喜, 本間 之夫: 広汎子宮全摘除術及び全骨盤放射線療法後の膀胱腔瘻に対し、瘻孔閉鎖術を施行した一例. 泌尿器外科 25: 1920, 2012
 27. 佐藤 ゆずり, 福原 浩, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 榎本 裕, 西松 寛明, 久米 春喜, 本間 之夫: 前立腺癌局在診断における3テスラMRの有用性に関する検討. 日本泌尿器科学会雑誌 103: 464, 2012
 28. 細田 千尋, 久米 春喜, 西松 寛明, 榎本 裕, 福原 浩, 藤村 哲也, 鈴木 基文, 高橋 悟, 近藤 靖司, 平野 美和, 富田 京一, 本間 之夫: 頻尿症状を伴う前立腺肥大症患者の尿意の強さに対するナフトピジルとタムスロシンの効果 尿意排尿日誌を用いた検討. 日本泌尿器科学会雑誌 103: 313, 2012
 29. 細田 千尋, 佐藤 悠佑, 久米 春喜, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 井川 靖彦, 本間 之夫: 当院における後腹膜脂肪肉腫の15例の臨床的検討. 泌尿器外科 25: 1100, 2012
 30. 山田 大介, 西松 寛明, 久米 春樹, 榎本 裕, 福原 浩, 藤村 哲也, 鈴木 基文, 平野 美和, 河村 毅, 手島 伸一, 本間 之夫: アルファ1アドレナリンレセプターブロッカーのヒト前立腺に対する細胞周期およびアポトーシス誘導への影響. 日本泌尿器科学会雑誌 103: 391, 2012
 31. 山田 大介, 西松 寛明, 熊野 信太郎, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 久米 春喜, 平野 美和, 河村 毅, 手島 伸一, 本間 之夫: アルファ1アドレナリンレセプターブロッカーのヒト前立腺癌に対する影響. 日本老年泌尿器科学会誌 25: 104, 2012
 32. 松澤 幸正, 野宮 明, 新美 文彩, 西松 寛明, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 石川 晃, 久米 春喜, 井川 靖彦, 本間 之夫: シェーグレン症候群を合併した間質性膀胱炎に対する膀胱水圧拡張術の有効性・安全性. 日本泌尿器科学会雑誌 103: 315, 2012
 33. 新美 文彩, 田口 慧, 永田 政義, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 久米 春喜, 井川 靖彦, 本間 之夫: 手術困難症例に対しての動注化学放射線療法. 日本泌尿器科学会雑誌 103: 323, 2012
 34. 清水 俊洋, 熊谷 仁平, 奥野 佑美子, 久米 春

- 喜, 桑原 勝孝, 榎本 裕, 西松 寛明, 本間 之夫: Malignant Sex cord stromal tumor の一例. 泌尿器外科 25: 1917, 2012
35. 中村 元信, 山崎 修, 白井 雅弓, 山田 秀臣, 堀田 晶子, 鈴木 正志, 榎本 裕, 久米 春喜, 本間 之夫, 関 常司, 藤田 敏郎: インスリン抵抗性におけるインスリンの近位尿細管輸送亢進作用機序. 日本腎臓学会誌 54: 234, 2012
36. 田口 慧, 新美 文彩, 藤村 哲也, 鈴木 基文, 福原 浩, 西松 寛明, 榎本 裕, 石川 晃, 久米 春喜, 井川 靖彦, 本間 之夫: 東大病院泌尿器科における他科からの consultation の現状. 日本泌尿器科学会雑誌 103: 437, 2012
37. 渡辺 洋志, 釣巻 ゆずり, 鈴木 基文, 福原 浩, 藤村 哲也, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 久米 春喜, 本間 之夫: 後腹膜平滑筋肉腫の1例. 泌尿器外科 25: 1915, 2012
38. 藤村 哲也, 福原 浩, 山田 大介, 永田 政義, 新美 文彩, 鈴木 基文, 榎本 裕, 西松 寛明, 久米 春喜, 本間 之夫: 限局性前立腺癌に対するミニマム創小切開、腹腔鏡、ロボット支援根治的前立腺全摘除術の導入期での術式別の比較. Japanese Journal of Endourology 25: 249, 2012
39. 藤村 哲也, 野宮 明, 新美 文彩, 鈴木 基文, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 久米 春喜, 井川 靖彦, 本間 之夫: 難治性過活動膀胱に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁注入療法. 日本排尿機能学会誌 23: 88, 2012
40. 白井 雅弓, 山崎 修, 中村 元信, 山田 秀臣, 堀田 晶子, 鈴木 正志, 榎本 裕, 久米 春喜, 本間 之夫, Franz Hofmann, 関 常司, 藤田 敏郎: アンジオテンシン(Ang)II のヒト近位尿細管特異的作用機序. 日本腎臓学会誌 54: 293, 2012
41. 服部 真実, 野宮 明, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 久米 春喜, 井川 靖彦, 本間 之夫: 左腎尿管全摘術・腹部リンパ節郭清術後に生じた乳糜腹水の1例. 泌尿器外科 25: 1114, 2012
42. 米虫 良允, 永田 政義, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 久米 春喜, 井川 靖彦, 本間 之夫: 生体肝移植後の免疫抑制剤使用中に発症した腎細胞癌の3例. 泌尿器外科 25: 1090, 2012
43. 野宮 明, 西松 寛明, 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 石川 晃, 久米 春喜, 成瀬 昂, 井川 靖彦, 本間 之夫: 間質性膀胱炎に対するヘパリンリドカイン混合液膀胱内注入療法の短期治療成績. 泌尿器外科 25: 1088, 2012
44. 野宮 明, 藤村 哲也, 新美 文彩, 松澤 幸正, 成瀬 昂, 鈴木 基文, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 石川 晃, 久米 春喜, 井川 靖彦, 本間 之夫: 間質性膀胱炎に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の治療成績. 日本泌尿器科学会雑誌 103: 315, 2012
45. 鈴木 基文, 藤村 哲也, 福原 浩, 榎本 裕, 西松 寛明, 久米 春喜, 本間 之夫, 井川 靖彦, 湖山 泰成, 井口 靖浩: 高齢者排尿自立支援(第一報). 日本老年泌尿器科学会誌 25: 52, 2012

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態・病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目標としています。これまでにアディポネクチン受容体などの生活習慣病の「鍵分子」を複数同定し、発生工学・RNA 工学を利用した機能解析によってどのように生活習慣病が発症・発展するかを解明してきました。また、アディポネクチン受容体のリガンドであるアディポネクチンは高分子量型が高活性であり、その測定がインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの診断に有用であることを見出しました。更に、アディポネクチンの受容体を介し

て、植物由来ペプチドであるオスモチンが抗生活習慣病作用に重要な AMPK を活性化することを発見しました。臨床応用に向けて、立体構造解析から、アディポネクチン受容体の特異的リガンドによる生活習慣病根本的治療薬の開発に取り組んでいます。

出版物等

- (1) 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)
- (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, 7049-7054 (2012)
- (3) Shojima N, Hara K, Fujita H, Horikoshi M, Takahashi N, Takamoto I, Ohsugi M, Aburatani H, Noda M, Kubota N, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T.: Depletion of homeodomain-interacting protein kinase 3 impairs insulin secretion and glucose tolerance in mice. *Diabetologia* 55, 3318-3330 (2012)
- (4) Yamauchi N, Takazawa Y, Maeda D, Hibiya T, Tanaka M, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Fukayama M.: Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 31, 352-357 (2012)
- (5) 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, 1763-1770 (2012)
- (6) Yamada T, Hara K, Kadowaki T.: Association of adenovirus 36 infection with obesity and metabolic markers in humans: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 7, e42031 (2012)
- (7) Yamada T, Hara K, Umematsu H, Suzuki R, Kadowaki T.: Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 7, e43673 (2012)
- (8) Wang G, Watanabe M, Imai Y, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C, Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R.: Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *J. Hum. Genet.* 56, 727-733 (2012)
- (9) Fujita H, Hara K, Shojima N, Horikoshi M, Iwata M, Hirota Y, Tobe K, Seino S, Kadowaki T.: Variations with modest effects have an important role in the genetic background of type 2 diabetes and diabetes-related traits. *J. Hum. Genet.* 57, 809 (2012)
- (10) Saxena R, Saleheen D, Been LF, Garavito ML, Braun T, Bjornes A, Young R, Ho WK, Rasheed A, Frossard P, Sim X, Hassanali N, Radha V, Chidambaram M, Liju S, Rees SD,

- Peng-Keat Ng D, Wong TY, Yamauchi T, Hara K, Tanaka Y, Hirose H, McCarthy MI, Morris AP; DIAGRAM; MuTHER; AGEN, Basit A, Barnett AH, Katulanda P, Matthews D, Mohan V, Wander GS, Singh JR, Mehra NK, Ralhan S, Kamboh MI, Mulvihill JJ, Maegawa H, Tobe K, Maeda S, Cho YS, Tai ES, Kelly MA, Chambers JC, Kooner JS, Kadowaki T, Deloukas P, Rader DJ, Danesh J, Sanghera DK.: Genome-Wide Association Study Identifies a Novel Locus Contributing to Type 2 Diabetes Susceptibility in Sikhs of Punjabi Origin From India. *Diabetes* 62, 1746-1755 (2013)
- (11) Takase S, Osuga JI, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, Takanashi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Kubota M, Masuda Y, Taira Y, Okazaki S, Iizuka Y, Yahagi N, Ohashi K, Yoshida H, Yanai H, Tada N, Gotoda T, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H.: Apolipoprotein C-II Deficiency with No Rare Variant in the APOC2 Gene. *J. Atheroscler. Thromb.* 20, 481-493 (2013)
- (12) Ma RCW, Hu C, Tam CH, Zhang R, Kwan P, Leung TF, Thomas GN, Go MJ, Hara K, Sim X, Ho JSK, Wang C, Li H, Lu L, Wang Y, Li JW, Wang Y, Lam VKL, Wang J, Yu W, Kim Y, Ng DP, Fujita H, Panoutsopoulou K, Day-Williams A, Lee HM, Ng ACW, Fang Y, Kong APS, Jiang F, Ma X, Hou X, Tang S, Lu J, Yamauchi T, Tsui SKW, Woo JLF, Leung PC, Zhang X., Tang NLS, Sy H Y, Liu J, Wong TY, Lee JY, Maeda S, Xu G, Cherny SS, Chan TF, Ng MCY, Xiang K, Morris AP, DIAGRAM Consortium, Keildson S, MuTHER Consortium, Hu R, Ji L, Lin X, Cho Y S, Kadowaki T, Tai ES, Zeggini E, McCarthy M I, Hon K L, Baum L, Tomlinson B, So W Y, Bao Y, Chan J C N, Jia W.: Genome-wide association study in a Chinese population identifies a susceptibility locus for type 2 diabetes at 7q32 near PAX4. *Diabetologia* 56, 1291-1305 (2013)

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

- Ashigaki N, Suzuki JI, Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani T, Sekinishi A, Zempo H, Tada Y, Takamura C, Wakayama K, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria aggravate

- experimental autoimmune myocarditis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Dec 21. [Epub ahead of print]
- Miyabe C, Miyabe Y, Miura NN, Takahashi K, Terashima Y, Toda E, Honda F, Morio T, Yamagata N, Ohno N, Shudo K, Suzuki JI, Isobe M, Matsushima K, Tsuboi R, Miyasaka N, Nanki T. Am80, a retinoic acid receptor agonist, ameliorates murine vasculitis through the suppression of neutrophil migration and activation. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov 30. [Epub ahead of print]
 - Tanaka T, Ogawa M, Suzuki J, Sekinishi A, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Inhibition of I κ B phosphorylation prevents load-induced cardiac dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Dec;303(12):H1435-45, 2012.
 - Sekinishi A, Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice. *Int Heart J*. 53(5): 324-30, 2012.
 - Ogawa M, Suzuki J, Takayama K, Senbonmatsu T, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Impaired post-infarction cardiac remodeling in chronic kidney disease is due to excessive renin release. *Lab Invest*. Dec;92(12):1766-76, 2012.
 - Hanatani T, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Kobayashi N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. The periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Int Heart J*. 53(4):253-6, 2012.
 - Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Hanatani T, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. *Porphyromonas gingivalis* accelerates neointimal formation after arterial injury. *J Vasc Res*. 49(5):417-24, 2012.
 - Nagashima A, Watanabe R, Ogawa M, Suzuki J, Masumura M, Hishikari K, Shimizu T, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Different roles of PPAR- γ activity on physiological and pathological alteration after myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012 Aug;60(2):158-64.
 - Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, Hirao K, Isobe M. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging*. Apr;5(4):422-9, 2012.
 - Suzuki J, Ogawa M, Sakai Y, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. A prostacycline analog prevents chronic myocardial remodeling in murine cardiac allografts. *Int Heart J*. 53(1):64-7, 2012.
 - 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 Pharmacol*. Apr; 59(4):323-30, 2012.
 - Hamaya R, Ogawa M, Kobayashi N, Suzuki J, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. A novel IKK inhibitor prevents progression of restenosis after arterial injury in mice. *Int Heart J*. 53(2):133-8, 2012.
 - 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*. Aug;47(4):463-9, 2012.
 - Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R. Correction of hyponatremia by tolvaptan before left ventricular assist device

- implantation. *Int Heart J.* 53(6):391-3, 2012.
15. Ishida J, Kinugawa K, Shiga T, Imamura T, Hatano M, Maki H, Inaba T, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R. Rapidly progressive cardiac allograft vasculopathy in early onset regressed with everolimus treatment in an adult cardiac recipient. *Int Heart J.* 53(6):388-90, 2012.
 16. Fukuda T, Matsumoto A, Kurano M, Takano H, Iida H, Morita T, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R, Nakajima T. Cardiac output response to exercise in chronic cardiac failure patients. *Int Heart J.* 53(5):293-8, 2012.
 17. Inaba T, Yao A, Nakao T, Hatano M, Maki H, Imamura T, Shiga T, Yamazaki T, Sonoda M, Kinugawa K, Shiota T, Suzuki J, Takenaka K, Hirata Y, Nagai R. Volumetric and Functional Assessment of Ventricles in Pulmonary Hypertension on 3-Dimensional Echocardiography. *Circ J.* 25;77(1):198-206, 2012
 18. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Preoperative Levels of Bilirubin or Creatinine Adjusted by Age Can Predict Their Reversibility After Implantation of Left Ventricular Assist Device. *Circ J.* 25;77(1):96-104, 2012
 19. Shiga T, Kinugawa K, Imamura T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Combination evaluation of preoperative risk indices predicts requirement of biventricular assist device. *Circ J.* 2012 Nov 22;76(12):2785-9, 2012.
 20. Asada K, Fujiu K, Imai Y, Kojima T, Sugiyama H, Suzuki T, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with dehydration and bleeding events. *Circ J.* 76(11):2592-8, 2012
 21. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Akahane M, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R. How to demonstrate the reversibility of end-organ function before implantation of left ventricular assist device in INTERMACS profile 2 patients? *J Artif Organs.* Dec;15(4):395-8, 2012.
 22. Imamura T, Kinugawa K, Mohri D, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Isayama H, Yao A, Hirata Y, Koike K, Nagai R. A case of pancreatic cancer after heart transplantation. *Int Heart J.* 53(3):205-7, 2012.
 23. Imamura T, Shiga T, Kinugawa K, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Nagai R. Successful conversion to everolimus after cytomegalovirus infection in a heart transplant recipient. *Int Heart J.* 53(3):199-201, 2012.
 24. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. An elevated ratio of early to late diastolic filling velocity recovers after heart transplantation in a time-dependent manner. *J Cardiol.* Oct;60(4):295-300, 2012.
 25. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Novel risk scoring system with preoperative objective parameters gives a good prediction of 1-year mortality in patients with a left ventricular assist device. *Circ J.* 2012;76(8):1895-903, 2012
 26. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Imai Y, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R. Early decision for a left ventricular assist device implantation is necessary for patients with modifier A. *J Artif Organs.* Sep;15(3):301-4, 2012.

27. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R. Nicorandil attenuates monocrotaline-induced vascular endothelial damage and pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 7(3):e33367, 2012.
28. Kato N, Kinugawa K, Shiga T, Hatano M, Takeda N, Imai Y, Watanabe M, Yao A, Hirata Y, Kazuma K, Nagai R. Depressive symptoms are common and associated with adverse clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Cardiol*. Jul;60(1):23-30, 2012.
29. Soma K, Abe H, Takeda N, Shintani Y, Takazawa Y, Kojima T, Fujiu K, Semba H, Yamashita H, Hirata Y, Fukayama M, Nagai R. Myocardial involvement in patients with osteogenesis imperfecta. *Int Heart J*. 53(1):75-7, 2012.
30. Semba H, Kinugawa K, Takeda N, Shiga T, Nishimura G, Inajima T, Uchino Y, Iwata H, Hasumi E, Abe H, Terada Y, Yonenaga A, Hirata Y, Nagai R. Preliminary report of tolvaptan treatment in Japanese patients with heart failure. *Int Heart J*. 53(1):72-4, 2012.
31. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. A case of late-onset right ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device. *J Artif Organs*. Jun;15(2):200-3, 2012.
32. 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*. Mar; 221(1):148-53, 2012.
33. 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*. Mar; 59(2):139-46, 2012.
34. 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 ABCG2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mar;32(3):654-61, 2012.
35. 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*. Aug;22(4):598-601, 2012.
36. 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 Prev Cardiol*. Dec;19(6):1393-400, 2012.
37. 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*. Jan;35(1):62-9, 2012.
38. 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.* 19(3):248-55, 2012

英文総説

39. Suzuki J, Ogawa M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Effects of immunoglobulin to prevent coronary allograft vasculopathy in heart transplantation. **Expert Opin Ther Targets.** 16: 783-9, 2012
40. Suzuki J, Isobe M, Morishita R, Nagai R. Applications of nucleic acid drugs for organ transplantation. **Curr Top Med Chem.** 12: 1608-12, 2012.
41. Suzuki J, Morishita R. A new era of gene therapy. **Curr Top Med Chem.** 12: 1593, 2012.
42. 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.** 30: 301-7, 2012.

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

特任研究員

森田敏宏、飯田陽子

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、内分泌系が腑活化されることから、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 (LBNP) 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、健常者同様に、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

出版物等

- 1) 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. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Dec;19(6):1393-400.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Fukuda T, Matsumoto A, Kurano M, Takano H, Iida H, Morita T, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R, Nakajima T. Cardiac output response to exercise in chronic cardiac failure patients.: Role of stroke volume. *Int Heart J* 2012; 53: 293-298.
- 5) Uchida Y, Morita T, Fukumura K, Otsuka T, Fukuda T, sato Y, Nakajima T. Effects of KAATSU training on a patient with benign fasciculation syndrome. *Int J KAATSU Training Res* 2012; 8: 9-12.
- 6) Yasuda T, Loenneke JP, Thiebaud RS, Abe T. Effects of low-intensity blood flow restricted concentric or eccentric training on muscle size and strength. *PLoS One* 2012; 7 (12) e52843.
- 7) Ogawa M, Yasuda T, Abe T. Component characteristics of thigh muscle volume in young and older men. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 2012; 32 (2): 89-93.
- 8) Ogawa M, Loenneke JP, Yasuda T, Fahs CA, Rossow LM, Thiebaud RS, Bemben MG, Abe T. Time course changes in muscle size and fatigue during walking with restricted leg blood flow in young men. *Journal of Physical Education and Sports Management* 2012; 3 (1): 14-19.
- 9) Sakamaki M, Yasuda T, Abe T. Comparison of low-intensity blood flow restricted training-induced muscular hypertrophy in eumenorrheic women in the follicular phase and luteal phase and age-matched men. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 2012; 32 (3): 185-191.
- 10) Ozaki H, Yasuda T, Ogasawara R, Sakamaki-Sunaga M, Naito H, Abe T. Effects of high-intensity and blood flow-restricted low-intensity resistance training on carotid arterial compliance: Role of blood pressure during training sessions. *European Journal of Applied Physiology* 2012; 113 (1) 167-174.
- 11) 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* 2013; 165(2): 222-228.
- 12) 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)
- 13) 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.* 2013; 33: 11-7.
- 14) Yamamoto Y, Morita T, Tanaka T, Ikeda K, Kikuchi H, Oguri G, Nakamura F, Nakajima T, Nagai R. Amiodarone inhibits tissue factor expression in monocytic THP-1 cells. *Eur J Pharmacol.* 2013 Feb 15;701(1-3):14-9.
- 15) Yasuda Y, Fukumura K, Fukuda T, Uchida Y, Iida H, Meguro M, Sato Y, Yamasoba T, Nakajima T. Muscle size and arterial stiffness after blood flow-restricted low-

- intensity resistance training in older adults. *Scand J Med Sci Sports* (in press)
- 16) Ikeda K, Nakajima T, Yamamoto Y, Takano N, Tanaka T, Kikuchi H, Oguri G, Morita T, Nakamura F, Komuro I. Roles of transient receptor potential canonical (TRPC) channels and reverse-mode $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger on cell proliferation in human cardiac fibroblasts: Effects of transforming growth factor $\beta 1$. *Cell Calcium* (in press)
- 17) Fukuda T, Kurano M, Fukumura K, Yasuda T, Iida H, Morita T, Yamamoto Y, Takano N, Komuro I, Nakajima T. Cardiac rehabilitation increases exercise capacity with a reduction of oxidative stress. *Korean Circ J* (in press)
- 18) Ogasawara R, Yasuda T, Ishii N, Abe T. Comparison of muscle hypertrophy following 6-month of continuous and periodic strength training. *European Journal of Applied Physiology* (in press).
- 19) Thiebaud RS, Yasuda T, Loenneke JP, Abe T. Indirect markers of muscle damage induced by low-intensity blood flow restricted concentric or eccentric muscle action. *Interventional Medicine and Applied Science* (in press).
- 20) 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(PX3)及び myeloperoxidase (MPO)を放出する。日本心臓リハビリテーション(JJCR) 17: 248-252, 2012.
- 21) 内田祐介、森田敏宏、福村和也、大塚敬幸、福田平、佐藤義昭、中島敏明。Benign Fasciculation Syndrome (BFS)に対する加圧トレーニング効果の検討。日本加圧トレーニング学会雑誌 2012;2:19-24.
- 22) 高野奈美、堤健、山本由美子、高野治人、瀬崎和典、浅野冬樹、岩澤邦明、東丸貴信、中島敏明。Wavelet 法を用いた心筋梗塞後 QRS 波の周波数パワー分布。心臓 45 (Suppl1); 3-7, 2013.
- 23) 山本由美子、森田敏宏、池田健一、菊池宏信、小栗岳、中島敏明。ヒト単球系細胞 THP-1 の組織因子発現におけるアミオダロンの抑制作用についての検討。Prog Med 33(suppl 1): 704-707, 2013
- 24) 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.
- 25) 中島敏明。Ia 群抗不整脈薬 240-244.不整脈学 Cardiac Arrhythmia. 井上博、村川祐二編集 南江堂 2012.
- 26) 中島敏明、安田智洋、佐藤義昭、森田敏宏。アンチエイジングのための運動と栄養介入。日本加圧トレーニング学会雑誌 2012; 2:7-18.
- 27) 中島敏明、豊岡照彦：世界の医学、医療を知る(マラソン中の心停止死の半数は肥大型心筋症が関与。コメント)。The Mainichi Medical Journal. 2012;8,184-185.
- 28) 中島敏明。加圧トレーニングの効果。循環器内科 Cardiology 2013; 73: 70-79.
- 29) 中島敏明。トピックス 2. 加圧トレーニングと心臓リハビリテーション(まとめ) 日本心臓リハビリテーション(JJCR) 2013; 18: 58-60.
- 30) 中島敏明。運動療法、心臓リハビリテーション。循環器内科臨床マニュアル。永井良三小室一成監修。南江堂, p138-141, 2013.
- 31) 福田平、中島敏明。虚血性心疾患。最新実地医家のための在宅医療実践ガイド入門から最前線まで Medical Practice 2013; 30: 291-295.

健康医科学創造

特任准教授

森田啓行

特任助教

住田智一

ホームページ <http://www.trhcs.org/>

沿革と組織の概要

本講座は株式会社日立製作所および株式会社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月は株式会社セラバリュースおよび株式会社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株式会社、株式会社ウィン・インターナショナル、田辺三菱製薬株式会社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られる。日常の診療行為の中で膨大に生み出される臨床情報を体系的に整理整頓することで、個別のカルテからだけでは判然としなかった事実が明快に見えてくる。本講座では本学循環器内科学講座と共同で臨床情報データベースシステムの構築・運用をおこなってきた。今後このデータベースシステムを有効活用し、質の高い臨床研究を効率的に展開する。具体的には疾患マーカーの同定、治療反応性を規定する遺伝要因の割り出しなどが挙げられるが、既知の物質・遺伝子であっても未知のメカニズムで疾患と関わっている可能性があり、このような「再発見」も意識して研究を進めたい。

また、疾患準備状態いわゆる未病も十分に研究されるべき分野である。すなわち、巷に溢れている食品・エクササイズ・生活習慣などに関する諸情報を科学的に検証することも本講座の活動のひとつである。実験動物や培養細胞を用いた基礎研究を併用し、リスク検証・メカニズム解析をおこなう。

科学的検証を経て得られた健康情報・医学情報を社会に普及・浸透させることが最終目標である。社会への成果の還元があってはじめて本講座での研究は意味をなす、と考える。健康教育や医療システムの現状をどのように分析し、正確な健康情報・医学情報の普及をいかに図るべきか。正解を得るには多くの領域の研究者との交流・議論が欠かせない。大学の内外を問わずひろく共同研究を展開したいと考える。

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. 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. *Clin Chim Acta*. 2012; 413: 577-581.

2. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Okano T, Uno K, Fukuda N, Ando J, Fujita H, Morita H, Yatomi Y, Nagai R. Speckle tracking global strain rate E/E' predicts LV filling pressure more accurately than traditional tissue Doppler E/E'. *Echocardiography* 2012; 29: 404-410.

3. 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; 222: 278-283.

4. Morita H, Nagai R. Pharmacogenetic guidance for antiplatelet treatment. *Lancet* 2012; 380: 725.

5. Inajima T, Imai Y, Shuzo M, Lopez G, Yanagimoto S, Iijima K, Morita H, Nagai R, Yahagi N, Yamada I. Relation between blood pressure estimated by pulse wave velocity and directly measured arterial pressure. *J Robotics Mechatronics*. 2012; 24: 811-819.

6. 森田啓行. テレビ視聴時間と生活習慣病. *Medical Practice* 2012; 29: 166.

7. 森田啓行. 心筋梗塞と骨折. *Medical Practice* 2012; 29: 341.

8. 森田啓行. 重症心不全の遺伝子治療. *Medical Practice* 2012; 29: 507.

9. 森田啓行. たこつぼ心筋症患者 256 名の臨床像. *Medical Practice* 2012; 29: 686.

10. 森田啓行. 運動中の突然死. *Medical Practice* 2012; 29: 859.

11. 森田啓行. カーニー症候群. *内科* 2012; 109: 1041-1042.

12. 中尾倫子, 森田啓行. 僧帽弁逸脱症候群. *内科* 2012; 109: 1076-1077.

13. 森田啓行. 心肥大症例に認められる遺伝子異常.
循環器内科 2012; 71: 554-558.
14. 森田啓行. マラソン競技中の心停止.
Medical Practice 2012; 29:1220.
15. 森田啓行. 糖尿病と生体弁変性.
Medical Practice 2012; 29:1400.
16. 森田啓行. 心血管病発症・進展における環境・
遺伝子連関の解明研究. 最新医学 2012; 67:
1899-1903.
17. 森田啓行. マルファン症候群患者の大動脈病変.
Medical Practice 2012; 29:1800.
18. 森田啓行, 永井良三. 治療法の発展 カラー版
内科学(門脇孝, 永井良三総編集) 西村書店
pp16-19, 2012
19. 永井良三, 山崎力監修, 森田啓行編集主幹, 興
梶貴英, 今井靖編集. 循環器大規模臨床試験要
約集 2012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.hu-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いる。同センター内にある臨床運動器医学講座と共同で、変形性関節症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的手法により、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 7 年目の追跡調査を開始しており、2013 年以内に終了する予定である。

出版物等

- 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 U, 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. *Human Molecular Genetics* 21, 1111-1123, 2012
- Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: A longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 64, 1447-1456, 2012
- Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic lumbar spondylosis and lower back pain in Japanese men and women: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20, 712-718, 2012
- Kwok AWL, Leung JCS, Chan AYH, Au1 NSK, Lau EMC, Yurianto H, Yuktanandana P, Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Akune T, Leung PC: The prevalence of vertebral fracture in Asian men and women: Comparison between Hong Kong, Thailand, Indonesia and Japan. *Public Health* 126, 523-531, 2012
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: A 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20, 1217-1226, 2012
- Watanabe M, Kato J, Yoshimura N, Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshida T, Deguchi H, Enomoto S, Ueda K, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Inada K, Iwane M, Takeshita 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* 131, 2632-2642, 2012
- Nagata K, Yoshimura N, Muraki S, Hashizume H, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Prevalence of cervical cord compression and its association with physical

- performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study. *Spine* 37, 1892-1898, 2012
8. Watanuki A, Tsutsui S, Yamada H, En-yo Y, Yoshida M, Yoshimura N: Radiographic features and risk for curve progression of de novo lumbar scoliosis in the elderly. A 15-year follow-up study in a community-based cohort. *J Orthop Sci* 17, 526-531, 2012
 9. Coggon D, Ntani G, Palmer KT, Felli VE, Harari R, Barrero LH, Felknor SA, Gimeno D, Cattrell A, Serra C, Bonzini M, Solidaki E, Merisalu E, Habib RR, Sadeghian F, Kadir M, Warnakulasuriya SS, Matsudaira K, Nyantumbu B, Sim MR, Harcombe H, Cox K, Marziale MH, Sarquis LM, Harari F, Freire R, Harari N, Monroy MV, Quintana LA, Rojas M, Salazar Vega EJ, Harris EC, Vargas-Prada S, Martinez JM, Delclos G, Benavides FG, Carugno M, Ferrario MM, Pesatori AC, Chatzi L, Bitsios P, Kogevinas M, Oha K, Sirk T, Sadeghian A, Peiris-John RJ, Sathiakumar N, Wickremasinghe AR, Yoshimura N, Kielkowski D, Kelsall HL, Hoe VC, Urquhart DM, Derrett S, McBride D, Gray A: The CUPID (Cultural and Psychosocial Influences on Disability) study: methods of data collection and characteristics of study sample. *PLoS One* 7(7), e39820, 2012, Correction (authors' affiliation), *Plos One* 7(10) doi: 10.1371/annotation/3faf76e5-f73e-427f-9d60-8f94939b0f7e
 10. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Kawaguchi K, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Prevalence of lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 20, 1103-1108, 2012
 11. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Akune T: Does mild cognitive impairment affect the occurrence of radiographic knee osteoarthritis? A 3-year follow-up in the ROAD study. *BMJ Open* at: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/content/full/bmjopen-2012-001520>
 12. 西澤良記、太田博明、三浦雅一、稲葉雅章、市村正一、白木正孝、高田潤一、茶木修、萩野浩、藤原佐枝子、福永仁夫、三木隆己、吉村典子：日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会（委員長：西澤良記、副委員長：太田博明・副委員長：三浦雅一編）：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2012年版．*Osteoporosis Jpn* 20: 33-55, 2012
 13. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：骨代謝マーカーによる骨粗鬆症発生の予測, *Osteoporosis Jpn* 20: 179-183, 2012
 14. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：ビタミン D 不足が要介護移行に及ぼす影響: The ROAD Study. *Osteoporosis Jpn* 20: 265-266, 2012
 15. 村木重之、吉村典子：地域住民コホート縦断研究による転倒の発生率および予測因子に関する研究. *Osteoporosis Jpn* 20, 647-651, 2012
 16. 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
 17. 吉村典子：運動器症候群（ロコモティブシンドローム）の疫学：大規模住民調査 ROAD より．*整形外科* 65(8), 703-707, 2012
 18. 吉村典子：成人の変形性関節症の頻度．日本医師会雑誌「成人の関節痛の臨床」, 141(8), 1687-1690, 2012
 19. 吉村典子：コホート研究からみたロコモティブシンドローム：大規模住民調査 ROAD より．*臨床と研究* 89(11), 6-9 (1478-1481), 2012
 20. 吉村典子：ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドローム, *プラクティス* 29(6), 647-650, 2012
 21. 吉村典子：日本人の変形性関節症：ROAD スタディより.*リウマチ科* 48(6), 706-710, 2012

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 葉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

⑩ AED 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. Nakamura M, Yasunaga H, Toda AA, Sugihara T, Imamura T. The impact of media reports on the 2008 outbreak of hydrogen

- sulfide suicides in Japan. *Int J Psychiatry Med.* 2012;44(2):133-40.
2. Horiguchi H, Yasunaga H, Hashimoto H, Ohe K. A user-friendly tool to transform large scale administrative data into wide table format using a MapReduce program with a Pig Latin based script. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2012;12:151.
 3. Masuda K, Chikuda H, Yasunaga H, Hara N, Horiguchi H, Matsuda S, Takeshita K, Kawaguchi H, Nakamura K. Factors affecting the occurrence of pulmonary embolism after spinal surgery: data from the national administrative database in Japan. *Spine J.* 2012;12(11):1029-34.
 4. Tanabe S, Yasunaga H, Koike S, Akahane M, Ogawa T, Horiguchi H, Hatanaka T, Yokota H, Imamura T. Monophasic versus biphasic defibrillation for pediatric out-of-hospital cardiac arrest patients: a nationwide population-based study in Japan. *Crit Care.* 2012;16(6):R219.
 5. Akahane M, Tanabe S, Koike S, Ogawa T, Horiguchi H, Yasunaga H, Imamura T. Elderly out-of-hospital cardiac arrest has worse outcomes with a family bystander than a non-family bystander. *Int J Emerg Med* 2012;5(1):41.
 6. Tanabe S, Yasunaga H, Ogawa T, Koike S, Akahane M, Horiguchi H, Hatanaka T, Yokota H, Imamura T. Comparison of outcomes after use of biphasic or monophasic defibrillators among out-of-hospital cardiac arrest patients: a nationwide population-based observational study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(5):689-96.
 7. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Fujimura T, Ohe K, Matsuda S, Fushimi K, Homma Y. Impact of surgical intervention timing on the case fatality rate for Fournier's gangrene: an analysis of 379 cases. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E1096-100.
 8. Yasunaga H, Hashimoto H, Horiguchi H, Miyata H, Matsuda S. Variation in cancer surgical outcomes associated with physician and nurse staffing: a retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:129.
 9. Shoda N, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Ohe K, Kadono Y, Tanaka S. Risk factors affecting inhospital mortality after hip fracture: retrospective analysis using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *BMJ Open.* 2012;2(3)
 10. Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanyl use on early postoperative outcomes following brain tumor resection or rectal cancer surgery. *J Anesth.* 2012;26(5):711-20.
 11. Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K, Hashimoto H, Ohe K, Kokudo N. Relationship between hospital volume and operative mortality for liver resection: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Hepatol Res.* 2012; 42(11):1073-1080.
 12. Koike S, Ide H, Kodama T, Matsumoto S, Yasunaga H, Imamura T. Physician-scientists in Japan: attrition, retention, and implications for the future. *Acad Med.* 2012;87(5): 662-7.
 13. Takeuchi M, Osamura T, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. Intussusception among Japanese children: an epidemiologic study using an administrative database. *BMC Pediatr.* 2012;12:36.
 14. Akahane M, Ogawa T, Tanabe S, Koike S, Horiguchi H, Yasunaga H, Imamura T. Impact of telephone dispatcher assistance on the outcomes of pediatric out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2012;40(5): 1410-6.

15. Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Matsuda S, Koike K. Mortality and morbidity of hepatectomy, radio-frequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients. *J Gastroenterol* 2012; 47(10):1125-33.
16. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nishimatsu H, Hirano Y, Matsuda S, Homma Y. Renal haemorrhage risk after extracorporeal shockwave lithotripsy: results from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *BJU Int* 2012;110(8 Pt B): E332-8.
17. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nishimatsu H, Fukuhara H, Enomoto Y, Kume H, Ohe K, Matsuda S, Homma Y. Management trends, angioembolization performance and multiorgan injury indicators of renal trauma from Japanese administrative claims database. *Int J Urol* 2012;19(6):559-63
18. Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Takeshita K, Kawaguchi H, Matsuda S, Nakamura K. Mortality and morbidity in dialysis-dependent patients undergoing spinal surgery: analysis of a national administrative database in Japan. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(5):433-8.
19. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nakamura M, Nishimatsu H, Kume H, Ohe K, Matsuda S, Homma Y. In-hospital outcomes and cost assessment between bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate. *J Endourol* 2012; 26(8):1053-8.
20. Takeuchi M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S. Clinical features of infants hospitalized for 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan: analysis using a national hospital discharge database. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(4):368-72.
21. Nakamura M, Yasunaga H, Miyata H, Shimada T, Horiguchi H, Matsuda S. Mortality of neuroleptic malignant syndrome induced by typical and atypical antipsychotic drugs: a propensity-matched analysis from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4): 427-30.
22. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nakamura M, Nomiya A, Nishimatsu H, Matsuda S, Homma Y. Admissions related to interstitial cystitis in Japan: an estimation based on the Japanese diagnosis procedure combination database. *Int J Urol* 2012;19(1): 86-9
23. Kodama T, Koike S, Matsumoto S, Ide H, Yasunaga H, Imamura T. The working status of Japanese female physicians by area of practice: cohort analysis of taking leave, returning to work, and changing specialties from 1984 to 2004. *Health Policy* 2012; 105(2-3):214-20.
24. Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa KB, Horiguchi H, Fujimori K. Contribution of the administrative database and the geographical information system to disaster preparedness and regionalization. *American Journal of Disaster Medicine* 2012; 7(2):95-104
25. Murata A, Okamoto K, Matsuda S, Kuwabara K, Ichimiya Y, Matsuda Y, Kubo T, Fujino Y, Fujimori K, Horiguchi H. The Care Processes for Acute Cholecystitis According to Clinical Practice Guidelines Based on the Japanese Administrative Database. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2012; 227(4):237-244
26. Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa K.B, Horiguchi H, Fujimori K. Comparative Study on the Difference in Functional Outcomes at Discharge between Proximal and Total Gastrectomy. *Case Reports in Gastroenterology* 2012; 6(2):

400-409

27. Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Okamoto K, Kuwabara K, Ichimiya Y, Fujino Y, Kubo T, Fujimori K, Horiguchi H. Multivariate analysis of factors influencing medical costs of acute pancreatitis hospitalizations based on a national administrative database. *Digestive and Liver Disease* 2012; 44(2): 143-148
28. 小林美亜 池田俊也 藤森研司 堀口裕正 松田晋哉 伏見清秀 DPC データを用いた臨床指標による医療の質評価に関する検討 日本医療・病院管理学会誌 2012; 49(2):17-27

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、吉川健啓

特任助教

長崎実佳、浅羽研介、前田恵理子、石田純一、三木聡一郎

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を導入している。

教育

現在、コンピュータ画像診断学／予防医学講座としては学生の受け入れを行っていないが、放射線医学講座の大学院生や研修医などの学生教育に協力している。研究テーマとして CAD をはじめとする画像処理の研究、あるいは、検診データを用いた疫学的研究を行う場合には積極的な支援を行っている。

研究

- 1) 検診データベースの構築：

独自の検診システムを開発し、日常の検診業務の運営や検診データの入力に活用している。この

検診システムは現在も改良を重ねている。検診で撮像された画像は病院の PACS に保存されている。研究目的に限って使用される医用画像は検診部門内に設置された独自の PACS に保存されている。

2) 画像処理ソフトウェア開発：

われわれは統合的ソフトウェア開発環境を構築した。このシステムは臨床サイドと研究サイドに分かれており、後者ではデータが匿名化されている。臨床サイドのシステムではソフトウェア開発のための症例登録と、開発されたソフトウェアの臨床応用が行われる。研究サイドではソフトウェアを開発するための典型症例の取出しと、集積された症例によるソフトウェアのテスト環境が整備されている。

3) ソフトウェアの臨床評価と応用、疫学的研究：

検診データベースに基づいた研究が他の様々な専門領域の研究者と共同で行われている。検診データのうち画像に関しては、開発されたソフトウェアを利用して解析されている。

出版物等

- (1) 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.Prev.Cardiol.* ;19(6):1393-1400 2012.
- (2) Gono W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, Yoshikawa T, Kiryu S, Tada M, Uno K, Ohtsu H, Okura N, Koike K, Ohtomo K. Meandering main pancreatic duct as a relevant factor to the onset of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *PLoS One* ;7(5):e37652 2012.
- (3) Goto M, Abe O, Aoki S, Miyati T, Takao H, Hayashi N, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K. Bilateral pre- and postcentral gyrus volume positively correlates with T2-SNR of putamen in healthy adults. *Neuroradiology* 2012.
- (4) Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry. *Magn.Reson.Med.Sci.*; 11(1):27-34 2012.
- (5) Goto M, Abe O, Miyati T, Aoki S, Takao H, Hayashi N, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K. Association between iron content and gray matter missegmentation with voxel-based morphometry in basal ganglia. *J.Magn.Reson.Imaging* 2012.
- (6) Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method. *Korean J.Radiol.* ;13(4):391-402 2012.
- (7) 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):173-178 2012.
- (8) Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Fujita T. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int.J.Nephrol.*; 2012:139565 2012.
- (9) Hanaoka S, Masutani Y, Nemoto M, Nomura Y, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K. Automatic categorization of anatomical

- landmark-local appearances based on diffeomorphic demons and spectral clustering for constructing detector ensembles. *Med.Image Comput.Comput. Assist.Interv.* ;15(Pt 2):106-113 2012.
- (10) Inano S, Takao H, Hayashi N, Yoshioka N, Mori H, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K. Effects of age and gender on neuro-anatomical volumes. *J.Magn.Reson.Imaging* 2012.
- (11) Ishida J, Kinugawa K, Shiga T, Imamura T, Hatano M, Maki H, Inaba T, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R. Rapidly progressive cardiac allograft vasculopathy in early onset regressed with everolimus treatment in an adult cardiac recipient. *Int.Heart J.* ;53(6):388-390 2012.
- (12) Ishida J, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Nagai R. Comparison of analytical performance of two single-step measurement devices of B-type natriuretic Peptide. *Int. Heart J.* ;53(5):320-323 2012.
- (13) Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Okano T, Uno K, Fukuda N, Ando J, Fujita H, Morita H, Yatomi Y, Nagai R. Speckle Tracking Global Strain Rate E/E' Predicts LV Filling Pressure More Accurately Than Traditional Tissue Doppler E/E'. *Echocardiography*; 29(4):404-410 2012.
- (14) 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.* ;30(3):227-234 2012.
- (15) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Kakuta S, Iwakura Y, Takayama N, Oebara J, Otsu M, Kamiya A, Petrich BG, Urano T, Kadono T, Sato S, Aiba A, Yamashita H, Sugiura S, Kadowaki T, Nakauchi H, Eto K, Nagai R. In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood* ;119(8):e45-56 2012.
- (16) Ohkawa R, Kishimoto T, Kurano M, Dohi T, Miyauchi K, Daida H, Nagasaki M, Uno K, Hayashi N, Sakai N, Matsuyama N, Nojiri T, Nakamura K, Okubo S, Yokota H, Ikeda H, Yatomi Y. Development of an enzymatic assay for sphingomyelin with rapid and automatable performances: Analysis in healthy subjects and coronary heart disease patients. *Clin.Biochem.* ;45(16-17):1463-1470 2012.
- (17) Takao H, Hayashi N, Kabasawa H, Ohtomo K. Effect of scanner in longitudinal diffusion tensor imaging studies. *Hum.Brain Mapp.*; 33(2):466-477 2012.
- (18) Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging. *Eur.J.Radiol.*; 81(10):2801-2804 2012.
- (19) Yoshikawa T, Hayashi N, Tajiri Y, Satake Y, Ohtomo K. Brain reorganization in patients with brachial plexus injury: a longitudinal functional MRI study. *ScientificWorld Journal*; 2012:501751 2012.

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的手法により、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

- Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: A longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 64: 1447-1456, 2012.
- Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic lumbar spondylosis and lower back pain in Japanese men and women: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20: 712-718, 2012.
- Kwok AW, Leung JC, Chan AY, Au BS, Lau EM, Yurianto H, Yuktanandana P, Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Akune T, Leung PC: Prevalence of vertebral fracture in Asian men and women: Comparison between Hong Kong, Thailand, Indonesia and Japan. *Public Health* 126: 523-531, 2012.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20: 1217-1226, 2012.
- Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Prevalence of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 20: 1103-1108, 2012.
- Nagata K, Yoshimura N, Muraki S, Hashizume H, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Prevalence of cervical cord compression and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama spine study. *Spine (Phila Pa 1976)* 37: 1892-1898, 2012.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Akune T: Does mild cognitive impairment affect the occurrence of radiographic knee osteoarthritis? A 3-year follow-up in the ROAD study. *BMJ Open* 2: e001520, 2012.
- 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 吉村典子: 高齢者における運動機能低下の危険因子および転倒との関連の解明. *健康医科学研究助成論文集* 27: 138-147, 2012.
- 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 川口浩, 中村耕

-
- 三、阿久根徹：ビタミンD不足が要介護移行に及ぼす影響: The ROAD Study. *Osteoporosis Japan* 20: 265-266, 2012.
10. 村木重之、吉村典子：地域住民コホート縦断研究による転倒の発生率および予測因子に関する研究. *Osteoporosis Japan* 20: 647-651, 2012.

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バ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

従来の研究テーマである(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)に加え、2012年から厚生労働科学研究(地域医療基盤開発推進研究事業)として「医療安全支援センターにおける効果的なサービス提供のための研究」を行っている。上記の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。

実践

当講座では、研究活動における成果を踏まえて、医療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。

また、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) において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等を行っている。

出版物等

原著

1. 瀬川玲子, 大西麻未, 武内龍伸, 永田文子. インシデントを経験した看護職が周囲から受けた対応の実態と当事者の認識. 日本看護評価学会誌 2012: 2 巻 1 号, 1-8.
2. Takahide Kohro, Tsutomu Yamazaki, Hiroki Sato, Kenji Harada, Kazuhiko Ohe, Issei Komuro, Ryoza Nagai. Trends in Antidiabetic Prescription Patterns in Japan From 2005 to 2011. International Heart Journal Vol. 54 (2013) No. 2

著書

1. 「カラー版内科学」総編集 門脇孝、永井良三 第1章第9節「医療と法」30-32, 西村書店 2012.8 刊
2. 「医療と法の交錯—医療倫理・医療紛争の解決」畔柳達雄著. 座談会「医療紛争に関する論説の現代的意義」畔柳達雄, 児玉安司, 前田順司, 林道晴. 253-302, 商事法務 2012.11.4 刊
3. 「アメリカ法判例百選」樋口範雄, 柿嶋美子, 浅香吉幹, 岩田太編, 児玉安司ほか著 204-205, 有斐閣 2012.12.25 刊
4. 「カラー版内科学」総編集 門脇孝、永井良三. 第1章第12節「安全・安心の医療の実践」原田賢治、永井良三. 38-40, 西村書店 2012.8 刊
5. 「医師にとって医療安全とは」原田賢治. 医療分野提携協議会 2012.12.10 刊 1.

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)

国内学会

1. 水木麻衣子, 宮崎詩子, 黒岩泰代, 佐々木由樹, 鈴木正朝. 「在宅医療における医療介護福祉連携」第32回医療情報学連合大会. 2012.11.15-17
2. 瀬川玲子, 松浦知子, 藤井裕志, 水木麻衣子, 原田賢治, 児玉安司. 医療従事者の医療安全支援センターに対する期待. 第7回医療の質・安全学会学術集会. 2012.11.23-24
3. 水木麻衣子, 加藤加代子, 鈴木雅子, 松浦知子, 瀬川玲子, 原田賢治, 児玉安司. 「病院の相談窓口と院外の相談窓口の連携を目指した取り組み」. 第7回医療の質安全学会学術集会. 2012.11.23-24
4. 原田賢治, 安藤志保, 児玉安司. 「卒前医学教育と卒後臨床研修における医療安全についての学習状況の調査」. 第7回医療の質安全学会学術集会. 2012.11.23-24
5. 岩崎浩思, 水木麻衣子, 原田賢治, 児玉安司, 中熊秀光, 米納久美, 古賀千栄子, 山本麗子, 宮田智壽恵. 医療安全支援センターにおける患者相談・苦情対応と情報発信の取り組み. 第7回医療の質安全学会学術集会. 2012.11.23-24

-
6. 谷水正人, 原田賢治. 相談・支援・苦情対応体制の現状と課題—がん患者・家族相談支援における質と安全の確保 (シンポジウム). 第7回医療の質安全学会学術集会. 2012.11.23-24

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、2012年に2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ならびにミネラルコルチコイド受容体（MR）の関与について検討を加えており、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、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、さらにとくにマクロファージのMRが重要で、全身性エリテマトーデス(SLE)モデルで腎臓以外の臓器障害にもMR亢進が関与している可能性を示唆する所見を得ています。

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. 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.
2. 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.
3. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt-sensitive hypertension. *Ann Med* 2012; 44(suppl 1): S119-S126.
4. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Kido R, Nakajima I, Fuchinoue S, Ando K, Fujita T, Fukagawa M, Teraoka S, Fukumoto S. Kidney transplantation restored uncoupled bone turnover in end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2012; 78(1): 10-6.
5. Kawarazaki H, Ando K, Shibata S, Muraoka K, Fujita M, Kawarazaki C, Fujita T. Mineralocorticoid receptor-Rac1 activation and oxidative stress play major roles in salt-induced hypertension and kidney injury in prepubertal rats. *J Hypertens*. 2012; 30(10):1 977-85.
6. Sadanaga T, Ando K, Hirota S, Mitamura H, Tsuchihashi T, Kohsaka S, Fukuda K, Ogawa S. B-type natriuretic peptide levels are decreased by reducing dietary salt intake in patients with compensated heart failure with preserved ejection fraction. *Intern Med J*. 2013; 43(6): 663-667
7. Ando K, Ueshima K, Tanaka S, Kosugi S, Sato T, Matsuoka H, Nakao K, Fujita T. Comparison of the antialbuminuric effects of L/N-type and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria: The Study of Assessment for Kidney Function by Urinary Microalbumin in Randomized (SAKURA) Trial. *Internat J Med Sci*. 2013; 10(9): 1209-1216.

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じ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ったように、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 3900 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. Arai T, Yuasa S, Miyata H, Kawamura A, Maekawa Y, Ishikawa S, Noma S, Inoue S, Sato Y, Kohsaka S, Fukuda K. Incidence of periprocedural myocardial infarction and cardiac biomarker testing after percutaneous coronary intervention in Japan: results from a multicenter registry. *Heart Vessels*. 2012

- Dec 29. [Epub ahead of print]
2. 後藤満一,宮田裕章, 杉原健一, 森正樹. NCD 登録データから把握できる消化器がんの外科治療成績. *Surgery Frontier* 2012;19(4):13-18.
 3. 宮田裕章,大久保豪,友滝愛,後藤満一,小野稔,橋本英樹,岩中 督. NCD における今後の展望:日本再生を支えるプラットフォーム. *Surgery Frontier* 2012;19(4):45-51
 4. Yamauchi T, Miyata H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Takeda K, Motomura N, Tsukihara H, Sawa Y. Coronary artery bypass grafting in hemodialysis-dependent patients: analysis of Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *Circ J* 2012; 76(5): 1115-1120.
 5. Endo Y, Kohsaka S, Nagai T, Koide K, Takahashi M, Nagatomo Y, Oshima K, Miyata H, Fukuda K, Yoshikawa T. Steady-state levels of troponin and brain natriuretic peptide for prediction of long-term outcome after acute heart failure with or without stage 3 to 4 chronic kidney disease. *Br J Med Med Res* 2012; 2(4): 490-500.
 6. 岩中督, 宮田裕章, 大久保豪, 友滝愛. NCD の理念. *臨床外科* 2012; 67(6): 742-745.
 7. 大久保豪, 宮田裕章, 橋本英樹, 後藤満一, 村上新, 本村昇, 岩中督. NCD の現状: 診療科の登録状況と入力体制. *臨床外科* 2012; 67(6): 746-751.
 8. 後藤満一, 宮田裕章, 杉原健一, 岩中督, 里見進. NCD の将来展望. *臨床外科* 2012; 67(6): 752-755.
 9. Yasunaga H, Hashimoto H, Horiguchi H, Miyata H, Matsuda S. Variation in cancer surgical outcomes associated with physician and nurse staffing: a retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 129.
 10. Usui A, Miyata H, Ueda Y, Motomura N, Takamoto S. Risk-adjusted and case-matched comparative study between antegrade and retrograde cerebral perfusion during aortic arch surgery: based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60(3): 132-139.
 11. 大久保豪, 宮田裕章, 友滝愛, 岩中督. 医療水準評価を目的とした大規模臨床データベースの正当性に関する研究. *医療と社会* 2012; 21(4): 435-450.
 12. Handa N, Miyata H, Motomura N, Nishina T, Takamoto S, Japan Adult Cardiovascular Database Organization. Procedure and age-specific risk stratification of single aortic valve replacement in elderly patients based on Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *Circulation J* 2012; 76(2): 356-364.
 13. 友滝愛, 宮田裕章, 大久保豪, 本村昇. 臨床試験のヒストリカルコントロール群として既存のデータベースを利用するためのプロセスとデータ収集効率化の検討: 日本成人心臓血管外科手術データベースの利用. *日本心臓血管外科学雑誌* 2012; 41(1): 1-7.
 14. Miyata H, Motomura N, Murakami A, Takamoto S, Japan Cardiovascular Surgery Database. Effect of benchmarking projects on outcomes of coronary artery bypass graft surgery: challenges and prospects regarding the quality improvement initiative. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(6): 1364-1369.
 15. Uchida K, Yasunaga H, Miyata H, Sumitani M, Horiguchi H, Matsuda S, Yamada Y. Impact of remifentanyl use on early postoperative outcomes following brain tumor resection or rectal cancer surgery. *J Anesth.* 2012; 26(5): 711-20.

学会発表

1. 岩中 督, 宮田 裕章, 大久保 豪, 友滝 愛. (演題番号: SP-5-5) 特別企画 5 : NCD の現況と今後の展望 NCD データ利用, 今後の外科医療政策を見据えて. 第 67 回日本消化器外科学会総会. 富山. 2012 年 7 月.

2. 後藤 満一, 宮田 裕章. (演題番号: SP-5-4) 特別企画5: NCDの現況と今後の展望 NCDデータから読める消化器がん治療の現状. 第67回日本消化器外科学会総会. 富山. 2012年7月.
3. 宮田 裕章. 特別企画5: NCDの現況と今後の展望 消化器外科領域における医療水準評価の視座. 第67回日本消化器外科学会総会. 富山. 2012年7月.
4. 宮田裕章, 橋本英樹, 大久保豪, 友滝愛, 小野稔, 大江和彦, 岩中督. 臨床データベースにおける医療情報の課題と展望. 第16回日本医療情報学会春期学術大会長, 函館. 2012年6月.
5. 岩中 督, 宮田 裕章, 大久保 豪, 友滝 愛. (PS2-2) 臨床研究の方法を学ぶ、プレナリーセッション、脳神経外科学の課題 大規模手術症例データベースとその利活用. 第32回日本脳神経外科コンgres総会. 横浜. 2012年5月.
6. 後藤 満一, 宮田 裕章, 杉原 健一. 特別企画(1) National Clinical Database (NCD) の現状と今後の展望 消化器手術症例登録と医療水準評価. 第112回日本外科学会定期学術集会. 幕張. 2012年4月.
7. 村上 新, 宮田 裕章, 本村 昇, 佐野 俊二, 高本 眞一, 他. 特別企画(1) National Clinical Database (NCD) の現状と今後の展望 先天性心臓外科手術データベースの現状と展望. 第112回日本外科学会定期学術集会. 幕張. 2012年4月.
8. 宮田 裕章, 大久保 豪, 友滝 愛, 後藤 満一, 橋本 英樹, 他. 特別企画(1) National Clinical Database (NCD) の現状と今後の展望 National Clinical Databaseにおける医療水準評価の現状と展望. 第112回日本外科学会定期学術集会. 幕張. 2012年4月.
9. Miyata H, Okubo S, Tomotaki A, Motomura N, Takamoto S, Murakami A. Challenges and Prospects for Setting Up Asian Clinical Database. 2nd Mt. Fuji Network Forum for Children with Congenital Heart Disease. Shizuoka. 2012/3.
10. 宮田 裕章, 大久保 豪, 友滝 愛, 橋本 英樹. 集中治療分野における臨床データベース構築の課題. 第39回日本集中治療医学会. 幕張. 2012年2月.

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、現在は加齢医学講座と企画情報運営部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、サルコペニア、ロコモティブ症候群、動脈硬化症、認知症、加齢黄斑変性症、前立腺癌、乳癌ならびに易感染性といった各臓器あるいは全身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、全身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、各臓器あるいは全身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)*の生体と病態における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、TRIM5 α 、Terf (TRIM17)、TRIM44、TRIM63といった蛋白の癌や自然免疫、生殖系、その他における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)あるいは次世代シーケンサーとを組み合わせ、ヒトゲノム上のアンドロゲン結合部位を検出するChIP-chip法とChIP-seq法で標的因子の系統的同定に成功した。そこで、UGT1A1、CDH2、APP、FOXP1、ArfGAP3、14-3-3 ζ 、マイクロRNA miR-148a、長鎖ノンコーディングRNA *CTBP1-AS*といった新規アンドロゲン応答因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) や各種ゲノム変異によるヒト遺伝解析と、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、臨床応用していくことを目指している。

出版物等

1. 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* 130, 1021-1028, 2012.
2. Endo H, Ikeda K, Urano T, Horie-Inoue K, Inoue S: Terf/TRIM17 stimulates degradation of kinetochore protein ZWINT and regulates cell proliferation. *J Biochem* 151, 139-144, 2012.
3. 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* 103, 176-180, 2012.
4. 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* 130, 2240-2248, 2012 and *Cover*.
5. Abe Y, Ijichi N, Ikeda K, Kayano H, Horie-Inoue K, Takeda S, Inoue S: Forkhead box transcription factor, forkhead box A1, shows negative association with lymph node status in endometrial cancer, and represses cell proliferation and migration of endometrial cancer cells. *Cancer Sci* 103, 806-812, 2012.
6. 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* 97, E565-E574, 2012.
7. Takayama K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Urano T, Ikeda K, Fujimura T, Takahashi S, Homma Y, Ouchi Y, Inoue S: TACC2 is an

- androgen-responsive cell cycle regulator promoting androgen-mediated and castration-resistant growth of prostate cancer. *Mol Endocrinol* 26, 748-761, 2012 and **Editorial**.
8. Ikeda K, Tsukui T, Tanaka D, Maruyama Y, Horie-Inoue K, Inoue S: Conditional expression of human bone Gla protein in osteoblasts causes skeletal abnormality in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 424, 164-169, 2012.
 9. Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S, Aogi K, Tsuda H, Osaki A, Saeki T, Inoue S: Association of double-positive FOXA1 and FOXP1 immunoreactivities with favorable prognosis of tamoxifen-treated breast cancer patients. *Horm Cancer* 3, 147-159, 2012.
 10. Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S: Association of circulating sclerostin levels with fat mass and metabolic disease-related markers in Japanese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 97, E1473-1477, 2012.
 11. Murata T, Takayama K, Urano T, Fujimura T, Ashikari D, Obinata D, Horie-Inoue K, Takahashi S, Ouchi Y, Homma Y, Inoue S: 14-3-3 ζ , a novel androgen-responsive gene, is upregulated in prostate cancer and promotes prostate cancer cell proliferation and survival. *Clin Cancer Res* 18, 5617-5627, 2012.
 12. Ito M, Urano T, Hiroi H, Momoeda M, Saito M, Hosokawa Y, Tsutsumi R, Zenri F, Koizumi M, Nakae H, Horie-Inoue K, Fujii T, Yano T, Kozuma S, Inoue S, Taketani Y: The progesterone-responsive gene 14-3-3 τ enhances the transcriptional activity of progesterone receptor in uterine cells. *J Mol Endocrinol* 49, 193-202, 2012.
 13. Ohta S, Misawa A, Fukaya R, Inoue S, Kanemura Y, Okano H, Kawakami Y, Masahiro Toda M: Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes cell survival and proliferation of neural stem/progenitor cells. *J Cell Sci* 125, 3210-3220, 2012.
 14. Ikeda K, Tsukui T, Imazawa Y, Horie-Inoue K, Inoue S: Conditional expression of constitutively active estrogen receptor α in chondrocytes impairs longitudinal bone growth in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 425, 912-917, 2012.
 15. Takagi K, Miki Y, Onodera Y, Nakamura Y, Ishida T, Watanabe M, Inoue S, Sasano H, Suzuki T: Krüppel-like factor 5 in human breast carcinoma: a potent prognostic factor induced by androgens. *Endocr Relat Cancer* 19, 741-750, 2012.

臨床試験データ管理学

特任准教授

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・人材育成も行っております。

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 24 年度は新規に 40 件の統計コンサルテーションを受け、東大病院内の医学研究者・看護研究者向けの支援を行いました。統計コンサルテーションは主に、研究後から論文投稿およびレビューア対応で、幅広い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、トランスレー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」、引き続いて平成 24 年 3 月 30 日に策定された「臨床研究・治験活性化 5 ヵ年計画 2012」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) Morita T, Miyashita M, Yamagishi A, Akizuki N, Kizawa Y, Shirahige Y, Akiyama M, Hirai K, Matoba M, Yamada M, Matsumoto T, Yamaguchi T, Eguchi K. A region-based

- palliative care intervention trial using the mixed-method approach: Japan OPTIM study. *BMC Palliative Care* 2012; 11(1): 2. [Epub ahead of print]
- 2) Arita R, Yanagi Y, Honda N, Maeda S, Maeda K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Yanagihara Y, Suzuki H, Amano S. Caffeine Increases Tear Volume, Depending on Polymorphisms within the Adenosine A2a Receptor Gene and Cytochrome P450 1A2. *Ophthalmology* 2012 Feb 14. [Epub ahead of print]
 - 3) Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group, Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Park J, Tada K, Tanaka K, Ietsugu K, Uehara K, Dote K, Tajimi K, Morita K, Matsuo K, Hoshino K, Hosokawa K, Lee KH, Lee KM, Takatori M, Nishimura M, Sanui M, Ito M, Egi M, Honda N, Okayama N, Shime N, Tsuruta R, Nogami S, Yoon SH, Fujitani S, Koh SO, Takeda S, Saito S, Hong SJ, Yamamoto T, Yokoyama T, Yamaguchi T, Nishiyama T, Igarashi T, Kakihana Y, Koh Y. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Critical Care* 2012; 16(1): R33. [Epub ahead of print]
 - 4) Murayama H, Yamaguchi T, Nagata S, Murashima S. The effects of an intervention program for promoting interorganizational network building between multidisciplinary agencies and community-based organizations: a cluster trial in Japan. *BMC Public Health* 2012; 12(1): 178. [Epub ahead of print]
 - 5) Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K. Treatment of Graves' Disease with Antithyroid Drugs in the First Trimester of Pregnancy and the Prevalence of Congenital Malformation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(7): 2396-403.
 - 6) Wakita A, Ohtake S, Takada S, Yagasaki F, Komatsu H, Miyazaki Y, Kubo K, Kimura Y, Takeshita A, Adachi Y, Kiyoi H, Yamaguchi T, Yoshida M, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T, Ueda R, Ohno R. Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study. *International Journal of Hematology* 2012 May 26. [Epub ahead of print]
 - 7) Yamaguchi T, Morita T, Shinjo T, Inoue S, Takigawa C, Aruga E, Tani K, Hara T, Tamura Y, Suga A, Adachi S, Katayama H, Osaka I, Saito Y, Nakajima N, Higashiguchi T, Hayashi T, Okabe T, Kohara H, Tamaki T, Chinone Y, Aragane H, Kanai Y, Tokura N, Yamaguchi T, Asada T, Uchitomi Y. Effect of parenteral hydration therapy based on the Japanese national clinical guideline on quality of life, discomfort, and symptom intensity in patients with advanced cancer. *Journal of Pain Symptom Management* 2012 Jun; 43(6): 1001-12.
 - 8) Kato S, Andoh H, Gamoh M, Yamaguchi T, Murakawa Y, Shimodaira H, Takahashi S, Mori T, Ohori H, Maeda S, Suzuki T, Kato S, Akiyama S, Sasaki Y, Yoshioka T, Ishioka C; Tohoku Clinical Oncology Research and Education. Safety verification trials of mFOLFIRI and sequential IRIS + bevacizumab as first- or second-line therapies for metastatic colorectal cancer in Japanese patients. *Oncology* 2012; 83(2): 101-7.
 - 9) Fukagawa M, Fukuma S, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, Akizawa T,

- Kurokawa K, Fukuhara S. Prescription Patterns and Mineral Metabolism Abnormalities in the Cinacalcet Era: Results from the MBD-5D Study. *Clinical Journal of American Society of Nephrology* 2012; 7(9): 1473-80.
- 10) Mori J, Ohashi K, Yamaguchi T, Ando M, Hirashima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H. Risk assessment for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on acute kidney injury network criteria. *Internal Medicine* 2012; 51(16): 2105-10.
- 11) Ogawa T, Niho S, Nagai S, Kojima T, Nishimura Y, Ohe Y, Kondo N, Yamaguchi T, Endo K, Izumi K, Minami H. Moderate renal dysfunction may not require a cisplatin dose reduction: a retrospective study of cancer patients with renal impairment. *International Journal of Clinical Oncology* 2012 Oct 5. [Epub ahead of print]
- 12) Iwase S, Yamaguchi T, Miyaji T, Terawaki K, Inui A, Uezono Y. The clinical use of Kampo medicines (traditional Japanese herbal treatments) for controlling cancer patients' symptoms in Japan: a national cross-sectional survey. *BMC Complementary Alternative Medicine* 2012 Nov 20;12:222. doi: 10.1186/1472-6882-12-222.
- 13) Suzuki S, Nagata S, Zerwekh J, Yamaguchi T, Tomura H, Takemura Y, Murashima S. Effects of a multi-method discharge planning educational program for medical staff nurses. *Japanese Journal of Nursing Science* 2012 Dec; 9(2): 201-15. doi: 10.1111/j.1742-7924.2011.00203.x. Epub 2012 Feb 17.
- 14) 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; 222(1):278-83.
- 15) 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]
- 16) 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; 110(18):7049-54.
- 17) Gono W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, Yoshikawa T, Kiryu S, Tada M, Uno K, Ohtsu H, Okura N, Koike K, Ohtomo K. Meandering main pancreatic duct as a relevant factor to the onset of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *PLoS One*. 2012;7(5):e37652. doi: 10.1371/journal.pone.0037652. Epub 2012 May 24.
- 18) Kato S, Chikuda H, Seichi A, Ohtsu H, Kimura A, Toyama Y. Radiographical risk factors for major intraoperative blood loss during laminoplasty in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Dec 1; 37(25):E1588-93. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182712b74.
- 19) Yamamoto T, Yokota K, Amao R, Maeno T, Haga N, Taguri M, Ohtsu H, Ichikawa Y, Goto J, Tsuji S. An open trial of long-term testosterone suppression in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2012 Dec 14. doi: 10.1002/mus.23759.

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 と言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、日本よりも海外で先行し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ニタリング (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

絹川弘一郎, 西村 隆

特任助教

木村光利

特任研究員

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, amiodalon 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34例の国内

心臓移植症例と9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41例で、1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25年3月までに20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、122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34名おり、このうち8例は入院加療を継続している。

平成24年度における補助人工心臓の新規植込み症例は23例で、体外設置型ニプロ補助人工心臓を8例に植込型補助人工心臓EVAHEARTを14例に、DuraHeartを1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を積極的に行い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24年度も協力病院での補助人工心臓植込み手術のサポートを継続している(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24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、認可された。現在全国12施設で保険適応取得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は平成22年12月に製造販売承認され平成23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ン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EECP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. 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-onset right ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device; *Journal of Artificial Organs*; 15:200-203
2. Shimizu T, 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
3. 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
 4. Kyo S, 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
 5. 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
 6. Keigo UKITA, Moru MASUZAWA, Hiroyuki ONUMA, Takashi NISHIMURA, Shunei KYO; A Radial Type Self-Bearing Motor for Small Maglev Regenerative Blood pump; *The Japan Society of Applied Electromagnetics and Mechanics*; 20(2):312-317
 7. Junichi Ishida, Koichiro Kinugawa, Taro Shiga, Teruhiko Imamura, Masaru Hatano, Hisataka Maki, Toshiro Inaba, Atsushi Yao, Yasunobu Hirata, Takashi Nishimura, Shunei Kyo, Minoru Ono, Ryozo Nagai; Rapidly Progressive Cardiac Allograft Vasculopathy in Early Onset Regressed With Everolimus Treatment in an Adult Cardiac Recipient; *International Heart Journal*; 53(6):388-390
 8. Teruhiko Imamura, koichiro Kinugawa, Taro Shiga, Naoko Kato, Miyoko Endo, Toshiro Inaba, Hisataka Maki, Masaru Hatano, Atsushi Yao, Yasunobu Hirata, Takashi Nishimura, Shunei Kyo, Minoru Ono, Ryozo Nagai; Correction of Hyponatremia by Tolvaptan Before Left Ventricular Assist Device Implantation; *Int. heart J.*; 53(6):391-393
 9. Mitsutoshi Kimura, Takashi Nishimura, Osamu Kinoshita, Shuichi Okada, Hitoshi Inafuku, Shunei Kyo, Minoru Ono; Successful Treatment of Pump Pocket Infection after Left Ventricular Assist device Implamnaion by Negative Pressure Wound Therapy and Omental Transposition; *Ann. Thorac Cardiovasc Surg*; in print
 10. Umeki A, Nishimura T, Takewa Y, Ando M, Arakawa M, Kishimoto Y, Tsukiya T, Mizuno T, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E; Change in myocardial oxygen consumption employing continuous-flow LVAD with cardiac beat synchronizing system, in acute ischemic heart failure models; *J Artif Organs*; in print
 11. Umeki A, Nishimura T, Ando M, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E; Change of coronary flow by continuous-flow left ventricular assist device with cardiac beat synchronizing system (native heart load control system) in acute ischemic heart failure model; *Circ.J*; 77(4):995-1000
 12. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R; Preoperative levels of bilirubin or creatinine adjusted by age can predict their reversibility after implantation of left ventricular assist device; *Circ J.*; 77(1):96-104
 13. Kashiwa K, Nishimura T, Nakahata A, Momose N, Umeda C, Kubo H, Tamai H, Kinugawa K, Adachi H, Yamaguchi A, Yambe T, Katohgi T, Kyo S, Ono M; Survey of blood

- pimp diaphragm damage in NIPRO-ventricular assist device; *J Artif Organs*; 15(4):341-346
14. Shiga T, Kinugawa K, Imamura T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R; Combination evaluation of pre-operative risk indices predicts requirement of biventricular assist device; *Circ J.*; 76(12):2785-2791
 15. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R; An elevated ratio of early to late diastolic filling velocity recovers after heart transplantation in a time-dependent manner; *J Cardiology*; 60(4):295-300
 16. Kurihara C, Nishimura T, Imanaka K, Kyo S; Spontaneous increase in EVAHEART® Pump flow at a constant pump speed during examination; *Ann Thorac Cardiovasc Surg.*; 18(6):514-518
 17. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R; Novel risk scoring system with pre-operative objective parameters gives a good prediction of 1-year mortality in patients with a left ventricular assist device; *Circ J.*; 76(8):1895-1903
 18. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Imai Y, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R; Early decision for a left ventricular assist device implantation is necessary for patients with modifier A; *J Artif Organs*; 15(3):301-304
- 日本語論文**
1. 星野康弘、西村隆、河田光弘、安藤政彦、木下修、本村昇、村上新、許俊鋭、小野稔; 補助人工心臓装着後の縦隔炎に対して negative pressure wound therapy を施行して感染を制御し長期生存が得られている 1 症例; *日本心臓血管外科 学会雑誌*; 41(2):76-79
 2. 許 俊鋭; IV 心臓血管外科 2. 植込型補助人工心臓の新たな展望; *Annual Review2012 循環器*; 276-280
 3. 西村 隆; 特集:臨床工学技士が知っておきたい医療機器の感染管理 補助人工心臓症例の感染管理; *Clinical Engineering*; 23(2):135-142
 4. 許 俊鋭; 6 次世代型補助人工心臓; *循環器疾患 最新の治療 2012-2013*; 294-299
 5. 許 俊鋭; 第 4 章 循環器病学 3 心臓病学; *臨床工学講座 臨床医学総論*; 95-129
 6. 高原史郎、許俊鋭、江川裕人; トピックス 移植認定医制度Ⅲ 日本移植学会・移植認定制度:認定申請ならびに移行措置申請について; *移植*; 47(1):47-52
 7. 許 俊鋭; 特集 慢性心不全の非薬物療法 植込み型 LVAD と人工心臓はどこまで来たか; *Heart View*; 16(5):42-49
 8. 今中和人、許俊鋭; V 術後合併症とその管理 1. 循環器系 (2)不整脈・虚血性心疾患; *消化器外科 臨時増刊号 4 術前・術後管理必携*; 846-849
 9. 許 俊鋭; 特集:心臓外科手術 術前・術後ケアの極意; *HEART*; 632-639
 10. 西村 隆; 特集:心臓外科手術 術前・術後ケアの極意 3 心臓外科手術における創部・ドレーン管理; *HEART*; 649-655
 11. 星野康弘、西村隆、河田光弘、安藤政彦、木下修、本村昇、村上新、許俊鋭、小野稔; 補助人工心臓装着後の縦隔炎に対して negative pressure wound therapy を施行して感染を制御し長期生存が得られている 1 症例; *日本心臓血管外科 学会雑誌*; 41(2):76-79
 12. 許 俊鋭; 日本の心臓・大血管外科レベルは欧米を超えているか? 6. 重症心不全に対する「補助人工心臓」治療; *日本外科学会雑誌*; 113(3):292-296
 13. 西村 隆; 特集 植込型補助人工心臓の時代を迎えて; *人工臓器*; 41(1):86-89
 14. 許俊鋭、西村隆、小野稔; 臓器移植法改正後の

- 心臓移植・補助人工心臓の現況と将来展望；人工臓器；41(2):21-23
15. 許俊鋭、西村隆、小野稔；特集 植込型補助人工心臓の時代を迎えて 植込型補助人工心臓治療の社会基盤；人工臓器；41(1):64-67
 16. 西村 隆；右心不全症例の周術期管理；心臓外科 *knack&Pitfalls* 心不全外科治療の要点と盲点；右心不全症例の周術期管理；110
 17. 許 俊鋭、江川裕人、寺岡 慧、高原史郎；Topics 「移植認定医制度」移植認定医制度発足と第1回認定結果について；移植；47(6)：379-389
 18. 許 俊鋭、西村 隆、絹川弘一郎、小野 稔；I 心不全とは何か？7.D.補助人工心臓と心臓移植；心不全診療 Q&A エキスパート 106 人からの回答；58-64
 19. 西村 隆；第5編 医療における最先端バイオマテリアル 第4節 循環器—人工心臓II；先端バイオマテリアルハンドブック；227-230
 20. 柏 公一、西村 隆、玉井久義、久保 仁、中村 敦、杉谷弘文、山家智之、許 俊鋭、小野 稔；振動センサーを用いた検知装置で空気駆動式、体外設置型補助人工心臓の駆動状態をモニタリングする新たな方法；体外循環技術；39(4)：415-421

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、材料管理部において、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。そのため、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使用する水についてAAMI 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、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.: A 5 year longitudinal study of water quality for final rinsing in the single chamber washer-disinfector with a reverse osmosis plant. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 67(4): 399-411, 2013.
2. 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.

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.

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、研究を行っております。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) Nio Y, Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Funata M, Yamaguchi M, Ueki K, Kadowaki T. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) deficiency enhances alternatively activated M2 macrophages and

- ameliorates insulin resistance and fatty liver in lipoatrophic diabetic A-ZIP transgenic mice. *Diabetologia*. 255, 3350-3358 (2012)
- (2) Yamauchi N, Takazawa Y, Maeda D, Hibiya T, Tanaka M, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Fukayama M.: Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 31, 352-357 (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-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, 3042-3049 (2012)

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)により研究活動等を行っています。

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ました。

- ・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、医学部生の学生実習(生化学・基礎編「糖質(北)」)も担当しました。

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レ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ポドミクス解析は、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ポ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、リポ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、実用性の高いリポ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

シンプルなりポ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

のリポ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ポ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、新たなリポ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. 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, Sasaki N. Trehalose treatment suppresses inflammation, oxidative stress, and vasospasm induced by experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Transl. Med.*, 10, 80 (2012)
3. 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)
4. 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)
 5. 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きています。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、その極性の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, Yamauchi T, Kadowaki T. The Epigenome and Its Role in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2012 Dec;12(6):673-85..
2. Cipolletta D, Feuerer M, Li A, Kamei N, Lee J, Shoelson SE, Benoist C, Mathis D. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature.* 486: 549-553, 2012
3. 脇裕典, 脇裕典, 山内敏正, 門脇孝. 褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞【基礎編】白色脂肪細胞のエピジェネティクス. 医学のあゆみ 242(12) 918-923 2012年9月

社会連携講座 アドバンスナーシングテクノロジー

特任准教授

村山陵子

特任講師

大江真琴

共同研究員

田邊秀憲

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

沿革と組織の概要

本講座は患者に「我慢させない療養生活」を実現し人々の健康を早期に取り戻すために、臨床現場を基軸とし、高度な看護技術を創生する学問領域を発展させることを目的に、東京大学大学院医学系研究科社会連携講座として2012年12月に開設された。

看護技術発展における課題として、大学で行う研究と臨床現場で行われている看護技術との乖離があげられる。つまり、大学では研究を通して看護の発展に寄与する方策を持っていても、病院から離れているためにそれを還元することや臨床のニーズを把握することが困難な場合がある。一方で病院では、新しい技術の創生が、看護師の経験に依存する傾向があり、科学的プロセスを経た開発は極めて限定されてきた。看護師が臨床で業務をこなしながら研究ができるような、人材の育成や支援体制は十分といえない点も挙げられる。

これらの課題を解決し、さらなる看護技術の進化をめざし、テルモ株式会社の協力のもと、老年看護学／創傷看護学分野、看護部、糖尿病・代謝内科を協力講座とする社会連携講座が、病院内に

設置された。病院の看護部、診療科、大学院看護学専攻が協力してチーム医療・研究を推進する、日本の新たな研究基盤のモデルを構築する。そして実践の場のニーズにあった、新しい看護をスピーディーに世界に発信することを目指して取り組む。

講座構成員は、看護部職員より村山陵子特任准教授、看護学専攻教員より大江真琴特任講師、テルモ株式会社より田邊秀憲共同研究員である。

教育

研究指導として、老年看護学／創傷看護学分野の大学院生の研究計画について、演習・実習を通して指導協力を行った。

12月講座開設から3月までの授業に関しては、学部、大学院ともに担当したものはない。

研究

講座では臨床現場に立脚した新しい看護技術を開発し、患者さんに「我慢させない療養生活」の確立をめざしている。そこで、臨床現場のニーズを把握するため、東京大学医学部附属病院全看

看護師を対象にウェブ調査を行った。現在、調査中であり、4月に分析する予定である。なお、本研究は看護部との共同研究として行った。

また、早期離床のための看護用品の開発、高齢者向け血糖測定器の開発、血管外漏出の実態調査を行っている。これらは附属病院の看護師とともに実施している。

看護部のキャリアラダーシステムの中で、看護師に対する研究指導を行った。この中で、骨盤底障害や糖尿病足病変、静脈穿刺針に関する研究を実施している。

研究のコンサルテーションや論文執筆指導を行い、看護師の研究の推進を図っている。また、研究に必要な知識や技術を看護師に提供するため、大学院の協力を得て勉強会を企画した。

その他、研究者の専門領域として骨盤底障害や糖尿病足病変に関する研究を行った。

以下、本講座で平成24年度に実施された主な具体的研究テーマを挙げる。

- ・臨床現場のニーズ調査
- ・早期離床・早期退院を目指した輸液ルート・ドレーン・カテーテル管理
- ・血管外漏出のメカニズム解明と漏出を防止する留置針の開発
- ・高齢者にやさしい血糖測定器の開発
- ・産後の骨盤底障害のリスクアセスメントに関する研究
- ・糖尿病足病変の実態調査とその要因検索

出版物等

1. Tamai N, Kaitani T, Takehara K, Oe M, Nagase T, Murayama R. Evaluation of skin temperature, humidity, and comfort of two types of absorbent products for urinary incontinence. *J Jpn WOCM*. 2012;16(4):345-52.
2. Oe M, Sanada H, Nagase T, Minematsu T, Ohashi Y, Kadono T, Ueki K, Kadowaki T. Sweat gland atrophy of the heel in diabetic patients with angiopathy. *J Clin Nurs*. 2013; 22(1-2):289-92.
3. Murayama R, Tsuda M, Haruna M, Matsuzaki M, Sanada H, Aoki K. Relationship between perceived sleep posture and subjective sleep quality: Changes related to progression of pregnancy. *J So Nurs Pract*. 2013; 25(1):49-57.
4. Haruna M, Watanabe E, Matsuzaki M, Ota E, Shiraishi M, Murayama R, Yoshida M, Yeo S. The effects of an exercise program on health-related quality of life in postpartum mothers: A randomized controlled trial. *Health*. 2013; 5(3): 432-439.
5. Takeuchi T, Togari T, Oe M, Takemura Y, Sanada H. Variations in the mental health and sense of coherence (SOC) of new graduate nurses and the effects of SOC on variations in mental health. *Open Journal of Nursing*. 2013;3(1).doi:10.4236/ojn.2013.31016
6. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. Validity of a diet history questionnaire estimating β -carotene, vitamin C, and α -tocopherol intakes in Japanese pregnant women. *Int J Food Sci Nutr*. 2013 (in press)
7. Takegata T, Haruna T, Matsuzaki M, Shiraishi M, Murayama R, Okano T, Severinsson E. Translation and validation of the Japanese version of the Wijma Delivery Expectancy/Experience Questionnaire version A. *Nurs Health Sci*. 2013 (in press).
8. Sari Y, Minematsu T, Huang L, Noguchi H, Mori T, Nakagami G, Nagase T, Oe M, Sugama J, Yoshimura K, Sanada H. Establishment of a novel rat model for deep tissue infarction deterioration. *Int Wound J*. 2013 May 7.doi:10.1111/iwj.12082. (in press)
9. Oe M, Yotsu R, Sanada H, Nagase T, Tamaki T. Screening for osteomyelitis using thermography in patients with diabetic foot. *Ulcers*. 2013. doi:org/10.1155/2013/284294 (in press)

-
10. Tamai N, Horii M, Takehara K, Kato S, Yamamoto Y, Naito A, Tayama M, Tamahashi Y, Nakamura S, Kadono T, Oe M, Nagase T, Sanada H. Morphological characteristics of and factors related to moisture-associated dermatitis surrounding malignant wounds in breast cancer patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2013. doi:10.1016/j.ejon. (in press)
 11. 堀井素子, 須釜淳子, 大江真琴, 峰松健夫, 長瀬敬, 藪中幸一, 赤瀬智子, 仲上豪二郎, 伊吹愛, 真田弘美. 超音波画像診断装置を用いた男性肥満者の真皮および皮下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, *日本創傷オストミー失禁管理学会誌*, 2013;17(1): 22-32.

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 誘導心電図をクラウド上で瞬時に共有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、潜在的普及力を持ち、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。2012 年にはその臨床的有用性が一部明らかとなった。

(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、2012年は56名規模の臨床試験を施行した。臨床的有用性・安全性が証明されつつある。

(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注である。

(4) 携帯電話を用いた外来患者案内システム 携帯電話を利活用し、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

1. Ohe H, Waki K, Yoshitomi M, Morimoto T, Nafady-Hego H, Satoda N, Li Y, Sakaguchi S, Uemoto S, Bishop GA, Koshiba 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.
2. Waki K, Sugawara Y, Kokudo N, Kadowaki T. Long-Term Pancreas Allograft Survival in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation by Era. *Clin Transpl*. 2012; 1-9.
3. Hasumi E, Iwata H, Kohro T, Manabe I, Kinugawa K, Morisaki N, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Yamashita H, Ako J, Hirata Y, Komuro I, Nagai R Diagnostic implication of change in b-type natriuretic peptide (BNP) for prediction of subsequent target lesion revascularization following sirolimus-eluting stent deployment. *Int J Cardiol*. 2013 Jan 7.
4. Waki K, Sugawara Y, Mizuta K, Taniguchi M, Ozawa M, Hirata M, Nozawa M, Kaneko J, Takahashi K, Kadowaki T, Terasaki PI, and Kokudo N. Predicting Operational Tolerance in Pediatric Living-Donor Liver Transplantation by Absence of HLA Antibodies. *Transplantation*. 2013 Jan 15;95(1):177-83.
5. Waki K, Fujita H, Uchimura Y, Aramaki E, Omae K, Kadowaki T, Ohe K. DialBetics: smartphone-based self-management for type 2 diabetes patients. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Jul 1;6(4):983-5.
6. Oba S, Noda M, Waki K, Nanri A, Kato M, Takahashi Y, Poudel-Tandukar K,

-
- Matsushita Y, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PLoS One*. 2012;7(2):e17061. Epub 2012 Feb 13.
7. Hayakawa M, Uchimura Y, Omae K, Waki K, Fujita H, Ohe K. A Smartphone-based Medication Self-management System with Realtime Medication Monitoring. *Appl Clin Inform*. 2013 Jan 30;4(1):37-52. Takeuchi I, Fujita H, Ohe K, Imaki R, Sato N, Soma K, Niwano S, Izumi T. Initial experience of mobile cloud ECG system contributing to the shortening of door to balloon time in an acute myocardial infarction patient. *Int Heart J*. 2013;54(1):45-7
 8. Takeuchi I, Fujita H, Ohe K, Imaki R, Sato N, Soma K, Niwano S, Izumi T. Initial experience of mobile cloud ECG system contributing to the shortening of door to balloon time in an acute myocardial infarction patient. *Int Heart J*. 2013;54(1):45-7

附属病院

敷地・建物

敷地総面積は、113,853 m²、建物総面積は、244,092 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688名、看護師・医療技術職員1,525名、事務職員等192名の計2,405名（平成24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24年度においては新たに2つの組織を設置し、1つの組織の改組が行われた。これまでの災害医療支援活動の経験を踏まえ、大規模災害時の救急医療から中長期的な保健・予防活動までを包括的にマネジメントする「災害医療マネジメント」という概念を提案し、実践から生まれた考え方を学問として確立するとともに、それを担うための専門的医療人の育成及び今後いかなる大規模災害にも被災者に医療を有効に届けるモデルの確立を推進するため災害医療マネジメント部を設置した（4月）

東京大学医学部附属病院のグローバル化への課題に対し、世界に向けて高度先端医療の門戸を幅広く開き、臨床教育面での国際交流基盤の整備をより一層推進するため、国際診療部を設置（11月）。

新生児・小児集中治療部と小児医療センター改組し小児医療センターとした。（11月）

診療実績

平成24年度の入院延患者数は392,200名、1日平均1,075名、外来延患者数は754,373名、1日平均3,079名であった。

平均在院日数は、一般病棟で12.6日、新入院患者数は28,108人であった。

手術件数10,752件、厚生労働省の先進医療承認件数は15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18,505名をはじめ、小児・周産期分野においては、分娩件数

855 件であった。

臨床検査件数は、7,764,041 件、うち血液学的検査 1,217,913 件、生化学的検査 4,890,229 件、内分泌学的検査 324,329 件、免疫学的検査 536,256 件、微生物学的検査 148,709 件、生理機能検査 113,188 件、採血・採液等検査 241,630 件であった。

放射線検査・治療患者数は 269,383 名、うち X 線 CT 検査 46,699 件、MRI 検査 15,129 件であった。

平成 24 年度中の死亡患者数は 316 名、うち病理解剖を行ったものは 52 件、剖検率は 16.46% 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 24 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 25 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

大門雅夫、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・助教授が併任）が全体を統括し、各検査室では教員はじめ、必要に応じ各領域の専門家の協力を得てこれを運営している。昭和50年（1975年）10月、検査第1部の病理組織検査室が病理部として分離独立した。

昭和57年（1982年）7月中央検査部に専用の汎用コンピュータが導入されて、まず生化学検査室業務が、昭和59年（1984年）7月からはそれ以外の検体検査部門のシステム化が行われた。昭和58年（1983年）4月医事システムのオンラインシステム化が行われるに際して、中央検査部検体総合受付が設けられて、医事システム、診療科情報システムと中央検査部システムが結合し、相互に情報を利用できるようにして、事務作業の合理化が図られた。また、検体検査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(1994)7月1日から遺伝子検査室を開設した。平成8年(1996年)10月1日から生理検査総合受付(24)が開設した。平成8年(1996年)各科配属の技師が中央化され、検査部・輸血部・病理部に所属する臨床検査技師系職員は技師長のもとに一元化され一体となって運営されるようになった。平成10年(1998年)に総合検体検査搬送システムが更新されることになり、平成11年(1999年)10月に同システムは完成し稼働した。更新に際して一般検査室と採血室にも搬送システムが導入された。平成11年(1999年)4月より輸血部・検査部の技師による輸血検査の宿日直業務を開始した。

平成13年(2001年)4月、細菌検査室が感染制御部のもとに移され、検査部・輸血部・病理部・感染制御部の四部は、それぞれ独立した組織ではあるが、技師人事なども含め、お互いに連携をとりながら一体となって運営されることになった。平成13年4月に本院と分院が組織的に統合され、

実質的には7月より分院の職員が加わった。同年4月消化器内科に技師を2名派遣し腹部超音波検査を開始した。同年9月22日、新入院棟が完成し、それに伴い各科から検査部への検体搬送は、中型搬送システムを用いて行われることとなり、また緊急検査室へはエアシューターが使われることとなった。分院との統合により検体数が増加した。さらに病棟に常駐して検査を実施するため病棟検査部門を新設し、平成14年(2002年)12月より2名の病棟検査技師を配置した。平成15年(2003年)4月からは3名に増員した。国立大学病院検査部門の人事交流が開始され、平成14年度(2002年)は東大と筑波大・山梨大との間で、平成15年度(2003年)は東大と筑波大・東京医科歯科大との間で技師を1名ずつ1年間入れ換え配置し、交流を実施した。平成15年7月から病棟採血血管システムが稼働し、検査部で入院患者の翌日分の採血・採尿管を準備して病棟へ配信するサービスを開始した。

平成16年(2004年)4月、国立大学の法人化に伴い、人事院規則から労働基準法に準拠することになった。公務員は非公務員となり、従来の当直は夜勤として位置づけられ、教員の講師以上は裁量労働制になるなど、労働形態が大きく変化した。また病院の独立採算制推進により、検査においても従来にも増して検査の適正化、医療経済の観点からの効率化が求められるようになった。さらに平成16年度からスタートした研修の必修化と、特定機能病院におけるDPCの導入によってもさまざまな影響が出現している。2005年4月、東大病院検査部は創立50周年を迎えた。1955年に設立された東大病院検査部が歩んできたこの半世紀は、そのまま我が国の臨床検査の歴史でもあった。東大病院検査部も先駆けとなった中央検査システムの導入は、その後の我が国の医療の発展に大きな貢献をなし、以後、全国の大学病院を中心に次々と中央検査部が作られることとなった。

今後も、臨床検査医学、さらには中央診療施設としての検査部の発展に努めるべく、検査部員一同、気持ちを新たにしたい。

2006年8月、検査部遺伝子検査室において、個別薬物療法支援のための薬剤感受性遺伝子多型検査を開始した。臨床ゲノム診療部、薬剤部、企画情報運営部、消化器内科と共同して、プロトンポンプ阻害薬の代謝に関与するCYP2C19遺伝子多型検査をスタートすることになった。2007年8月からワーファリン遺伝子多型検査（CYP2C9, VKORC1）、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イド医療への貢献が期待できる薬剤反応性遺伝子検査を拡充していく予定である。

2006年11月、検査部生理検査部門が新中央診療棟2へ移転した。これまで、旧中央診療棟に分散していた生理検査室は、有機的に統合されることとなった。この長年の念願が達成できるとともに、以下の拡充・新設がなされた。1) Vascular Board 支援のための無侵襲血管検査の拡充（頸動脈・下肢血管エコー、ABPI/CAVI）、2) 腹部エコー検査中央化、3) 生理機能検査の依頼状・結果報告の電子化、4) 光トポグラフィー、磁気刺激（CMCT）検査の開始、5) He 併用フローボリューム曲線（アイソフロー）検査の開始

2007年1月、検査部検体検査部門が、ISO 15189「臨床検査室-品質と能力に関する特定要求事項」の認定を受けた。本規格は、臨床検査室の質の向上と認定のための国際基準を提供する目的で作成されたもので、国際的に臨床検査室の認定基準として広く受け入れられているものである。東大検査部は、本規格の品質マネジメントシステムにより、臨床検査室としてのさらなる質の向上を目指すとともに、臨床検査のグローバルな標準化や検査データの共有化に寄与したいと考えている。

診療

主な業務は臨床検査業務である。そのほか、教員は総合内科外科を検査部として週2回担当し、一部の教員は内科の専門外来診療にも従事している。生理機能検査では、教員が臨床検査技師を指導しながら、実際の検査業務も行っている。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、検体検査部門、生理検査部門より構成される。

検体検査部門は、採血室（検体管理）、システム、一般、生化学、微量分析、免疫、血液、血栓止血・血糖、遺伝子、緊急の検査室により成る。迅速な検査結果の報告、検体の随時受付、外来での診察前検査の実施、また外来採血の検査部での完全実施、遺伝子検査や新しい検査項目の導入、検査インフォメーションの開始など、多方面にわたっての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した。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5月には第3世代の総合検体搬送システムをファイナンスリース方式にて導入・更新した。

緊急検査室は常時オープンしており、夜間・休日は宿日直者を配置して対応している。

平成11年4月からは輸血部と協力して輸血当直を開始した。平成13年4月より技師2名が消化器内科に出向し、腹部超音波検査を開始した。また平成14年12月より病棟に技師が常駐する病棟検査部門を設置した。ICUを中心にベッドサイド検査を実施している。

生理検査部門は、平成18年11月より中央診療棟2の2階に循環機能、血管エコー、呼吸機能、神経筋電図、腹部超音波全てが統一して配置された。Vascular Boardを支える血管検査が充実して

きている。また、検診部におけるエコー検査も開始した。

教育

教員は、臨床検査医学の講義を担当するほか、M3 のベットサイド教育に携わっている。各部署ごとに勉強会やカンファレンスを開いており、検査部全体としては症例検討会を適宜開催し、学会前には予行を行っている。臨床各科のカンファレンスにも出席して研讃を積んでいる。当検査部では、多くの大学、検査技術学校の学生の臨地実習を引き受けており、主任技師が中心となって実習指導を行っている。また時に、諸外国や JICA から研修実習の依頼があり協力をしている。

研究

病院検査部と大学院臨床病態検査医学は密な協力関係の本、臨床検査に関するテーマを中心として研究を行っている。新しい検査法の開発・改良、各種病態の臨床検査を通した解析を行っている。具体的には、以下の研究テーマが進行中である。

- リゾリン脂質性メディエーターの病態生理学的意義の解明とその測定の臨床検査医学的応用
- 血小板生物学の構築と臨床検査医学的応用
- 網血小板比率と幼若血小板比率 (IPF) の臨床的意義についての検討
- 肝臓の線維化と虚血再灌流障害
- 遺伝子検査
- 生理活性ペプチドとくにアドレノメデュリンの研究
- 酸化ストレスと臓器障害
- 超音波による心機能の解析
- 呼吸機能と種々の病態との関連
- がんにおけるエピジェネティクス異常と診療への応用

- 脳磁図による視聴覚統合の神経機構の研究

出版物等

Original article:

1. Araki, J., Jona, M., Eto, H., Aoi, N., Kato, H., Suga, H., Doi, K., Yatomi, Y., Yoshimura, K. Optimized Preparation Method of Platelet-Concentrated Plasma and Noncoagulating Platelet-Derived Factor Concentrates: Maximization of Platelet Concentration and Removal of Fibrinogen. *Tissue Eng Part C Methods*. 18: 176-185, 2012.
2. Banno, F., Nojiri, T., Matsumoto, S., Kamide, K., Miyata, T. RGS2 deficiency in mice does not affect platelet thrombus formation at sites of vascular injury. *J. Thromb. Haemost.* 10: 309-311, 2012.
3. Dohi, T., Miyauchi, K., Ohkawa, R., Nakamura, K., Kishimoto, T., Miyazaki, T., Nishino, A., Nakajima, N., Yaginuma, K., Tamura, H., Kojima, T., Yokoyama, K., Kurata, T., Shimada, K., Yatomi, Y., Daida, H. Increased circulating plasma lysophosphatidic acid in patients with acute coronary syndrome. *Clin. Chim. Acta* 413: 207-212, 2012.
4. Dohi, T., Miyauchi, K., Ohkawa, R., Nakamura, K., Thuboi, S., Ogita, M., Miyazaki, T., Nishino, A., Yokoyama, K., Kurata, T., Yatomi, Y., Daida, H. Higher lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary atherosclerosis documented by coronary angiography. *Ann Clin Biochem.* 49: 527-533, 2012.
5. Goto, E., Masuzaki, R., Tateishi, R., Kondo, Y., Imamura, J., Goto, T., Ikeda, H., Akahane, M., Shiina, S., Omata, M., Yoshida, H., and Koike, K. Value of post-vascular phase (Kupffer imaging) by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid in the detection of

- hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* 47: 477-485, 2012.
6. Hashimoto, T., Okudaira, S., Igarashi, K., Hama, K., Yatomi, Y., Aoki, J. Identification and biochemical characterization of a novel autotaxin isoform, ATXδ, with a four-amino acid deletion. *J. Biochem.* 151: 89-97, 2012.
 7. Hikita, H., Enooku, K., Satoh, Y., Yoshida, H., Nakagawa, H., Masuzaki, R., Tateishi, R., Soroida, Y., Sato, M., Suzuki, A., Gotoh, H., Iwai, T., Yokota, H., Koike, K., Yatomi, Y., Ikeda, H. Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor for sustained responses to pegylated interferon-α and ribavirin therapy for Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatol Res.* 2012:265860.
 8. Ikeda, H., Tejima, K., Masuzaki, R., Yatomi, Y., and Koike, K. Reply to the letter by H. Mawatari et al. regarding "Thrombocytopenia is more severe in patients with advanced chronic hepatitis C than B with the same grade of liver stiffness and splenomegaly". *J. Gastroenterol.* 47: 608, 2012.
 9. Kageyama, Y., Ikeda, H., Watanabe, N., Nagamine, M., Kusumoto, Y., Yashiro, M., Satoh, Y., Shimosawa, T., Shinozaki, K., Tomiya, T., Inoue, Y., Nishikawa, T., Ohtomo, N., Tanoue, Y., Yokota, H., Koyama, T., Ishimaru, K., Okamoto, Y., Takuwa, Y., Koike, K., and Yatomi, Y. Antagonism of sphingosine 1-phosphate receptor 2 causes a selective reduction of portal vein pressure in bile duct-ligated rodents. *Hepatology* 56: 1427-1438, 2012.
 10. Kimura, K., Takenaka, K., Ebihara, A., Okano, T., Uno, K., Fukuda, N., Ando, J., Fujita, H., Morita, H., Yatomi, Y., Nagai, R. Speckle Tracking Global Strain Rate E/E' Predicts LV Filling Pressure More Accurately Than Traditional Tissue Doppler E/E'. *Echocardiography* 29: 404-410, 2012.
 11. Kurano, M., Hara, M., Tsuneyama, K., Okamoto, K., Iso-O, N., Matsushima, T., Koike, K., Tsukamoto, K. Modulation of lipid metabolism with the over-expression of NPC1L1 in mice liver. *J. Lipid Res.* 53: 2275-2285, 2012.
 12. Masuzaki, R., Tateishi, R., Yoshida, H., Arano, T., Uchino, K., Enooku, K., Goto, E., Nakagawa, H., Asaoka, Y., Kondo, Y., Goto, T., Ikeda, H., Shiina, S., Omata, M., and Koike, K. Assessment of disease progression in patients with transfusion-associated chronic hepatitis C using transient elastography. *World J. Gastroenterol.* 18:1385-90, 2012.
 13. Mori, F.K., Shimosawa, T., Wang, H., Ogura, S., Mu, S., Yatomi, Y., Fujita, T. NADPH oxidase-mediated Rac1 GTP activity is necessary for non-genomic actions of the mineralocorticoid receptor in the CA1 region of the rat hippocampus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 302: E425-E432, 2012.
 14. Nakamura, K., Igarashi, K., Ohkawa, R., Yokota, H., Masuda, A., Nakagawa, S., Yano, T., Ikeda, H., Aoki, J., Yatomi, Y. Serum Autotaxin is not a Useful Biomarker for Ovarian Cancer. *Lipids.* 47: 927-930, 2012.
 15. Norimatsu, Y., Ohmori, T., Kimura, A., Madoiwa, S., Mimuro, J., Seichi, A., Yatomi, Y., Hoshino, Y., and Sakata, Y. FTY720 improves functional recovery after spinal cord injury by primarily nonimmunomodulatory mechanisms. *Am. J. Pathol.* 180: 1625-1635, 2012. Referred to by "This Month in AJP"
 16. Ohkawa, R., Kishimoto, T., Kurano, M., Dohi, T., Miyauchi, K., Daida, H., Nagasaki, M., Uno, K., Hayashi, N., Sakai, N., Matsuyama, N., Nojiri, T., Nakamura, K., Okubo, S., Yokota, H., Ikeda, H., Yatomi, Y. Development of an enzymatic assay for sphingomyelin with rapid and automatable performances: Analysis in healthy subjects and coronary heart disease patients. *Clin. Biochem.* 45:

- 1463-1470, 2012.
17. 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.* 47: 770-774, 2012.
 18. Osada, M., Kaneko, M., Sakamoto, M., Endoh, M., Takigawa, K., Suzuki-Inoue, K., Inoue, O., Satoh, K., Enomoto, N., Yatomi, Y., Ozaki, Y. Causes of Thrombocytopenia in Chronic Hepatitis C Viral Infection. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 18:272-280, 2012.
 19. Osada, M., Inoue, O., Ding, G., Shirai, T., Ichise, H., Hirayama, K., Takano, K., Yatomi, Y., Hirashima, M., Fujii, H., Suzuki-Inoue, K., Ozaki, Y. Platelet activation receptor CLEC-2 regulates blood/lymphatic vessel separation by inhibiting proliferation, migration, and tube formation of lymphatic endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 287: 22241-22252, 2012.
 20. Saito, R., Shimosawa, T., Ogihara, T., Fujita, T., Maruyama, N., Okamura, N., Nakahara, K. Function of adrenomedullin in inflammatory response of liver against LPS-induced endotoxemia. *APMIS.* 120: 706-711, 2012.
 21. 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.* 42: 148-152, 2012.
 22. Soroida, Y., Ohkawa, R., Nakagawa, H., Satoh, Y., Yoshida, H., Kinoshita, H., Tateishi, R., Masuzaki, R., Enooku, K., Shiina, S., Sato, T., Obi, S., Hoshino, T., Nagatomo, R., Okubo, S., Yokota, H., Koike, K., Yatomi, Y., and Ikeda, H. Increased activity of serum mitochondrial isoenzyme of creatine kinase in hepatocellular carcinoma patients predominantly with recurrence. *J. Hepatol.* 57: 330-336, 2012.
 23. Sugiura, T., Dohi, Y., Yamashita, S., Ohte, N., Ito, S., Iwaki, S., Hirowataru, Y., Ohkawa, R., Mishima, Y., Yatomi, Y., Kimura, G., Fujii, S. Analytical evaluation of plasma serotonin and sphingosine 1-phosphate and their clinical assessment in early atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 23: 234-238, 2012.
 24. Uno, K., Tanaka-Ishikawa, M., Ebihara, A., Sonoda, M., Kimura, K., Yatomi, Y., and Takenaka, K. Multiple coronary artery fistulae with biventricular hypertrophy. *J. Echocardiography.* 10: 132-134, 2012.
 25. Yashima, Y., Sasahira, N., Isayama, H., Kogure, H., Ikeda, H., Hirano, K., Mizuno, S., Yagioka, H., Kawakubo, K., Sasaki, T., Nakai, Y., Tada, M., Yoshida, H., Omata, M., and Koike, K. Acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 47: 427-432, 2012.
 26. 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., Takai, D. Genome structure-based screening identified epigenetically silenced microRNA associated with invasiveness in non-small-cell lung cancer. *Int. J. Cancer.* 130: 2580-2590, 2012.
- Review article
1. Ikeda H., and Yatomi Y. Autotaxin in liver fibrosis. *Clin. Chim. Acta* 413: 1817-21, 2012.
 2. Kashiwagi, A., Kasuga, M., Araki, E., Oka, Y., Hanafusa, T., Ito, H., Tominaga, M., Oikawa, S., Noda, M., Kawamura, T., Sanke, T.,

-
- Namba, M., Hashiramoto, M., Sasahara, T., Nishio, Y., Kuwa, K., Ueki, K., Takei, I., Umemoto, M., Murakami, M., Yamakado, M., Yatomi, Y., and Ohashi, H. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *Diabetol. Int.* 3: 8-10, 2012.
3. Kashiwagi, A., Kasuga, M., Araki, E., Oka, Y., Hanafusa, T., Ito, H., Tominaga, M., Oikawa, S., Noda, M., Kawamura, T., Sanke, T., Namba, M., Hashiramoto, M., Sasahara, T., Nishio, Y., Kuwa, K., Ueki, K., Takei, I., Umemoto, M., Murakami, M., Yamakado, M., Yatomi, Y., and Ohashi, H. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J. Diabetes Invest.* 3: 39-40, 2012.

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/index.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、2012年7月21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の運用を開始し、2012年11月からは、ロボット支援手術も導入した。

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。

総手術件数は、2006年度8,485件、2007年度9,550件、2008年度9,921件、2009年度9,944件、2010年度10,394件、2011年度は10,170件と2011年度を除き毎年増加しており、2012年度は10,752件と再び手術件数は増加に転じた。

手術申込および術後の手術情報は、全てコンピ

ユーザ管理されている。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、2012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。外科系のベットサイド教育が開始される前に手術前手洗い法、ガウンテクニック、周術期感染防止法などについて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、手術時手洗い法、ガウンテクニック、周術期感染防止法について講義を行い、手術時手洗い法について指導している。さらに、先進的な機器が手術部に導入された時には、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. 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.
2. 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* 18:169-179, 2010.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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:e647-9, 2010
7. Fukatsu K, Kudsk KA. Nutrition and gut immunity. *Surg Clin North Am.* 91(4):755-70, 2011.
8. 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.
9. 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.
 10. Fukatsu K. Friend or foe? Linkage between hormonal response and innate immunity. *J Surg Res* 172:83-4, 2012.
 11. 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
 12. Okamoto K, Fukatsu K, Hashiguchi Y, Ueno H, Shinto E, Moriya T, Saitoh D, Yamamoto J, Hase K. Lack of Preoperative Enteral Nutrition Reduces Gut-Associated Lymphoid Cell Numbers in Colon Cancer Patients: A Possible Mechanism Underlying Increased Postoperative Infectious Complications During Parenteral Nutrition. *Ann Surg*. 2012 Nov 26. [Epub ahead of print]
 13. Fukatsu K. The long road to optimizing the parenteral provision of nutrients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 Mar;36(2): 157-8.
 14. Moriya T, Fukatsu K, Maeshima Y, Ikezawa F, Hashiguchi Y, Saitoh D, Miyazaki M, Hase K, Yamamoto J. The effect of adding fish oil to parenteral nutrition on hepatic mononuclear cell function and survival after intraportal bacterial challenge in mice. *Surgery*. 2012 May;151(5):745-55.
 15. Yasuhara H, Fukatsu K, Komatsu T, Obayashi T, Saito Y, Uetera Y. Prevention of medical accidents caused by defective surgical instruments. *Surgery*. 2012 Feb; 151(2):153-61.
 16. Fukatsu K. Friend or foe? Linkage between hormonal response and innate immunity. *J Surg Res*. 2012 Jan;172(1):83-4.
 17. Fukatsu K, Moriya T, Murakoshi S, Yasuhara H. Interleukin-7 treatment reverses parenteral nutrition-induced impairment of resistance to bacterial pneumonia with increased secretory immunoglobulin A levels. *J Surg Res*. 2012 May 15;174(2):334-8.

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 70 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や臨床工学技士が協力して、各種画像検査・放射線治療・放射線安全管理等の放射線診療業務に従事している。近年放射線診療業務は増加傾向にあり、業務の効率化・人員配置の最適化・新規装置の導入等によって対応を図っている。

放射線診療の進歩・改善のための技術開発は、医師や診療放射線技師が協力して行っている。画像検査や放射線治療の分野はもちろんのこと、近年では画像管理システムの構築、画像処理や画像転送システムの開発が重要なテーマとなっている。放射線オーダーおよび画像診断レポートの電子化が平成 6 年になされており、これに加えて平成 15

年 4 月からは院内全体で PACS（picture archiving and communication system）が稼働している。平成 24 年度より、読影負担軽減と均霑化を進める試みとし、高機能読影システムの試験的導入を進めている。

診療

1) 放射線診断部門

業務内容：単純 X 線撮影（骨・胸腹部・頭部・小児・乳腺・骨盤計測）、各種造影検査（消化管・尿路）、手術室撮影、救急外来、病室出張（ポータブル）撮影、歯科口腔撮影、骨塩定量、CT、MRI、血管造影・interventional radiology（IVR）、画像解析・画像処理（3D 画像作成等）

大部分は中央診療棟 1 の 1 階にある放射線診断部門で施行され、一部は中央診療棟 2 の MRI 室・手術室・救急部や 2、3 の診療科でも行われている。いずれの検査においても撮影件数は増加傾向にあり、特に CT および MRI の件数が飛躍的に増加している。CT は 6 台のマルチスライス CT 装置（320 列×1 台、64 列 CT×5 台）MRI は 7 台（3T MRI×3 台、1.5T MRI×4 台）で検査に対応している。平成 24 年度は、ポータブル撮影の FPD 化が進められた。

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。近年、悪性腫瘍症例の FDG-PET を中心として、PET 検査の需要が増加している。小型サイクロトロンで製造したポジトロン核種（¹¹C,¹³N,¹⁵O,¹⁸F）で標識したトレーサを用いる PET 検査が血流・代謝の評価やレセプターイメージング等に利用されている。また、中央診療棟2の開設に伴い、PET-CT 装置の導入およびサイクロトロンの増設が行われた。平成21年度からは、放射性同位元素を用いた骨転移除痛療法や悪性リンパ腫に対する放射免疫療法が行われている。平成23年度に GMP 基準のホットラボ室が備えられた。

3) 放射線治療部門

業務内容： 深部放射線治療、ガンマナイフ治療、密封小線源治療、永久挿入治療、RI 内用療法

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。また、平成24年度より、医療安全の観点から治療 RIS 及び治療カルテシステムの統合・運用に関する検討を行っている。

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年度に画像診断装置がフルデジタル化され、翌年には病院情報システムを介した画像及び診断レポート配信によるフィルムレス化が実現した。中央診療棟2（平成18年竣工）への救急部・MRI 撮影室、放射線治療部門の移転や最新機器の導入なども行われた。デジタル技術による診断装置と画像処理、画像診断・放射線治療技術は高度化が進んでいる。今後も、放射線部は診断各科に対するサービスの向上を通じて東大病院の診療レベルの向上に寄与すべく努力を続けていく。

論文発表は、放射線医学講座の項を参照されたい。

部門統計

放射線部 部門集計	2012年度 患者数		
	入院(人)	外来(人)	計(人)
一般撮影(単純)	96242	76224	172466
一般撮影(造影)	3882	1220	5102
血管造影 検査	3858	2	3860
X線CT 検査	17640	29059	46699
MRI検査	5198	9931	15129
骨塩定量	333	2053	2386
診断部門 小計	127153	118489	245642
SPECT	693	827	1520
全身シンチグラム	270	444	714
部分(静態)シンチグラム	148	69	217
甲状腺シンチグラム	3	5	8
部分(動態)シンチグラム	71	95	166
ポジトロン断層撮影(PET)	49	55	104
ポジトロン断層撮影(PET/CT)	989	848	1837
センチネルリンパ節生検	114	0	114
その他	116	3	119
核医学部門 小計	2453	2348	4799
高エネルギー放射線治療(体外照射)	4327	11730	16057
ガンマナイフ定位放射線治療	144	0	144
直線加速器定位放射線治療(人数)	10	36	46
全身照射	24	0	24
腔内照射高線量率 ¹⁹² Ir	23	89	112
組織内照射高線量率 ¹⁹² Ir	6	0	6
前立腺癌永久挿入密封小線源療法	9	0	9
IMRT(人数)	23	106	129
内用療法	74	0	74
治療計画	321	631	952
治療部門 小計	4981	12592	17553
合計	134567	133427	267994

薬剤部

教授

鈴木洋史

准教授

伊藤晃成

講師

高田龍平

助教

大野能之、苅谷嘉顕、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/>

沿革と組織の概要

薬剤部の2012年12月1日現在の構成員はスタッフ10名、薬剤師職員65名、医学系研究科大学院生3名、薬学系研究科大学院生11名、薬学部4年生1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)、特任助教1名(池淵祐樹)、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、薬事委員会での薬剤の採用・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、あるいは個室にて医薬品の適正使用のための情報提供を行っている。調剤に際しては効率化を目的にコンピュータを導入したオーダリングシステムおよびこれらとリンクした自動分包機、注射薬に関しては自動調剤機、バーコードラベルプリンターが導入されている。

3) 製剤部門

注射剤、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 2355 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病棟業務を行っている。

現在、3 病棟に専任薬剤師を配置し、薬物療法に積極的に関わっている。また、薬剤管理指導業務を展開する病棟は 23 フロア、20 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（2012 年度）

院内採用薬品	2,355 品目
処方せん枚数 or 件数	
外来	452,829 枚
	(院外 : 365,472 枚)
	(院内 : 87,357 枚)
外来化学療法	: 12,888 枚
入院	: 237,208 枚
注射	: 212,617 枚
IVH	: 7,492 件
化学療法	: 10,946 件
TDM 件数	16,189 件
薬剤管理指導件数	9,544 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）。

医学部医科学学生の教育としては「病因・病理学」の選択講義を担当し、薬物療法に関する基盤知識、特に臨床的に重要な薬物動態学および薬力学的な考え方を教育している。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要な知識を教育している。医学部健康総合科学科学生に対しては、必須講義「薬理・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」（必修）、「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、修士及び博士後期課程の学生多数を受け入れ、活発な研究活動を進めている。

病院薬剤部の担う薬剤師教育の重要性は、平成18年度より開始した薬学部6年制教育への移行により、ますます高まっている。薬剤部ではこれまでに入職前の薬剤師に対し独自の薬剤師卒後研修制度を行ってきた歴史がある。従来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24年度には、6年制一期生世代にあたる研修生18名がこのプログラムを修了している。

外部に対しては、定期的に「薬薬連携スキルアップセミナー」および「処方と薬の情報研究会」を開催し、地域医療を担う薬剤師のレベルアップを図るなど、薬剤師生涯教育の一端を積極的に担っている。

研究

各生体要素の分子レベルでの機能と、生命活動全体において果たしている機能の関係は、単純な一対一対応では理解できないことが判ってきており、薬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) Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, Yamanashi Y,

-
- Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Inoue H, Okada C, Utsumi Y, Ikebuchi Y, Ito K, Nakamura M, Shinohara Y, Hosoyamada M, Sakurai Y, Shinomiya N, Hosoya T, Suzuki H. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* 3:764, 2012
- (2) Yamamoto T, Terakawa H, Hisaka A, Suzuki H. Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters of vancomycin in patients with decreasing renal function. *J Pharm Sci* 101: 2968-2975, 2012
- (3) Arita R, Yanagi Y, Honda N, Maeda S, Maeda K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Yanagihara Y, Suzuki H, Amano S. Caffeine increases tear volume depending on polymorphisms within the adenosine A2a receptor gene and cytochrome P450 1A2. *Ophthalmology* 119: 972-978, 2012
- (4) Ikebuchi Y, Shimizu H, Ito K, Yoshikado T, Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H. Ursodeoxycholic acid stimulates the formation of the bile canalicular network. *Biochem Pharmacol* 84:925-935, 2012
- (5) Yamanashi Y, Takada T, Shoda J, Suzuki H. Novel function of Niemann-Pick C1-like 1 as a negative regulator of Niemann-Pick C2 protein. *Hepatology*. 55:953-964, 2012

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、2012 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) Hamasaki M, Hashizume Y, Yamada Y, Katayama T, Hohjoh H, Fusaki N, Nakashima Y, Furuya H, Haga N, Takami Y, Era T: Pathogenic mutation of ALK2 inhibits iPS cell reprogramming and maintenance: mechanisms of reprogramming and strategy for drug identification. *Stem Cells* 30: 2437-2449, 2012
- (2) Kawashima N, Abe MO, Iwaya T, Haga N: Abnormal capacity for grip force control in patients with congenital insensitivity to pain. *Exp Brain Res* 218: 579-288, 2012
- (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* 17: 507-511, 2012
- (4) Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahara K, Takahashi N, Uchino N, Uwatoko K, Haga N, Takato T: Facial morphology and occlusion of a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Follow-up from 8 to 21 years of age. *Spec*

Care Dentist 32: 165-170, 2012

- (5) Yozu A, Haga N, Tojima M, Zhang Y, Sumitani M, Otake Y: Vertical peak ground force in human infant crawling. *Gait Posture*, Epub ahead of print

材料管理部

部長

深柄和彦

助教

村越 智

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

概要

材料管理部は、感染予防の観点から、再使用器材の再生処理(確実な洗浄・消毒・滅菌)を行い、手術部・外来・病棟に安全かつ安心できる器材を提供する使命を担っている中央診療部門である。

沿革

昭和 39 年 (1964) 4 月、現在の材料管理部の前身といえる組織が設置され、当初は手術部のリネン類のランドリーを主業務としていた。昭和 40 年 (1965) 6 月中央材料部と改称し、病院全体の診療に必要な器材の消毒・滅菌の再生処理業務及び補給業務を開始。昭和 50 年 (1975) 12 月より器械セット類の供給業務を開始、昭和 62 年 (1987) 12 月に中央診療棟 I の 3 階に移転し、昭和 63 年 (1988) 4 月、中央材料部から材料部に改称、近代的な材料部となり、外科病棟への中型自動搬送機システム (東京大学で開発) の稼動を開始した。平成 6 年 (1994) 7 月、新外来診療棟移転・開設と同時に、外来で使用した器械セットについても、中型自動搬送機システムによる供給・回収システムを確立した。

職業感染予防策としてのスタンダードプリコーションを遵守し、平成 9 年 (1997) には医療現場での一次洗浄を全て廃止した。更に平成 10 年 (1998) には 4 槽式トンネル型自動洗浄機 (ウォッシャーディスインフェクター) を導入し洗浄効率が格段に向

上した。

平成 13 年 (2001) 4 月には、組織再編に伴い、材料部及びその一部門であった ME 部門が部に昇格し、医療機器・材料管理部と改組された。(ME 部門は、国立大学附属病院の中で、初めて正式に認められた。)

平成 17 年 (2005) 材料管理部と医療機器管理部とに分離し、現在に至っている。

業務内容

自動洗浄機は、4 槽型ウォッシャーディスインフェクター 4 台、単槽型 3 台、自動真空超音波洗浄機 1 台、ステリライザー 3 台が稼動中である。滅菌機は、オートクレーブ 3 台 (別に手術部専用 3 台)、エチレンオキサイドガス滅菌機 2 台、プラズマ滅菌機 2 台が設置されている。

これらの機械をフル稼動し、さらに手洗い洗浄を加え、手術部での年間 1 万件を超える手術で使用する鋼製小物をはじめとするリユース品の再生処理をおこなっている。また、ロボット支援手術システム導入に対応し、instrument の再生処理工程も確立した。

自動洗浄機の洗浄試験、滅菌器の化学インジケータ・生物学的インジケータ使用により、作業工程の確実性を担保し、器械のセット組みにあたっては、細心の注意を払い正確な作業を心掛けている。

材料管理部における処理負荷は年々増加の一途をたどり、平成24年度には、コンテナ作成数が、手術部分で30085件、外来・病棟分で13693件におよんだ。また、平成23年度から開始した材料管理部職員による、手術部回収廊下における使用器械の再カウント（平成24年度実施実績は6857件）は、器械の紛失・体内遺残防止等、医療安全に大きく貢献し、手術部看護師の負担軽減にも役立っている。

教育

現在、材料管理部には手術部との兼任で、深柄部長（准教授）、村越助教の計2名の教員が所属し、手術部教員と共に、研修医や学生に対して手術部での手洗い実習等を担当している。

研究

安全かつ効率的な作業工程確立に向けて、洗浄方法の見直しを適宜おこない、ATPレベル測定等で、その効果を判定している。また、細菌学的検査に基づき滅菌保証期間の見直しを図っている。これらの実践的な研究成果は、関連学会で報告されている。さらに、外科侵襲と生体反応に関する基礎研究も手術部・他の診療科・学外施設との共同のもとおこなっている。

Hashiguchi Y, Saitoh D, Miyazaki M, Hase K, Yamamoto J. The effect of adding fish oil to parenteral nutrition on hepatic mononuclear cell function and survival after intraportal bacterial challenge in mice. *Surgery*. 2012 May;151(5):745-55.

4. Yasuhara H, Fukatsu K, Komatsu T, Obayashi T, Saito Y, Uetera Y. Prevention of medical accidents caused by defective surgical instruments. *Surgery*. 2012 Feb;151(2):153-61.
5. Fukatsu K. Friend or foe? Linkage between hormonal response and innate immunity. *J Surg Res*. 2012 Jan;172(1):83-4.
6. Fukatsu K, Moriya T, Murakoshi S, Yasuhara H. Interleukin-7 treatment reverses parenteral nutrition-induced impairment of resistance to bacterial pneumonia with increased secretory immunoglobulin A levels. *J Surg Res*. 2012 May 15;174(2):334-8.

出版物等

1. Okamoto K, Fukatsu K, Hashiguchi Y, Ueno H, Shinto E, Moriya T, Saitoh D, Yamamoto J, Hase K. Lack of Preoperative Enteral Nutrition Reduces Gut-Associated Lymphoid Cell Numbers in Colon Cancer Patients: A Possible Mechanism Underlying Increased Post-operative Infectious Complications During Parenteral Nutrition. *Ann Surg*. 2012 Nov 26. [Epub ahead of print]
2. Fukatsu K. The long road to optimizing the parenteral provision of nutrients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 Mar;36(2):157-8.
3. Moriya T, Fukatsu K, Maeshima Y, Ikezawa F,

病理部

教授（部長）

深山正久*

准教授

柴原純二*（副部長）、石川俊平*

講師

高澤豊（病理部）

病院講師

牛久哲男（病理部、米国留学）

助教

森川鉄平、池村雅子、前田大地、松坂恵介（病理部）

日野るみ*、新谷裕加子*、田中麻里子*、牛久綾*（米国留学）

医員

西東瑠璃、細井敦子

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 24 年度の病理部固有のスタッフ構成は、講師 1 名、助教 4 名、医員 2 名であった。

遠隔病理診断・地域連携を推進するため、全学の「教員再配置」で要望した教員スタッフの増員が、1 名分ではあるが、認められた。来年度より遠隔病理診断・地域連携推進室を設け、横浜市立大学医療センター佐々木毅准教授を室長（准教授）として招聘する予定である。

診療（病理診断・剖検）

平成 24 年度は、組織 15,931（検体数 21,813）件、細胞診 19,244 件、迅速診断 695 件、迅速細

胞診 553 件、院内剖検 52 例（剖検率 15.5%）、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（カッコ内は責任スタッフ名）。呼吸器外科（森川助教）、肝臓・胆膵（柴原准教授、田中助教）、泌尿器（森川助教）、婦人科（前田助教、高澤講師）、乳腺（池村助教）、整形外科（前田助教）。生検について臨床各科と定期的にカンファランスを行っている臓器は、腎臓（新谷助教）、皮膚（高澤講師）、消化管（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。

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、2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24年度には10名の研修医 (延べ25ヶ月) を病理部に受け入れた。

研 究

富士ゼロックス・産業技術総合研究所等とこれまで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」)。その一部が、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ている。

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を対比し検討を行っている。

さらに、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、上部消化管外科と共同で、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漏れなく検出する目的で、原発巣、転移巣についての組織マイクロアレイを構築し、最適の抗体を選ぶため検討を進める一方、PET、in vivo imaging などを取り入れた技術開発にも協力している (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 24 年度の移植症例数は 78 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. Mimura T, Mori M, Obata H, Usui T, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Amano S. Conjunctivochalasis: associations with pinguecula in a hospital-based study. *Acta Ophthalmologica*. 90:773-82, 2012.
2. Sugita S, Kawazoe Y, Yamada Y, Imai A, Horie S, Yamagami S, Mochizuki M. Inhibitory effect of corneal endothelial cells on IL-17-producing Th17 cells. *British Journal of Ophthalmology*. 96:293-9, 2012.
3. Mimura T, Obata H, Usui T, Mori M, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Amano S. Pinguecula and diabetes mellitus. *Cornea*. 31:264-8, 2012.
4. Mimura T, Usui T, Yamagami S, Miyai T, Amano S. Relation between total tear IgE and severity of acute seasonal allergic conjunctivitis. *Current Eye Research*. 37: 864-70, 2012.
5. Takaoka-Sugihara N, Yamagami S, Yokoo S, Matsubara M, Yagita K. Cytopathic effect of *Acanthamoeba* on human corneal fibroblasts. *Molecular Vision*. 18:2221-8, 2012.
6. Kimoto M, Shima N, Yamaguchi M, Amano S, Yamagami S. Role of hepatocyte growth factor in promoting the growth of human corneal endothelial cells stimulated by L-ascorbic acid 2-phosphate. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 53:7583-9, 2012.

無菌治療部

部長

黒川峰夫

講師

滝田順子

助手

吉見昭秀

上久保靖彦

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）により部長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、今年度は部長1、講師1、助教2で運営されました。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2012年末まで約750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。2012年には49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すが、大量化学療法・放射線療法などの治療に関連した副作用、合併症により、高齢者においてはその適応が制限されています。しかし近年、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植（ミニ移植）の確立や、支持療法の進歩に伴い、高齢者に対する移植適応は拡大しています。無菌治療部においては、倫理委員会の承認を得て、55-60歳以上の高齢者に対する同種造血幹細胞移植を積極的に行っており、疾患予後の改善を目指しています。

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を対象とする新クリニカルクラークシップといった学生教育においても、血液・腫瘍内科および小児科・血液腫瘍グループのメンバーと共同して取り組んでいます。

研究

新しい造血幹細胞移植法開発を目指した臨床的および基礎的研究に重点を置いています。造血幹細胞の生成・維持機構の解明、造血器腫瘍発症機構の研究を行っています。さらにはリプログラミング技術を用いた造血器腫瘍細胞のiPS細胞化の研究を行っています。また、特に小児領域では、乳児白血病、神経芽細胞腫や横紋筋肉腫などの固形腫瘍の発症機構の研究に注力しています。

出版物等

- Goyama S, Takeuchi K, Kanda Y, Nannya Y, Chiba S, Fukayama M, Kurokawa M. Post-transplant endothelial disorder after hematopoietic SCT: a blinded autopsy study. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Sep;47(9):1243-5.
- Kagoya Y, Seo S, Nannya Y, Kurokawa M. Hyperlipidemia after allogeneic stem cell transplantation: prevalence, risk factors, and impact on prognosis. *Clin Transplant.* 2012 Mar-Apr;26(2):E168-75.
- Kataoka K, Kurokawa M. Ecotropic viral integration site 1, stem cell self-renewal and leukemogenesis. *Cancer Sci.* 2012 Aug;103(8):1371-7.
- Koya J, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. The clinical role of procalcitonin in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Oct;47(10):1326-31.
- Miyauchi M, Yoshimi A, Nannya Y, Takazawa Y, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. Efficacy of pleural biopsy for diagnosis of pleural effusion due to chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2012 Jul;96(1):146-8.
- Yoshimi A, Yamamoto G, Goto T, Koike K, Kurokawa M. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver with graft-versus-host disease. *Ann Hematol.* 2012 Sep;91(9):1501-2.
- 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.* 2012 Feb;16(1):180-2.
- Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J, Inoue M, Kigasawa H, Ogawa A, Sasahara Y, Kawa K, Yabe H, Sakamaki H, Suzuki R, Kato K. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Oct;47(10):1307-11.
- Kato M, Shiozawa R, Koh K, Nagatoshi Y, Takita J, Ida K, Kikuchi A, Hanada R. The Effect of the Order of Total Body Irradiation and Chemotherapy on Graft-Versus-Host Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Dec 13. [Epub ahead of print]

光学医療診療部

准教授

藤城光弘

助教

木暮宏史

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1万8千件を越す内視鏡が行われている。専任教員は准教授1名、助教1名であるが、消化器内科、胃食道外科、大腸肛門外科、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。卒業教育については、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

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
上部内視鏡	7920	7597	8265	8131	8796	9822	10262	10556	10963	11376
下部内視鏡	3873	3728	4084	4327	4360	4679	4996	5152	5208	5688
気管支鏡	207	194	212	201	201	165	226	255	197	196
超音波内視鏡	586	476	461	438	484	402	518	551	630	698
小腸内視鏡	-	-	-	-	-	133	181	311	282	282
耳鼻咽喉科	68	61	89	127	91	63	75	70	108	83
婦人科	124	139	88	58	117	256	307	361	378	365
合計	12778	12195	13199	13282	14043	15520	16566	17256	17764	18688

出版物等

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) 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
- (4) 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
- (5) 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* 15:414-8, 2012
- (6) 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* 47:770-4, 2012
- (7) 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* 131:2632-42, 2012
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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
- (11) Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 4:162-6, 2012
- (12) 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
- (13) 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
- (14) 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
- (15) 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
- (16) Yamamichi N, Oka M, Inada KI, Konno-Shimizu M, Kageyama-Yahara N, Tamai H, Kato J, Fujishiro M, Kodashima S, Niimi K, Ono S, Tsutsumi Y, Ichinose M, Koike K. Rebamipide induces dendritic cell recruitment to N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG)-exposed rat gastric mucosa based on IL-1 β upregulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 424:124-9, 2012
- (17) Goto O, Kambe H, Niimi K, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Minatsuki C, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Yamaji Y, Fujishiro M, Koike K. Discrepancy in diagnosis of gastric submucosal tumor among esophagogastroduodenoscopy, CT, and endoscopic ultrasonography: a retrospective analysis of 93 consecutive cases. *Abdom Imaging.* 37:1074-8, 2012
- (18) Ozawa S, Tachimori Y, Baba H, Fujishiro M, Matsubara H, Numasaki H, Oyama T, Shinoda M, Takeuchi H, Teshima T, Udagawa H, Uno T, Barron JP. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2004. *Esophagus* 9:75-98, 2012
- (19) Niimi K, Fujishiro M, Koike K. An Unusual Case of Submucosal Tumor in the Stomach. *Gastroenterology.* 143:895,1121, 2012
- (20) Enomoto S, Watanabe M, Yoshida T, Mukoubayashi C, Moribata K, Muraki Y, Shingaki N, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Kato J, Fujishiro M, Oka M, Mohara O, Ichinose M. Relationship between vomiting reflex during esophagogastroduodenoscopy and dyspepsia symptoms. *Dig Endosc.* 24:325-30, 2012
- (21) Hirano K, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Gastrointestinal: Esophageal hematoma: A rare cause of upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 27:1642, 2012
- (22) Li Y, Ge ZZ, Fujishiro M, Li XB. Current Clinical Applications of Magnifying Endoscopy with Narrow Band Imaging in the Stomach. *Diagn Ther Endosc.* 2012: 271914, 2012
- (23) Niimi K, Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Mikami-Matsuda R, Minatsuki C, Yamamichi N, Koike K. Endoscopic mucosal resection with a ligation device or endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: An analysis of 24 consecutive cases. *Dig Endosc.* 24:443-7, 2012
- (24) 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.* 10:79-83, 2012
- (25) 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. Risk factors for pancreatitis following transpapillary self-expandable metal stent placement. *Surg Endosc.* 26:771-6, 2012
- (26) Yashima Y, Sasahira N, Isayama H, Kogure H, Ikeda H, Hirano K, Mizuno S, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Nakai Y, Tada M, Yoshida H, Omata M, Koike K. Acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 47:427-32, 2012
- (27) Isayama H, Sasaki T, Nakai Y, Togawa O, Kogure H, Sasahira N, Yashima Y, Kawakubo K, Ito Y, Hirano K, Tsujino T, Toda N, Tada M, Omata M, Koike K. Management of malignant gastric outlet obstruction with a modified triple-layer covered metal stent. *Gastrointest Endosc.* 75:757-63, 2012
- (28) Takahara N, Isayama H, Sasaki T, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, Mizuno S, Kawakubo K, Kogure H, Yamamoto N, Nakai Y, Hirano K, Tada M, Omata M, Koike K. Endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol.* 47:918-23, 2012
- (29) Kawakubo K, Isayama H, Sasahira N, Kogure H, Takahara N, Miyabayashi K, Mizuno S, Yamamoto K, Mohri D, Sasaki T, Yamamoto N, Nakai Y, Hirano K, Tada M, Koike K. Clinical utility of single-operator cholangiopancreatography using a SpyGlass probe through an endoscopic retrograde cholangiopancreatography catheter. *J Gastroenterol Hepatol.* 27:1371-6, 2012
- (30) Isayama H, Mukai T, Itoi T, Maetani I, Nakai Y, Kawakami H, Yasuda I, Maguchi H, Ryozaawa S, Hanada K, Hasebe O, Ito K, Kawamoto H, Mochizuki H, Igarashi Y, Irisawa A, Sasaki T, Togawa O, Hara T, Kamada H, Toda N, Kogure H. Comparison of partially covered nitinol stents with partially covered stainless stents as a historical control in a multicenter study of distal malignant biliary obstruction: the WATCH study. *Gastrointest Endosc.* 76:84-92, 2012
- (31) Nakai Y, Isayama H, Ijichi H, Sasaki T, Kogure H, Yagioka H, Miyabayashi K, Mizuno S, Yamamoto K, Mouri D, Kawakubo K, Yamamoto N, Hirano K, Sasahira N, Tateishi K, Tada M, Koike K. Phase I trial of gemcitabine and candesartan combination therapy in normotensive patients with advanced pancreatic cancer: GECA1. *Cancer Sci.* 103:1489-92, 2012
- (32) Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Togawa O, Kogure H, Kawakubo K, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Yamamoto N, Ito Y, Sasaki T, Mizuno S, Toda N, Tada M, Koike K. One- and two-step self-expandable metal stent placement for distal malignant biliary obstruction: a propensity analysis. *J Gastroenterol.* 47:1248-56, 2012
- (33) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Kogure H, Matsubara S, Ito Y, Togawa O, Arizumi T, Hirano K, Tada M, Omata M, Koike K. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. *Br J Cancer.* 106:1934-9, 2012
- (34) Matsubara S, Tada M, Akahane M,

-
- Yagioka H, Kogure H, Sasaki T, Arizumi T, Togawa O, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Isayama H, Toda N, Kawabe T, Ohtomo K, Omata M. Incidental pancreatic cysts found by magnetic resonance imaging and their relationship with pancreatic cancer. *Pancreas*. 41:1241-6, 2012
- (35) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Kogure H, Kawakubo K, Mizuno S, Yashima Y, Ito Y, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Toda N, Tada M, Omata M, Koike K. Predictive factors of solid food intake in patients with malignant gastric outlet obstruction receiving self-expandable metallic stents for palliation. *Dig Endosc*. 24:226-30, 2012
- (36) Kawakubo K, Isayama H, Nakai Y, Sasahira N, Kogure H, Sasaki T, Hirano K, Tada M, Koike K. Simultaneous Duodenal Metal Stent Placement and EUS-Guided Choledochoduodenostomy for Unresectable Pancreatic Cancer. *Gut Liver*. 6:399-402, 2012
- (37) Nakai Y, Ishigami H, Isayama H, Sasaki T, Kawakubo K, Kogure H, Emoto S, Yamaguchi H, Kitayama J, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tada M, Koike K. Role of intervention for biliary and gastric/intestinal obstruction in gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 27:1796-800, 2012

血液浄化療法部

教授

南学正臣

准教授

野入英世

講師

東 剛司

特任臨床医

衣笠 哲史

中村 元信

Home page <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/touseki/>

沿革と組織の概要

本部門は本院中央診療施設の一つとして平成12年に設置、稼働するようになったもので、東京大学医学部附属病院としては比較的新しい部門の一つである。

従来、腎不全は各科でそれぞれ対応してきたが、このような対応は設備・人的資源の面から非効率的であるため、関係各科の連携を企図して設立された。平成18年12月より中央診療棟2での診療を新たに開始し、現在の血液浄化療法室では圧コントロール可能な個室1床を含む12床を稼働している。当院の特殊性にフルに対応したシステムを開発し、血液透析のみならず、血漿交換療法、免疫吸着療法等の浄化療法を網羅的に実施する過程で、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。

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。

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ており、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。中国の基幹病院・大学病院からのニーズに応えるべく中文化も完了した。また、救急部・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。

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. Katagiri D, Doi K, Matsubara T, Negishi K, Hamasaki Y, Nakamura K, Ishii T, Yahagi N, Noiri E: New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury. *J Crit Care* 2013 [PMID: 23499422]
2. Torato T, Doi K, Negishi K, Hamasaki Y, Satonaka H, Hanafusa N, Noiri E: Efficacy of vitamin E-bonded polysulfone dialyzer on a series of non-anticoagulant hemodialysis. *ASAIO J* 59:284-52013
3. VEESA study group: Randomized controlled open-label trial of vitamin E-bonded polysulfone dialyzer and erythropoiesis-stimulating agent response. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:969-78, 2013
4. Harano K, Minami K, Noiri E, Okamoto K, Nakamura E: Protein-coated nanocapsules via multilevel surface modification. Controlled preparation and microscopic analysis at nanometer resolution. *Chem Commun (Camb)* 49:3525-7, 2013
5. Hanafusa N, Noiri E, Nangaku M: Differences in reduction of coagulation factor XIII (F13) between immunoabsorption plasmapheresis and double filtration plasmapheresis. *Ther Apher Dial* 17:241-2, 2013
6. Hanafusa N, Hamasaki Y, Kawarasaki H, Kido R, Shibagaki Y, Ishikawa A, Enomoto Y, Fujita T, Noiri E, Nangaku M: The effect of different apheresis modalities on coagulation factor XIII level during antibody removal in ABO-blood type incompatible living related renal transplantation. *Transfus Apher Sci*, 2013 [PMID:23827327]
7. Nakamura K, Doi K, Inokuchi R, Fukuda T, Hiruma T, Ishii T, Nakajima S, Noiri E, Yahagi N: Endotoxin adsorption by polymyxin B column or intraaortic balloon pumping use for severe septic cardiomyopathy. *Am J Emerg Med* 31:e1-e3, 2013
8. Susantitaphong P, Siribamurungwong M, Doi K, Noiri E, Terrin N, Jaber BL: Performance of urinary liver-type fatty

- acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 61:430-9, 2013
9. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, Ono M, Matsubara T, Yahagi N, Iwagami M, Ohtake T, Kobayashi S, Sugaya T, Noiri E: Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 93:577-83, 2012
 10. Hamasaki Y, Doi K, Okamoto K, Ijichi H, Seki G, Maeda-Mamiya R, Fujita T, Noiri E: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor simvastatin ameliorates renal fibrosis through HOXA13-USAG-1 pathway. *Lab Invest* 92:1161-70, 2012
 11. Okamoto K, Iwasaki N, Doi K, Noiri E, Iwamoto Y, Uchigata Y, Fujita T, Tokunaga K: Inhibition of Glucose-Stimulated Insulin Secretion by KCNJ15, a Newly Identified Susceptibility Gene for Type 2 Diabetes. *Diabetes* 61:1734-41, 2012
 12. Togawa T, Tsukimura T, Kodama T, Tanaka T, Kawashima I, Saito S, Ohno K, Fukushige T, Kanekura T, Satomura A, Kang DH, Lee BH, Yoo HW, Doi K, Noiri E, Sakuraba H: Fabry disease: biochemical, pathological and structural studies of the α -galactosidase A with E66Q amino acid substitution. *Mol Genet Metab* 105:615-20, 2012

臨床研究支援センター

教授（センター長）

山崎 力

准教授（副センター長）

荒川義弘

特任准教授（P1 ユニット長）

森豊隆志（早期・探索開発推進室兼務）

助教

里中弘志（平成 24 年 6 月まで）

上田哲也

飯室 聡

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、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、自主臨床試験の支援の要望が高くなり、さらに多施設共同研究の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を行った。また、創薬研究者との対話や専門医との連携の中で英知をインテグレートして first-in-human 試験を含む臨床第I相試験を実施することが可能な施設（臨床試験棟、525 m²、12床）と組織（P1ユニット）を平成24年5月に開設した（当年度中に13床に増床）。

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25年3月現在の構成員は、教授1名、准教授1名、特任准教授1名（兼任）、助教3名。サイト管理ユニット所属の専任の薬剤師12名（特定有期雇用5名を含む）、看護師6名、臨床検査技師1名、臨床心理士3名、事務員3名（派遣3名）、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、特任専門職員6人、医療技術職員（特定有期雇用）4名、事務員（派遣）2名、P1ユニット所属の専任の看護師5名、兼任の看護師10名、専任の検査技師2名、兼任の検査技師5名、学術支援専門職員1名、事務員（派遣）1名である。

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。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) 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き
- 4) 自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き
- 5) 医師主導の治験ならびに自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領

平成21年からは、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の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24年度治験については、新規申請38件、平成23年度からの継続申請68件、一部変更申請747件、有害事象・安全性情報報告813件、終了・中止・中断報告32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68件（臨床試験63件、臨床使用5件）、一部変更申請334件、有害事象・安全性情報報告82件、終了・中止・中断報告96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70回行った。

臨床研究支援センターでは、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、平成 25 年 2 月には山梨大学が加わり 8 大学となった。平成 21 年 4 月より 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を配置するなど、さらなる展開を図った。

アライアンスでは平成 25 年 3 月までに 67 件の治験を導入し、うち国際共同試験は 38 件、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 41 件であった。また、共同でプロトコル説明会を開催したのは 37 件であった。これまでに 15 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 11 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 25 年 3 月現在、21 件の臨床試験が本システムを使用して稼働中である。

平成 24 年 10 月には東京大学が中心となり国立大学病院臨床試験推進会議 (のち国立大学附属病院臨床研究推進会議に改称) を立ち上げた。事務局は 24 年 7 月の設立準備会よりアライアンス推進室が支援している。平成 25 年 1 月 10 日、国立大学全 42 大学 45 病院の参加を得て第 1 回の総会を東京医科歯科大学にて開催した。

臨床研究支援センターで試験薬等を管理・調剤するプロトコル数は、平成 24 年度治験 109 件、製造販売後臨床試験 2 件、医療機器 1 件、自主臨床試験 32 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 1111 件、自主臨床試験等 562 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 2 試験で担当している。P1 ユニットで実施する試験の試験薬のマスクングを 2 件 (医師主導治験 1 件、自主臨床試験 1 件) 行った。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している。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コーディネーター支援の制度を整備した。平成 24 年度には、健常人を対象とした臨床薬理試験の支援を開始した。担当する年間のべ被験者数は、平成 18 年度 3777 人、19 年度 4853 人、20 年度は 5172 人、21 年度 4761 人、22 年度 3776 人、23 年度 3604 人、24 年度 4785 人であった。モニタリング対応のべ件数は、平成 19 年度 569 件、20 年度 952 件、21 年度 840 件、22 年度 672 件、23 年度 712 件、24 年度 855 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。24 年度までに支援対象として採択したプロジェクトは 12 件あり (うち中止 1

件)、医師主導の治験2件、高度医療2件、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5件など品質管理が必要な臨床試験であった。また、支援検討中の試験が7件であった。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、利益相反を管理するために、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、2件目の医師主導の治験(第I相)は、平成24年12月に治験計画届を規制当局に提出し、2月に開始した。

平成24年5月に開設したP1ユニットでは、人員に関しては「エフォート管理」の概念を新たに導入し、投薬時などの業務が集中する際に、専任者に加えて人員を弾力的に配置することとした。24年度はスタッフが様々な臨床薬理試験に対応できるよう研修、訓練を実施し、手順書・マニュアル類の整備、院内の各部署との連携体制の構築、健康被験者の募集に必要な準備を行い、24年10月に最初の臨床試験を実施した。平成24年度に実施した試験は以下の3試験であった。

- (1) 自主臨床薬理試験(薬物相互作用試験:降圧薬):クロスオーバー試験、健康成人男性2群12名
- (2) 企業治験(生物学的同等性試験:降圧薬):クロスオーバー試験、健康成人男性2群24名
- (3) 医師主導治験(First-in-human試験、アルツハイマー病疾患修飾薬)、単回および反復投与用量漸増試験、健康高齢者男性、25年度にかけて実施)

教育

研究者対象の講習「研究倫理セミナー」を平成15年より年3回倫理委員会等と共催にて開催している。荒川は薬学系研究科修士課程講義「クリニカルサイエンス」を担当している。

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2名受け入れた。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。また、文部科学省より委託を受け全国国公立大学病院臨床研究(治験)コーディネーター養成研修を平成22年度から東大病院主催で開催しており、24年度は6月に5日間の実習を開催し、81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25年3月22日に「第12回東大病院臨床試験セミナー」を開催し、約300名の研究者が参加した。

研究

平成19年4月に「臨床試験データ管理学講座(寄付講座)を生物統計学分野と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24年度の学会等研究発表・講演件数(筆頭演者)は、28件であった:国際学会3件(荒川、森豊、藤田)、日本臨床薬理学会4件(山崎、森豊、青木、渡部)、創薬薬理フォーラム1件(荒川)、日本臨床試験研究会1件(荒川)、CRCと臨床試験のあり方を考える会議2件(玉見、金井)、その他発表・講演17回(山崎1回、荒川7回、森豊3回、飯室3回、青木1回、藤田2回)であった。平成23年度のプレスリリース1件、新聞報道等はTAK-070およびP1ユニット関連6件、推進会議関連6件であった。

投稿論文等出版物については、48報(英文27報、和文21報)であった。

出版物(抜粋)

- (1) Suzuki T, Kohro T, Hayashi D, Yamazaki T, Nagai R. Frequency and impact of lifestyle modification in patients with coronary artery

- disease: The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Am Heart J.* 2012; 163:268-273.
- (2) Miyauchi K, Yamazaki T, Watada H, Tanaka Y, Kawamori R, Imai Y, et al. Management of Home Blood Pressure by Amlodipine Combined With Angiotensin Receptor Blocker in Type 2 Diabetes. *Circ J.* 2012;76: 2159-2166.
- (3) Gotoh H, Enoku K, Sorida Y, Sato M, Hikita H, Suzuki A, Iwai T, Yokota H, Yamazaki T, et al. Perihepatic lymph node enlargement observed at a general health examination: A cross-sectional study. *Hepatol Res.* 2012 Nov 27; doi:10.1111/hepr.12029.
- (4) Kohro T, Yamazaki T. Will diagnosing polyvascular disease in coronary heart disease patients improve their outcomes? *Circ J.* 2012;77:43-44.
- (5) Wang G, Watanabe M, Imai Y, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C, Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R. Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2012; 57:727-33.
- (6) Tomiyama H, Kohro T, Higashi Y, Takase B, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, et al. A multicenter study design to assess the clinical usefulness of semi-automatic measurement of flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Int Heart J.* 2012;53: 170-175.
- (7) Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yamazaki T, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study. *Circ J.* 2012;76:221-229.
- (8) Maruoka Y, Kanaya F, Hoshino A, Iimura T, Imai H, Otsuka R, Ueha S, Fujioka K, Katsura Y, Shimbo T, Mimori A, Yamazaki T, et al. Study of Osteo-/Chondropenia Caused by Impaired Chemokine Receptor and for Progressive/Idiopathic Condylar Resorption. *Jpn J Jaw Deform.* 2012;22(Suppl):S15-S22.
- (9) Komaki S, Ishikawa K, and Arakawa Y. Trk and cAMP-dependent survival activity of adenosine A_{2A} agonist CGS21680 on rat motoneurons in culture. *Neurosci Lett.* 2012;522, 21-24.
- (10) Moritoyo T, Hasunuma T, Harada K, Tateishi T, Watanabe M, Kotegawa T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of memantine. *J Pharmacol Sci.* 2012;18:119(4):324-329.
- (11) Araki A, Iimuro S, et al. Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial--study design, baseline characteristics and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:7-17.
- (12) Araki A, Iimuro S, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1: 18-28.
- (13) Araki S, Nishio Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Iimuro S, et al. Factors associated with progression of diabetic nephropathy in Japanese elderly patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:127-33.
- (14) Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, et al. Lower physical activity, but not excessive calorie intake, is associated with metabolic syndrome in elderly with type 2 diabetes mellitus: the Japanese Elderly Diabetes

- Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:68-76.
- (15) Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, et al. Lower physical activity is a strong predictor of cardiovascular events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus beyond traditional risk factors: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:77-87.
- (16) Iimuro S, Yoshimura Y, Umegaki H, Sakurai T, Araki A, Ohashi Y, et al. Dietary pattern and mortality in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: does a vegetable- and fish-rich diet improve mortality? An explanatory study. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:59-67.
- (17) Kamada C, Yoshimura H, Okumura R, Takahashi K, Iimuro S, Ohashi Y, et al. Optimal energy distribution of carbohydrate intake for Japanese elderly patients with type 2 diabetes: the Japanese Elderly Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:41-9.
- (18) Sakurai T, Iimuro S, Sakamaki K, Umegaki H, Araki A, Ohashi Y, et al. Risk factors for a 6-year decline in physical disability and functional limitations among elderly people with type 2 diabetes in the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:117-26.
- (19) Shinozaki T, Matsuyama Y, Iimuro S, et al. Effective prevention of cardiovascular disease and diabetes-related events with atorvastatin in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: adjusting for treatment changes using a marginal structural proportional hazards model and a rank-preserving structural failure time model. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:88-102.
- (20) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, et al. Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes care.* 2012; 35(5):1150-7.
- (21) Takahashi K, Kamada C, Yoshimura H, Okumura R, Iimuro S, Ohashi Y, et al. Effects of total and green vegetable intakes on glycated hemoglobin A1c and triglycerides in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: the Japanese Elderly Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:50-8.
- (22) Umegaki H, Iimuro S, et al. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: baseline data analysis of the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:103-9.
- (23) Umegaki H, Iimuro S, et al. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S 1:110-6.
- (24) Yamamoto T, Iimuro S, Ohashi Y, et al. Long-term risk factors for diabetic retinopathy and diabetic maculopathy in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 2012; 12 S1:141-4.
- (25) Yamamoto T, Iimuro S, Ohashi Y, et al. Prevalence and risk factors for diabetic maculopathy, and its relationship to diabetic retinopathy in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 S1:134-40.
- (26) Yamauchi T, Tamaki N, Kasanuki H, Kimura T, Uemura Y, Iimuro S. Optimal initial diagnostic strategies for the evaluation of stable angina patients: a multicenter, prospective study on myocardial perfusion imaging, computed tomographic angiography,

- and coronary angiography. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(12):2832-9.
- (27) Yoshimura Y, Kamada C, Takahashi K, Kaimoto T, Iimuro S, Ohashi Y, et al. Relations of nutritional intake to age, sex and body mass index in Japanese elderly patients with type 2 diabetes: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12 S1:29-40.
- (28) 山崎力: ARB と発癌. *カレントセラピー* 2012; 30:71.
- (29) 山崎力: 脂質異常症 HPS. *心・腎血管疾患クリニカル・トリアル Annual Overview 2012*. 2012; 30-31.
- (30) 山崎力: 脂質異常症 dal-PLAQUE. *心・腎血管疾患クリニカル・トリアル Annual Overview 2012*. 2012; 32-33.
- (31) 山崎力: 明日に生かす健康診断 総論. *診断と治療* 2012; 100:714-716.
- (32) 山崎力: 臨床のための EBM. *カラー版内科学* 2012; 92-96.
- (33) 山崎力: 虚血性心疾患と喫煙. *心臓* 2012; 44: 1463-1464.
- (34) 上崎勇一、福澤泉、赤堀眞、小野忍、宮崎富子、荒川義弘: 多企業に亘る日本発の医療機器治験コスト調査報告書. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 43:452-463 (2012).
- (35) 荒川義弘: 臨床研究・臨床試験について. *ケース・スタディ生命倫理と法 (第2版) (樋口範雄編著)*. *Jurist 増刊* September 2012; 246-250.
- (36) 荒川義弘: アルツハイマー病の早期・探索的臨床試験拠点. *カレントセラピー* 40(4): 73(2012).
- (37) 森豊隆志: 神経疾患治療薬の開発戦略・開発推進—行政の立場から—. *臨床薬理と最新治療: アルツハイマー病・パーキンソン病*. *臨床薬理* 43: 121-122 (2012).
- (38) 藤田烈: デバイス関連感染症サーベイランス. *日本外科感染症学会雑誌* 10:185-194 (2012).
- (39) 藤田烈: 感染症の疫学とは その概念と特殊性. *感染対策 ICT ジャーナル* 7:100-105 (2012).
- (40) 山田奈央子: 植込み型医療機器治験における有害事象および不具合への対応. *薬理と治療*. 40:361-362 (2012).
- (41) 渡部歌織: 台湾における臨床試験の実施状況について. *Clinical Research Professionals* 29:2-5 (2012).
- (42) 里中弘志: 薬剤性腎障害. *内科学*, 西村書店, 2012: 1512-1513.

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、河添悦昌

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：大江和彦教授、美代賢吾講師、渡辺宏樹特任講師、田中勝弥助教、横田慎一郎助教、河添悦昌助教、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：小池創一准教授、新秀直助教（パブリックリレーションセンター）、佐藤大介助教、天羽宏治技術専門員

業 務

医療情報システム関係では、2012年度は全基幹情報システムの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。ここでは各部門に分散していた部門サーバの大半を仮想サーバ化し大幅なスペース向上と安定性向上を実現した。

また厚労省医薬品食品局とPMDAとの合同事業である医療情報データベース基盤整備事業の協力機関として事業に参画し、副作用早期発見をめざした日本版センチネルを実現するための情報システム整備を行った。

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ールで相互接続するものであった。平成元年5月の櫻井恒太郎が新設されたUMIN専任の助教授ポスト（純増）として着任した。

平成6年度には、当時普及が始まっていたインターネットによるサービスを開始した。電子メールを中心に利用者・利用件数が次第に増加してきた。

平成8年度には、北海道大学に栄転した櫻井恒太郎に代わり、木内貴弘が着任し、システムは全面的にWebベースのものに更新していった。その後、インターネットの急速な普及の助けもあり、飛躍的に利用者・利用件数が増加していった。主要な情報サービスとして、医療・生物学系電子図書館（ELBIS）のサービスが1997年より、インターネット医学研究データセンター（INDICE）が2000年より、オンライン臨床研修評価システム（EPOC）が2004年より、開始されている。

平成14年4月には、院内措置により、大学病院医療情報ネットワーク研究センターとして、中央医療情報部から独立した。平成15年度には、文部科学省から正式に予算措置がなされ、大学病院医療情報ネットワーク研究センターが設置された。純増によって教授ポスト1が認められ、平成16年4月1日付で、木内貴弘が昇任した。また平成16年10月1日には、助教授ポストを下方流用した助手のポストに松葉尚子が着任した。平成18年3月末に松葉尚子が退職し、平成18年4月1日には、米国テキサス大学健康情報科学大学院のAssistant Professorの青木則明が助教授（現准教

授)として着任した。

平成 19 年 4 月には、公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野として、大学院講座化された(詳細は、医療コミュニケーション学分野の項目参照)。

診 療

本センターは、制度上、東京大学医学部附属病院の中央診療施設として位置づけられているが、いわゆる診療活動は実施しておらず、全国の医学・医療関係者に対してサービスを行っている。現在、登録利用者数約 36 万名、月間WWWアクセス件数 6000 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 (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 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（臨床研究支援センター）

特任准教授

鈴木 亨（ユビキタス予防医学講座）

特任助教・副部長

大池 裕美子

特任助教

小野 敏嗣、中尾 倫子、松本ルミネ、
澤城 大悟（ユビキタス予防医学講座）
水野 由子（臨床疫学研究システム学講座）、
高梨 幹生（臨床疫学研究システム学講座）

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9名（うち4名が専任、5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24年度（平成24年4月1日～平成25年3月31日）の受診者総数は6,519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2,253人、心血管ドック448人、家庭血圧検診24人、脳血管ドック601人、もの忘れ検診84人、大腸がん検診370人、子宮がん検診374人、乳がん検診470人、肺がん検診635人、腫瘍マーカー検診786人、胃がんリスク検診394人、上部消化管内視鏡後日実施12人、口腔歯科検診68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24年度の紹介状発行数は院内あてに812通、院外あてに115通であった。

広報活動も積極的に進んでおり、平成24年度内のパンフレット配布部数は15,000部であった。また、ポスターも作製し、院内および東京大学内に広く貼付した（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) Garrido-Martín EM, Blanco FJ, Roque M, Novensà L, Tarocchi M, Lee UE, Suzuki T, Friedman SL, Botella LM, Bernabeu C. Vascular injury triggers Krüppel-like factor 6 (KLF6) mobilization and cooperation with Sp1 to promote endothelial activation through upregulation of the Activin Receptor-Like Kinase 1 (ALK1) gene. *Circ Res*, 2012, 112(1), 113-27.
- (2) Bossone E, Suzuki T, Eagle KA, Weinsaft JW. Diagnosis of Acute Aortic Syndromes - Imaging and Beyond. *Herz*, 2012 Dec 23.
- (3) Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ,

- Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, Di Bartolomeo R, Folesani G, Pyeritz RE, Braverman AC, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA, Fattori R. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 2012, 145(2): 385-390.
- (4) Ishida J, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Nagai R. Comparison of Analytical Performance of Two Single-step Measurement Devices of B-type Natriuretic Peptide. *Int Heart J*, 2012, 53:320-323.
- (5) Suzuki T, Tomiyama H, Higashi Y. Vascular dysfunction even after 20 years in children exposed to passive smoking- alarming results and need for awareness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32:841-842,
- (6) Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, Cooper JV, Januzzi JL Jr, Braverman AC, Montgomery DG, Fattori R, Pape L, Harris KM, Boher A, Oh J, Peterson M, Ramanath VS, Froehlich JB. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection: (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]). *Am J Cardiol*, 2012, 109: 122-127.
- (7) 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;47(7):770-4
- (8) Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4(5):162-6
- (9) Nakao T, Watanabe H, Takeda N, Takanashi S, Nagai R. The efficacy of real-time three-dimensional transoesophageal echocardiography in detecting unicuspid aortic valve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(11): 966.
- ・和文論文
- (1) 相澤健一、鈴木亨. バイオマーカーの探索・発見・同定の試み. *Heart View* 2012, 16(12): 306-310
- (2) 相澤健一、鈴木亨. 新しい動脈硬化のバイオマーカー開発 - 新しいプロテオーム技術を用いて -. *循環器専門医*. 2012, 20(2): 237-244
- (3) 澤城大悟、鈴木亨. 特集「循環器病のバイオマーカー」2. 循環器疾患診療ツールとしてのバイオマーカー f. 大動脈解離・大動脈瘤, *Heart View*, 2012, vol.16 No12(増刊号), 72-78
- (4) 石田 純一、鈴木亨. 慢性炎症と疾患 11. 心血管病の分子マーカー hsCRP, Pentraxin 3, Myeloperoxidase 他別冊 *BIO Clinica* (バイオクリニカ) 2012,10, 20 vol1-(1)
- (5) 中尾倫子, 森田啓行. 知っておきたい内科症候群 II 循環器 28 僧帽弁逸脱症候群. *臨床雑誌内科* 2012: 109(6): 1076-1077.
- (6) 中尾倫子, 廣井透雄. 明日に生かす健康診断 心電図. *診断と治療* 2012: 100(5): 739-746.
- (7) 柳元 伸太郎, 日出山 拓人, 山崎 憲, 井上 有希子, 森屋 淳子, 岡本 明子, 濱野 栄美, 上床 周, 藤澤 道夫, 山内 康宏, 亀山 祐美, 田中 哲洋, 齋藤 朗, 中崎 久美, 高梨 幹生, 辻 省次, 大内 尉義. 大学保健センターにおけるトラベルクリニックの実施について. *CAMPUS HEALTH* (1341-4313) 49 巻 3 号 Page51-56 (2012.05)
- 書籍
- (1) 大池裕美子: 予防医学 内科学 (西村書店) P21-23

国際学会

- (1) American heart association scientific session 2012 (Los Angeles, CA, USA: 2012/11/5-8)
Toru Suzuki, Eric M Isselbacher, Kim A Eagle, Christoph A Nienaber, Daigo Sawaki, Lindsay M Hagan, Daniel G Montgomery, James B Froehlich, Effect of Medical Treatment for Aortic Dissection on In-Hospital Mortality and Follow-Up Aortic Expansion in Patients with and Without Marfan Syndrome; Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection
- (2) American heart association scientific session 2012 (Los Angeles, CA, USA: 2012/11/5-8)
Eduardo Bossone, Kevin M Harris, Toru Suzuki, Rossella Fattori, Stuart Hutchison, Marek P Ehrlich, Reed E Pyeritz, P. Gabriel Steg, Kevin Greason, Arturo Evangelista, Matthias Voehringer, Daniel G Montgomery, Eric M Isselbacher, Christoph A Nienaber, Kim A Eagle, Stroke and Outcomes in Patients with Acute Type A Aortic Dissection
- (3) American heart association scientific session 2012 (Los Angeles, CA, USA: 2012/11/5-8)
Dan Gilon, Reed E Pyeritz, Arturo Evangelista, Patrick O'Gara, Kevin M Harris, Alan C Braverman, Mark D Peterson, Matthias Voehringer, Toru Suzuki, Lori D Conklin, Daniel G Montgomery, Eric M Isselbacher, Christoph A Nienaber, Kim A Eagle, Amit Korach, Is Conservative Treatment Justified in Marfan Syndrome Patients with Non-Complicated Acute Type B Aortic Dissection? Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection
- (4) American heart association scientific session 2012 (Los Angeles, CA, USA: 2012/11/5-8)
Junichi Ishida, Toru Suzuki, Kenichi Aizawa, Daigo Sawaki, Takayoshi Matsumura, Scott L Friedman, Ryozi Nagai, Krüppel-like Factor 6 Promotes Obesity and Glucose Intolerance Through Adipocyte Differentiation
- (5) American heart association scientific session 2012 (Los Angeles, CA, USA: 2012/11/5-8)
Bo Kyung Son, Toru Suzuki, Daigo Sawaki, Kenichi Aizawa, Hong Zhan, Junichi Ishida, Takayoshi Matsumura, Ryozi Nagai, KLF6 Modulates Aortic Aneurysm Formation by Balancing Between Inflammatory and TGF β Signaling Pathways
- (6) American heart association scientific session 2012 (Los Angeles, CA, USA: 2012/11/5-8)
Daigo Sawaki, Toru Suzuki, Kenichi Aizawa, Takayoshi Matsumura, Yoshiko Munemasa, Junichi Ishida, Scott Friedman, Ryozi Nagai, Cardiomyocyte Regulates Cardiac Fibrosis through Cell to Cell Interaction Mediated by KLF6
- (7) European society of cardiology congress 2013 (Munich, Germany: 2012/8/25-29)
E. Bossone, A. Korach, R. Fattori, G.C. Hughes, T.T. Tsai, D.G. Montgomery, K.A. Eagle, C.A. Nienaber, E.M. Isselbacher, T. Suzuki, Racial differences in acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection
- (8) FASEB Summer Research Conference "Biology & Pathobiology of Krüppel-Like Factors (KLFs)" (Snowmass, Colorado, USA: 2012/8/5-9) Suzuki T. KLF6 in cardiovascular and metabolic disease
- (9) FASEB Summer Research Conference "Biology & Pathobiology of Krüppel-Like Factors (KLFs)" (Snowmass, Colorado, USA: 2012/8/5-9) Sawaki D. Krüppel-like Factor 6 Modulates Recruitment and Polarization of Inflammatory Cells through Cardiomyocytes in Initiation of Cardiac Fibrosis.
- (10) Mizuno Y, Suzuki T, Takahide K, Yamazaki T, Nagai R. B-type Natriuretic Peptide and Subclinical Atherosclerosis in Healthy Population. American Heart

Association Scientific Sessions 2012 (Los Angeles 11/3-7, 2012)

- (11) American college of cardiology scientific session 2012 (Chicago, IL, USA: 2012/3/24-27) Hasan Siddiqi, Eric Isselbacher, Toru Suzuki, Daniel Montgomery, Linda Pape, Rossella Fattori, Patrick O'Gara, Guillaume Jondeau, Emil Missov, Alberto Forteza, Eduardo Bossone, Alan Hirsch, Adam Rogers, Christoph Nienaber, Kim Eagle, Is Size a Good Predictor of Dissection Risk in Patients with Marfan Syndrome or Bicuspid Aortic Valves? Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)
- (12) American college of cardiology scientific session 20132 (Chicago, IL, USA: 2012/3/24-27) Lindsay Hagan, Kevin Greason, Artur Evangelista Masip, Daniel Montgomery, Patrick O'Gara, Mark Peterson, Gilbert Upchurch, Toru Suzuki, Stuart Hutchison, Eva Kline-Rogers, Nicole Corriveau, Thomas Gleason, Christoph Nienaber, Eric Isselbacher, Kim Eagle, John Ritter Syndrome - Acute Type A Dissection Causing Acute Myocardial Infarction: Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)
- (13) American college of cardiology scientific session 2012 (Chicago, IL, USA: 2012/3/24-27) Alan C. Braverman, Kevin Harris, Reed Pyeritz, Stuart Hutchison, Linda Pitler, Arturo Evangelista, Magnus Larsen, Jane Humphrey, Andrea Bullinger, Matthias Voehringer, Patrick O'Gara, Toru Suzuki, Christoph Nienaber, Eric Isselbacher, Kim Eagle, Aortic Dissection During Pregnancy: Results from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)

・国内学会

- (1) 鈴木一詩. 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. 第53回日本神経学会学術大会, 2012
- (2) 小野敏嗣, 藤城光弘, 小池和彦. 抗凝固薬・抗血小板薬服用患者の内視鏡診療を検証する 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. 第83回日本消化器内視鏡学会総会 (東京)
- (3) 小野敏嗣, 新美恵子, 小田島慎也, 坂口賀基, 高橋悠, 皆月ちひろ, 三神梨恵, 浅田慈子, 今野真己, 望月暁, 山道信毅, 藤城光弘, 小池和彦, 山崎力. 細径スコープを用いた上部消化管内視鏡検査における苦痛度のVASを用いた検討. 第84回日本消化器内視鏡学会総会 (神戸)
- (4) Mizuno Y, Suzuki T, Aizawa K, Yamazaki T, Nagai R. Helicobacter Pylori Infection and Pepsinogen Level in Patients with Subclinical Atherosclerosis. 第76回日本循環器学会学術集会 (福岡 3/16~3/18, 2012年)
- (5) 泉田 欣彦, 矢作 直也, 武内 謙憲, 山田 哲也, 西 真貴子, 升田 紫, 久保田 みどり, 高梨 幹生, 高瀬 暁, 飯塚 陽子, 影山 晴秋, 塩田 清二, 位高 啓史, 片岡 一則, 新島 旭, 片桐 秀樹, 岡 芳知, 山田 信博, 島野 仁, 門脇 孝. 飢餓における自律神経を介した肝・脂肪代謝制御の解明. 第55回 日本糖尿病学会年次学術集会 (横浜)

・講演

- (1) 小野敏嗣. 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回近畿消化器内視鏡ガイドライン講習会 (大阪)
- (2) 小野敏嗣. 新ガイドラインで変わる抗血栓療法中の消化器内視鏡診療～止めるべきか、止めざるべきか 第18回がん診療連携拠点病院研修会 (茨城)

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、高瀬 敦、藤原夕子、増田裕也、三浦 裕、横尾誠一

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

沿革と組織の概要

東京大学医学部附属病院において、平成 13 年 10 月に特殊診療部としてティッシュ・エンジニアリング部が設立され、入院棟 B8 階に約 800 m²の完備した研究室が設置された。ティッシュ・エンジニアリング部は、骨・軟骨再生医療寄付講座（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）、先端腎臓・再生医学寄付講座（善仁会）、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一部研究室開設
 2005年6月 アムニオテック(株)(後、アルブラスト(株)に社名変更)の寄付により角膜組織再生医療寄付講座(アルブラスト)更新
 2005年7月 武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座更新
 2005年9月 麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座更新
 2005年11月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新
 2005年11月 富士ソフトABC(株)の寄付により、メニコン軟骨・骨再生医療寄付講座から富士ソフトABC軟骨・骨再生医療寄付講座へ更新
 2007年1月 小児外科学講座が母体となり、小児再生医療研究室が設立
 2007年7月 日本イーライリリー(株)の寄付により、骨・軟骨再生医療寄付講座更新
 2008年11月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新
 2012年3月 医療法人善仁会の寄付により先端腎臓・再生医学寄付講座が設立

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。そのため代用角膜実質、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、再生医療の実用化を見据えた培養法の開発を行っている。

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。

腎臓再生研究に関しては、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。また、合成ハイドロゲルを用いたヒト iPS 細胞のゲノム安定性を保つ3次元培養法の開発およびガン細胞の iPS 化に着目した新規治療ターゲットの探索を行っている。

造血再生に関しては、臍帯血造血幹細胞の有効な増幅法の開発とこれを用いた臍帯血造血幹細胞移植技術の確立・造血幹細胞および ES 細胞から効率的に血球分化を誘導する技術の確立を目標としている。これらを達成するために、造血幹細胞の増殖、自己複製、および分化のメカニズムに関する研究・造血幹細胞の可塑性に関する研究・造血幹細胞の体外増幅法・分化誘導法の臨床応用に関する研究を行っている。

軟骨・骨再生医療寄付講座においては、安全性と実用性に優れた再生軟骨、再生骨の作出・現実的な生産体制と品質管理法の確立・臨床治験の推進と日常診療への導入を目標としている。これらを実現するために、間葉系組織の成人幹細胞に関

する細胞生物学・軟骨の組織修復に関する分子生物学と再生医療への応用・軟骨・骨再生における新規足場素材の開発・再生組織への三次元形態付与方法の開発・生体内における軟骨・骨再生組織の動向の評価・軟骨・骨再生組織の臨床治験と医療導入の研究を行っている。平成23年3月18日に承認されたヒト幹細胞臨床研究「口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発」に関して、予定症例数（3例）の患者への移植を終了した。患者は大きな問題もなく良好な経過をたどっている。

ヒト ES 細胞を使った基礎研究活動

また、より先の将来への応用を睨んでヒト胚性幹（ES）細胞の基礎研究を進めるため、腎臓再生医療寄付講座及び骨・軟骨再生医療寄付講座において京都大学再生医科学研究所からヒト ES 細胞の分与を受けている。

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、予定症例数（3例）の臨床研究を実施した。このように、組織工学・再生医学の医療現場への展開に向けて、順調にトランスレーショナル・リサーチ活動を進めていると考えられる。

病院に対する貢献

ティッシュ・エンジニアリング部は、病院の共同研究施設として、共焦点レーザー顕微鏡・細胞解析装置・細胞ソーター等の非常に高価で各研究室で揃えることの難しい特殊機器を共用として病院の職員に開放し、若干のコスト負担で使用できるようにしている。実際に、この施設を利用して、形成外科等が研究を進めている。

出版物等

1. Nakagawa S, Usui T, Yokoo S, Omichi S, Kimakura M, Mori Y, Miyata K, Aihara M, Amano S, Araie M. Toxicity evaluation of antiglaucoma drugs using stratified human cultivated corneal epithelial sheets. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2012;Aug 3;53(9):5154-60.
2. Takaoka-Sugihara N, Yamagami S, Yokoo S, Matsubara M, Yagita K. Cytopathic effect of *Acanthamoeba* on human corneal fibroblasts. *Mol Vis.* 2012;18:2221-8. Epub 2012 Aug 9.
3. Kimoto M, Shima N, Yamaguchi M, Amano S, Yamagami S. Role of hepatocyte growth factor in promoting the growth of human corneal endothelial cells stimulated by L-ascorbic acid 2-phosphate. *Invest Ophthalmol*

- mol Vis Sci. 2012 Nov 9;53(12):7583-9.
4. Mimura T, Obata H, Usui T, Mori M, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Amano S. Pterygia and diabetes mellitus. *Cornea*. 2012 Mar;31(3):264-8.
 5. Sugita S, Kawazoe Y, Yamada Y, Imai A, Horie S, Yamagami S, Mochizuki M. Inhibitory effect of corneal endothelial cells on IL-17-producing Th17 cells. *Br J Ophthalmol*. 2012 Feb;96(2):293-9.
 6. Itoh S, Saito T, Hirata M, Ushita M, Ikeda T, Woodgett JR, Algül H, Schmid RM, Chung UI, Kawaguchi H. GSK-3 α and GSK-3 β proteins are involved in early stages of chondrocyte differentiation with functional redundancy through RelA protein phosphorylation. *J Biol Chem*. 287:29227-36, 2012.
 7. 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, 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*. 21:1111-23, 2012.
 8. Fukai A, Kamekura S, Chikazu D, Nakagawa T, Hirata M, Saito T, Hosaka Y, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H. Lack of a chondroprotective effect of cyclooxygenase 2 inhibition in a surgically induced model of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum*. 64:198-203, 2012.
 9. Yonenaga K, Nishizawa S, Fujihara Y, Asawa Y, Kanazawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K. Application of floating cells for improved harvest in human chondrocyte culture. *Biomed Res*. 2012;33(5):281-9.
 10. Ochiai H, Okada S, Saito A, Hoshi K, Yamashita H, Takato T, Azuma T. Inhibition of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) expression by prolonged transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) administration suppresses osteoblast differentiation. *J Biol Chem*. 2012 Jun 29;287(27):22654-61.
 11. Asawa Y, Sakamoto T, Komura M, Watanabe M, Nishizawa S, Takazawa Y, Takato T, Hoshi K. Early stage foreign body reaction against biodegradable polymer scaffolds affects tissue regeneration during the autologous transplantation of tissue-engineered cartilage in the canine model. *Cell Transplant*. 2012;21(7):1431-42.
 12. Suzuki K, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Terawaki K, Kodaka T, et al. Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction. *Pediatr Int*. 2012;54(6):899-904.
 13. Asawa Y, Sakamoto T, Komura M, Watanabe M, Nishizawa S, Takazawa Y. et al. Early stage foreign body reaction against biodegradable polymer scaffolds affects tissue regeneration during the autologous transplantation of tissue-engineered cartilage in the canine model. *Cell Transplant*. 2012;21(7):1431-42.
 14. Suzuki K, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Terawaki K, Kodaka T, et al. Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction. *Pediatr Int*. 2012;54: 899-904.
 15. Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, et al. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. *Surg Today*. 2012; 431-434.
 16. Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, Sugiyama M, Komura M, Kodaka T, et al. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis. *Surg Today*. 2012 ;42(5):431-4.

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、小淵、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、医療設備の効率的利用に関連して、手術室稼働および病床数の関連を研究した。

医療経営学の体系化を試み、標準的な教科書を

編纂した。

(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

桑原斉、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、2012年度には常勤・非常勤を合わせて11名の医師が診療に携わり、また、常勤・非常勤を合わせて10名の心理職が診療を担当してきた。

診療の対象は、こころの発達に関する多様な問題であり、その中でも発達障害に比較的に重きを置いている。ここで言う発達障害とは、自閉症を中心とする自閉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2011年度より増加して252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年度と変わりなかった。年齢別では6～10歳が71名と児童が多い一方で、21歳以上も73名いて発達障害の成人の診療ニーズを反映していた。

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た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るとして約 10 回実施された。

高機能 ASD 成人の集団認知行動療法では、ASD 特性、感情、ストレス対処法、リラクセス法について講義や発表形式で学んでもらうというプログラムを実施している。

2011 年度から開始された ADHD 学童の親を対象とするペアレントトレーニングプログラムは、小集団で実施し、参加者が、育てにくさを持つ子どもへの理解を深めて、適切な対応の仕方を学ぶことを目指している。

これらの他に、精神神経科病棟を使用した発達障害検査入院も実施している。うつなどの精神症状を有するもののその基盤に ASD や ADHD などの発達障害の存在が疑われて精査を希望する成人を対象とする。精密な評価の結果に基づいて、こころの発達診療部の医師・心理職から患者本人に障害特性及びその対応法への説明を行う。

また、小児科をはじめとする院内他科とのリエゾン活動にも力を入れている。

教 育

医学生に対して、小児新患ポリクリと 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。

2012 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。児童精神医学研修を希望する精神科後期研修医に対して、1 つのプログラムに数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 2012 年 6 月に開催し、240 名が参加した。

研 究

これまで精神神経科が発達障害に関わる他の研究機関・教育機関・診療機関と連携して行ってきた ASD や ADHD の原因究明と効果的発達支援・治療法の開発を目指す研究に引き続き参加すると共に、こころの発達診療部の診療活動の特性を生かした研究も進めている。

臨床評価、治療

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予備的な検討を踏まえて、プログラムを整備し、多施設共同で RCT による効果の検証を実施している。

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. Kuwabara H, Kono T, Shimada T, Kano Y: Factors affecting clinicians' decision as to whether to prescribe psychotropic medications or not in treatment of tic disorders. *Brain Dev.* 34(1): 39-44, 2012.
2. Matsuda N, Kono T, Nonaka M, Shishikura K, Konno C, Kuwabara H, Shimada T, Kano Y: Impact of obsessive-compulsive symptoms in Tourette's syndrome on neuropsychological performance. *Psychiatry Clin Neurosci.* 66(3): 195-202, 2012.
3. Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim SY, Watanabe K, Minowa I, Someya T, Ohtsu H, Osuga Y, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T: Parental age and assisted reproductive technology in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and Tourette syndrome in a Japanese population. *Res Autism Spectr Disord.* 6(1): 500-507, 2012.
4. Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao T, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Kawakubo Y, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kano Y, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H: Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information. *PLoS ONE.* 7(6): e39561, 2012.
5. Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gonoï W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nippashi Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kasai K, Yamasue H: Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism-spectrum disorders. *Translational Psychiatry.* 2: e178, 2012.
6. Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya K, Uno Y, Constantino JN: Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese school-children. *Acta Psychiatr Scand* (in press).

7. Yamagishi T, Horita Y, Mifune N, Hashimoto H, Li Y, Shinada M, Miura A, Inukai K, Takagishi H, Simunovic D: Rejection of unfair offers in the ultimatum game is no evidence of strong reciprocity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(50): 20364-20368, 2012.
8. 黒田美保, 稲田尚子: Autism Diagnostic Observation Schedule(自閉症診断観察検査) 日本版の開発状況と今後の課題, *精神医学*, 54(4): 427-433, 2012.
9. 稲田尚子, 黒田美保, 小山智典, 宇野洋太, 井口英子, 神尾陽子: 日本語版反復的行動尺度修正版(RBS-R)の信頼性・妥当性に関する検討. *発達心理学研究*, 23(2): 123-133, 2012.
10. 伊藤大幸, 谷伊織, 行廣隆次, 内山登紀夫, 小笠原恵, 黒田美保, 稲田尚子, 萩原拓, 原幸一, 岩永竜一郎, 井上雅彦, 村上隆, 染木史緒, 中村和彦, 杉山登志郎, 内田裕之, 市川宏伸, 田中恭子, 辻井正次: 日本版 Vineland-II 適応行動尺度の開発: 不適応行動尺度の信頼性・妥当性に関する報告. *精神医学*, 54(9): 889-898, 2012
11. 金生由紀子: チック障害. *小児科*, 53(5): 559-565, 2012.
12. 金生由紀子: 女性の自閉症スペクトラム障害の診断において、男性の自閉症スペクトラム障害と違うと思うところ. *アスペハート*, 10(3): 38-43, 2012.
13. 金生由紀子: 発達障害. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*, 84(12): 939-943, 2012.
14. 島田隆史, 金生由紀子, 笠井清登, 佐々木司: 生殖補助医療と発達障害の関連, *日本生物学的精神医学会誌*, 23(3): 201-204, 2012.
15. 桑原 斉, 黒田 美保: 成人 ASD の臨床評価スケール, *精神科*, 21(6) :645-650, 2012.
16. 桑原 斉, 江里口 陽介, 音羽 健司, 佐々木 司: 発達障害を知る 自閉症スペクトラム障害とゲノムとのかかわり, *Journal of Clinical Rehabilitation*, 21(12): 1210-1217, 2012.
17. 石井礼花: 多動、落ち着きがない幼児への対応. *小児科学レクチャー*, 2(6): 1249-1255, 2012.
18. 齊藤万比古, 金生由紀子(編): 子どもの強迫性障害 診断・治療ガイドライン. 星和書店, 2012.
19. 石井礼花: 中枢神経興奮薬・抗うつ薬など、精神安定薬脳循環、代謝改善薬. 新小児薬用量, 診断と治療社, pp274-287, 2012.
20. 石井礼花: 発達障害. 自閉症スペクトラム. 注意欠陥多動性障害. 子どもの病気ナビゲーター, メディカルレビュー社, pp65, pp163-164, 2012.
21. 黒田美保: 自閉症診断観察検査 ADOS モジュール 4. 神尾陽子(編): 成人期の自閉症スペクトラム診療実践マニュアル. 医学書院, pp176-P180, 2012.
22. 黒田美保: TEACCH 超早期介入の実際. 市川宏伸, 内山登紀夫(編著): 発達障害早めの気づきとその対応. 中外医学社, pp137-144, 2012.

緩和ケア診療部

部長

中川恵一（放射線科 准教授）

副部長

金井良晃（助教）

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

沿革と組織の概要

2008年度における日本のがんによる死亡者数は34万人を超えており、死因の第1位を占めています。このような背景により、わが国では1984年度から「対がん10カ年総合戦略」、1994年度には「がん克服新10カ年戦略」、2004年度には「第3次対がん10カ年総合戦略」が策定され、実施されてきました。さらに、2006年6月に「がん対策基本法」が成立、日本のがん対策の基本方針を定める法律が策定されております。

これらのがん対策のなかで、緩和ケアは重要な位置を占めており、がん対策基本法では「自宅や施設においても、適切な医療や緩和ケアを受けることができる体制の整備を進めること」と、がん医療における緩和ケアが重要視されていることが示されています。さらに2012年にはがん対策推進基本計画が見直され、「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」を重点課題とし、癌治療の中での緩和ケアの位置づけはますます重要なものとなっております。

東大病院緩和ケア診療部では、緩和ケアチームを中心として、単に身体症状のコントロールだけでなく、こころのケアや社会的なサポートも同時に行い、患者さんのQOL（Quality of life）を総合的に高めることを目的として活動を行っています。また、医学部生などの教育や緩和医療学研究

の拠点ともなっています。

2003年に中央診療部門の一部として発足した緩和ケア診療部は、2013年度に10周年を迎えました。院内外のがん緩和ケアへのニーズの高まりに応じて、当診療部の人員も医師、看護師、臨床心理士ともに順次増員されて参りました。平成2014年度からは専任の准教授が就任し、新たな体制により診療、教育、研究すべてにおいて益々実績を積み上げて参ります。

診療

東大病院では、日本緩和医療学会認定指導医を含む専従医師3名、専任医師2名、がん専門看護師および緩和ケア認定看護師、臨床心理士を中心に多分野の専門家で構成される緩和ケアチームが病棟および外来へ赴き、主治医のチーム、病棟および外来の看護師、リハビリテーション部、地域医療連携部などと連携して、がん治療を受けている患者さんに緩和ケアを提供しています。依頼される内容としては、疼痛コントロールなど身体症状に関するものが多い結果となっておりますが、精神症状や心理学の専門家を擁したコンサルテーション・チームとなっているため、患者さんとご家族に対する総合臨床的かつ全人的な側面からのサポートを行うことが可能となっております。

これまで、緩和ケアチームでは過去9年間で

3,024 件の新規依頼を受けており、2012 年度には過去最高 492 件の新規依頼がありました。依頼件数はさらに増加傾向にあるほか、緩和ケア外来加算が算定可能となった 2012 年度からは緩和ケア外来も開かれており、2013 年度第 1 四半期の総件数がすでに 2012 年度 1 年分に届きそうな程の増加を見ております。

教 育

緩和ケア診療部における医師に対する初期研修は、第 1 年次、第 2 年次に選択科目として、1 ヶ月、2 ヶ月、4 ヶ月、8 ヶ月間行うことができ、緩和ケアチームに同行し平日に毎日行われる緩和ケアのカンファレンスに参加することで緩和ケアの基礎知識を学ぶことができます。

1) 緩和ケア研修プログラム

(1 か月*) 2 ヶ月 (選択) 研修コース

- 全ての研修医を対象とした、緩和ケアの基礎知識および基礎技術の習得を目的としたプログラム。*「内科総合」選択の中でのみ

4 ヶ月、8 ヶ月 (選択) 研修コース

- 臨床腫瘍医ないしは緩和ケア医を目指す医師のための基礎知識および基礎技術とコミュニケーション・スキルを身につけるためのプログラム

2008 年度より、緩和医療学会により“認定研修施設”に認定され、都内または地域の施設より、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。緩和ケアチームの病棟および外来診療にチームの一員として参加し、基本的な緩和ケアの

理論および実践について習得します。

- 4 ヶ月および 8 ヶ月コースでは、担当患者の緩和ケアの診療計画を立て、病棟主治医、病棟スタッフらと担当患者の緩和ケアについて議論し、診療計画を実施して行きます。
- 週に一度の Research meeting を行い、緩和ケアにおける介入試験、質問紙調査などを推進しております。

研修内容と到達目標

- 病棟診療（コンサルテーションでの診療患者は 1 日約 40 名）：消化器癌などが国で頻度の高い疾患について、一般病棟で提供できる身体症状のコントロール、精神症状のコントロールの概要を習得。全人的ケア、家族ケアおよび地域連携についての概要も習得します。
- 症例データベース登録：東大病院において緩和ケアチームが診療する患者は終末期であることが多く、日々状態が変わっていくことも珍しくありません。このように身体的に精神的に変化する患者さんに対して、提供された緩和ケアの内容は、簡潔かつ明瞭にデータベースに入力されなければなりません。臨床研究とも直結する緩和ケアのデータ管理の概要を習得します。
- コミュニケーション・スキル：臨床医は患者を診るすべての過程で頻回に「悪い知らせ」を伝えなければなりません。がんの診断、進行、予後についての正確な情報を患者に伝えることは、臨床医にとって非常に困難でストレスの多い仕事といえます。臨床医は、「悪い知らせ」と「患者の希望や期待」とのバランスを取らなければならない一方で、治療が上手く行かなかったときに、患者の喪失感や悲嘆に対処する必要があります。緩和ケア診療部では、コミュニケーション・スキルによって患者さんにご家族の心理的援助を行うべく、サイコオンコロジー学会によって推奨される

コミュニケーション・プロトコルを積極的に実践しています。

教育に関する行事

- ・ 初期研修医に対する集中講義、以下の講義がスタッフにより行われます。
 - 疼痛コントロール
 - せん妄コントロール
 - ガイドラインの紹介と使用方法
 - 緩和ケア薬物療法の基本
 - 日本人のスピリチュアル・ケア
 - がん患者の心理社会的サポート

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1名、緩和ケア認定看護師1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～45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、専門的な見地からの指導が行われます。

研究

緩和ケア診療から集積された内容は、簡潔かつ明瞭にデータ・ベース化され、臨床研究の成果として、「International Journal of Radiation Oncology Biology Physics」や「Journal of Pain

and Symptom Management」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. 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.
 6. 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.
 7. Yamaguchi T, Morita T, Shinjo T, Inoue S, Takigawa C, Aruga E, Tani K, Hara T, Tamura Y, Suga A, Adachi S, Katayama H, Osaka I, Saito Y, Nakajima N, Higashiguchi T, Hayashi T, Okabe T, Kohara H, Tamaki T, Chinone Y, Aragane H, Kanai Y, Tokura N, Yamaguchi T, Asada T, Uchitomi Y. Effect of Parenteral Hydration Therapy Based on the Japanese National Clinical Guideline on Quality of Life, Discomfort, and Symptom Intensity in Patients With Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2012; 43(6):1001-12.
 8. Shibata-Kobayashi S, Yamashita H, Okuma K, Shiraishi K, Igaki H, Ohtomo K, Nakagawa K. Correlation among 16 biological factors [p53, p21(waf1), MIB-1 (Ki-67), p16(INK4A), cyclin D1, E-cadherin, Bcl-2, TNF- α , NF- κ B, TGF- β , MMP-7, COX-2, EGFR, HER2/neu, ER, and HIF-1 α] and clinical outcomes following curative chemoradiation therapy in 10 patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2013;5(3):903-10.
 9. Onoe T, Nose T, Yamashita H, Yoshioka M, Toshiyasu T, Kozuka T, Oguchi M, Nakagawa K. High-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic malignancies-dosimetric changes during treatment period. *J Radiat Res*. 2013 Jan 7.
 10. Haga A, Sakumi A, Okano Y, Itoh S, Saotome N, Kida S, Igaki H, Shiraishi K, Yamashita H, Ohtomo K, Nakagawa K. Dose verification of volumetric modulated arc therapy (VMAT) by use of in-treatment linac parameters. *Radiol Phys Technol*. 2013 Mar 12.
 11. Takahashi W, Yamashita H, Kida S, Masutani Y, Sakumi A, Ohtomo K, Nakagawa K, Haga A. Verification of planning target volume settings in volumetric modulated arc therapy for stereotactic body radiation therapy by using in-treatment 4-dimensional cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(3):426-31.
 12. 金井良晃：特集「緩和ケア」全人的な評価。成人病と生活習慣病 2013; 43(6):682-8.
 13. 大熊加恵：特集「緩和ケア」身体的な苦痛—痛み以外の治療。成人病と生活習慣病 2013; 43(6):701-9.
 14. 稲田修士、吉内一浩：特集「緩和ケア」精神的な苦痛—心療内科的アプローチ。成人病と生活習慣病 2013; 43(6):711-6.
 15. 坂田尚子、中川恵一：特集「緩和ケア」スピリチュアルな苦痛—死生観も含めたケア。成人病と生活習慣病 2013; 43(6):725-9.
 16. 金井良晃：特集「緩和ケア」東京大学附属病院緩和ケアチーム。成人病と生活習慣病 2013; 43(6):737-42
 17. 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
 18. 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（楢林勇、杉村和朗監修、富山憲幸、中川恵一編）。金芳堂。101-7, 2012
 19. 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

20. 中川恵一：専門書が伝えない がんと患者の物語. 新潮社、東京、2013
21. 中川恵一：家族が「がん」になったら知っておくべきこと. 池田書店、東京、2013
22. 中川恵一：がんで死ぬのはもったいない. 幻冬舎、東京、2013
23. 中川恵一：最新版 がんのひみつ. 朝日出版社、東京、2013

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。

臨床ゲノム情報部門

部長・教授

門脇 孝

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（クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット、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。

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。10,524,368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25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、7,000人の2型糖尿病と3,500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。

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-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
- 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（兼任）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。

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。

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働している。

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、プロトンポンプ阻害剤、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、稼働している。順次、対象薬物の範囲の拡大に努めている。

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, Shimozawa 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, 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
 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じている。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。

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, Kawarai 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 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)

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

医学部附属病院

循環器内科、糖尿病・代謝内科、大腸肛門外科、血管外科、肝胆膵・人工臓器移植外科、心臓外科、呼吸器外科、脳神経外科、泌尿器科・男性科、整形外科・脊椎外科、顎口腔外科・歯科矯正歯科、放射線科、ティッシュ・エンジニアリング部、臨床疫学研究システム学講座、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㎡に研究室の配置を決める。

2003年5月 医工連携部工事完成。工事費用は参加グループが分担する。

2003年5月22日 第一回医工連携研究会開催。研究活動開始。

2004年9月3日 第二回医工連携研究会開催。

2005年9月13日 第三回医工連携研究会開催。

2006年12月21日 第四回医工連携研究会開催。

（第三回先端医療開発研究クラスター、第二

回疾患生命工学センター、第二回 22 世紀医療センターとの合同シンポジウム)

2007 年 12 月 13 日 第五回医工連携研究会開催。

2009 年 12 月 3 日 第六回医工連携研究会開催。

2011 年 2 月 2 日 第七回医工連携研究会開催。

2011 年 12 月 17 日 第八回医工連携研究会開催。
(第七回 22 世紀医療センター、第四回 ティッシュ・エンジニアリング部シンポジウムとの合同シンポジウム)

2013 年 1 月 25 日 東京大学先端医療シーズ開発フォーラム (共同主催)。

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。

追尾型放射線治療のための腫瘍動体予測システムの開発にむけて、MSSA 法 (Multi-channel Singular Spectrum Analysis) による種々の肺腫瘍の重心の動き、および 2 次元画像の予測を実施した。呼吸性移動対策の条件を満たすことができ、実際の治療装置を用いて予測の利用により照射精度が向上に貢献し、追尾型放射線治療の時間遅れを補完できる。加えて、予測を利用した腫瘍の異常挙動を事前に検知するシステムにより、通常の放射線治療よりも安全な照射が可能である。動画予測については腫瘍の変形をも予測するという、先進的な研究であり、動画予測が改良されることで、より正常組織被曝量ができる追尾型放射線治療が狙えるだけでなく、他分野への応用も期待できる。また、高精度定位治療において治療ビームと直交する方向から診断用 kV X 線を同時に照射し、その投影像から治療中の CT 画像を再構成するシステム開発を行なう。投影像から患者の呼吸

信号を抽出し、治療中の呼吸状態の再現することで、治療部位への照射線量の評価を可能とする in-vivo 4 次元コーンビーム CT (CBCT) システムの開発を行なう。

・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

・体外超音波砕石装置の開発

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

腎臓結石の非侵襲的な破碎を目指し、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
医療福祉工学開発評価研究センター

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

・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

を目標としている。この目的のため本拠点では、ナノ粒子を用いた遺伝子導入の系を用いる医工連携を行う。新規生活習慣病モデル動物作製技術の開発と遺伝子治療への応用。脂肪組織由来液性因子（アディポカイン）がメタボリックシンドローム（代謝症候群）の病態形成に及ぼす影響とそのメカニズムの解明。アディポネクチンなどの主要アディポカインのシグナル伝達経路の解明

・細胞増殖・分化を促進する Scaffold とメカニカルストレスを利用した骨・軟骨再生法の開発

医学部整形外科学教室

医学部整形外科学教室

工学系研究科マテリアル工学専攻

医学部附属疾患生命工学センター再生医療工学部門

医学部顎口腔外科学教室

生体適合性に優れた MPC のナノ表面処理による、人工関節の弛みの抑制。骨・軟骨・血管再生に適合した生体親和性材料の創製。物理的的刺激を用いた再生骨・軟骨組織の生体外再構築

・ヒト心筋細胞機能測定システム開

医学研究科臓器病態外科学心臓外科

新領域創成科学研究科バイオメカニクス分野

分子動態に基づく心臓シミュレーター (virtual heart) の開発を行っているが、医工連携部の当研究室ではシミュレータ実現に必要な細胞レベルでの基礎データ取得および検証のための実験を行っている。これらの結果を統合し治療、診断シミュレータの開発など臨床応用を目指している。

・再生医療のための人工ウイルスによる遺伝子導入法に関する研究

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（2012年）

1. Mitsuishi, M, Morita, A, Sugita, N, Sora, S, Mochizuki, R, Tanimoto, K, Baek, YM, Takahashi, H and Harada, K, Master-slave robotic platform and its feasibility study for microneurosurgery, The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery (IJMRCAS), Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/rcs.1434.
2. Fujii, M, Sugita, N, Ishimaru, T, Iwanaka, T, Mitsuishi, M, Development of a Novel Needle Driver with Multiple Degrees of Freedom for Pediatric Laparoscopic Surgery Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies, vol.22, pp.9-16, 2013.
3. Koizumi, N, Lee, D, Seo, J, Funamoto, T, Nomiya, A, Ishikawa, A, Yoshinaka, K, Sugita, N, Matsumoto, Y, Homma, Y, and Mitsuishi, M, Technologizing and Digitalizing Medical Professional Skills for a Non-Invasive Ultrasound Theragnostic System - Technologizing and Digitalizing Kidney Stone Extraction Skills, Journal of Robotics and Mechatronics, Vol.24, No.2, pp.379-388, 2012.
4. Hibino, K, Kim, Y, Lee, S, Kondo, Y, Sugita, N, Mitsuishi, M, Simultaneous Measurement of Surface Shape and Absolute Thickness of a Glass Plate by Wavelength Tuning Phase-Shifting Interferometry, Optical Review, Vol.19, No.4, pp.247-253, 2012.
5. Sugita, N, Kizaki, T, Kanno, D, Abe, N, Yokoyama, Y, Ozaki, T, Mitsuishi, M, A portable arthroscopic diagnostic probe to measure the viscoelasticity of articular cartilage, Journal of Robotics and Mechatronics, Vol.24, No.5, pp.782-790, 2012.
6. Baek, YM, Tanaka, S, Harada, K., Sugita, N.,

- Morita, A., Sora, S., Mitsuishi, M., Robust visual tracking of robotic forceps under a microscope using kinematic data fusion, *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics*, 2012, in press.
7. L J. T. Liang, T. Doke, S. Onogi, S. Ohashi, I. Ohnishi, I. Sakuma and Y. Nakajima: A fluorolaser navigation system to guide linear surgical tool insertion, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery: Int J CARS* 7, pp931–939, 2012
 8. Ryo TACHIKAWA, Akira TSUKAMOTO, Keiichi NAKAGAWA, Tatsuhiko ARAFUNE, Hongen LIAO, Etsuko KOBAYASHI, Takashi USHIDA, Ichiro SAKUMA: Development of an Expansion Wave Generator for Shock Wave Therapy, *Advanced Biomedical Engineering* 1: pp68-73, 2012
 9. Hongho Kim, Sanghyun Joung, Hongen Liao, Etsuko Kobayashi, Noboru Motomura, Shunei Kyo, Minoru Ono, Ichiro Sakuma: Automatic Initial Setting System of Slave for Hand-Eye Coordination in Robotic-Assisted Surgery, *The 8th Asian Conference on Computer aided Surgery (ACCAS2012)*, pp:30, 2012
 10. S.Joung, H.Kim, S.Miyajiri, H.Liao, E.Kobayashi, J.Nakajima, S.Kyo, M.Ono, I.Sakuma: Vision-based navigation system and intraoperative information measurement devices for assisting minimally invasive thoracic surgery, *Int J CARS(2012) 7 (Suppl 1):ppS449-S450*,2012
 11. T.Ando, H. Kim, S. Joung, E. Kobayashi, H. Liao, H. Tsukihara, S. Kyo, M. Ono, I. Sakuma: Identification of cardiac tissue perfusion by endoscopic indocyanine green fluorescence image captured by electrocardiograph-synchronized multiple exposure, *Int J CARS(2012) 7 (Suppl 1):ppS387-S388*, 2012
 12. Suzuki T, Kohro T, Hayashi D, Yamazaki T, and Nagai R. Frequency and impact of lifestyle modification in patients with coronary artery disease: The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Am Heart J* 163:268-273,2012
 13. Miyauchi K, Yamazaki T, Watada H, Tanaka Y, Kawamori R, Imai Y, Ikeda S, Kitagawa A, Ono Y, Murayama F, Choi JB, Suwa S, Hayashi D, Kishimoto J, Daida H.: for the ADVANCED-J investigators. Management of Home Blood Pressure by Amlodipine Combined With Angiotensin Receptor Blocker in Type 2 Diabetes. *Circ J* 76:2159-2166,2012
 14. Gotoh H, Enoku K, Sorida Y, Sato M, Hikita H, Suzuki A, Iwai T, Yokota H, Yamazaki T, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Perihepatic lymph node enlargement observed at a general health examination: A cross-sectional study. *Hepatol Res.* doi:10.1111/hepr.12029, 2012
 15. Kohro T, Yamazaki T. Will diagnosing polyvascular disease in coronary heart disease patients improve their outcomes? *Circ J* 77:43-44,2012
 16. Wang G, Watanabe M, Imai Y, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C, Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R. Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet.* 57:727-33,2012
 17. Tomiyama H, Kohro T, Higashi Y, Takase B, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Yamashina A. A multicenter study design to assess the clinical usefulness of semi-automatic measurement of flowmediated vasodilatation of the brachial artery. *Int Heart* 53:170-175,2012

18. Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yamazaki T, Yokoi H, Yoshida M, Justification for Atherosclerosis for Regression Treatment (JART) Investigators. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study. *Circ J* 76:221-229,2012
19. Maruoka Y, Kanaya F, Hoshino A, Iimura T, Imai H, Otsuka R, Ueha S, Fujioka K, Katsura Y, Shimbo T, Mimori A, Yamazaki T, Manome Y, Moriyama K, Omura K, Matsushima K, and Yamamoto K. Study of Osteo-/Chondropenia Caused by Impaired Chemokine Receptor and for Progressive/ Idiopathic Condylar Resorption. *Jpn J Jaw Deform* 22(Suppl):S15-S22,2012
20. Aoyagi K, Ohara-Imaizumi M, Nishiwaki C, Nakamichi Y, Ueki K, Kadowaki T and Nagamatsu S. Acute Inhibition of PI3K-PDK1-Akt Pathway Potentiates Insulin Secretion through Upregulation of Newcomer Granule Fusions in Pancreatic beta-Cells. *PLoS One* 7:e47381, 2012
21. Kadowaki T, Kubota N, Ueki K and Yamauchi T. SnapShot: Physiology of Insulin Signaling. *Cell* 148:834-834 e831, 2012
22. Kadowaki T, Ueki K, Yamauchi T and Kubota N. SnapShot: Insulin Signaling Pathways. *Cell* 148:624-624 e621, 2012
23. Lu M, Wan M, Leavens KF, Chu Q, Monks BR, Fernandez S, Ahima RS, Ueki K, Kahn CR and Birnbaum MJ. Insulin regulates liver metabolism in vivo in the absence of hepatic Akt and Foxo1. *Nat Med* 18:388-395, 2012
24. Nio Y, Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Funata M, Yamaguchi M, Ueki K and Kadowaki T. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) deficiency enhances alternatively activated M2 macrophages and ameliorates insulin resistance and fatty liver in lipotrophic diabetic A-ZIP transgenic mice. *Diabetologia* 55:3350-3358, 2012
25. Shinohara M, Nakamura M, Masuda H, Hirose J, Kadono Y, Iwasawa M, Nagase Y, Ueki K, Kadowaki T, Sasaki T, Kato S, Nakamura H, Tanaka S and Takayanagi H. Class IA phosphatidylinositol 3-kinase regulates osteoclastic bone resorption through protein kinase B-mediated vesicle transport. *J Bone Miner Res* 27:2464-2475, 2012
26. Shojima N, Hara K, Fujita H, Horikoshi M, Takahashi N, Takamoto I, Ohsugi M, Aburatani H, Noda M, Kubota N, Yamauchi T, Ueki K and Kadowaki T. Depletion of homeodomain-interacting protein kinase 3 impairs insulin secretion and glucose tolerance in mice. *Diabetologia* 55:3318-3330, 2012
27. Wan M, Easton RM, Gleason CE, Monks BR, Ueki K, Kahn CR and Birnbaum MJ. Loss of Akt1 in Mice Increases Energy Expenditure and Protects against Diet-Induced Obesity. *Mol Cell Biol* 32:96-106, 2012
28. Hatano A, Okada J, Hisada T, Sugiura S Critical role of cardiac t-tubule system for the maintenance of contractile function revealed by a 3D integrated model of cardiomyocytes *J Biomech* 45:815-823, 2012
29. Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T Approximation for Cooperative Interactions of a Spatially-detailed Cardiac Sarcomere Model *Cellular and Molecular Bio-engineering*. 5: 113-126, 2012
30. Sugiura S, Washio T, Hatano A, Okada J, Watanabe H, Hisada T Multi-scale simulations of cardiac electrophysiology and mechanics using the University of Tokyo heart simulator *Prog Biophys Mol Biol* 110: 380-389, 2012
31. 2012年10月1日 国際学会American College

- of Surgeons the 98th Clinical Congress (Scientific Poster Session, Chicago, USA)
A New Hepatectomy-Induced Postoperative Adhesion Model in Rats and Effects of Anti-adhesion Materials
Atsushi Shimizu MD; Taichi Ito, PhD; Takashi Suhara, MS; Kiyohiko Omichi, MD; Kiyoshi Hasegawa, MD, PhD; Norihiro Kokudo, MD, PhD The University of Tokyo, Tokyo, , Japan
32. 2012年7月19日 第67回 日本消化器外科学会総会
ラット肝切除術後癒着モデルを用いた癒着防止材料の有効性の比較研究
大道 清彦: 清水 篤志: 須原 宜史: 宮田 陽一: 青木 琢: 阪本 良弘: 菅原 寧彦: 伊藤 大知: 長谷川 潔: 國土 典宏:
33. 2012年4月12-14日 第112回日本外科学会定期学術集会
ラット肝切除による新たな腹腔内癒着モデルの開発と癒着防止材料の有効性に関する検討
清水 篤志、伊藤大知、須原宜史、長谷川潔、國土典宏
34. 2012年3月15-17日 化学工学会 第77年会
査読: 無
ラット肝切除癒着モデルを用いたクリックハイドロゲル癒着防止材の創製
須原宜史・大道清彦・清水篤志・國土典宏・伊藤大知
35. Tobita K, Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M, Kaneko M, Ohnishi I, Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on gap healing in a rabbit osteotomy model evaluated by quantitative micro-computed tomography-based cross-sectional moment of inertia, *J Orthop Sci.* Jul;17(4):470-6, 2012
36. Ohashi S, Ohnishi I, Matsumoto T, Bessho M, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K, Measurement of articular cartilage thickness using a three-dimensional image reconstructed from B-mode ultrasonography mechanical scans feasibility study by comparison with MRI-derived data, *Ultrasound Med Biol.* Mar;38(3):402-11, 2012
37. Ohashi S, Ohnishi I, Matsumoto T, Bessho M, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K, Evaluation of the accuracy of articular cartilage thickness measurement by B-mode ultrasonography with conventional imaging and real-time spatial compound ultrasonography imaging, *Ultrasound Med Biol.* Feb;38(2):324-34, 2012
38. 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.* Feb;38(2):287-95, 2012
39. Tobita K, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M, Kaneko M, Nakamura K, Measurement of mechanical properties on gap healing in a rabbit osteotomy model until the remodeling stage, *Clin Biomech (Bristol, Avon).* Jan;27(1):99-104, 2012
40. Ritu Bhusal Chhatkuli, Kazuyuki Demachi, Masaki Kawai, Hiroshi Sakakibara, Kazuma Kamiaka and Mitsuru Uesaka, Development of real-time motion image prediction system with ROI selection for lung tumor tracking in radiation therapy, *Proceedings of the 105th Scientific Meeting of JSMP, vol33 (Sup.1) ,* 40, 2013
41. Ritu Bhusal Chhatkuli, Kazuyuki Demachi, Masaki Kawai, Hiroshi Sakakibara, Kazuma Kamiaka and Mitsuru Uesaka, An approach for motion image prediction and reconstruction using principal component analysis, *proceedings of 1st international conference on maintenance science and technology* Page, 103-104, 2012
42. Kazuyuki Demachi, Hiroshi Sakakibara, Kazuma Kamiaka, Ritu Bhusal Chhatkuli and Masaki Kawai, Movie Prediction Technique based on the PCA and SSA

- Methods, 1st International Conference on Maintenance Science and Technology for Nuclear Power Plants, 169-170, 2012
43. Hiroshi Sakakibara, Kazuyuki Demachi, Masaki Kawai, Ritu Bhusal Chhatkuli, Kazuma Kamiaka and Naoto Kasahara, Development of Anomalous Detection using Movie Prediction, 1st International Conference on Maintenance Science and Technology for Nuclear Power Plants, 173-174, 2012
44. Ritu Bhusal Chhatkuli, Kazuyuki Demachi, Masaki Kawai, Hiroshi Sakakibara, and Mitsuru Uesaka, Movie prediction of lung tumor for precise chasing radiation therapy, Proceedings of the 104th Scientific Meeting of JSMP報文集 vol.32(Sup.3), 135-136, 2012
45. Ritu Bhusal Chhatkuli, Kazuyuki Demachi, Masaki Kawai, Hiroshi Sakakibara, Kazuma Kamiaka and Mitsuru Uesaka, Development of motion image prediction method using principal component analysis, 日本保全学会 第9回学術講演会 要旨集, 441-442, 2012
46. Satoshi Kida, Yoshitaka Masutani, Hideomi Yamashita, Toshikazu Imae, Taeko Matsuura, Naoya Saotome, Kuni Ohtomo, Keiichi Nakagawa, and Akihiro Haga, In-treatment 4D cone-beam CT with image-based respiratory phase recognition, Radiological Physics and Technology, vol5, 138-147, 2012
47. Keiichi Nakagawa, Akihiro Haga, Satoshi Kida, Yoshitaka Masutani, Hideomi Yamashita, Wataru Takahashi, Akira Sakumi, Naoya Saotome, Takashi Shiraki, Kuni Ohtomo, Yoshio Iwai, and Kiyoshi Yoda, 4D registration and 4D verification of lung tumor position for stereotactic volumetric modulated arc therapy using respiratory-correlated cone-beam CT, Journal of Radiation Research, vol52, 152-156 Technical Report, 2012
48. Keiichi Nakagawa, Satoshi Kida, Akihiro Haga, Yoshitaka Masutani, Hideomi Yamashita, Tsuyoshi Onoe, Toshikazu Imae, Kenichiro Tanaka, Kuni Ohtomo, and Kiyoshi Yoda, 4D digitally reconstructed radiography for verifying a lung tumor position during volumetric modulated arc therapy, Journal of Radiation Research, vol53, 628-632, 2012
49. 今江禄一、芳賀昭弘、木田智士、早乙女直也、白木尚、矢野敬一、中川恵一、篠原広行、肺定位放射線治療中における標的の移動量の評価, Medical Imaging Technology Vol30, 262-267, 2012
50. 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* 221: 148-53, 2012
51. 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, 2012
52. 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* 30: 301-7, 2012
53. 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* 19:248-55, 2012
54. Tanaka T, Ogawa M, Suzuki J, Sekinishi A, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Inhibition of I κ B phosphorylation prevents load-induced cardiac dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303:H1435-45, 2012

-
55. Myochin T, Hanaoka K, Komatsu T, Terai T, Nagano T. Design strategy for a near-infrared (NIR) fluorescence probe for matrix metalloproteinase utilizing highly cell-permeable boron dipyrromethene (BODIPY). *J Am Chem Soc* 134:13730-7, 2012
56. Oushiki D, Kojima H, Takahashi Y, Komatsu T, Terai T, Hanaoka K, Nishikawa M, Takakura Y, Nagano T. Near-infrared fluorescence probes for enzymes based on binding affinity modulation of squarylium dye scaffold. *Anal Chem* 84:4404-10, 2012
57. Koide Y, Urano Y, Hanaoka K, Piao W, Kusakabe M, Saito N, Terai T, Okabe T, Nagano T. Development of NIR fluorescent dyes based on si-rhodamine for in vivo imaging. *J Am Chem Soc* 134:5029-31, 2012
58. Iwaki S, Hanaoka K, Piao W, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Nagano T. Development of of hypoxia-sensitive Gd³⁺-based MRI contrast agents. *Bioorg Med Chem Lett* 22:2798-802, 2012
59. Terai T, Urano Y, Izumi S, Kojima H, Nagano T. A practical strategy to create near-infrared luminescent probes: conversion from fluorescein-based sensors. *Chem Commun* 48:2840-2, 2012
60. R. Horiuchi, T. Akimoto, Z. Hong, T. Ushida. Mechanical stretch maintains Nanog expression through PI3K/Akt signals in mouse embryonic stem cells. *Exp Cell Res*, 318(14), 1726-1732, 2012
61. Masako Yokoi, Koji Hattori, Koichi Narikawa, Hajime Ohgushi, Mika Tadokoro, Kazuto Hoshi, Tsuyoshi Takato, Akira Myoui, Katsuhiko Nanno, Yukio Kato, Masami Kanawa, Katsura Sugawara, Tomoko Kobo and Takashi Ushida., Feasibility and limitations of round robin test for assessment of evaluation protocols in tissue-engineered medical product. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 6: 550-558, 2012
62. Yusuke MITSUOKA, Akira TSUKAMOTO, Shunsuke IWAYOSHI, Katsuko S. FURUKAWA and Takashi USHIDA, High Time Resolution Time-Lapse Imaging Reveals Continuous Existence and Rotation of Stress Fibers under Cyclic Stretch in HUVEC, *J Biomech Sci & Eng* 7, (2), 188-198, 2012

災害医療マネジメント部

准教授

中尾 博之

講師

富尾 淳

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

沿革と組織の概要

平成23年の東日本大震災を受けて、東京大学医学部附属病院は大災害時に医療を提供できるだけでなく、災害医療全般を鳥瞰できる学問領域が必要であるという観点から「災害医療マネジメント学」の確立を目指すこととなった。平成24年3月、パブリックコメントにて、「災害医療マネジメント部」の創設を発表した。

平成7年の阪神・淡路大震災などの災害を経験してきた神戸大学医学部災害・救急医学講座で災害医学を研究および従事してきた中尾博之特命准教授が平成24年7月、災害医療マネジメント部に初代部長として着任し、院内災害対策委員会委員長を任せられた。また、翌25年3月には本学公衆衛生学講座から富尾淳助教が災害医療マネジメント部に公衆衛生学的手法からのアプローチを開発するために講師として着任した。

当部は中央診療部門に属し、当院内、学内外を活動範囲としている。

災害医療マネジメント学を確立するために、①災害医療計画を立て、災害医療従事者を教育指導できるリーダーの育成、②東大病院として災害医療をリードできる体制としての関係機関とのパイプづくり、③災害時の組織づくりのもととなる体制の開発（日本版 HEICS: Hospital Emergency Incident Command System）を目指している。

診療

平成24年9月、平成24年度東京大学災害訓練及び第1回院内災害総合訓練を災害対策委員会として計画・立案し、開催した。その結果、災害時に支援ヘリが離発着する御殿下グラウンドからの移動アクセスが悪いことが判明し、改良工事が行われた。

平成25年3月には、それまで病院単位の大掛かりな訓練が行われてこなかった外来部門について、中央診療部門も一部参加して第2回院内災害総合訓練が開催された。

教育

平成24年12月から院内職員、本郷消防署、本富士警察署を対象とした「災害医学系統講義」を月1回程度の割合で開催を始めた。本年度は、第1回目は組織論、第2回目組織論Ⅱ（学外講師）が開催された。本講義は、講義にとどまらず、実習も行うことを心掛けている。

学外での教育活動では、日本 DMAT 研修会、外傷初療教育、国公立大学病院を対処とした災害医療研修で指導し、その育成に協力している。

研究

諸関係機関との日常的な連携が災害時にも活用できるという立場から、諸関係機関との勉強会を

通じて機関間の連携方法を模索している。これは、異職種間の災害時における組織形成に役立てられるものと考えている。

産学連携として、瞳孔観察の医療機器を開発し、特許申請中である。これはCTなどの精密医療機器がない災害地での脳機能評価に活用できることを期待して開発中である。

そのほかにも外部研究グループに参加し、災害時のメンタルヘルスケア、救急医療体制の確立に関して協力している。

出版物等

1. 林 靖之, 西野 正人, 中尾 博之, 北川 喜己, 杉本 勝彦, 勝見 敦, 森村 尚登, 久保山 一敏, 甲斐 達朗:”わが国におけるイベント開催時の医療救護派遣の実態について”.日本集団災害医学会誌 17 卷 P.372-376:2012
2. 中尾 博之, 小平 博, 佐藤 慎一, 中山 伸一, 小澤 修一, 石井 昇:”市販携帯電話と画像認識ソフトウェアを用いたトリアージシステムの開発”. 日本集団災害医学会誌 17 卷 P.345-350:2012:
3. 久保山 一敏, 石井 昇, 小澤 修一, 小谷 穰治, 中尾 博之, 中山 伸一, 村上 典子, 吉永 和正:”平成 23 年度地域における疾病並びに医療等に関する研究調査 大災害時死亡者の家族に対する支援システムの構築”. 神緑会学術誌 28 卷 P.11-16:2012

学会発表

- 村田 晃一, 川嶋 隆久, 加藤 隆之, 渡邊 友紀子, 西村 与志郎, 安藤 維洋, 陵城 成浩, 吉田 剛, 岡田 直己, 田中 敦, 中尾 博之:”脾動脈瘤の胃内穿破により出血性ショックを来した一例”.第 40 回日本救急医学会、2012
- 中尾 博之:”東日本大震災の医療活動に関わる学会報告内容の検討”. 第 40 回日本救急医学会、2012
- 吉田 剛, 川嶋 隆久, 中尾 博之, 岡田 直己, 陵城 成浩, 高津 加津子, 新田 幸司:第 1 回神戸マラソンにおける医療・救護活動について. 第 40

回日本救急医学会、2012

- 岡田 直己, 川嶋 隆久, 中尾 博之, 遠山 一成, 吉田 剛, 陵城 成浩, 安藤 維洋, 渡邊 友紀子, 村田 晃一, 加藤 隆之, 田中 敦:”当科入院となったてんかん症例の検討”. 第 40 回日本救急医学会、2012
- 中尾博之:”東京大学本部と医学部附属病院における各災害対策本部機能の在り方に関する訓練”. 第 17 回日本集団災害医学会学術総会、2013
- 中尾博之:”兵站拠点網を有するロジスティック・チーム”. 第 17 回日本集団災害医学会学術総会、2013
- NAKAO H, MAEDA Y, IWASAKI Y. Disaster medicine can be recognized as a science or medical care? Study from the academic reports of the East Japan Earthquake. EUSEM2012 2013.10.2-6. Antalya, Turkey.

国際診療部

部長・准教授

田村純人

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

沿革と組織の概要

東京大学のグローバル化は重要な課題であり、東大病院が国際的な拠点病院として相応しいさらなる発展を遂げるために、平成24年10月1日国際診療部が開設されました。特任専門職員（医事課）一名、副部長（兼任）一名、部長（兼任）一名の構成にて発足し、平成25年6月より専任の部長（准教授）が任命されました。

今後の課題と活動

東大病院では、多くの高度な手術や先端的な治療を実施しています。これらの医療技術を海外の患者に積極的に提供する体制を整えることが国際診療部の重要な役割の一つです。すでに現在まで各診療科個々の対応により海外の患者が受診されていますが、今後は国際診療部を中心として、渡航支援・多言語への対応・医療文書の翻訳や経済面での課題について対応し、診療科が海外からの患者に対して高度医療の提供そのものにより専念できる環境を整えることを目指します。

また、患者受け入れのみならず、臨床教育面でのグローバル化を実現することも重要です。海外からの招聘医師や高度医療修練を目的として訪れる医師らが、当院にて国籍などの背景に依らず手術・インターベンションの施行やデモンストレーション、あるいは、技術の習得を日本人医師らと同様にできるような体制を整備し、併せて当院で活動する若手医師や参加型臨床実習を行っている

本学学生医師らと交流する環境を実現したいと考えます。

さらに、これらの成果がグローバルに受け入れられるため、国際的な認証を得ることは避けて通ることはできません。病院機能評価に匹敵するか、あるいはそれ以上の人的資源と費用を要する過程が予想されますが、将来的な実現に向け病院全体での議論を深めさせて頂ければと考えています。最後に、東京大学のグローバル化の一環としては医師のみならず、メディカルスタッフを含む幅広い病院職員の国際的な対応能力を向上させていくことも求められます。語学研修プログラムや様々な国際交流の実践を通じて人材養成を図り、当院が国際的に認められるさらなる発展を遂げることができるよう尽力していきます。

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。現在は主に以下の2つのプロジェクトを中心に研究を行う。

(1) 様々な現代病のマスタースイッチ AIM (apoptosis inhibitor of macrophage)

生活習慣や食環境などが急速に変化している現代社会において、肥満、糖尿病、動脈硬化を中心としたメタボリックシンドローム・生活習慣病を始め、脂肪肝から NASH や肝臓を引き起こす肝臓病、肥満に伴う自己免疫疾患、慢性腎不全、アルツハイマー病など、多彩な疾患がクローズアップされている。我々は、こうした一見多様な現代的疾患群の底流を結ぶ共通した病態メカニズム、そしてそれを統一的に制御する分子群 - マスタースイッチが存在するのではないかという仮説を立てた。そして近年の研究によって、我々が以前発見した AIM (apoptosis inhibitor of macrophage) がその重要な一つであることが明らかになってきた。AIM はマクロファージが産生し、血中に存在する分子であるが、脂肪細胞に取り込まれ脂肪滴を分解することによって、肥満進行を抑制する。しかし、肥満下でこの効果が過度に作用すると、逆に脂肪組織に慢性炎症を惹起し、インスリン抵抗性、ひいては2型糖尿病や動脈硬化の増悪を招く。また、AIM は血中で IgM と結合しており、そのことが肥満下で様々な自己抗体の産生を促し、肥満に伴う自己免疫疾患の原因となっている。逆に、AIM が低いと、肝疾患や癌、腎臓病の増悪を招くことも明らかになりつつある。したがって、

血中の AIM 濃度によって、様々な疾患を発症するリスクが振り分けられる可能性が高く、AIM 制御の診断・治療的応用への期待は大きい。この様に、主に疾患モデルマウスを用いて、種々の疾患の病態に対する AIM の関与を詳細に解明する一方、ヒト検体の解析による AIM コホート研究、さらには AIM 創薬に向けて研究を進めている。

(2) 新しい不妊のメカニズムの探索

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の雌が完全な不妊症状を呈することから、その病態メカニズムの解明を進めた。その結果、DEDD 分子は胎児着床後に子宮に分化する脱落膜細胞の成熟が不全であり、そのため胎盤形成以前の胎児の成長維持が不能となり、妊娠早期に胎児が死亡することが分かった。ヒトにおいては、不妊症の 25% 近くが原因不明であり、DEDD 分子の機能不全が、不妊の原因の一つである可能性もあり、ヒトでの探索を進める予定である。また、脱落膜細胞の成熟だけではなく、子宮内での血管透過性にも影響している可能性が大きく、今後新しいモデルマウスを作製・解析することにより、DEDD と不妊の関係のメカニズムを更に追求する。ヒト研究の結果次第では、不妊症の診断・治療のターゲットとして、臨床応用を目指したい。

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られる。したがって、

学生の間に来る限り広範囲な技術を習得し、ポスドクの期間に研究のアイデア、戦略を養っていくことを教育の目標としている。また、教授（宮崎）の長期に渡る海外での研究歴によって培われた幅広い交友関係を基に、海外の第一線の研究者によるセミナーシリーズを定期的に組織し、若手研究者が英語でディスカッションできる場をなるべく多く作るなど、国際的な研究環境を築いている。平成 18 年に研究室を開設以来、以下のような活動を継続している。

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の新技术/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 Tchirout (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の趣旨に賛同して下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だいた。

主な出版物

- (1) Iwamura, Y., Mori, M., Nakashima, K., Mikami, T., Murayama, K., Arai, S. & Miyazaki, T. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) diminishes lipid droplet-coating proteins leading to lipolysis in adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 422, 476-481 (2012)
- (2) Mori, M., Kimura, H., Iwamura, Y., Arai, S. & Miyazaki, T. Modification of N-glycosylation modulates the secretion and lipolytic function of apoptosis inhibitor of macrophage (AIM). *FEBS Lett.* 586, 3569-3574 (2012)
- (3) 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)
- (4) 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)
- (5) 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)
- (6) 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)
- (7) Kurabe, H., Mori, M., Kurokawa, J., Taniguchi, 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)
- (8) 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)
- (9) 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)
- (10) 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)
- (11) 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)
- (12) 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).
- (13) 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).
- (14) 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).
- (15) 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).
- (16) Arai, S. & Miyazaki, T. Impaired maturation of myeloid progenitor cells exhibiting normal proliferative activity in mice lacking the novel Polycomb group protein MBT-1. *EMBO J.* 24: 1863-1873 (2005).
- (17) 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).
- (18) 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).
- (19) 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).
- (20) 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).
- (21) 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).
- (22) 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).
- (23) 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).
- (24) 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).
- (25) 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).
- (26) 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).
- (27) 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).
- (28) Miyazaki, T., Dierich, A., Benoist, C. & Mathis D. Independent modes of natural killing distinguished in mice lacking Lag3. *Science* 272: 405-408 (1996).
- (29) 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).
- (30) Miyazaki, T., Uno, M., Uehira, M., Kikutani, H., Kishimoto, T., Kimoto, M., Nishimoto, H., Miyazaki, J. & Yamamura, K. Direct evidence for the contribution of the unique I-A^{NOD} to the development of insulinitis in non-obese diabetic mice. *Nature* 345: 722-724 (1990).

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

特任助教

野口 潤

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 24 年度は、医学部 M1 学生に対する生理学の責任担当教員に河西がなり、生理授業、実習、試験の全般の運営を行った。また、生理学総論 I, II (河西)、大脳シナプス (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 5 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) 大脳皮質錐体細胞の興奮性シナプスは樹状突起スパインという棘構造に形成される。スパインはヒトでは大脳皮質全体では100兆個のオーダー存在する。我々のネズミを用いた研究から、スパインの形態は個別可変性があり、頭部の大きさが変わるとシナプス結合強度の決定因子であるグルタミン酸感受性の変わり、学習・記憶の基盤と考えられている活動依存的シナプス可塑性である長期増強や長期抑圧の単一シナプスレベルの過程を見ていると考えられる。大きくなったスパインは安定で、個体動物において2年以上にわたる持続が示されている。このようにスパインは個別可変性があり、長期間持続もし得るので、スパインは脳の「記憶素子」と考えられる。特に、小さいスパインは可変性に富み、消滅もするし、大きくなって安定化する。

さて、スパインは活動依存的可塑性を起こした時だけ変わるのだろうか。1ミクロンもない、小さな生命構造がどれだけ安定に存在し得るだろうか。スパイン形態は1日から年に渡る長期的には必然的に「揺らぎ」が伴うと考えられる。我々は、この揺らぎを定量的に測定したところ、スパインの長期的安定性や体積分布など、スパインの生物学的特性をよく説明することが明らかになってきた。最近行っている個体動物で行っている実験でも、スパインの長期的安定性や体積分布などに果たす揺らぎの影響は大きいことを紹介する。活動

依存的可塑性は一時的な現象なのに対して、揺らぎは常時起きるので、長期的なシナプス動態に与える影響は大きいと考えられる。

この揺らぎのために、いらぬスパインが除去されて、新たなスパインができたり、頭部が大きくなり安定化したりする。ただし、この揺らぎのために、シナプス結合強度を日、月、年のオーダーで一定に保つことは難しい。観察可能となってきた大脳シナプスの性質から総合判断すると、「記憶」はシナプスのあるなし（結線）の組み合わせによって担われているのであり、シナプスの結合強度は「記憶」の強さ（読み出し易さや持続）に対応すると考えられる。これに対して、これまでの学習記憶の数理モデルでは結合強度が記憶の担い手であった。私の知る限り、この様な最近の生物学的な知見に基づくと大脳神経回路の数理モデルはまだ無く、その様なモデルを作ることが、脳の働きや、個性、病気の理解のために強く望まれ、理論家の活動に期待している。

2) 2光子励起蛍光顕微鏡は生きた組織内部の顕微観察や刺激が可能であり、応用可能な光プローブも増え神経科学を中心に爆発的な応用が進んでいる。新しい方向性の一つには超解像化がある。2光子顕微鏡でも光学顕微鏡の波長依存的な解像を超えて100nm 或いは原理的にはそれ以上の解像が得られることがわかっている。しかしながら、生きた標本では高い解像があっても細胞や組織の持つ運動のためにキャンセルされてしまう。また、分子間相互作用の様なnmの解像を得ることは固定標本でも不可能である。一方、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を用いると分子間相互作用を調べることができる。一般にFRETは蛍光比で測定することが多いが、蛍光比は一種類の分子の構造変化を検出することはできるが、異なる分子間の相互作用を見るのは不向きである。何故なら、蛍光比は各分子の濃度が反映してしまうからである。

これを回避するのに、FRET をナノ秒の蛍光寿命で測定する手法がある。2光子顕微鏡の場合には光源が高頻度の超短パルスレーザーなので、本来、蛍光寿命観察に適していた。最近になって、2光子 FRET/FLIM を実現する高速高感度光検出器が開発され2光子蛍光寿命法が今後広く有力な手法となる可能性が出てきた。これらの事情を我々の開口放出の研究を用いて例示する。

我々は、2光子顕微鏡をインスリン分泌する膵島のベータ細胞と神経シナプス前終末に用いて開口放出の研究を進めてきた。その主役蛋白質である SNARE 分子に対して、FRET/FLIM 法を適用すると、開口放出の分子的準備状態が二つの標本で大幅に異なり、1ms の高速な分泌をする神経アクティブゾーンでは SNARE が特徴的な高次構造をとっていることが明らかになってきた。

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 Ca²⁺ 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.
7. Ogata, S., Miki, T., Seino, S., Tamai, S., Kasai, H. & Nemoto, T. (2012). A novel function of Noc2 in agonist-induced intracellular Ca²⁺ increase during zymogen-granule exocytosis in pancreatic acinar cells. *PLoS ONE* 7: e37048.
8. Kasai, H., Takahashi, N. & Tokumaru, H. (2012). Distinct initial SNARE configurations underlying the diversity of exocytosis. *Physiol. Rev.*, 92:1915-1964.
9. Hayama, T., Noguchi, J., Watanabe, S., Ellis-Davies, G.C.R., Hayashi, A. Takahashi, N., Matsuzaki, M. & Kasai, H. (2013). GABA promotes the competitive selection of dendritic spines by controlling local Ca²⁺ signaling. *Nature Neurosci.* In press.

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。研究室内の研究会は工学系研究科再生医工学研究室と合同で週1回開催され、医学・工学両面からの討論を行っている。研究成果に関しては積極的な学会発表、論文報告を行えるよう指導体制を整えている。

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隣島再生・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

たな隣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) R. Horiuchi, T. Akimoto, Z. Hong, T. Ushida. Mechanical stretch maintains Nanog expression through PI3K/Akt signals in mouse embryonic stem cells. *Exp Cell Res*, 318(14), 1726-1732 (2012)
- (2) Ryo TACHIKAWA, Akira Tsukamoto, Keiichi NAKAGAWA, Tatsuhiko ARAFUNE, Hongen LIAO, Etsuko KOBAYASHI, Takashi USHIDA, Ichiro SAKUMA, Development of an Expansion Wave Generator for Shock Wave Therapy, *Advanced Biomedical Engineering*, 1: 68-73 (2012)
- (3) Masako Yokoi, Koji Hattori, Koichi Narikawa, Hajime Ohgushi, Mika Tadokoro, Kazuto Hoshi, Tsuyoshi Takato, Akira Myoui, Katsuhiko Nanno, Yukio Kato, Masami Kanawa, Katsura Sugawara, Tomoko Kobo and Takashi Ushida., Feasibility and limitations of round robin test for assessment of evaluation protocols in tissue-engineered medical product. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 6; 550-558 (2012)
- (4) Yusuke MITSUOKA, Akira TSUKAMOTO, Shunsuke IWAYOSHI, Katsuko S. FURUKAWA and Takashi USHIDA, High Time Resolution Time-Lapse Imaging Reveals Continuous Existence and Rotation of Stress Fibers under Cyclic Stretch in HUVEC, *J Biomech Sci & Eng* 7, (2), 188-198 (2012)
- (5) Yuuki Sugawara, Hidenori Kuroki, Takanori Tamaki, Hidenori Ohashi, Taichi Ito, Takeo Yamaguchi, "Conversion of a molecular signal into a visual color based on the permeation of

nanoparticles through a biomolecule-
recognition gating membrane” *Anal. Methods*,
4(9), 2635-2637 (2012)

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/04.php>
<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こと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「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「メディカル・ナノデバイス」を生み出すことで、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、それらを融合することが難しく、革新的医療及びその基盤となる産業の勃興・進展が阻まれてきました。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、未来医療のためのスマート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ます。結果として、制がん剤を内包した高分子ミセルに関して、抗腫瘍効果の劇的な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メディカル・ナノデバイスを構築し、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メディカル・ナノデバイス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デバイス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います。そこで当部門では、プラスミド DNA および siRNA デリバリーのための高分子ミセル型ナノベクターを開発しております。上述の外場エネルギーに応答する機能をナノベクターに統合することも可能であり、*in vivo* で狙った場所に遺伝子および siRNA を導入する革新的な技術として期待されます。さらに当部門では、3次元造形により空間的に構造を制御した足場材料 (scaffold) と分化誘導因子を発現するナノベクターを組み合わせることにより、細胞移植を必要としない再生医療のためのインプラント開発も行っております。

出版物等

1. M. Naito, T. Ishii, A. Matsumoto, K. Miyata, Y. Miyahara, K. Kataoka, A phenylboronate-functionalized polyion complex micelle for ATP-triggered release of siRNA. *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (43) 10751-10755 (2012)
2. T. Endo, K. Itaka, M. Shioyama, S. Uchida, K. Kataoka, Gene transfection to spheroid culture system on micropatterned culture plate by polyplex nanomicelle: A novel platform of genetically-modified cell transplantation. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2 (5) 398-405 (2012)
3. M. Sanjoh, K. Miyata, R. J. Christie, T. Ishii, Y. Maeda, F. Pittella, S. Hiki, N. Nishiyama, K. Kataoka, Dual environment-responsive polyplex carriers for enhanced intracellular delivery of plasmid DNA. *Biomacromolecules* 13 (11) 3641-3649 (2012)
4. Y. Maeyoshi, A. Saeki, S. Suwa, M. Omichi, H. Marui, A. Asano, S. Tsukuda, M. Sugimoto, A. Kishimura, K. Kataoka, S. Seki, Fullerene nanowires as a versatile platform for organic electronics. *Sci. Rep.* 2 (600) (2012)
5. T. Suma, K. Miyata, Y. Anraku, S. Watanabe, R. J. Christie, H. Takemoto, M. Shioyama, N. Gouda, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Kataoka, Smart multilayered assembly for biocompatible siRNA delivery featuring dissolvable silica, endosome-disrupting polycation, and detachable PEG. *ACS Nano* 6 (8) 6693-6705 (2012)
6. F. Pittella, K. Miyata, Y. Maeda, T. Suma, S. Watanabe, Q. Chen, R. J. Christie, K. Osada, N. Nishiyama, K. Kataoka, Pancreatic cancer therapy by systemic administration of VEGF siRNA contained in calcium phosphate / charge-conversional polymer hybrid nanoparticles. *J. Control. Release* 161 (3) 868-874 (2012)
7. K. Osada, H. Cabral, Y. Mochida, S. -E. Lee, K. Nagata, T. Matsuura, M. Yamamoto, Y. Anraku, A. Kishimura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Bioactive polymeric metallosomes self-assembled through block copolymer-metal complexation. *J. Am. Chem. Soc.* 134 (32) 13172-13175 (2012)
8. S. Murayama, B. Su, K. Okabe, A. Kishimura, K. Osada, M. Miura, T. Funatsu, K. Kataoka, M. Kato, NanoPARCEL: A method for controlling cellular behavior with external light. *Chem. Commun.* 48 (67) 8380-8382 (2012)
9. H. Takemoto, K. Miyata, T. Ishii, S. Hattori, S. Osawa, N. Nishiyama, K. Kataoka, Accelerated polymer-polymer click conjugation by freeze-thaw treatment. *Bioconjugate Chem.* 23 (8) 1503-1506 (2012)
10. Y. Zhang, R. Tachibana, A. Okamoto, T. Azuma, A. Sasaki, K. Yoshinaka, K. Osada, K. Kataoka, S. Takagi, Y. Matsumoto, Ultrasound-mediated gene transfection in vitro: Enhanced efficiency by complexation of

- plasmid DNA. *Jpn. J. Appl. Phys.* 51 (7) 07GF29-07GF29-5 (2012)
11. K. Miyazaki, Y. Morimoto, N. Nishiyama, Y. Maekawa, W. -Z. Hu, K. Nakatate, K. Kaneda, N. Shinomiya, K. Kataoka, A novel homogeneous irradiation fiber probe for whole bladder wall photodynamic therapy. *Lasers Surg. Med.* 44 (5) 413-420 (2012)
 12. M. Kumagai, S. Shimoda, R. Wakabayashi, Y. Kunisawa, T. Ishii, K. Osada, K. Itaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, K. Nakano, Effective transgene expression without toxicity by intraperitoneal administration of PEG-detachable polyplex micelles in mice with peritoneal dissemination. *J. Control. Release* 160 (3) 542-551 (2012)
 13. R. J. Christie, Y. Matsumoto, K. Miyata, T. Nomoto, S. Fukushima, K. Osada, J. Halnaut, F. Pittella, H. -J. Kim, N. Nishiyama, K. Kataoka, Targeted polymeric micelles for siRNA treatment of experimental cancer by intravenous injection. *ACS Nano* 6 (6) 5174-5189 (2012)
 14. Q. Chen, K. Osada, T. Ishii, M. Oba, S. Uchida, T. A. Tockary, T. Endo, Z. Ge, H. Kinoh, M. R. Kano, K. Itaka, K. Kataoka, Homo-cationer integration into PEGylated polyplex micelle from block-cationer for systemic antiangiogenic gene therapy for fibrotic pancreatic tumors. *Biomaterials* 33 (18) 4722-4730 (2012)
 15. S. Uchida, K. Itaka, Q. Chen, K. Osada, T. Ishii, M. A. Shibata, M. Harada-Shiba, K. Kataoka, PEGylated polyplex with optimized PEG shielding enhances gene introduction in lungs by minimizing inflammatory responses. *Mol. Ther.* 20 (6) 1196-1203 (2012)
 16. M. Rafi, H. Cabral, M. R. Kano, P. Mi, C. Iwata, M. Yashiro, K. Hirakawa, K. Miyazono, N. Nishiyama, K. Kataoka, Polymeric micelles incorporating (1,2-diaminocyclohexane) platinum (II) suppress the growth of orthotopic scirrhous gastric tumors and their lymph node metastasis. *J. Control. Release* 159 (2) 189-196 (2012)
 17. Y. Yamada, M. Hashida, T. Nomura, H. Harashima, Y. Yamasaki, K. Kataoka, A. Yamashita, R. Katoono, N. Yui, Different mechanisms for nanoparticle formation between pDNA and siRNA using polyrotaxane as the polycation. *ChemPhysChem* 13 (5) 1161-1165 (2012)
 18. 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)
 19. 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. Biophys. Res. Commun.* 419 (1) 32-37 (2012)
 20. 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)
 21. 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)
 22. 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)
23. 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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)
27. Y. Lee, K. Kataoka, Delivery of nucleic acid drugs. *Adv. Polym. Sci.* 249 95-134 (2012)
28. 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)

健康環境医工学部門

教授

遠山千春

助教授

大迫誠一郎

助教

掛山正心

特任助教

吉岡 亘

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

沿革と組織の概要

健康・環境医工学部門は疾患生命工学センターの一部門として新たに開設された研究室で、医学部1号館にある。2005年1月1日から教授が就任した。助教授・助教、博士研究員・大学院生・卒論研修生とともに、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、環境中や食品中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中のうち、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。

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・環境医工学演習及び実習

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. Endo T, Kakeyama M, Uemura Y, Haijima A, Okuno H, Bito H, Tohyama C. Executive Function Deficits and Social-Behavioral Abnormality in Mice Exposed to a Low Dose of Dioxin In Utero and via Lactation. *PLoS One*. 2012;7(12):e50741. doi: 10.1371/journal.pone.0050741.
2. Yoshioka W, Endo N, Kurashige A, Haijima A, Endo T, Shibata T, Nishiyama R, Kakeyama M, Tohyama C. Fluorescence laser microdissection reveals a distinct pattern of gene activation in the mouse hippocampal region. *Scientific Reports* 2:783; DOI:10.1038/srep00783, 2012.
3. Yoshioka W, Aida-Yasuoka K, Fujisawa N, Kawaguchi T, Ohsako S, Hara S, Uematsu S, Akira S, Tohyama C. Critical role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in the hydronephrosis caused by lactational exposure to dioxin in mice. *Toxicol Sci.* 127(2): 547-554, 2012
4. Dourson ML, Gadagbui B, Griffin S, Garabrant DH, Haws LC, Kirman C, Tohyama C. The importance of problem formulations in risk assessment: A case study involving dioxin-contaminated soil. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013; 66(2):208-16.
5. Van den Berg M, Denison MS, Birnbaum LS, Devito MJ, Fiedler H, Falandysz J, Rose M, Schrenk D, Safe S, Tohyama C, Tritscher A, Tysklind M, Peterson RE. Polybrominated Dibenzo-p-Dioxins, Dibenzofurans, and Biphenyls: Inclusion in the Toxicity Equivalency Factor Concept for Dioxin-Like Compounds. *Toxicol Sci.* 2013; 133(2):197-208.

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6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、2012年度末時点での利用登録者数は670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。2012年度は9回開催し、634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製することで、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、現在前立腺特異的Creマウスの作製に成功した。

(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した。メラノサイト特異的野生型mGluR1を発現するマウスでは悪性黒色腫の形成が認められた。

(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-KikGR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の作製を引き続き行っている。

出版物等

1. Aizawa R, Yamada A, Suzuki D, Imura 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.
2. Hirata T, Kumada T, Kawasaki T, Furukawa T, Aiba A, Conquet F, Saga Y, Fukuda A. Guidepost neurons for the lateral olfactory tract: Expression of metabotropic glutamate receptor 1 and innervation by glutamatergic olfactory bulb axons. *Dev Neurobiol.* 2012 Apr; 72(12): 1559-1576.
3. Kato HK, Kassai H, Watabe AM, Aiba A, Manabe T. Functional coupling of the metabotropic glutamate receptor, $InsP_3$ receptor and L-type Ca^{2+} channel in mouse CA1 pyramidal cells. *J Physiol.* 2012 Jul; 590(13): 3019-3034.

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対的断端結合 (nonhomologous end joining: NHEJ)、DNA 損傷に応答する細胞死、放射線治療における増感作用など幅広く放射線生物学の研究が行なわれてきた。2005 年、新しい体制になってからは DNA 二重鎖切断に対する修復機構の中でも相同組換え修復を中心として研究を展開している。

相同組換え修復の早期において、大腸菌では RecA、出芽酵母では RecA のホモログである Rad51 が中心的役割を担う。歴史的経緯から、このような生物における研究が活発に行なわれてきたが、ヒトのような高等動物では、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、がんで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・卵巣がんに変異することで知られているがん抑制分子 BRCA2 と共局在することが発見された。また、これらは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。

出版物等

1. Hosoya N, Okajima M, Kinomura A, Fujii Y, Hiyama T, Sun J, Tashiro S, Miyagawa K. Synaptonemal complex protein SYCP3 impairs mitotic recombination by interfering with BRCA2. *EMBO Rep*. 2012;13(1):44-51.
2. Enomoto A, Kido N, Ito M, Takamatsu N, Miyagawa K. Serine-threonine kinase 38 is regulated by glycogen synthase kinase-3 and modulates oxidative stress-induced cell death. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(2):507-515.
3. Furusawa Y, Fujiwara Y, Hassan MA, Tabuchi Y, Morita A, Enomoto A, Kondo T. Inhibition of DNA-dependent protein kinase promotes ultrasound-induced cell death including apoptosis in human leukemia cells. *Cancer Lett*. 2012;322(1):107-112.

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

2000年（平成12年）に発足した医学教育国際協力研究センターは、大学直轄の附置センターの一つとして全学的に機能しつつ、医学系研究科と様々な関わりを持ってきた。2013年4月からは、医学系研究科の附属教育研究施設として移管されるに至った。内部組織は、医学教育国際協力研究部門、医学教育国際協力事業企画調整・情報部門の2つに分かれていたが、それぞれ医学教育学部門、医学教育国際協力学部門に改称された。

本センターは、東京大学医学部、さらに我が国全体の医学教育の向上と、開発途上国等への医学教育領域における国際協力という2つのミッションを持つ。具体的には以下の通りである。

(1) 医学教育の研究と学内外への発信:医学教育・医療者教育は、それぞれの国や地域の保健医療ニーズに応じて変革を続けていく必要がある。しかし、各国・各地域では文化や社会システムが異なるため、変革に関しては最新の知見を実際に応用する経験が重要となる。実践的な研究活動を行うと共に、その研究成果を発信して、本分野の中核的研究拠点となることを目指す。

(2) 医学教育領域の国際協力に関する研究:開発途上国の実情に応じた卒前・卒後教育改善を目的とした国際貢献に尽力し、一般化可能な方法論を見出していく。

(3) 本学の卒前・卒後教育の支援:医学部や附属病院での教育を支援することで、上述した内容の国内での有用性を示し、全国医学部の改革につなげる。

各部門の活動

1) 医学教育学部門

医学教育学（医療者教育学を含む）に関連した分野の研究を推進する部門である。国際的に急速に発展してきている医学教育学に関して、理論を構築していく研究を展開すると共に、教育実践（改善）活動も重視している。

学内では教務委員会・医学教育改革ワーキンググループ、クリニカル・クラークシップ幹事会などにおいて医学部における教育に関して情報提供すると共に、委員として活動を行っている。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。共用試験 OSCE においては、専門的な見地から助言を行っている。

学内外に向けて医学教育の知見を広めるための東京大学医学教育セミナー、FD の役割を持つ医学教育基礎コースは月例で開催している。また、医療面接教育に不可欠な模擬患者を育成するために、東京医科歯科大学とのコンソーシアムである「つつじの会」を運営、管理している。

2) 医学教育国際協力学部門

アジアを中心とした国々における医学教育分野(医・歯・薬・看護・リハビリテーションにおける学部教育及び現任者教育)の国際協力プロジェクトに参画し、活動を通じた実践的な研究・開発を行う。また、国内外の医学教育分野における国際協力に関する情報収集、人的交流に努め、国内外の各種医学教育関連プロジェクトをサポートする。

1年のうち半年程度は、医学教育の実践・研究に造詣の深い海外の専門家を外国人特任教員として招聘している。この教員は、本センターの活動計画の策定や教育活動への助言・指導を行うと共に、共同研究を推し進める。

招聘実績

Dr. Jeffrey G. Wong

サウスカロライナ医科大学 内科 教授

平成24年10月1日～25年3月29日

出版物等

- 北村 聖: 医の倫理教育—日本の倫理教育の現状, 日本医師会雑誌 140(12), 2563-2567, 2012
- 飯岡緒美, 大西弘高: 【指導医のために, プロフェッショナルリズム】医療者間コミュニケーションについて: 薬剤師の立場から疑義照会場面における医師と薬剤師のコミュニケーションを考える. 日内会誌 101(6), 1720-1726, 2012
- 山本亮, 由井和也, 小松裕和, 大西弘高: 佐久総合病院における地域医療研修の有用性と必要性: 新医師臨床研修制度導入による影響. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 35(1), 17-22, 2012
- 大西弘高, 川崎勝, 椎橋実智男, 阿部幸代, 大久保由美子, 片岡仁美, 杉本なおみ, 高村昭輝, 内藤亮, 丹羽雅之 (第16期情報基盤開発委員会): 医学教育情報館(MEAL)の構築プロセス. 医学教育 43(3), 215-220, 2012
- 大西弘高: なるほどわかった! 日常診療のズバリ基本講座: 日々の経験を次につなげる"振り返り"のしかた. レジデントノート 14(4), 756-762, 2012
- 大西弘高: 【理学療法技能の評価と学習支援】臨床技能評価の信頼性と妥当性. 理学療法ジャーナル 46(4): 295-303, 2012
- 大西弘高, 平池勇雄, 井上稔也, 児玉泰介, 大旗彩子: 初期研修にこう取り組んでいます: どう学ぶ? どう過ごす? 充実した研修とするために. レジデントノート 14(2), 414-419, 2012
- 大西弘高編著: The 臨床推論—研修医よ, 診断のプロをめざそう!. 南山堂. 東京. 2012
- 大西弘高: ①ポर्टフォリオで学ぶ家庭医療, ②ポर्टフォリオに関連した教育理論. 日本プライマリ・ケア連合学会基本研修ハンドブック. 日本プライマリ・ケア連合学会編. ①pp12-38, ②pp264-281. 南山堂. 東京. 2012
- 大西弘高: 医療者教育におけるプログラム評価. 日本の医学教育の挑戦. 岐阜大学医学教育開発研究センター監修. pp23-28. 篠原出版新社. 東京. 2012
- 大西弘高: SEA の秘訣. 畑尾正彦編集. 研修医指導の秘訣2012: 指導医が知っておきたいポイントとよくある Q&A. pp68-77. 第一三共株式会社. 東京. 2012
- 孫大輔, 藤沼康樹: VII 家庭医が担当する重要な疾患と家庭医の役割. 7 慢性腎臓病 (CKD), 8 前立腺肥大症. 新・総合診療医学: 家庭医療学編. pp299-304. カイ書林. 東京. 2012

東京医学会 第 2572 回～2598 回 集会一覧

東京医学会 第 2572 回集会

日時：平成 24 年 4 月 10 日(火) 17:45～18:45

場所：山上会館 2 階大会議室

演者：Dr. Leonard Guarente

(所属) Professor, Department of Biology, MIT

演題：Sirtuins Aging and Diseases

- Calorie Restriction/Protein Acetylation-

主催：東京医学会

共催：循環器内科、糖尿病・代謝内科、老年病科

東京医学会 第 2573 回集会

日時：平成 24 年 5 月 11 日(金) 17:00～18:00

場所：医学部本館 1 階 小講堂

演者：Peter Tontonoz, M.D., Ph. D.

(所属) Investigator, Howard Hughes Medical

Institute Professor of Pathology and

Laboratory Medicine University of

California, Los Angeles

演題：Transcriptional Control of Lipid Metabolism

主催：東京医学会

共催：糖尿病・代謝内科

東京医学会 第 2574 回集会

日時：平成 24 年 5 月 22 日(火) 18:00～19:30

場所：東京大学医学図書館 3F 333 会議室

演者：田邊 政裕

(千葉大学医学部附属病院総合医療教育研修

センター長・医学教育研究室長・教授)

演題：「アウトカム基盤型教育－千葉大学の取組み

－」

(第 44 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 2575 回集会

日時：平成 24 年 5 月 21 日(月) 17:00～18:00

場所：医学部教育研究棟 6 階 細胞情報学教室セミナー室

演者：Professor Nobuhiro Yuki (結城伸泰教授)

(所属) Department of Medicine, National

University of Singapore

演題：Molecular mimicry between gangliosides

and bacterial lipo-oligosaccharides can

cause human autoimmune uropathies

主催：東京医学会

共催：細胞情報学、リポドミクス社会連携講座

東京医学会 第 2576 回集会

日時：平成 24 年 6 月 13 日(水) 18:00～19:30

場所：東京大学医学図書館 3F 333 会議室

演者：Arie Rotem 先生

(豪州ニューサウスウェールズ大学名誉教授)

演題：「医学教育の推進において学んだこと：RTTC

での経験」

(第 45 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 2577 回集会

日時：平成 24 年 7 月 4 日(水) 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：Peter Baluk 博士

(所属) Cardiovascular Research Institute,

University of California, San Francisco

演題：Angiogenesis and Lymphangiogenesis in

Mouse Airways

主催：東京医学会

共催：分子病理学教室

東京医学会 第2578回集会

日時：平成24年7月25日(水) 18:00~19:30

場所：東京大学医学図書館3F 333会議室

演者：Tim David 教授

(英国 マンチェスター大学医学・人間科学部
学生 FTP 主任)

演題：「学生の Fitness to Practise (FTP)：不祥事や
健康問題とその結果」

(第46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2579回集会

日時：平成24年9月4日(火) 18:30~20:00

場所：東京大学医学図書館3F 333会議室

演者：Prof. Danny J. Schust

(所属) ミズーリー大学コロンビア校 産婦人科学

演題：“Retroviral involvement in human
placentation”

主催：東京医学会

共催：東京大学医学部産科婦人科学教室

東京医学会 第2580回集会

日時：平成24年9月10日(月) 17:00~18:00

場所：中央診療棟2 7階 大会議室

演者：Sir Roy Yorke Calne, FRS

(所属) Professor of Surgery Emeritus, Cambridge
University Visiting Professor, National
University of Singapore General Surgeon
and Consultant in Transplantation Surgery

演題：Prospects for gene and stem cell therapy for
the treatment of diabetes

主催：東京医学会

共催：人工臓器移植外科、糖尿病・代謝内科

東京医学会 第2581回集会

日時：平成24年9月18日(火) 18:00~19:30

場所：東京大学医学図書館3F 333会議室

演者：吉村 学

(揖斐郡北西部地域医療センター センター
長)

演題：「地域での多職種間連携教育(IPE)

~ごちゃまぜにすると楽しい、地域医療の
ウラ技~」

(第47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2582回集会

日時：平成24年9月24日(月)17:00~18:00

場所：附属病院 中央診療棟2 3階ラウンジ

演者：Eva Dimitriadis PhD

(所属) Prince Henry's Institute of Medical
Research Melbourne, AUSTRALIA

演題：‘Endometrial-trophoblast interactions
critical for implantation and pregnancy
success.’

主催：東京医学会

共催：東京大学医学部産科婦人科学教室

東京医学会 第2583回集会

日時：平成24年10月11日(木)18:00~19:00

場所：東大病院 入院棟15階 大会議室

演者：Harold L. Moses 博士

(所属) Department of Cancer Biology and
Vanderbilt-Ingram Cancer Center, 691
Preston Research Building, Vanderbilt
University Medical Center, Nashville,
TN37232,USA

演題：TGF- β Regulation of Chemokine

Expression and Metastasis: Therapeutic
Implications

主催：東京医学会

共催：ゲノム医学講座・分子病理学講座

東京医学会 第2584回集会

日時：平成24年11月1日(木)18:00~19:30

場所：東京大学医学図書館3F 333会議室

(第48回東京大学医学教育セミナー)

演者：Daniel R. Wolpaw, MD

(所属) 米国 ケース・ウェスタン・リザーブ大学医学部 教授

2003年度 東京大学医学教育国際協力研究センター 客員助教授

演題：“Adaptive Expertise in Medical Education”

演者：Jeffrey G. Wong, MD, FACP

(所属) 東京大学医学教育国際協力研究センター 特任教授

米国 サウスカロライナ医科大学 教授

演題：“Assessing the Developing Expertise in Learners”

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2585回集会

日時：平成24年11月16日(金)16:00~17:00

場所：医学部教育研究棟2階 第1セミナー室

演者：Gunnar Akner, M. D., Ph. D.

(所属) Professor, Geriatric Medicine at Örebro University, Sweden

演題：Assessment and management of multimorbid elderly in clinical practice. Future challenges.

主催：東京医学会

共催：加齢医学講座

東京医学会 第2586回集会

日時：平成24年12月6日(木)18:00~19:30

場所：東京大学医学図書館3F 333会議室

演者：ジェフリー・ウォン

(Jeffrey G. Wong, MD, FACP)

(所属) 平成24年度 東京大学医学教育国際協力研究センター 特任教授

米国 サウスカロライナ医科大学医学部 教授

演題：「サウスカロライナ医科大学でのカリキュラムおよび文化の変革～考え方, 苦難のプロセス, 教育アウトカム～」

(第49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2587回集会

日時：平成24年12月21日(金)16:30~17:30

場所：伊藤国際学術研究センター 地下1階 ギャラリー1

演者：Sandra Y. Moody, MD, BSN, AGSF

(所属) 亀田総合病院 / University of California, San Francisco(UCSF)

演題：Geriatrics Medical Education: Implications for Japan

主催：東京医学会

共催：加齢医学講座

東京医学会 第2588回集会

日時：平成24年12月20日(木)16:00~17:00

場所：医学部二号館(本館) 1階 小講堂

演者：Ken W. Cho 博士

(所属) Department of Developmental and Cell Biology, School of Biological Sciences, University of California, Irvine, California, U.S.A.

演題：Mapping and quantitating the spatiotemporal activities of BMP signaling in preimplantation mouse embryos.

主催：東京医学会

共催：分子病理学講座

東京医学会 第2589回集会

日時：平成25年1月22日(火)18:00~19:30

場所：東京大学医学図書館 3F 333会議室

演者：ジェフリー・ウォン

(Jeffrey G. Wong, MD, FACP)

(所属)平成24年度 東京大学医学教育国際協力研究センター 特任教授

米国 サウスカロライナ医科大学医学部 教授

演者：ダニエル・サルチェード(Daniel Salcedo, MD)

(所属)日本大学医学部医学教育企画・推進室 助手

演題：「USMLE Step2 CS – 米国医師国家試験での臨床スキル評価」

(第50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2590回集会

日時：平成25年1月25日(金)17:00~19:00

場所：医学部二号館(本館) 1階 小講堂

演者：Renata Pasqualini 博士

Wadih Arap 博士

(所属)Buchanan & Seeger Professor and Stringer

Professor of Medicine and Experimental

Diagnostic Imaging,

The University of Texas M.D. Anderson

Cancer Center, USA

演題：Ligand – Directed Therapy and Molecular Imaging Based on *in vivo* Phage Display

Technology

主催：東京医学会・グローバル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」

共催：分子病理学講座

東京医学会 第2591回集会

日時：平成25年2月15日(金)11:00~12:00

場所：入院棟A 1階 レセプションルーム

演者：Alfonso J. Cruz-Jentoft, M.D.,

(所属) Hospital Universitario Ramon y Cajal (Madrid, Spain)

Insights in sarcopenia, a new geriatric syndrome

主催：東京医学会

共催：加齢医学講座・整形外科学講座

東京医学会 第2592回集会

日時：平成25年2月27日(水)17:30~19:00

場所：山上会館2階 大会議場

演者：平田 恭信先生

(所属) 循環器内科・先端臨床医学開発講座

演題：血管作動物質による循環調節 – 臨床応用をめざして –

主催：東京医学会

共催：循環器内科学講座

東京医学会 第2593回集会

日時：平成25年2月16日(土)16:50~17:50

場所：伊藤国際学術研究センター 伊藤謝恩ホール

演者：Frank McCormick, Ph.D., F.R.S.

(所属) Director of the University of California,

San Francisco (UCSF) Helen Diller

Family Comprehensive Cancer Center,

Professor of Microbiology and Immunology

演題：Targeting Ras in Cancer

主催：東京医学会

共催：東京大学医学部産科婦人科学教室

東京医学会 第2594回集会

日時：平成25年3月1日(金)10:00~11:30

場所：医学部教育研究棟13階 SPH 講義室

演者：John Z. Ayanian, MD, MPP

(所属) Professor of Health Care Policy, Harvard
Medical School
Professor of Health Policy & Management,
Harvard School of Public Health

演題: Secondary use of large database for health
services research and clinical evaluation

主催: 東京医学会

共催: 公共健康医学専攻

医療情報経済学分野

臨床疫学経済学分野

東京医学会 第 2595 回集会

日時: 平成 25 年 2 月 28 日(木) 18:00~19:30

場所: 東京大学医学図書館 3F 333 会議室

演者: ジェフリー・ウォン

(Jeffrey G. Wong, MD, FACP)

(所属) 平成 24 年度 東京大学医学教育国際協力研
究センター 特任教授

米国サウスカロライナ医科大学医学部 教授

演題: 「医学部の認証評価: 米国 LCME の認証評価
を受けて学んだこと」

(第 51 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 241 回 特別学術講演会

(第 2596 回集会)

日時: 平成 25 年 3 月 8 日(金) 15:30~17:00

場所: 東京大学山上会館 2 階大会議室

演者: 大内 尉義

(所属) 東京大学大学院医学系研究科教授

加齢医学講座 老年病学・老化制御学担当

演題: 「老年医学の道を歩んで」

主催: 東京医学会

東京医学会 第 2597 回集会

日時: 平成 25 年 3 月 19 日(火) 17:00~18:30

場所: 医学部二号館(本館) 3 階 大講堂

演者: Suzanne Cory 博士 1

Jerry Adams 博士 2

(所属) The Walter and Eliza Hall Institute of
Medical Research, Melbourne, Australia

演題: 1 The Bcl-2 family: an Achilles' heel for
cancer?

2 How the Bcl-2 protein family regulates
the cell death switch.

主催: 東京医学会

共催: 日本学士院、分子病理学講座

東京医学会 第 2598 回集会

日時: 平成 25 年 3 月 28 日(木) 17:30~19:00

場所: 東京大学医学図書館 3F 333 会議室

演者: ジェフリー・ウォン

(Jeffrey G. Wong, MD, FACP)

(所属) 平成 24 年度 東京大学医学教育国際協力研
究センター 特任教授

米国サウスカロライナ医科大学医学部 教授

演題: 「東京大学の卒前医学教育に対する評価: イヌ
イ報告からの振り返り」

(第 52 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

(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 126 卷 平成 25 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
