ISSN 1883-9606

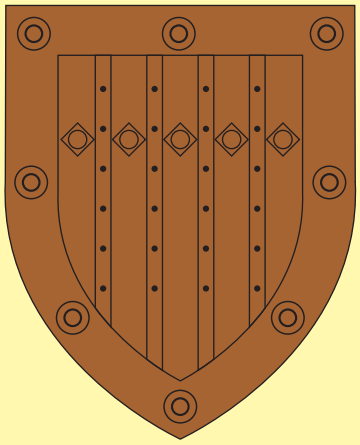
# 東京医学

# THE TOKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

October 2015 Vol.130

## 東京大学大学院医学系研究科・医学部年報

## 平成26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１３０巻（東京医学２０１５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 による頒布及びウエ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２７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２６年度外国出張・海外研修 …… 31
医学図書館 …… 32
医学系研究科・医学部　国際交流室 …… 34
健康と医学の博物館 …… 36
研究倫理支援室 …… 37

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 …… 39
　生体構造学 …… 42
　神経細胞生物学 …… 44

生化学・分子生物学講座
　分子生物学 …… 46
　細胞情報学 …… 50
　代謝生理化学 …… 53

機能生物学専攻

生理学講座
　統合生理学 …… 56
　細胞分子生理学 …… 59
　神経生理学 …… 62

薬理学講座
　細胞分子薬理学 …… 65
　システムズ薬理学 …… 70

病因・病理学専攻

病理学講座
　人体病理学・病理診断学 …… 74
　分子病理学 …… 81

微生物学講座
微生物学 …… 85
感染制御学 …… 89
免疫学講座
免疫学 …… 93

生体物理医学専攻

放射線医学講座
放射線医学 …… 97

医用生体工学講座
生体情報学 …… 105
生体機能制御学 …… 107

脳神経医学専攻

基礎神経医学講座
神経病理学 …… 111
神経生化学 …… 114
神経生物学 …… 120

統合脳医学講座
こころの発達医学 …… 123

臨床神経精神医学講座
精神医学 …… 126
神経内科学 …… 132
脳神経外科学 …… 137

社会医学専攻

社会予防医学講座
分子予防医学 …… 144
公衆衛生学／健康医療政策学 …… 148

法医学・医療情報経済学講座
法医学 …… 152
医療情報経済学／医療情報システム学 …… 156

内科学専攻

器官病態内科学講座
循環器内科学 …… 159
呼吸器内科学 …… 165

消化器内科学 …… 169

生体防御腫瘍内科学講座
腎臓学・内分泌病態学 …… 175
代謝・栄養病態学 …… 181
血液・腫瘍病態学 …… 187
アレルギー・リウマチ学 …… 191
生体防御感染症学 …… 195
ストレス防御・心身医学 …… 202

病態診断医学講座
臨床病態検査医学（検査部[P.507]参照）
輸血医学 …… 204

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 …… 208

小児医学講座
小児科学・発達発育学 …… 213
小児外科学 …… 218

加齢医学講座
老年病学／老化制御学 …… 222

外科学専攻

臓器病態外科学講座
呼吸器外科学 …… 227
心臓外科学 …… 231
消化管外科学 …… 237
肝胆膵外科学・人工臓器移植外科学 …… 241
泌尿器外科学 …… 244
腫瘍外科学 …… 249
血管外科学 …… 254
代謝栄養・内分泌外科学 …… 257

感覚・運動機能医学講座
皮膚科学 …… 260
形成外科学 …… 265
口腔外科学 …… 269
整形外科学 …… 274
眼科学 …… 280
耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学） …… 286

リハビリテーション医学 …… 293

生体管理医学講座
麻酔学 …… 296
救急医学 …… 300

健康科学・看護学専攻

健康科学講座
精神保健学 …… 306
生物統計学／疫学・予防保健学 …… 310
健康学習・教育学（行動社会医学講座　老年社会科学／健康学習・教育学[P.384]参照）
医療倫理学／健康増進科学 …… 317

予防看護学講座
看護管理学／看護体系・機能学 …… 321
家族看護学 …… 323
地域看護学／行政看護学 …… 326

臨床看護学講座
成人看護学／緩和ケア看護学 …… 330
母性看護学・助産学 …… 334
精神看護学 …… 337
老年看護学／創傷看護学 …… 342

国際保健学専攻

国際社会医学講座
国際保健政策学 …… 348
国際地域保健学 …… 354

国際生物医科学講座
人類遺伝学 …… 357
発達医科学 …… 361
人類生態学 …… 364
生物医化学 …… 368

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.310]参照）
社会予防疫学 …… 372
臨床疫学・経済学 …… 376
医療コミュニケーション学 …… 381

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.306]参照）
保健社会行動学／健康教育・社会学 …… 384
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.317]参照）

医療科学講座
健康医療政策学（社会医学予防講座　公衆衛生学／健康医療政策学[P.148]参照）
医療情報システム学（法医学・医療情報経済学講座　医療情報経済学／医療情報システム学[P.156]参照）
臨床情報工学 …… 388
法医学・医事法学（法医学・医療情報経済学講座　法医学[P.152]参照）

寄付講座
漢方生体防御機能学（ツムラ） …… 390
血管再生医療（第一三共）（口腔外科学[P.269]参照）
骨・軟骨再生医療（整形外科学[P.274]参照）
軟骨・骨再生医療（富士ソフト）（口腔外科学[P.269]参照）
腎臓再生医療（中央診療施設等　ティッシュ・エンジニアリング部[P.572]参照）
臨床疫学研究システム学 …… 393
ユビキタス予防医学 …… 397
関節機能再建学（整形外科学[P.274]参照）
分子脳病態科学　（神経内科学[P.132]参照）
慢性腎臓病（ＣＫＤ）学 …… 400
分子構造・動態学（日本電子・ツァイス） …… 403
分子血管内分泌学 …… 406
コンチネンス医学 …… 408
ゲノム医学 ……411
分子精神医学 …… 413
ライフサポート技術開発学（モルテン） …… 415
ユースメンタルヘルス …… 419
免疫療法管理学 …… 423
運動器疼痛メディカルリサーチ＆マネジメント …… 425

22 世紀医療センター
臨床分子疫学（田辺三菱製薬） …… 428
免疫細胞治療学（メディネット） …… 431
腎疾患総合医療学 …… 436
統合的分子代謝疾患科学 …… 439
先端臨床医学開発 …… 441
加圧トレーニング虚血循環生理学 …… 444
健康医科学創造 …… 447
関節疾患総合研究 …… 449
医療経営政策学 …… 454
コンピュータ画像診断学／予防医学 …… 457
臨床運動器医学 …… 460

医療安全管理学（東京海上日動） …… 464
医療品質評価学 …… 468
抗加齢医学 …… 473
臨床試験データ管理学 …… 476
薬理動態学 …… 480
重症心不全治療開発 …… 483
分子創薬・代謝制御科学 …… 488

社会連携講座
リピドミクス …… 490
音声病態分析学 …… 493
脂肪細胞機能制御学 …… 495
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 …… 505
診療科
内科診療部門
循環器内科 （循環器内科学[P.159]参照）
呼吸器内科 （呼吸器内科学[P.165]参照）
消化器内科 （消化器内科学[P.169]参照）
腎臓内科・内分泌内科 （腎臓学・内分泌病態学[P.175]参照）
糖尿病・代謝内科 （代謝・栄養病態学[P.181]参照）
血液・腫瘍内科 （血液・腫瘍病態学[P.187]参照）
アレルギー・リウマチ内科 （アレルギー・リウマチ学[P.191]参照）
感染症内科 （生体防御感染症学[P.195]参照）
神経内科 （神経内科学[P.132]参照）
老年病科 （老年病学[P.222]参照）
心臓内科 （ストレス防御・心身医学[P.202]参照）

外科診療部門
胃・食道外科 （消化管外科学[P.237]参照）
大腸・肛門外科 （腫瘍外科学[P.249]参照）
肝・胆・膵外科 （肝胆膵外科学[P.241]参照）
血管外科 （血管外科学[P.254]参照）
乳腺・内分泌外科 （代謝栄養・内分泌外科学[P.257]参照）
人工臓器・移植外科 （人工臓器移植外科学[P.241]参照）
心臓外科 （心臓外科学[P.231]参照）
呼吸器外科 （呼吸器外科学[P.227]参照）
脳神経外科 （脳神経外科学[P.137]参照）
麻酔科・痛みセンター （麻酔学[P.296]参照）
泌尿器科・男性科 （泌尿器外科学[P.244]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.208]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.260]参照）
眼科・視覚矯正科　（眼科学[P.280]参照）
整形外科・脊髄外科　（整形外科学[P.274]参照）
耳鼻咽喉・感覚音声外科　（耳鼻咽喉科学[P.286]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.265]参照）
顎口腔外科・歯科矯正歯科　（口腔外科学[P.269]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.213]参照）
小児外科　（小児外科学・小児腫瘍学[P.218]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.208]参照）

精神神経科診療部門
精神神経科　（精神医学[P.126]参照）

放射線科診療部門
放射線科　（放射線医学[P.97]参照）

中央診療施設等
検査部（臨床病態検査医学）　…… 507
手術部　…… 514
放射線部　…… 518
薬剤部　…… 521
救急部　（救急医学[P.300]参照）
輸血部　（輸血医学[P.204]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.208]参照）
リハビリテーション部　…… 526
材料管理部　…… 530
集中治療部（救急医学[P.300]参照）
病理部　…… 532
角膜移植部　…… 536
無菌治療部　…… 538
光学医療診療部　…… 540
血液浄化療法部　…… 544
臨床研究支援センター　…… 547
感染制御部（感染制御学[P.89]参照）
企画情報運営部　…… 556
大学病院医療情報ネットワーク研究センター　…… 558
臓器移植医療部　…… 560
検診部　…… 562
ティッシュ・エンジニアリング部　…… 572
「こころの発達」診療部　…… 576
緩和ケア診療部　…… 580

がん相談支援センター …… 584
ゲノム医学センター
臨床ゲノム情報部門 …… 585
臨床ゲノム診療部門 …… 587
臨床ゲノム解析部門 …… 589
医工連携部 …… 591
災害医療マネジメント部 …… 600
国際診療部 …… 602
病態栄養治療部 …… 603
臨床研究ガバナンス部 …… 606

疾患生命工学センター
分子病態医科学部門 …… 608
構造生理学部門 …… 613
再生医療工学部門 …… 617
臨床医工学部門 …… 620
健康環境医工学部門 …… 625
動物資源学部門 …… 628
放射線分子医学部門 …… 631

医学教育国際研究センター …… 634

東京医学会　第 2635 回～2662 回　集会一覧 …… 636

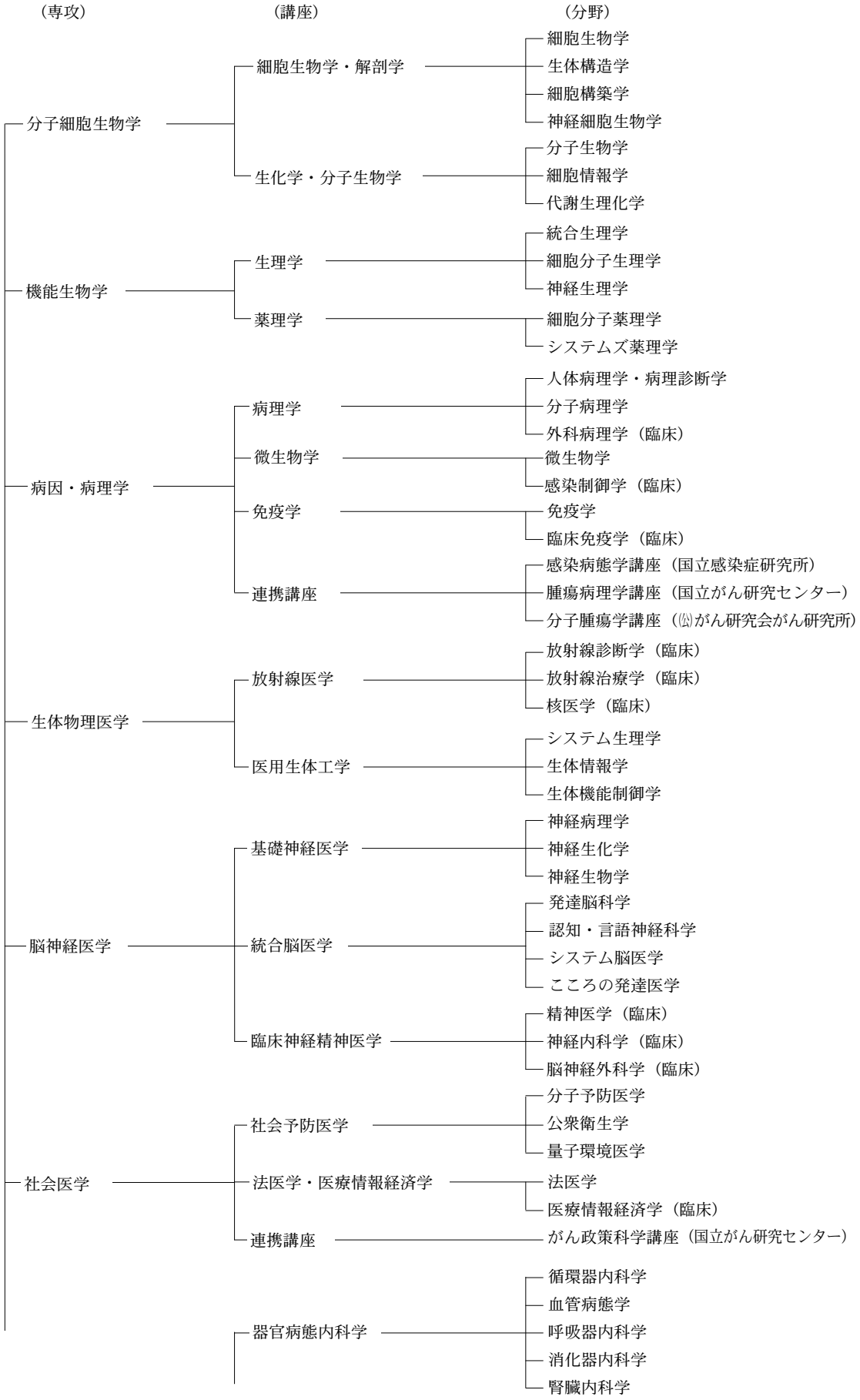
# 沿　　革

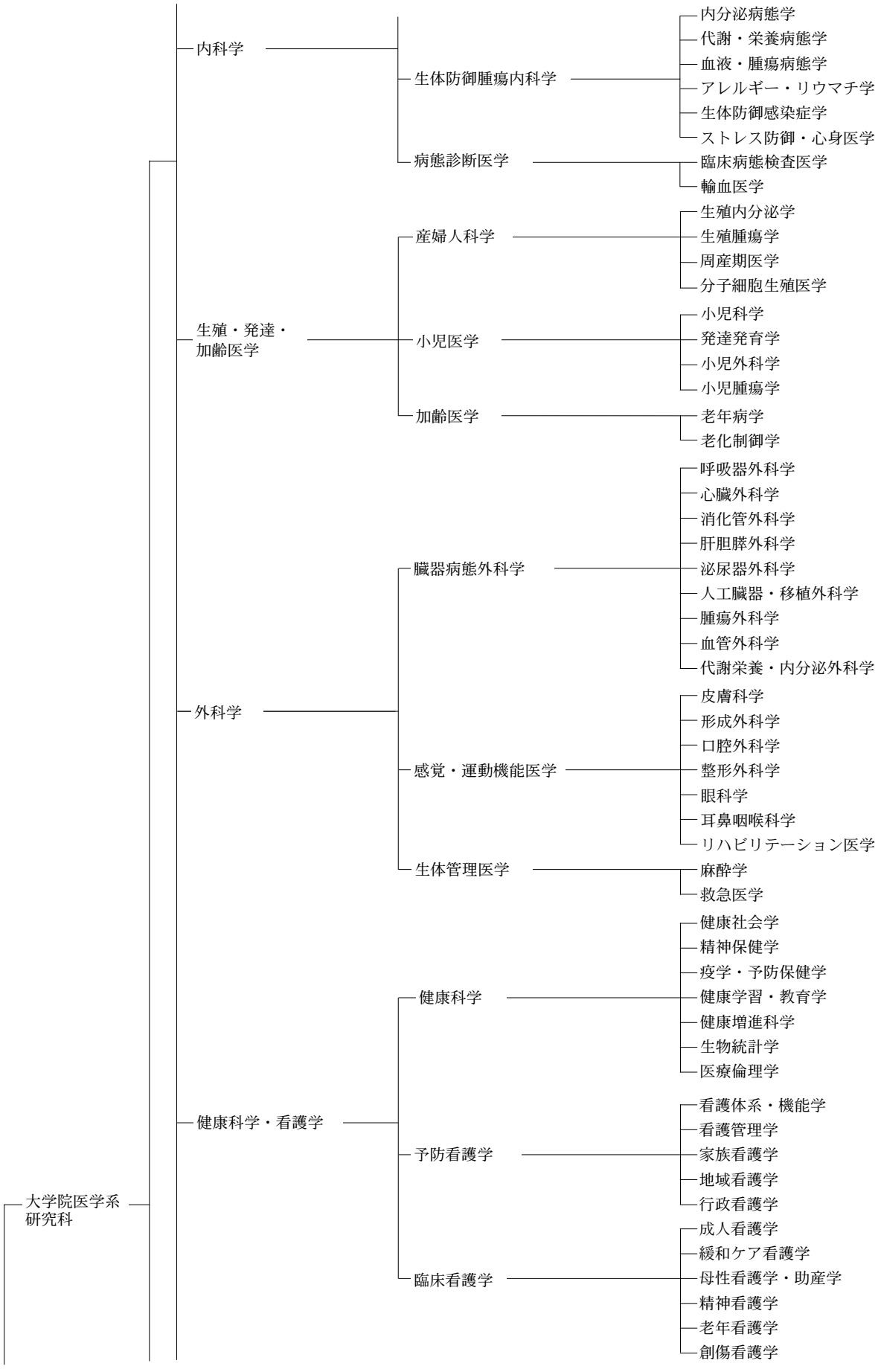
| | | |
|---|---|---|
| 安政５年 | (1858) ５月 | 江戸市中の蘭医82名の醵金により神田御玉ヶ池に種痘所が設立された。 |
| | 11月 | 種痘所は、神田相生町からの出火により類焼したが、伊東玄朴の家などで業務を継続した。 |
| 安政６年 | (1859) ９月 | 種痘所を下谷和泉通りに新築し移転した。 |
| 万延元年 | (1860) 10月 | 幕府直轄の種痘所となった。 |
| 文久元年 | (1861) 10月 | 種痘所を西洋医学所と改称し、教育・解剖・種痘に分かれ西洋医学を講習する所となった。 |
| 文久３年 | (1863) ２月 |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

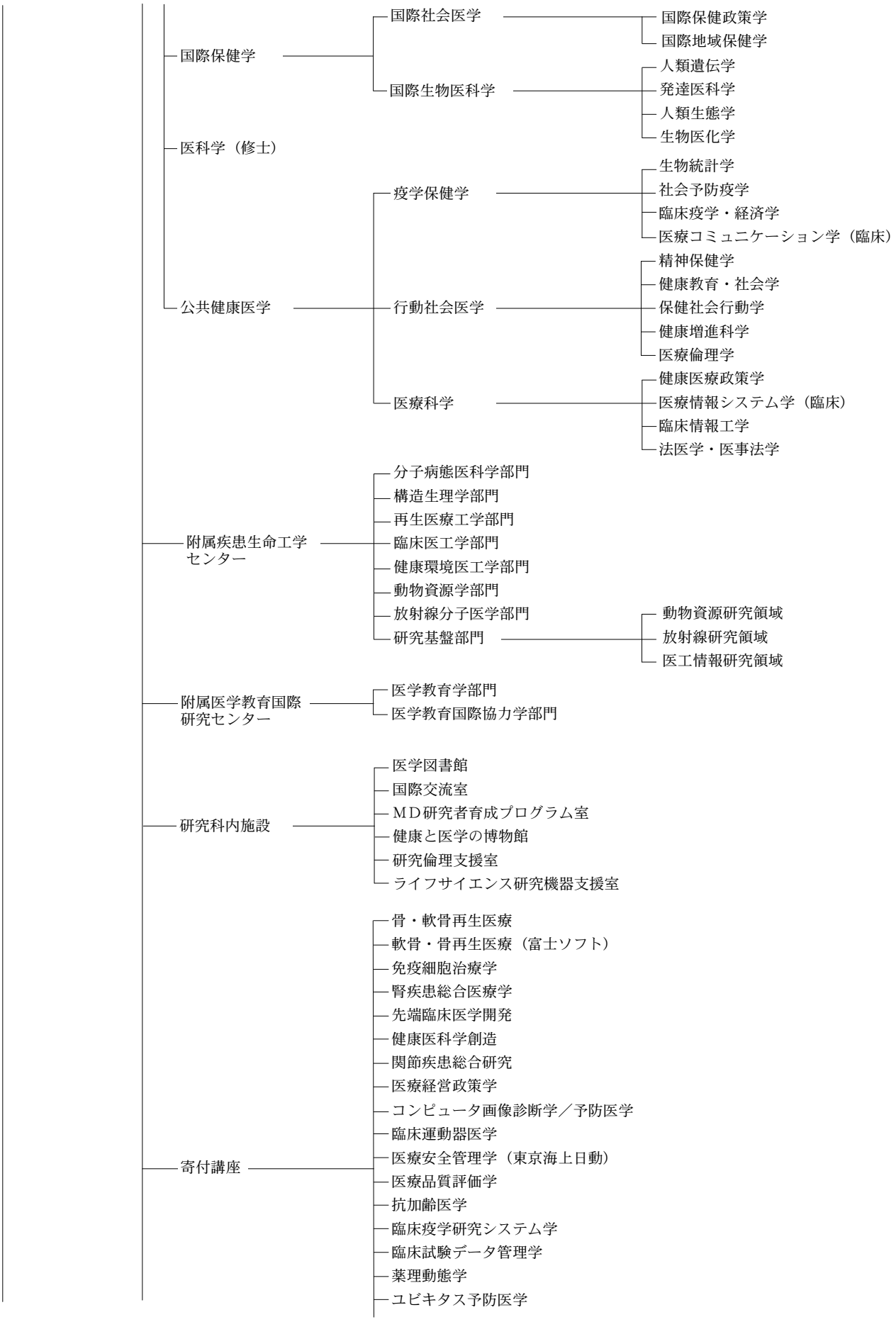
| | | |
|---|---|---|
| 昭和33年 (1958) | 4月 | 医学部薬学科が、薬学部として独立の学部となった。 |
| | 5月 | 東京大学医学部創立百年記念式典が挙行された。 |
| 昭和36年 (1961) | 3月 | 医学部総合中央館(医学図書館)が、東京大学医学部創立百年記念事業の一つとして竣工した。 |
| | 4月 | 医学部附属医用電子研究施設が、設置された。 |
| 昭和40年 (1965) | 4月 | 医学部附属音声・言語医学研究施設が、設置された。<br>衛生看護学科を改組し，保健学科が設置された。<br>東京大学大学院が改組され、生物系研究科医学専門課程は医学系研究科となった。<br>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。<br>医学系研究科に国際保健学専攻が設置された。 |
| | 7月 | 医学部放射線研究施設が設置された。 |
| 平成7年 (1995) | 4月 | 大学院講座制への移行に伴い、第三基礎医学、社会医学、第三臨床医学、第四臨床医学の4専攻を廃止し、病因・病理学、社会医学、生殖・発達・加齢医学、外科学の4専攻に改組された。 |
| 平成8年 (1996) | 4月 | 大学院講座制への移行に伴い、第一臨床医学、保健学、国際保健学の3専攻を廃止し、内科学，健康科学・看護学、国際保健学の3専攻に改組された。 |
| 平成9年 (1997) | 4月 | 大学院講座制への移行に伴い、第一基礎医学、第二基礎医学、第二臨床医学の3専攻を廃止し、分子細胞生物学、機能生物学、生体物理医学、脳神経医学の4専攻に改組された。<br>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。 |

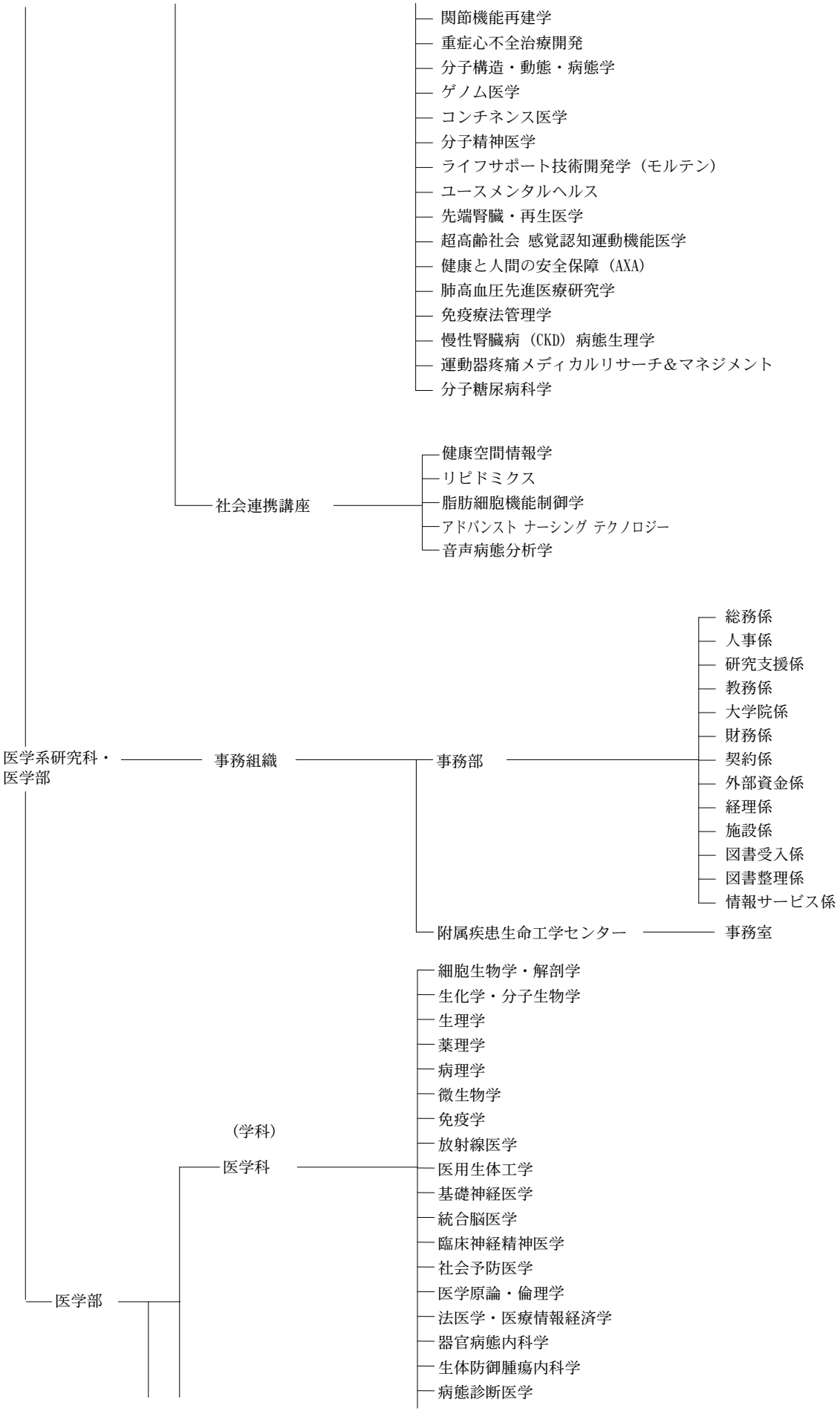
| | | |
|---|---|---|
| 平成17年 | (2005) 3月 | 医学部教育研究棟（第２期）が竣工した。 |
| 平成19年 | (2007) 4月 | 医学系研究科に公衆衛生の専門職大学院（公共健康医学専攻）が設置された。 |
| 平成20年 | (2008) 5月 | 東京大学医学部・医学部附属病院創立百五十年記念式典が挙行された。 |
| 平成22年 | (2010) 4月 | 医学部健康科学・看護学科が、健康総合科学科となった。 |
| 平成23年 | (2011) 1月 | 医学系研究科に健康と医学の博物館が、設置された。 |
| 平成24年 | (2012) 4月 | 医学系研究科に研究倫理支援室が設置された。 |
| 平成25年 | (2013) 4月 | 東京大学医学教育国際協力研究センター（学内共同研究施設）は、医学系研究科附属医学教育国際研究センターに改組された。 |
| 平成25年 | (2013) 10月 | 医学系研究科にライフサイエンス研究器機支援室が設置された。 |

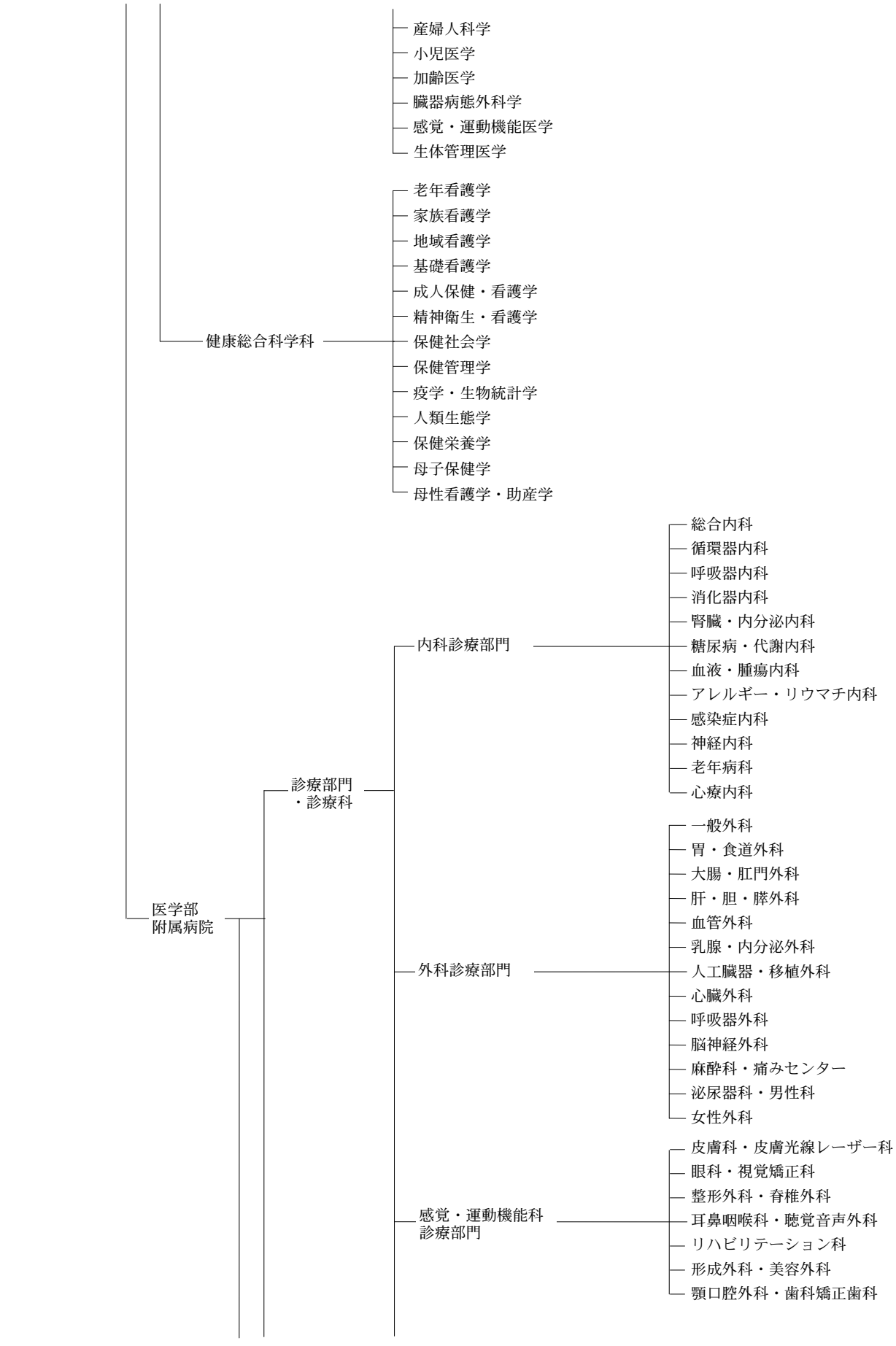
# 組　　織　　H27.3.31

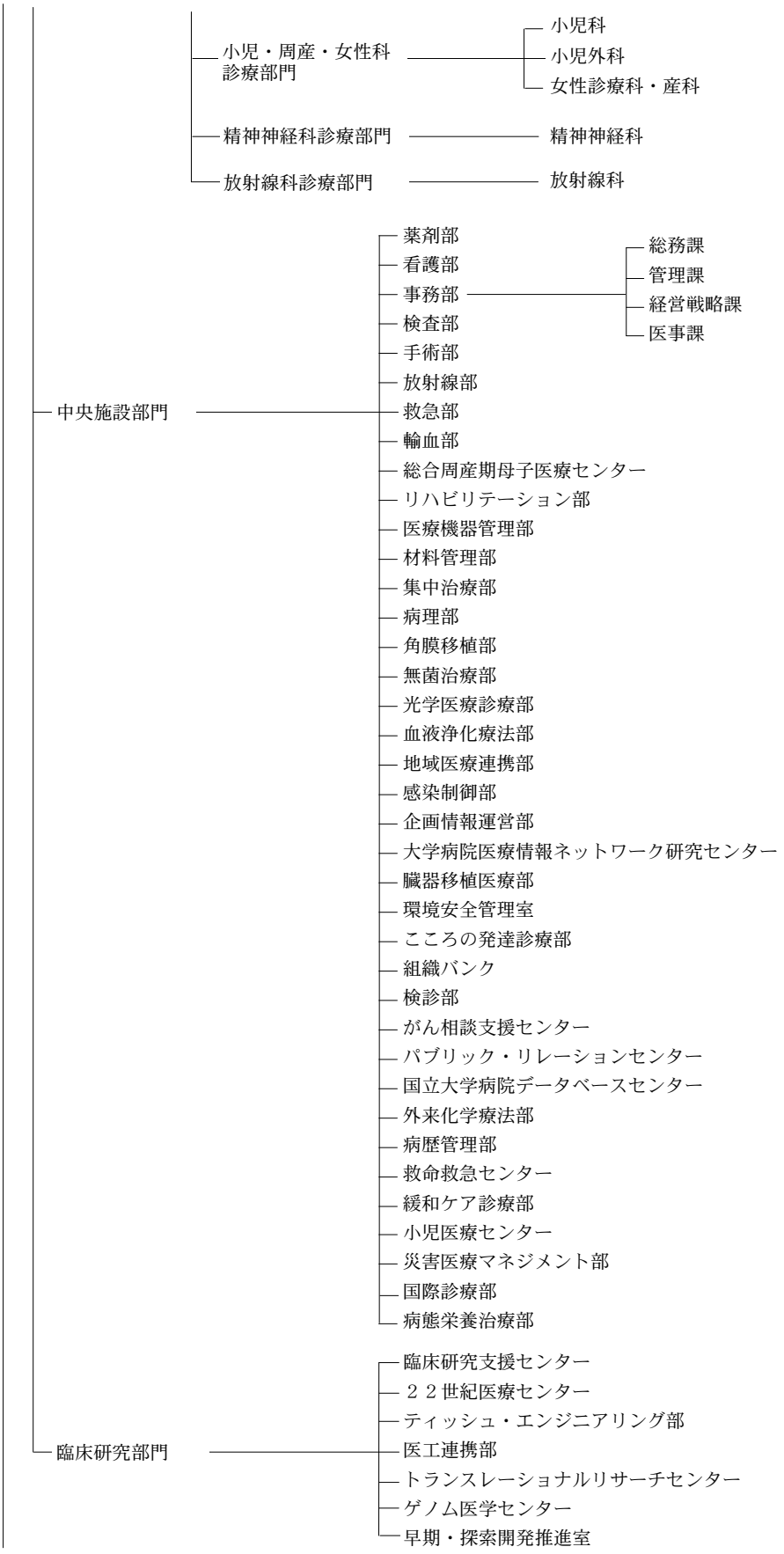

（専攻）
（講座）
（分野）
分子細胞生物学
細胞生物学・解剖学
細胞生物学
生体構造学
細胞構築学
神経細胞生物学
生化学・分子生物学
分子生物学
細胞情報学
代謝生理化学
機能生物学
生理学
統合生理学
細胞分子生理学
神経生理学
薬理学
細胞分子薬理学
システムズ薬理学
病因・病理学
病理学
人体病理学・病理診断学
分子病理学
外科病理学（臨床）
微生物学
微生物学
感染制御学（臨床）
免疫学
免疫学
臨床免疫学（臨床）
連携講座
感染病態学講座（国立感染症研究所）
腫瘍病理学講座（国立がん研究センター）
分子腫瘍学講座（㈶がん研究会がん研究所）
生体物理医学
放射線医学
放射線診断学（臨床）
放射線治療学（臨床）
核医学（臨床）
医用生体工学
システム生理学
生体情報学
生体機能制御学
脳神経医学
基礎神経医学
神経病理学
神経生化学
神経生物学
統合脳医学
発達脳科学
認知・言語神経科学
システム脳医学
こころの発達医学
臨床神経精神医学
精神医学（臨床）
神経内科学（臨床）
脳神経外科学（臨床）
社会医学
社会予防医学
分子予防医学
公衆衛生学
量子環境医学
法医学・医療情報経済学
法医学
医療情報経済学（臨床）
連携講座
がん政策科学講座（国立がん研究センター）
器官病態内科学
循環器内科学
血管病態学
呼吸器内科学
消化器内科学
腎臓内科学

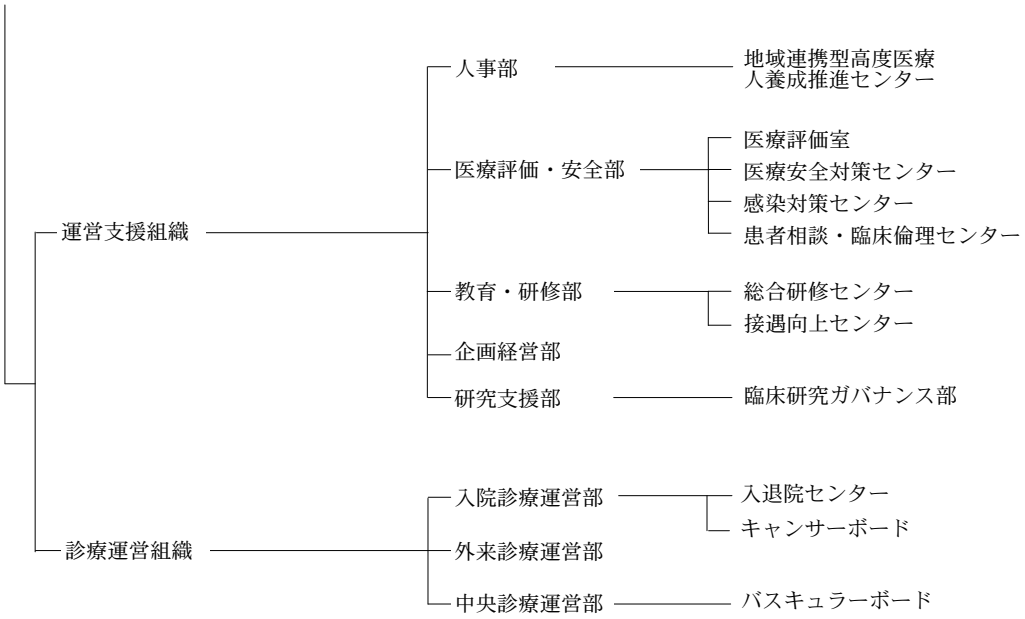

大学院医学系研究科
内科学
生体防御腫瘍内科学
内分泌病態学
代謝・栄養病態学
血液・腫瘍病態学
アレルギー・リウマチ学
生体防御感染症学
ストレス防御・心身医学
病態診断医学
臨床病態検査医学
輸血医学
生殖・発達・加齢医学
産婦人科学
生殖内分泌学
生殖腫瘍学
周産期医学
分子細胞生殖医学
小児医学
小児科学
発達発育学
小児外科学
小児腫瘍学
加齢医学
老年病学
老化制御学
外科学
臓器病態外科学
呼吸器外科学
心臓外科学
消化管外科学
肝胆膵外科学
泌尿器外科学
人工臓器・移植外科学
腫瘍外科学
血管外科学
代謝栄養・内分泌外科学
感覚・運動機能医学
皮膚科学
形成外科学
口腔外科学
整形外科学
眼科学
耳鼻咽喉科学
リハビリテーション医学
生体管理医学
麻酔学
救急医学
健康科学・看護学
健康科学
健康社会学
精神保健学
疫学・予防保健学
健康学習・教育学
健康増進科学
生物統計学
医療倫理学
予防看護学
看護体系・機能学
看護管理学
家族看護学
地域看護学
行政看護学
臨床看護学
成人看護学
緩和ケア看護学
母性看護学・助産学
精神看護学
老年看護学
創傷看護学


国際保健学
国際社会医学
国際保健政策学
国際地域保健学
国際生物医科学
人類遺伝学
発達医科学
人類生態学
生物医化学
医科学（修士）
公共健康医学
疫学保健学
生物統計学
社会予防疫学
臨床疫学・経済学
医療コミュニケーション学（臨床）
行動社会医学
精神保健学
健康教育・社会学
保健社会行動学
健康増進科学
医療倫理学
医療科学
健康医療政策学
医療情報システム学（臨床）
臨床情報工学
法医学・医事法学
附属疾患生命工学センター
分子病態医科学部門
構造生理学部門
再生医療工学部門
臨床医工学部門
健康環境医工学部門
動物資源学部門
放射線分子医学部門
研究基盤部門
動物資源研究領域
放射線研究領域
医工情報研究領域
附属医学教育国際研究センター
医学教育学部門
医学教育国際協力学部門
研究科内施設
医学図書館
国際交流室
ＭＤ研究者育成プログラム室
健康と医学の博物館
研究倫理支援室
ライフサイエンス研究機器支援室
寄付講座
骨・軟骨再生医療
軟骨・骨再生医療（富士ソフト）
免疫細胞治療学
腎疾患総合医療学
先端臨床医学開発
健康医科学創造
関節疾患総合研究
医療経営政策学
コンピュータ画像診断学／予防医学
臨床運動器医学
医療安全管理学（東京海上日動）
医療品質評価学
抗加齢医学
臨床疫学研究システム学
臨床試験データ管理学
薬理動態学
ユビキタス予防医学


関節機能再建学
重症心不全治療開発
分子構造・動態・病態学
ゲノム医学
コンチネンス医学
分子精神医学
ライフサポート技術開発学（モルテン）
ユースメンタルヘルス
先端腎臓・再生医学
超高齢社会 感覚認知運動機能医学
健康と人間の安全保障（AXA）
肺高血圧先進医療研究学
免疫療法管理学
慢性腎臓病（CKD）病態生理学
運動器疼痛メディカルリサーチ＆マネジメント
分子糖尿病科学
健康空間情報学
リピドミクス
脂肪細胞機能制御学
アドバンスト ナーシング テクノロジー
音声病態分析学
社会連携講座
総務係
人事係
研究支援係
教務係
大学院係
財務係
契約係
外部資金係
経理係
施設係
図書受入係
図書整理係
情報サービス係
事務部
事務組織
医学系研究科・
医学部
附属疾患生命工学センター
事務室
細胞生物学・解剖学
生化学・分子生物学
生理学
薬理学
病理学
微生物学
免疫学
放射線医学
医用生体工学
基礎神経医学
統合脳医学
臨床神経精神医学
社会予防医学
医学原論・倫理学
法医学・医療情報経済学
器官病態内科学
生体防御腫瘍内科学
病態診断医学
（学科）
医学科
医学部


産婦人科学
小児医学
加齢医学
臓器病態外科学
感覚・運動機能医学
生体管理医学
老年看護学
家族看護学
地域看護学
基礎看護学
成人保健・看護学
精神衛生・看護学
健康総合科学科
保健社会学
保健管理学
疫学・生物統計学
人類生態学
保健栄養学
母子保健学
母性看護学・助産学
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
内科診療部門
糖尿病・代謝内科
血液・腫瘍内科
アレルギー・リウマチ内科
感染症内科
神経内科
老年病科
心療内科
診療部門
・診療科
一般外科
胃・食道外科
大腸・肛門外科
肝・胆・膵外科
医学部
附属病院
血管外科
乳腺・内分泌外科
外科診療部門
人工臓器・移植外科
心臓外科
呼吸器外科
脳神経外科
麻酔科・痛みセンター
泌尿器科・男性科
女性外科
皮膚科・皮膚光線レーザー科
眼科・視覚矯正科
整形外科・脊椎外科
感覚・運動機能科
診療部門
耳鼻咽喉科・聴覚音声外科
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


小児・周産・女性科診療部門
小児科
小児外科
女性診療科・産科
精神神経科診療部門
精神神経科
放射線科診療部門
放射線科
中央施設部門
薬剤部
看護部
事務部
総務課
管理課
経営戦略課
医事課
検査部
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
集中治療部
病理部
角膜移植部
無菌治療部
光学医療診療部
血液浄化療法部
地域医療連携部
感染制御部
企画情報運営部
大学病院医療情報ネットワーク研究センター
臓器移植医療部
環境安全管理室
こころの発達診療部
組織バンク
検診部
がん相談支援センター
パブリック・リレーションセンター
国立大学病院データベースセンター
外来化学療法部
病歴管理部
救命救急センター
緩和ケア診療部
小児医療センター
災害医療マネジメント部
国際診療部
病態栄養治療部
臨床研究部門
臨床研究支援センター
２２世紀医療センター
ティッシュ・エンジニアリング部
医工連携部
トランスレーショナルリサーチセンター
ゲノム医学センター
早期・探索開発推進室


運営支援組織
人事部
地域連携型高度医療人養成推進センター
医療評価・安全部
医療評価室
医療安全対策センター
感染対策センター
患者相談・臨床倫理センター
教育・研修部
総合研修センター
接遇向上センター
企画経営部
研究支援部
臨床研究ガバナンス部
診療運営組織
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

# 職 員 名 簿

平成２７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 | | |
| 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 﨑 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 | 間 野 博 行 | 山 下 義 博 | |
| 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 | | 平 林 敏 行 |
| 細胞分子生理学 | 森　　憲 作 | | 山 口 正 洋 |
| 神経生理学 | 狩 野 方 伸 | | |
| 薬理学講座 | | | |
| 細胞分子薬理学 | 飯 野 正 光 | | 大久保 洋 平 |
| システムズ薬理学 | 上 田 泰 己 | | 田 井 中 一 貴 |
| 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 | |
| | | 牛 久 哲 男 | |
| 分子病理学 | 宮 園 浩 平 | 鯉 沼 代 造 | |
| 外科病理学（臨床） | | | |
| 微生物学講座 | | | |
| 微生物学 | 畠 山 昌 則 | | 紙 谷 尚 子 |
| 感染制御学（臨床） | 森 屋 恭 爾 | | |
| 免疫学講座 | | | |
| 免疫学 | 高 柳　　広 | 新 田　　剛 | |
| 臨床免疫学（臨床） | | | |
| 連携講座 | | | |
| 感染病態学講座 | (委嘱)渡邉治雄 | | |
| （国立感染症研究所） | | | |
| 腫瘍病理学講座 | (委嘱)中釜　斉 | | |
| （国立がん研究センター） | | | |

| 専攻・講座・分野 | 教　　授 | 准 教 授 | 講　　師 |
|---|---|---|---|
| 分子腫瘍学講座 | (客員)中村卓郎 | | |
| ((公)がん研究会がん研究所) | | | |
| 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　　墾 |
| 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 | (兼)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 | | 竹 本　さやか |
| 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 | | | |
| 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 | 中 冨 浩 文 | |
| 社会医学専攻 | | | |
| 社会予防医学講座 | | | |
| 分子予防医学 | 松 島 綱 治 | | 上 羽 悟 史 |
| 公衆衛生学 | (兼)小林廉毅 | (兼)豊川智之 | 冨 尾　　淳 |
| 量子環境医学 | | | |
| 法医学・医療情報経済学講座 | | | |
| 法医学 | (兼)岩瀬博太郎 | | (兼)槇野陽介 |
| 医療情報経済学（臨床） | (兼)大江和彦 | | |
| 連携講座 | | | |
| がん政策科学講座 | | (委嘱)東　尚弘 | |
| （国立がん研究センター） | | | |
| 内科学専攻 | | | |

| 専攻・講座・分野 | 教　　授 | 准 教 授 | 講　　師 |
|---|---|---|---|
| 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 | | | |
| 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 | 伊佐山浩通 | |
| 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 | 山 内 敏 正 | 鈴 木　　亮 |
| 血液・腫瘍病態学 | 黒 川 峰 夫 | | |
| 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 | | 吉 内 一 浩 | |
| 病態診断医学講座 | | | |
| 臨床病態検査医学 | 矢 冨　　裕 | 池 田　　均 | |
| 輸血医学 | 岡 崎　　仁 | | |
| 連携講座 | | | |
| 分子糖尿病学講座 | (客員)春日雅人 | | |
| （国立国際医療研究センター） | | | |
| 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 | | 織 田 克 利 | |
| | | (客員)矢野　哲 | |
| 周産期医学 | | | |
| 分子細胞生殖医学 | 大須賀　穣 | 甲賀かをり | |
| 小児医学講座 | | | |
| 小児科学 | 岡　　明 | 滝 田 順 子 | |
| 発達発育学 | | 北 中 幸 子 | 平 田 陽一郎 |
| 小児外科学 | 岩 中　　督 | 藤 代　　準 | |
| 小児腫瘍学 | (兼) 岩中　督 | (兼) 滝田順子 | |
| 加齢医学講座 | | | |
| 老年病学 | 秋 下 雅 弘 | 小 川 純 人 | |
| 老化制御学 | (兼) 秋下雅弘 | | 浦 野 友 彦 |
| 連携講座 | | | |
| 成育政策科学講座 | | (委嘱)森臨太郎 | |
| （国立成育医療研究センター） | | | |

| 専攻・講座・分野 | 教　授 | 准 教 授 | 講　師 |
|---|---|---|---|
| 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 | | |
| 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 | |
| | | 福原　浩 | |
| 人工臓器・移植外科学 | | | 阪本良弘 |
| 腫瘍外科学 | 渡邉聡明 | 北山丈二 | 須並英二 |
| 血管外科学 | (兼)渡邉聡明 | | 保科克行 |
| 代謝栄養・内分泌外科学 | | 多田　敬一郎 | |
| 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 | |
| | | 星　和人 | |
| 整形外科学 | 田中　栄 | 河野博隆 | 筑田博隆 |
| | | | 門野夕峰 |
| 眼科学 | 相原　一 | 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 | 内田寛治 | 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 | | (兼)近藤尚己 | |
| 精神保健学 | (兼)川上憲人 | (兼)島津明人 | |
| 疫学・予防保健学 | (兼)松山　裕 | (兼)大庭幸治 | |
| 健康学習・教育学 | (兼)橋本英樹 | | |
| 健康増進科学 | | (兼)李　廷秀 | |
| 生物統計学 | | | |
| 医療倫理学 | (兼)赤林　朗 | (兼)瀧本禎之 | |
| 予防看護学講座 | | | |

| 専攻・講座・分野 | 教　　授 | 准　教　授 | 講　　師 |
|---|---|---|---|
| 看護体系・機能学 | (兼) 真 田 弘 美 | | |
| 看護管理学 | (兼) 真 田 弘 美 | | |
| 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 | | 高　井　ゆかり |
| 緩和ケア看護学 | (兼) 山 本 則 子 | | |
| 母性看護学・助産学 | | 春　名　めぐみ | 松　崎　政　代 |
| 精神看護学 | (兼) 川 上 憲 人 | | 宮　本　有　紀 |
| 老年看護学 | 真　田　弘　美 | | 仲　上　豪二朗 |
| 創傷看護学 | (兼) 真 田 弘 美 | | |
| 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 | 西　浦　　博 | |
| 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　邉　知　保 | 梅　﨑　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 | 松　山　　裕 | (兼) 大 庭 幸 治 | |
| 社会予防疫学 | 佐々木　　敏 | | |
| 臨床疫学・経済学 | 康　永　秀　生 | | |
| 医療コミュニケーション学（臨床） | 木　内　貴　弘 | 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 | | 近　藤　尚　己 | |
| 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 | 豊　川　智　之 | |
| 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 | (委嘱)岩瀬博太郎 | | 槇　野　陽　介 |

| 専攻・講座・分野 | 教　　授 | 准　教　授 | 講　　師 |
|---|---|---|---|
| 附属疾患生命工学センター | | | |
| 分子病態医科学部門 | 宮　崎　　徹 | | |
| 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 | | 榎　本　　敦 |
| | | | 細　谷　紀　子 |
| 研究基盤部門 | | | |
| 動物資源研究領域 | (兼) 饗　場　　篤 | | |
| 放射線研究領域 | (兼) 宮　川　　清 | | |
| 医工情報研究領域 | | | 今　井　　健 |
| 附属医学教育国際研究センター | | | |
| 医学教育学部門 | 北　村　　聖 | | 孫　　大　輔 |
| 医学教育国際協力学部門 | | | 大　西　弘　高 |
| 研究科内施設 | | | |
| 医学図書館 | (館長・兼)高戸　毅 | | |
| 国際交流室 | (室長・兼)瀬戸泰之 | | GREEN JOSEPH |
| | | | 丸　山　稔　之 |
| | | | HOLMES CHRISTOPHER |
| MD 研究者育成プログラム室 | (室長・兼)吉川雅英 | | |
| 健康と医学の博物館 | (館長・兼)大江和彦 | | |
| 研究倫理支援室 | (室長・兼)矢冨　裕 | | 上　竹　勇三郎 |
| ライフサイエンス研究機器支援室 | | (室長)北　芳博 | |

医学部附属病院

| 診療科・診療部等 | 教　　授 | 准　教　授 | 講　　師 |
|---|---|---|---|
| 内科診療部門 | | | |
| 総合内科 | (兼) 小　池　和　彦 | | |
| 循環器内科 | (兼) 小　室　一　成 | | (兼) 眞　鍋　一　郎 |
| | | | 渡　辺　昌　文 |
| | | | 赤　澤　　宏 |
| 呼吸器内科 | (兼) 長　瀬　隆　英 | | (兼) 大　石　展　也 |
| | | | (兼) 高　見　和　孝 |
| 消化器内科 | (兼) 小　池　和　彦 | (兼)伊佐山浩通 | 多　田　　稔 |
| | | | 立　石　敬　介 |
| 腎臓・内分泌内科 | (兼) 南　學　正　臣 | | (兼) 藤　乘　嗣　泰 |

| 診療科・診療部等 | 教　　授 | 准 教 授 | 講　　師 |
|---|---|---|---|
| | | | 関　常 司 |
| 糖尿病・代謝内科 | (兼) 門 脇　孝 | (兼) 山 内 敏 正 | (兼) 鈴 木　亮 |
| 血液・腫瘍内科 | (兼) 黒 川 峰 夫 | | 荒 井 俊 也 |
| アレルギー・リウマチ内科 | (兼) 山 本 一 彦 | | (兼)竹内二士夫 |
| | | | 藤 尾 圭 志 |
| 感染症内科 | | (兼) 四 柳　宏 | |
| 神経内科 | (兼) 辻　省 次 | (兼) 後 藤　順 | 清 水　潤 |
| | | | 寺 尾 安 生 |
| 老年病科 | (兼) 秋 下 雅 弘 | (兼) 小 川 純 人 | (兼) 浦 野 友 彦 |
| | | | 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 | 山 下 裕 玄 |
| 大腸・肛門外科 | (兼) 渡 邉 聡 明 | (兼) 北 山 丈 二 | (兼) 須 並 英 二 |
| | | | 石 原 聡一郎 |
| 肝・胆・膵外科 | (兼) 國 土 典 宏 | (兼)長谷川　潔 | 有 田 淳 一 |
| 血管外科 | (兼) 渡 邉 聡 明 | | (兼) 保 科 克 行 |
| | | | 重 松 邦 広 |
| 乳腺・内分泌外科 | (兼) 瀬 戸 泰 之 | | |
| 人工臓器・移植外科 | (兼) 國 土 典 宏 | | (兼) 阪 本 良 弘 |
| | | | 赤 松 延 久 |
| 心臓外科 | (兼) 小 野　稔 | | 平 田 康 隆 |
| | | | 縄 田　寛 |
| 呼吸器外科 | (兼) 中 島　淳 | | 村 川 知 弘 |
| 脳神経外科 | (兼) 齊 藤 延 人 | (兼) 中 冨 浩 文 | 辛　正 廣 |
| | | | 武 笠 晃 丈 |
| 麻酔科・痛みセンター | (兼) 山 田 芳 嗣 | (兼) 内 田 寛 治 | (兼) 伊 藤 伸 子 |
| | | | 折 井　亮 |
| 泌尿器科・男性科 | (兼) 本 間 之 夫 | (兼) 久 米 春 喜 | 藤 村 哲 也 |
| | | (兼) 福 原　浩 | 中 川　徹 |
| | | | 宮 嵜 英 世 |
| 女性外科 | (兼)大須賀　穣 | (兼) 川 名　敬 | 平 田 哲 也 |
| | | (兼) 織 田 克 利 | |
| | | (兼)甲賀かをり | |
| 感覚・運動機能科診療部門 | | | |
| 皮膚科･皮膚光線レーザー科 | (兼) 佐 藤 伸 一 | (兼) 門 野 岳 史 | 浅 野 善 英 |

| 診療科・診療部等 | 教　　授 | 准 教 授 | 講　　師 |
|---|---|---|---|
| | | (兼) 菅谷　誠 | 宮垣朝光 |
| | | | 渡邉　玲 |
| | | | 吉崎　歩 |
| 眼科・視覚矯正科 | (兼) 相原　一 | (兼) 加藤　聡 | 蕪城俊克 |
| | | (兼) 永原　幸 | 臼井智彦 |
| | | | 柳　靖雄 |
| | | | 間山千尋 |
| 整形外科・脊椎外科 | (兼) 田中　栄 | (兼) 河野博隆 | (兼) 筑田博隆 |
| | | | (兼) 門野夕峰 |
| | | | 大島　寧 |
| | | | 安井哲郎 |
| 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科 | (兼) 山岨達也 | (兼) 朝蔭孝宏 | 近藤健二 |
| | | (兼) 岩崎真一 | 柿木章伸 |
| | | | 二藤隆春 |
| | | | 坂本幸士 |
| リハビリテーション科 | (兼) 芳賀信彦 | | |
| 形成外科・美容外科 | (兼) 光嶋　勲 | | 吉村浩太郎 |
| 顎口腔外科・歯科矯正歯科 | (兼) 高戸　毅 | (兼)須佐美隆史 | 小笠原　徹 |
| | | (兼) 星　和人 | 西條英人 |
| | | | 大久保和美 |
| 小児・周産・女性科診療部門 | | | |
| 小児科 | (兼) 岡　明 | (兼) 北中幸子 | (兼)平田陽一郎 |
| | | (兼) 滝田順子 | 張田　豊 |
| | | | 土田晋也 |
| | | | 犬塚　亮 |
| 小児外科 | (兼) 岩中　督 | (兼) 藤代　準 | 新井真理 |
| 女性診療科・産科 | (兼) 藤井知行 | | 平池　修 |
| | | | 廣田　泰 |
| | | | 永松　健 |
| 精神神経科診療部門 | | | |
| 精神神経科 | (兼) 笠井清登 | (兼) 山末英典 | 神出誠一郎 |
| | | (兼) 垣内千尋 | |
| 放射線科診療部門 | | | |
| 放射線科 | (兼) 大友　邦 | (兼) 百瀬敏光 | (兼) 森　墾 |
| | | (兼) 中川恵一 | 高尾英正 |
| | | (兼) 國松　聡 | 山下英臣 |
| 中央診療施設等 | | | |
| 薬剤部 | 鈴木洋史 | | 高田龍平 |

| 診療科・診療部等 | 教　　授 | 准 教 授 | 講　　師 |
|---|---|---|---|
| 検査部 | (兼) 矢 冨　裕 | (兼) 池 田　均 | 髙 井 大 哉 |
| | | | 湯 本 真 人 |
| | | | 下 澤 達 雄 |
| | | | 大 門 雅 夫 |
| 手術部 | 安 原　洋 | 深 柄 和 彦 | 小 松 孝 美 |
| 放射線部 | (兼) 大 友　邦 | | 佐 藤 次 郎 |
| 救急部 | (兼) 矢 作 直 樹 | (兼) 橘 田 要 一 | |
| 輸血部 | (兼) 岡 崎　仁 | | |
| 総合周産期母子医療センター | (兼) 藤 井 知 行 | 高 橋 尚 人 | 坊 垣 昌 彦 |
| リハビリテーション部 | (兼) 芳 賀 信 彦 | | 篠 田 裕 介 |
| 医療機器管理部 | | | 張　京 浩 |
| 材料管理部 | | (兼) 深 柄 和 彦 | |
| 集中治療部 | (兼) 矢 作 直 樹 | (兼) 橘 田 要 一 | (兼) 石 井　健 |
| 病理部 | (兼) 深 山 正 久 | (兼) 柴 原 純 二 | 森 川 鉄 平 |
| | | 佐々木　毅 | |
| 角膜移植部 | | 山 上　聡 | |
| 無菌治療部 | (兼) 黒 川 峰 夫 | | 加 藤 元 博 |
| 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 | 松 本 明 彦 |
| 地域医療連携部 | (兼) 笠 井 清 登 | | 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 | | 田 中 勝 弥 |
| | | | 新　秀 直 |
| 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 | | |
| 環境安全管理室 | | | (兼) 山 本 知 孝 |
| | | | 泉 谷 昌 志 |
| こころの発達診療部 | | (兼)金生由紀子 | |
| 組織バンク | | (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) 渡 邉 聡 明 | | |
| 外来化学療法部 | (兼) 國 土 典 宏 | | |
| 病歴管理部 | (兼) 渡 邉 聡 明 | | |
| 救命救急センター | | 中 島　勧 | (兼) 軍 神 正 隆 |
| 緩和ケア診療部 | | 住 谷 昌 彦 | |
| 小児医療センター | (兼) 岡　明 | (兼) 藤 代　準 | |
| 災害医療マネジメント部 | (兼) 岩 中　督 | | 軍 神 正 隆 |

| 診療科・診療部等 | 教　　授 | 准 教 授 | 講　　師 |
|---|---|---|---|
| 国際診療部 | | 田 村 純 人 | 山 田 秀 臣 |
| 病態栄養治療部 | | 窪 田 直 人 | 伊地知 秀 明 |
| | | (兼) 深 柄 和 彦 | |
| 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) 髙 戸　毅 | | |
| ティッシュ・エンジニアリング部 | (兼) 髙 戸　毅 | | |
| 医工連携部 | (兼) 小 野　稔 | | |
| 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 | (兼) 後 藤　順 | |
| 早期・探索開発推進室 | (兼) 岩 坪　威 | (兼) 荒 川 義 弘 | |
| 人事部 | (兼) 齊 藤 延 人 | | |
| 地域連携型高度医療人養成推進センター | | | 森　　和 彦 |
| 医療評価・安全部 | (兼) 南 學 正 臣 | | |
| 医療評価室 | | | (兼) 山 本 知 孝 |
| 医療安全対策センター | | (兼) 中 島　勧 | 山 本 知 孝 |
| 感染対策センター | (兼) 森 屋 恭 爾 | | |
| 患者相談・臨床倫理センター | | (兼) 瀧 本 禎 之 | |
| 教育・研修部 | (兼) 南 學 正 臣 | 江 頭 正 人 | |
| 総合研修センター | (兼) 北 村　聖 | | 木 村 光 利 |
| | (兼) 山 岨 達 也 | | |
| 接遇向上センター | (兼) 笠 井 清 登 | | |
| 企画経営部 | (兼) 岩 中　督 | | |
| 研究支援部 | (兼) 齊 藤 延 人 | | |
| 臨床研究ガバナンス部 | (兼) 齊 藤 延 人 | | |
| 入院診療運営部 | (兼) 田 中　栄 | | |
| 入退院センター | | | 石 井　　健 |
| キャンサーボード | (兼) 宮 川　清 | | |
| 外来診療運営部 | (兼) 笠 井 清 登 | | |
| 中央診療運営部 | (兼) 矢 冨　裕 | | |
| バスキュラーボード | | | (兼) 重 松 邦 広 |

寄付講座

| 所　　属 | 特任教授 | 特任准教授 | 特任講師 |
|---|---|---|---|
| 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 | | 疋田温彦 | |
| 免疫細胞治療学講座 | 垣見和宏 | | 松下博和 |
| 腎疾患総合医療学講座 | | 花房規男 | |
| 先端臨床医学開発講座 | | 鈴木淳一 | |
| 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 | 小池創一 | 山本隆一 | |
| コンピュータ画像診断学/予防医学講座 | | 林　直人<br>宇野漢成<br>吉川健啓 | |
| 臨床運動器医学講座 | | 村木重之 | |
| 医療安全管理学(東京海上日動)講座 | 児玉安司 | | |
| 医療品質評価学講座 | 宮田裕章 | 香坂　俊 | |
| 抗加齢医学講座 | 井上　聡 | | |
| 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 | | 本間　雅 | |
| ユビキタス予防医学講座 | | 今井　靖 | |
| 関節機能再建学講座 | 高取吉雄 | 茂呂　徹 | |
| 重症心不全治療開発講座 | 絹川弘一郎 | | |
| 分子構造・動態・病態学講座 | 廣川信隆 | | |
| ゲノム医学講座 | | 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 | |
| ユースメンタルヘルス講座 | | 荒木　剛 | |
| 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 | | |
| 肺高血圧先進医療研究学講座 | | 瀧本英樹 | |

| 所　　属 | 特任教授 | 特任准教授 | 特任講師 |
|---|---|---|---|
| 免疫療法管理学講座 | | 神田浩子 | |
| 慢性腎臓病（CKD）病態生理学講座 | | 稲城玲子 | |
| 運動器疼痛メディカルリサーチ＆マネジメント講座 | | 松平　浩 | |
| 分子糖尿病科学講座 | 植木浩二郎 | | |

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 | | 脇　嘉代 | |
| リピドミクス講座 | 清水孝雄 | 徳舛富由樹 | |
| 脂肪細胞機能制御学講座 | | 脇　裕典 | 杉山拓也 |
| アドバンスト ナーシング テクノロジー講座 | | 村山陵子 | 大江真琴 |
| 音声病態分析学講座 | | 徳野慎一 | 土井研人<br>光吉俊二 |

科学技術人材育成費補助金

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

受託研究費（再生医療の実現化ハイウェイ）

| 所　　属 | 特任教授 | 特任准教授 | 特任講師 |
|---|---|---|---|
| 脳科学研究における倫理的問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 | | | 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 |

受託研究費（革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト）

| 所　　属 | 特任教授 | 特任准教授 | 特任講師 |
|---|---|---|---|
| 多重標識した記憶神経回路の固定透明化脳における高速２光子マッピング法の開発 | | | 林　　朗子 |

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 | 鈴木友人 |

運営費交付金（外国人特任教授等）

| 所　　属 | 特任教授 | 特任准教授 | 特任講師 |
|---|---|---|---|
| 卒前・卒後臨床教育法の研究・研究指導および医学部生・研修医への臨床教育 | LEE MARY YU－MEE | | |

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 |

研究拠点形成費等補助金（文部科学省）

| 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） | | | 山口博紀<br>建石良介 |

大学改革推進等補助金（文部科学省）

| 所　　属 | 特任教授 | 特任准教授 | 特任講師 |
|---|---|---|---|
| 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 | 橋本唯史<br>江幡正悟 |
| 社会構想マネジメントを先導するグローバルリーダー養成プログラム | | | 井上　まり子 |

未来医療研究人材養成拠点形成事業（文部科学省）

| 所　　属 | 特任教授 | 特任准教授 | 特任講師 |
|---|---|---|---|
| 新しい大学－地域間連携での研究人材養成 | | 山中　崇 | |
| メディカル・イノベーション推進人材の養成 | | 吉本　真 | |

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 | |

寄附金

| 所　　属 | 特任教授 | 特任准教授 | 特任講師 |
|---|---|---|---|
| ＡＩＭ研究プロジェクト「ヒトＡＩＭ大規模コホート解析プログラム」 | | 新　井　郷　子 | |

※平成２７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 26 年 4 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日）

| 区　分 | 氏　　名 | 日　付 | 新　職　名　等 | 旧　職　名　等 |
|---|---|---|---|---|
| 採　用 | 新 田　剛 | H26.4.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>免疫学准教授 | 国立国際医療研究センター研究所<br>細胞免疫研究室長 |
| 採　用 | 窪 田 直 人 | H26.4.1 | 東京大学医学部附属病院<br>病態栄養治療部准教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>特任准教授 |
| 昇　任 | 松 山　裕 | H26.4.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>生物統計学教授 | 東京大学情報学環・学際情報学府<br>准教授 |
| 昇　任 | 福 原　浩 | H26.4.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>泌尿器科学准教授 | 東京大学医学部附属病院<br>泌尿器科・男性科講師 |
| 昇　任 | 住 谷 昌 彦 | H26.4.1 | 東京大学医学部附属病院<br>緩和ケア診療部准教授 | 東京大学医学部附属病院<br>医療機器管理部講師 |
| 昇　任 | 竹本さやか | H26.4.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>神経生化学講師 | 東京大学大学院医学系研究科<br>神経生化学助教 |
| 昇　任 | 榎 本　敦 | H26.4.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>附属疾患生命工学センター<br>放射線分子医学部門講師 | 東京大学大学院医学系研究科<br>附属疾患生命工学センター<br>放射線分子医学部門助教 |
| 昇　任 | 高 尾 英 正 | H26.4.1 | 東京大学医学部附属病院<br>放射線科講師 | 東京大学医学部附属病院<br>放射線科助教 |
| 昇　任 | 伊地知秀明 | H26.4.1 | 東京大学医学部附属病院<br>病態栄養治療部講師 | 東京大学医学部附属病院<br>消化器内科助教 |
| 配 置 換 | 張　京 浩 | H26.4.1 | 東京大学医学部附属病院<br>医療機器管理部講師 | 東京大学大学院医学系研究科<br>麻酔学講師 |
| 委　嘱 | 岩瀬博太郎 | H26.4.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>法医学・医事法学教授 | 千葉大学大学院医学研究院<br>教授 |
| 昇　任 | 山 内 敏 正 | H26.4.16 | 東京大学大学院医学系研究科<br>代謝・栄養病態学准教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>代謝・栄養病態学講師 |
| 昇　任 | 山 田 秀 臣 | H26.4.16 | 東京大学医学部附属病院<br>国際診療部講師 | 東京大学医学部附属病院<br>腎臓・内分泌内科助教 |
| 辞　職 | 竹 下 克 志 | H26.4.30 | 自治医科大学医学部<br>教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>整形外科学准教授 |
| 辞　職 | 齋 藤　綾 | H26.4.30 | 東邦大学医療センター佐倉病院<br>准教授 | 東京大学医学部附属病院<br>心臓外科講師 |
| 辞　職 | 鈴 木 基 文 | H26.4.30 | 東京逓信病院泌尿器科<br>部長心得 | 東京大学医学部附属病院<br>泌尿器科・男性科講師 |

| 区　分 | 氏　　名 | 日　付 | 新　職　名　等 | 旧　職　名　等 |
|---|---|---|---|---|
| 採　用 | 鈴 木　　亮 | H26.5.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>代謝・栄養病態学講師 | 東京大学大学院医学系研究科<br>特任講師 |
| 採　用 | 赤 澤　　宏 | H26.5.1 | 東京大学医学部附属病院<br>循環器内科講師 | 東京大学大学院医学系研究科<br>特任准教授 |
| 採　用 | 宮 嵜 英 世 | H26.5.1 | 東京大学医学部附属病院<br>泌尿器科・男性科講師 | 同愛記念病院泌尿器科<br>医員 |
| 昇　任 | 織 田 克 利 | H26.5.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>生殖腫瘍学准教授 | 東京大学医学部附属病院<br>女性外科講師 |
| 昇　任 | 宮 垣 朝 光 | H26.5.1 | 東京大学医学部附属病院<br>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<br>皮膚科・皮膚光線レーザー科助教 |
| 昇　任 | 泉 谷 昌 志 | H26.5.1 | 東京大学医学部附属病院<br>職員等健康相談室講師 | 東京大学医学部附属病院<br>消化器内科助教 |
| 昇　任 | 縄 田　　寛 | H26.5.16 | 東京大学医学部附属病院<br>心臓外科講師 | 東京大学医学部附属病院<br>心臓外科助教 |
| 採　用 | 槇 野 陽 介 | H26.6.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>法医学・医事法学講師 | 千葉大学大学院医学研究院<br>特任助教 |
| 配 置 換 | 浦 野 泰 照 | H26.6.1 | 東京大学大学院薬学系研究科<br>教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>生体情報学教授 |
| 配 置 換 | 冨 尾　　淳 | H26.6.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>公衆衛生学講師 | 東京大学医学部附属病院<br>災害医療マネジメント部講師 |
| 配 置 換 | 大久保和美 | H26.6.1 | 東京大学医学部附属病院<br>顎口腔外科・歯科矯正歯科講師 | 東京大学保健・健康推進本部<br>講師 |
| 昇　任 | 多田敬一郎 | H26.6.16 | 東京大学大学院医学系研究科<br>代謝栄養・内分泌外科学准教授 | 東京大学医学部附属病院<br>乳腺・内分泌外科講師 |
| 辞　職 | 井 垣　　浩 | H26.6.30 | 国立がん研究センター<br>医員 | 東京大学医学部附属病院<br>放射線科講師 |
| 辞　職 | 緒 方 直 史 | H26.6.30 | 帝京大学大学院医学研究科<br>教授 | 東京大学医学部附属病院<br>リハビリテーション部講師 |
| 採　用 | 大 庭 幸 治 | H26.7.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>生物統計学准教授 | 北海道大学病院<br>講師 |
| 配 置 換 | 門 野 夕 峰 | H26.7.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>整形外科学講師 | 東京大学医学部附属病院<br>整形外科・脊椎外科講師 |
| 辞　職 | 新 井 郷 子 | H26.7.15 | 東京大学大学院医学系研究科<br>特任准教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>疾患生命工学センター<br>分子病態医科学部門講師 |
| 昇　任 | 渡 邉　　玲 | H26.7.16 | 東京大学医学部附属病院<br>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<br>皮膚科・皮膚光線レーザー科助教 |

| 区　分 | 氏　　名 | 日　付 | 新　職　名　等 | 旧　職　名　等 |
|---|---|---|---|---|
| 昇　任 | 大島　　寧 | H26.7.16 | 東京大学医学部附属病院<br>整形外科・脊椎外科講師 | 東京大学医学部附属病院<br>整形外科・脊椎外科助教 |
| 昇　任 | 安井哲郎 | H26.7.16 | 東京大学医学部附属病院<br>整形外科・脊椎外科講師 | 東京大学医学部附属病院<br>整形外科・脊椎外科助教 |
| 昇　任 | 山下英臣 | H26.7.16 | 東京大学医学部附属病院<br>放射線科講師 | 東京大学医学部附属病院<br>放射線科助教 |
| 辞　職 | 森　　良之 | H26.7.31 | 自治医科大学<br>教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>口腔外科学准教授 |
| 昇　任 | 甲賀かをり | H26.8.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>分子細胞生殖医学准教授 | 東京大学医学部附属病院<br>女性診療科・産科講師 |
| 昇　任 | 篠田裕介 | H26.8.1 | 東京大学医学部附属病院<br>リハビリテーション部講師 | 東京大学医学部附属病院<br>リハビリテーション部助教 |
| 配置換 | 大庭幸治 | H26.8.1 | 東京大学情報学環・学際情報学府<br>准教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>生物統計学准教授 |
| 昇　任 | 廣田　　泰 | H26.8.16 | 東京大学医学部附属病院<br>女性診療科・産科講師 | 東京大学医学部附属病院<br>女性診療科・産科助教 |
| 採　用 | 山下義博 | H26.9.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>細胞情報学准教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>特任准教授 |
| 採　用 | 星　　和人 | H26.9.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>口腔外科学准教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>特任准教授 |
| 辞　職 | 喜多村和郎 | H26.9.30 | 山梨大学<br>大学院医学工学総合研究部教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>神経生理学准教授 |
| 辞　職 | 青木　　琢 | H26.9.30 | 獨協医科大学第二外科<br>教授 | 東京大学医学部附属病院<br>肝・胆・膵外科講師 |
| 昇　任 | 内田寛治 | H26.10.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>麻酔学准教授 | 東京大学医学部附属病院<br>麻酔科・痛みセンター講師 |
| 辞　職 | 中尾博之 | H26.10.15 | | 東京大学医学部附属病院<br>災害医療マネジメント部准教授 |
| 昇　任 | 今井　　健 | H26.10.16 | 東京大学大学院医学系研究科<br>附属疾患生命工学センター<br>医工情報研究領域講師 | 東京大学医学部附属病院<br>企画情報運営部助教 |
| 昇　任 | 新　　秀直 | H26.10.16 | 東京大学医学部附属病院<br>企画情報運営部講師 | 東京大学医学部附属病院<br>パブリック・リレーションセンター<br>助教 |
| 辞　職 | 福本誠二 | H26.11.30 | 徳島大学<br>特任教授 | 東京大学医学部附属病院<br>腎臓・内分泌内科講師 |
| 辞　職 | 東　　剛司 | H26.11.30 | 東京都立多摩総合医療センター<br>泌尿器科医長 | 東京大学医学部附属病院<br>血液浄化療法部講師 |

| 区　分 | 氏　　名 | 日　付 | 新　職　名　等 | 旧　職　名　等 |
|---|---|---|---|---|
| 採　用 | 松 本 明 彦 | H26.12.1 | 東京大学医学部附属病院<br>血液浄化療法部講師 | 東京都立多摩総合医療センター<br>泌尿器科医長 |
| 昇　任 | 保 科 克 行 | H26.12.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>血管外科学講師 | 東京大学医学部附属病院<br>血管外科助教 |
| 昇　任 | 有 田 淳 一 | H26.12.16 | 東京大学医学部附属病院<br>肝・胆・膵外科講師 | 東京大学医学部附属病院<br>肝・胆・膵外科助教 |
| 配 置 換 | 軍 神 正 隆 | H26.12.16 | 東京大学医学部附属病院<br>災害医療マネジメント部講師 | 東京大学医学部附属病院<br>マネジメント領域講師 |
| 辞　職 | 美 代 賢 吾 | H26.12.31 | 国立国際医療研究センター病院<br>医療情報管理部門長 | 東京大学大学院医学系研究科<br>医療情報経済学准教授 |
| 辞　職 | 山 下 隆 博 | H26.12.31 | 愛育病院<br>部長 | 東京大学大学院医学系研究科<br>周産期医学准教授 |
| 辞　職 | 菅 原 寧 彦 | H26.12.31 | | 東京大学大学院医学系研究科<br>人工臓器・移植外科学准教授 |
| 辞　職 | 南 谷 泰 仁 | H26.12.31 | | 東京大学大学院医学系研究科<br>血液・腫瘍病態学講師 |
| 辞　職 | 三 牧 正 和 | H26.12.31 | 帝京大学医学部附属病院<br>小児科准教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>発達発育学講師 |
| 辞　職 | 津 野 寛 和 | H26.12.31 | アストラゼネカ株式会社<br>クリニカルリサーチフィジシャン | 東京大学医学部附属病院<br>輸血部講師 |
| 採　用 | 相 原　　一 | H27.3.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>眼科学教授 | 四谷しらと眼科<br>副院長 |
| 採　用 | 江 頭 正 人 | H27.3.1 | 東京大学医学部附属病院<br>教育・研修部准教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>特任准教授 |
| 昇　任 | 藤 代　　準 | H27.3.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>小児外科学准教授 | 東京大学医学部附属病院<br>小児外科講師 |
| 昇　任 | 平田陽一郎 | H27.3.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>発達発育学講師 | 東京大学医学部附属病院<br>小児科助教 |
| 昇　任 | 赤 松 延 久 | H27.3.1 | 東京大学医学部附属病院<br>人工臓器・移植外科講師 | 東京大学医学部附属病院<br>人工臓器・移植外科助教 |
| 配 置 換 | 新 井 真 理 | H27.3.1 | 東京大学医学部附属病院<br>小児外科講師 | 東京大学大学院医学系研究科<br>小児外科学講師 |
| 委　嘱 | 東　　尚 弘 | H27.3.1 | 東京大学大学院医学系研究科<br>がん政策科学講座准教授 | 国立がん研究センター<br>がん政策科学研究部長 |
| 昇　任 | 上竹勇三郎 | H27.3.16 | 東京大学大学院医学系研究科<br>研究倫理支援室講師 | 東京大学大学院医学系研究科<br>研究倫理支援室助教 |
| 昇　任 | 吉 崎　　歩 | H27.3.16 | 東京大学医学部附属病院<br>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<br>皮膚科・皮膚光線レーザー科助教 |

| 区　分 | 氏　　名 | 日　付 | 新　職　名　等 | 旧　職　名　等 |
|---|---|---|---|---|
| 定年退職 | 森　　憲作 | H27.3.31 | | 東京大学大学院医学系研究科<br>細胞分子生理学教授 |
| 定年退職 | 宮下保司 | H27.3.31 | 順天堂大学医学部<br>特任教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>統合生理学教授 |
| 定年退職 | 遠山千春 | H27.3.31 | 健康環境科学技術国際コンサルティング主幹 | 東京大学大学院医学系研究科<br>附属疾患生命工学センター<br>健康環境医工学部門教授 |
| 早期退職 | 神野茂樹 | H27.3.31 | 聖徳大学人間栄養学部<br>教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>分子生物学准教授 |
| 早期退職 | 後藤　　順 | H27.3.31 | 国際医療福祉大学三田病院<br>教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>神経内科学准教授 |
| 早期退職 | 永原　　幸 | H27.3.31 | 東海大学医学部付属八王子病院<br>教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>眼科学准教授 |
| 早期退職 | 荒川義弘 | H27.3.31 | 筑波大学医学医療系<br>教授 | 東京大学医学部附属病院<br>臨床研究支援センター准教授 |
| 早期退職 | 大石展也 | H27.3.31 | 東京逓信病院<br>呼吸器内科部長 | 東京大学大学院医学系研究科<br>呼吸器内科学講師 |
| 早期退職 | 関　　常司 | H27.3.31 | 焼津市立総合病院<br>病院長 | 東京大学医学部附属病院<br>腎臓・内分泌内科講師 |
| 辞　　職 | 岩中　　督 | H27.3.31 | 埼玉県立小児医療センター<br>病院長 | 東京大学大学院医学系研究科<br>小児外科学教授 |
| 辞　　職 | 門野岳史 | H27.3.31 | 聖マリアンナ医科大学<br>皮膚科准教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>皮膚科学准教授 |
| 辞　　職 | 河野博隆 | H27.3.31 | 帝京大学医学部<br>教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>整形外科学准教授 |
| 辞　　職 | 朝蔭孝宏 | H27.3.31 | 東京医科歯科大学医学部附属病院<br>教授 | 東京大学大学院医学系研究科<br>耳鼻咽喉科学准教授 |
| 辞　　職 | 平林敏行 | H27.3.31 | 放射線医学総合研究所<br>主任研究員 | 東京大学大学院医学系研究科<br>統合生理学講師 |
| 辞　　職 | 高見和孝 | H27.3.31 | 関東中央病院<br>呼吸器内科部長 | 東京大学大学院医学系研究科<br>呼吸器内科学講師 |
| 辞　　職 | 村川知弘 | H27.3.31 | 関西医科大学医学部<br>診療教授 | 東京大学医学部附属病院<br>呼吸器外科講師 |
| 辞　　職 | 安井哲郎 | H27.3.31 | 帝京大学溝口病院 | 東京大学医学部附属病院<br>整形外科・脊椎外科講師 |
| 辞　　職 | 坂本幸士 | H27.3.31 | | 東京大学医学部附属病院<br>耳鼻咽喉科・聴覚音声外科講師 |

| 区　分 | 氏　　名 | 日　付 | 新　職　名　等 | 旧　職　名　等 |
|---|---|---|---|---|
| 辞　　職 | 森　　和 彦 | H27.3.31 | 三井記念病院<br>科長 | 東京大学医学部附属病院<br>地域連携型高度医療人養成推進<br>センター講師 |

# 平成２６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<br>中東 | アラブ首長国連邦 | 1 | 0 |
| | イスラエル国 | 1 | 0 |
| | インド | 4 | 2 |
| | インドネシア共和国 | 5 | 3 |
| | オーストラリア連邦 | 4 | 7 |
| | カンボジア王国 | 1 | 1 |
| | シンガポール共和国 | 7 | 2 |
| | スリランカ民主社会主義共和国 | 1 | 0 |
| | タイ王国 | １０ | 0 |
| | 大韓民国 | １５ | １２ |
| | 台湾 | ２０ | 7 |
| | 中華人民共和国 | ２７ | 5 |
| | トルコ共和国 | 4 | 0 |
| | ニュージーランド | 0 | 1 |
| | ネパール連邦民主共和国 | 1 | 1 |
| | バングラデシュ人民共和国 | 1 | 5 |
| | ベトナム社会主義共和国 | 3 | 2 |
| | 香港 | 1 | 0 |
| | マレーシア | 3 | 0 |
| | ミャンマー連邦共和国 | 2 | 1 |
| | モンゴル国 | 2 | 0 |
| | ラオス人民民主共和国 | 3 | 0 |
| 北米・中南米 | アメリカ合衆国 | ７３ | ３９ |
| | カナダ | １０ | 3 |
| | コスタリカ共和国 | 1 | 0 |
| | バハマ国 | 1 | 0 |
| | ブラジル連邦共和国 | 2 | 0 |
| | ペルー共和国 | 1 | 0 |
| | メキシコ合衆国 | 2 | 0 |
| ヨーロッパ | アイルランド | 2 | 0 |
| | 英国 | 7 | 7 |
| | イタリア共和国 | １６ | 4 |
| | オーストリア共和国 | 4 | 6 |
| | オランダ王国 | 5 | 6 |
| | ギリシャ共和国 | 4 | 2 |
| | スイス連邦 | 1 | 2 |
| | スウェーデン王国 | 4 | 2 |
| | スペイン | 3 | 1 |
| | チェコ共和国 | 1 | 0 |
| | デンマーク王国 | 4 | 0 |
| | ドイツ連邦共和国 | ２０ | 2 |
| | フランス共和国 | １２ | 2 |
| | ポルトガル共和国 | 2 | 0 |
| | ロシア連邦 | 5 | 2 |
| アフリカ | ガーナ共和国 | 3 | 0 |
| | 南アフリカ共和国 | 2 | 0 |

# 医　学　図　書　館

**館長**

高戸　毅

**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、PubMed などの医学系文献検索、EndNote などの文献管理ツールなどの講習会をはじめ、留学生向けの英語での解説による講習会、看護師向けの文献探索法などを行う看護文献検索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、解剖図巻子本、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 27 年 4 月 1 日）

| | 和　文 | 欧　文 | 計（冊） | 備　考 |
|---|---|---|---|---|
| 単行本 | 51,362 | 61,676 | 113,038 | 教室所蔵分も含む |
| 雑誌（製本） | 57,711 | 103,975 | 161,686 | 同　上 |
| 合計 | 109,073 | 165,651 | 274,724 | 同　上 |

受入冊数　（平成 26 年度）

| | 和　文 | 欧　文 | 計（冊） | 備　考 |
|---|---|---|---|---|
| 単行本 | 1,119 | 242 | 1,361 | |
| 雑誌（製本） | 930 | 43 | 973 | |
| 合計 | 2,049 | 285 | 2,334 | |

受入雑誌種類数　（平成 27 年 4 月 1 日現在）

| | 和　文 | 欧　文 | 計（種類数） | 備　考 |
|---|---|---|---|---|
| 購入 | 240 | 198 | 438 | |
| 寄贈・交換 | 408 | 38 | 446 | |
| 合計 | 648 | 236 | 884 | |

利用状況　（平成 26 年度）

| | |
|---|---|
| 1．開館日数 | 277 日 |
| 2．利用者総数 | 86,624 人 |
| 3．一日平均利用者数 | 313 人／日 |
| 4．貸出総冊数 | 16,513 冊 |
| 5．一日平均貸出冊数 | 60 冊／日 |
| 6．特別利用入館者総数 | 1,487 人 |

# 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 26 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 26 年度の留学生総数は 101 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・研修を肴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 26 年度 51 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られて、本学で実習した学生は平成 26 年度は 14 名（米国 4、ドイツ 2、オーストラリア 1、韓国 1、台湾 5、）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 9850 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 26 年度は約 70 名であった。さらに毎年、留学生関係の行事として留学生論文コンテストを開催し、応募者の中から優秀論文を発表した 5 名を選考し、学部長より賞状が授与され、副賞が支給された。

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

卒前、卒後に海外に研修に出たいという学生からの相談は年間約 35 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 26 年度は東大側から学生 2 名が研究実習に派遣された。平

成 14 年 12 月より米国・ジョンズホプキンス大学とも学術交流協定が締結され、平成 26 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 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 26 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 26 年度は東大側から学生 2 名が臨床実習に派遣された。平成 17 年 11 月より新たに台湾・台北医学大学とも学術交流協定が締結されたが、平成 26 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 20 年 4 月よりスウェーデン・イエテボリ大学とも学術交流協定が締結され、平成 26 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 24 年 10 月より新たに台湾・台湾大学とも学術交流協定が締結され、平成 26 年度は東大側から学生 2 名が臨床実習に派遣された。

学部間交流協定を締結していない米国の病院（ハーバード医科大学、シドニー大学、Hawaii 大学など)、その他の海外医療施設においても、1～2 カ月間の米国臨床研修の申し込みを行い、平成 25 年度は、合計で約 33 名(のべ人数)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. 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ている。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. Maeda E, Sugimori H, Nakamura F, Kobayashi Y, Green J, Suka M, Okamoto M, Boivin J, Saito H. A cross sectional study on fertility knowledge in Japan, measured with the Japanese version of Cardiff Fertility Knowledge Scale (CFKS-J). Reprod Health 2015, 12:10 (doi:10.1186/1742-4755-12-10).
2. Kojima T, Green J, Barron JP. How Japanese Medical Journals Manage Conflicts of Interest. CHEST. 2015;147(2):e60. doi:10.1378/chest.14-2396

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

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

展示の特徴は、常設展示室で東京大学医学部・医学部附属病院に関連した業績を紹介し、近代から現代にわたるわが国の医学の発展における貢献を紹介すると共に、企画展示に大きなスペースを割き、一般に医学・医療の最新の進歩の理解を促すための企画展を展開するということにある。常設展および企画展の企画および監修については、医学系研究科内の各教室の協力を受けており、さらに本学内の教室等、総合研究博物館、外部の専門家、関連企業、博物館等の協力によって展示が成立している。なお、企画展については、今後、年に数回の入れ替えを行う予定としている。

開館当初の常設展では、明治初期の医学書や医療器具、石原式色盲検査表、本学で開発された胃カメラなどを展示した。第 1 回企画展では、東京大学医学部・医学部附属病院の起源に因み、「感染症への挑戦」と題し、様々な病原体、天然痘に対する予防接種（種痘）の歴史、本学および本学出身者が明治時代以降に行ってきた感染症に関する研究、近年取り上げられる機会が多い感染症に関する知識を紹介した。その後、第 2 回「血管のひみつ」、第 3 回「見えないがんをみる」、第 4 回「わたしたちの脳」、第 5 回「健康長寿を支える身体の医学」、特別展「史料で見る東大医学部・附属病院の 155 年」、第 6 回「糖尿病の真実」、第 7 回「こどもの成長と発達」、第 8 回「死の真相を知る医学-法医学-」を開催している。

2014 年度の入場者数は 18,231 名で、開館からの入場者総数は 74,255 名となった。

## 運営の概要

開館時間は 10 時～17 時、うち 12 時～13 時はお昼休み。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。

# 研究倫理支援室

**教授　（室長）**
矢冨裕
**教授　（副室長）**
赤林朗
**講師**
上竹勇三郎

**ホームページ**　http://www.m.u-tokyo.ac.jp/ethics/ethcom/index.html
**研究倫理審査申請システムトップページ：**https://u-tokyo.bvits.com/esct/

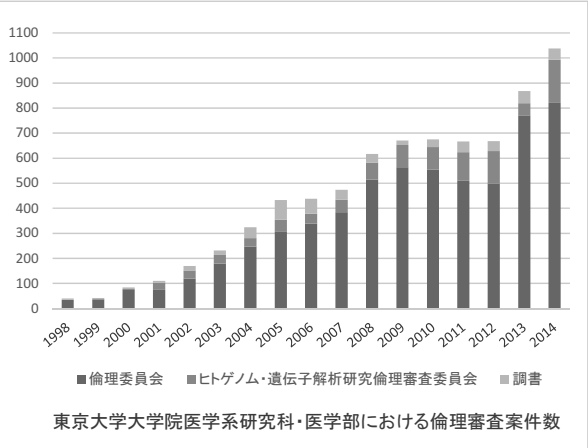
## 沿革と組織の概要

医学系研究科・医学部研究倫理支援室（以下当室）は、研究倫理水準の向上を期すべく、2009年（平成21年）10月に新設された。当室は、医学系研究科・医学部・附属病院において行われる研究における被験者の健康、権利、尊厳を守ることを第一義的な目的としており、その上で、研究者が倫理的に適切な研究を円滑に実施できるよう研究倫理支援サービスを提供している。倫理委員会事務局の運営を主業務とし、研究倫理セミナーの企画・運営、支援業務を通じた研究者への倫理教育、研究倫理支援職を志す人材の育成を行っている。

## 業務

・倫理委員会運営業務全般
・治験、侵襲的な介入研究を除く、全ての医学部、病院で行われる研究に関連する審査書類の事前スクリーニング、多岐にわたる内容の問い合わせ
・倫理委員・他部局・他大学との様々な事項の調整
・調書：危険度が高い（ハイリスク）の待機的手術、東大病院で初めて行われる医療行為、未承認薬・医療機器の臨床使用等の検討など
・臓器移植マニュアル整備（肝臓・腎臓・心臓・改正臓器移植法関連他）

■倫理委員会関連審査･検討案件数（2014年度）
医学部倫理委員会
新規305件、変更件数516件
調書（ハイリスク等）47件
ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会
新規20、変更件数152件
遺伝子治療研究倫理審査委員会



東京大学大学院医学系研究科･医学部における倫理審査案件数

倫理審査案件はここ数年各種包括申請を導入しているにも関わらず､増加の一途をたどっている。また、倫理委員会事務局の運営は煩雑化、多様化

の様相を呈しており、研究倫理支援サービスの提供においても難渋するケースが増加している。

申請はオンラインシステムを導入しており、申請者の利便性および業務の効率化を図っている。

## 教育・研修

医学系研究科･医学部 研究倫理セミナーを附属病院臨床研究ガバナンス部と共催している。研究に携わるすべての研究者、学生等を対象に広義の研究倫理につき概説している。

2014 年度は 3 回開催し、合計 1508 名が出席した。2015 年度より、毎月開催としている。

また、研究倫理支援サービスを通じての研究者教育、事務局スタッフの育成を行っている。

さらに、各教室に選任されている倫理指導員との連携を図ることにより、研究倫理水準の向上を目指している。

## 研究

現状､当室は実務部門である｡研究については､連携講座である医療倫理学講座の内容をご参照されたい。

# 細胞生物学・細胞構築学

**准教授**

金井克光、武井陽介

**講師・助手**

田中庸介、本間典子

**ホームページ** http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/

## 教　育

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

医学部学生及び理学部人類学学生を対象に骨学（5コマ、16時間）、肉眼解剖学（実習61コマ、193時間）、細胞生物学、発生学、組織学総論・各論（講義、実習36コマ、114時間）合計323時間を大講座全体で協力し一体として行っている。また健康科学・看護学科生に研究方法論（2コマ、6時間）、解剖示説（5コマ、16時間）合計22時間の教育を行っている。実習は教授、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) KIF13B は LRP1 のカベオリン依存性エンドサイトーシスを促進する。**

LRP1（LDL Receptor related Protein 1）は LDL や factorVIII といった多くの種類のリガンドと結合し細胞内に取り込む。しかしどのように LRP1 を介したエンドサイトーシスが制御されているかはほとんど解っていなかった。KIF13B は肝臓で発現が高く、肝細胞の洞様毛細血管側の細胞膜上に局在した。KIF13B 欠損マウスでは血中コレステロールや factorVIII の上昇が観察され、KIF13B 欠損 MEF は LDL の取り込みが減少していた。KIF13B を細胞に発現させるとまず細胞膜上でカベオリンと共局在を示し、その後 LRP1 やカベオリンと共に細胞質内に小胞の形で移動した。従来 KIF13B は hDLG1 と結合することが知られていたが、我々は utrophin も KIF13B と結合することを見出した。KIF13B を介して hDLG1 と utrpophin は結合し、さらに hDLG1 と utrpophin はそれぞれ LRP1 とカベオラと結合した。これらの結合のいずれもが KIF13B による LRP1 のカベオリン依存性エンドサイトーシスに必須であった。この研究により KIF13B が LRP1-hDLG1-KIF13B-utrophin-caveolae 結合を通して LRP1 をカベオラにリクルートし、LRP1 のエンドサイトーシスを促進し、血中のコレステロール濃度を制御している事が示された。

**2) KIF12 は、SP1/Hsc70 の発現を制御し、ペルオキシゾーム 形成と酸化ストレスをコントロールし、その障害は II 型糖尿病を起因する。**

KIF12 の生理学的な重要性はほとんど明らかになっていない。マウス KIF12 cDNA クローニングを行い、そのノックアウトマウスを樹立し、その代謝疾患における重要性について解析を行った。

個体レベルでの耐糖能異常の解析ならびに膵臓ベータ細胞の一次培養系を用い細胞生物学的、分子生物学的、ならびに薬理学的解析を行った。KIF12 ノックアウトマウスは耐糖能異常を示し、これは膵臓ベータ細胞からのインスリン分泌の低下によるものであることが示唆された。そこでベータ細胞のオルガネラ染色により、ペルオキシソームの特異的な障害とその結果としての酸化ストレスの上昇が示された。次に、このペルオキシソームの障害の分子機構を探ったところ、KIF12 が微小管系のスキャフォールドとして転写因子 Sp1 を安定化することによって、その下流の Hsc70 シャペロンの発現を増強することによって、ペルオキシソームへのマトリックス蛋白の導入効率を高め、酸化ストレスをコントロールしていることが示された。ここにおいて、他のグループがそれぞれ独立に発表していた、高脂肪食はベータ細胞において Hnf1A $\alpha/\beta$ 転写因子を阻害するという知見と、KIF12 遺伝子が Hnf1A $\alpha/\beta$ 転写因子の下流にあるという知見から、高脂肪食が KIF12 遺伝子の発現を阻害している可能性を考え、これを qRT-PCR 法ならびにイムノブロッティング法により証明した。したがって本ノックアウトマウスはベータ細胞の脂肪毒性のモデル系であり Hsc70 誘導薬の teprenone によってこれら脂肪毒性の表現型が治療可能であることを示した。

これらの結果から KIF12 は Sp1/Hsc70/ペルオキシソーム形成それぞれの障害を介した酸化ストレス上昇のトリガーであり、糖尿病の脂肪毒性の新たな分子メカニズムが明らかとなった。

**3) X 線結晶解析とクライオ電子顕微鏡により KIF5 と GTP-微小管の結合による相互の構造変化が明らかとなった。**

神経細胞の軸索 vs 樹状突起の方向性輸送の機構として私達は、特定のモーター蛋白のモーター領域が GTP 型微小管と GDP 型微小管の違いを認識しており軸索には GTP 型微小管が多いことを明らかにした。KIF5 のモーター領域は、この GTP 型微小管により高い親和性を持ち軸索方向に走る。この構造的基盤を X 線結晶解析と KIF5・微小管複合体のクライオ電子顕微鏡で明らかとした。GTP 微小管と KIF5 双方に構造変化が起こり、特に KIF5 側では、Loop 11 の構造変化が重要な役割を果たしている事が明らかとなりこれは、私達の先の生物物理学・細胞生物学的解析の結果と良く一致した。

**4) KIF16B は、early endosome を樹状突起に特異的に輸送しこれは、KIF16B の”Stalk Inhibition”と名付けた新しいメカニズムによるものである。**

AMPA receptor や NGF receptor 等の局在と機能化には early endosome による樹状突起内での局在化が必須であり、early endosome は、樹状突起内に特異的に極在する。まず KIF16A は、early endosome を樹状突起へ局在化するのに必須である事を示した。KIF16A を欠損すると early endosome の traffic が障害され、early endosome の aggregation が起こり、AMPA receptor や NGF receptor の traffic と機能が障害された。KIF16 部位欠損ミュータントの発現により、KIF16A の 2nd ,3rd coiled- coil domain が critical で軸索内では、この inhibitory domain がモーター領域に結合する事により微小管との結合が障害されカーゴを運べなくなることが明らかになった。樹状突起内では、この Stalk inhibition が解除され early endosome の KIF16A による輸送が可能になるという方向性輸送の新しいメカニズムが明らかになった。

## 発表論文


1. Kanai Y., D. Wang, and N. Hirokawa. KIF 13b enhances the endocytosis of LRP1 by recruiting LRP1 to caveolae. *J. Cell Biol.* 204: 395-408, 2014.
2. Yang W., Y. Tanaka, M. Bundo, and N. Hirokawa. Antioxidant signaling involving the microtubulemotor KIF12 is an intra-cellular target of nutrition excess in beta cells. *Dev Cell* 31：202–214, 2014.
3. Morikawa, M., H. Yajima, R. Nitta, S. Inoue, T. Ogura, C. Saito, and N. Hirokawa. X-ray and Cryo-EM structures reveal mutual conformational changes of Kinesin and GTP-state microtubules upon binding. *EMBO J.* 34: 1270-1286, 2015.
4. Farkhondeh, A., S. Niwa, Y. Takei, and N. Hirokawa. Characterizing KIF16B in neurons reveals a novel intramolecular "stalk inhibition" mechanism that regulates its capacity to potentiate the selective somatodendritic localization of early endosomes. *J. Neurosci.* 35 ： 5067–5086, 2015.
5. Hirokawa, N Introduction to the ECR Special Issue on Molecular Motors. *Exp Cell Res* 334: 1, 2015.
6. Hirokawa, N. and Y. Tanaka. Kinesin superfamily proteins (KIFs): Various functions and their relevance for important phenomena in life and diseases. (Review Article) *Exp Cell Res* 334: 16-25, 2015.

# 生体構造学

**教授**

吉川雅英

**助教**

柳澤春明、小田賢幸

**ホームページ** http://structure.m.u-tokyo.ac.jp/

## 沿革と組織の概要

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

生体構造学分野の現在の構成員は、教授(吉川雅英)、 助教 2 名(小田賢幸、柳澤春明)、 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 8 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オーターを担当している。

医学部医学科と理学部人類の M0(二年生)を対象に骨学、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。

MD 研究者育成プログラムの学生も積極的に研究に参加しており、藤田は鞭毛運動を超高速カメラで捉え、ナノメートル精度で解析する方法を開発し、本年 Biophysical Journal に論文を発表した。また修了論文では学部長賞を受賞した。谷も、鞭毛の中心微小管に局在する新たなタンパク質を同定し、修了論文で有馬聡記念賞を受賞している。フリークオーターの学生にも各自にテーマが与えられ、研究の面白さを体験して貰えるようにしている。

## 研究

我々の研究室では、真核生物の繊毛・鞭毛を主な研究対象としている。繊毛・鞭毛は「プロペラ」と「アンテナ」の両方の機能を備えた太さ 260nm 程度、長さ数ミクロンから数十ミクロンの細胞器官で、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・クライオ電子線トモグラフィー

クライオ電子顕微鏡は、生物試料を固定すること

なく、そのまま急速に凍結し、染色することなく観察する手法である。この方法で撮影された電子顕微鏡像には原子レベルでの情報が含まれており、コンピュータによる画像解析により分子複合体の三次元構造を高解像度で観察することが可能になる。これまでに、我々は独自の画像解析技術 Asymmetric Helical Reconstruction やソフトウエア 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、トモグラフィーによる方法と、単粒子解析による方法がある。こうした新しい手法を駆使することで、微小管とダイニンの複合体、あるいは鞭毛の構成要素をナノメートルスケールで観察している。2013 年には、モデル生物であるクラミドモナスの遺伝学を用いることで、特定の遺伝子によってコードされるタンパク質が鞭毛の三次元構造の中でどこに位置するのかを調べることが出来るようになった。この方法を用いて、鞭毛の中の繰り返し構造の長さを決定する「モノサシタンパク質」を同定した。

**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., H. A. Yanagisawa, R. Kamiya, and M Kikkawa “A molecular ruler determines the repeat length in eukaryotic cilia and flagella”, *Science*, 346:857-860, 2014
2. Fujita S., T. Matsuo, M. Ishiura, M. Kikkawa “High-Throughput Phenotyping of Chlamydomonas Swimming Mutants Based on Nanoscale Video Analysis” *Biophysical Journal*, 107:336-345, 2014
3. Yanagisawa HA, G. Mathis, T. Oda, M. Hirono, E. A. Richey, H. Ishikawa, W. F. Marshall, M. Kikkawa, and H. Qin. ”FAP20 is an inner junction protein of doublet microtubules essential for both the planar asymmetrical waveform and stability of flagella in Chlamydomonas”. *Molecular Biology of the Cell*, 25:1472-1483, 2014
4. Oda T., HA Yanagisawa, T. Yagi, and M. Kikkawa “Mechanosignaling between central apparatus and radial spokes controls axonemal dynein activity”, *Journal of Cell Biology*, 204:807-819, 2014
5. Takarada O., N. Nishida, M. Kikkawa, and I. Shimada “Backbone and side-chain 1H, 15N and 13C resonance assignments of the microtubule-binding domain of yeast cytoplasmic dynein in the high and low-affinity states” *Biomolecular NMR Assignments*, 8:372-382,

# 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、　大城洋明

**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、廣川信隆についで第 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 2 名（田中慎二、大城洋明）、特任助教 2 名（飯田忠恒、柏木有太郎）、特任研究員 2 名（藍澤陽子、東誉人）、大学院生 6 名（小橋一喜、瀬川万里、井口晶絢、浦田真次、Yang Luan、井口理沙）、学部生 5 名（中野雄太、清水夕貴、岩﨑奏子、小松大樹、張琢成）、技術職員 4 名（佐藤由佳、西口隆雄、大久保佳奈、村永香織）、秘書 2 名（三瓶あゆ子、伊能理恵）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 3 コマ（4.5 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るよう工夫している。

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

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

**研　究**

脳は多数の神経細胞が相互に情報をやりとりすることによってその機能を発揮する。神経細胞間での情報のやりとりを行う主要な構造はシナプスと呼ばれる。シナプスは発達の初期に多数形成されるが、不必要なシナプスは“刈り込み”により除去され、安定化していく。シナプスの性質が長期間安定に維持されることによってヒトの行動やこころの働きは安定した再現性のあるものとなる。一方でシナプスの性質が外界の刺激によって変化することで、ヒトの個性や経験による行動変化が引き起こされると考えられる。シナプスは従って「長期間安定に存在する」構造であると同時に、脳の機能変化の基盤として「急速に変化しうる」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. Isshiki, M. and Okabe, S.
   Evaluation of cranial window types for in vivo two-photon imaging of brain microstructures.
   Microscopy(Oxf)., Feb;63(1):53-63., 2014
2. Dai, X., Iwasaki, H., Watanabe, M. and Okabe, S.
   Dlx1 transcription factor regulates dendritic growth and postsynaptic differentiation through inhibition of neuropilin-2 and PAK3 expression.
   Eur J Neurosci., Feb;39(4):531-47., 2014
3. Ito-Ishida, A., Kakegawa, W., Kohda, K., Miura, E., Okabe, S. and Yuzaki, M.
   Cbln1 downregulates the formation and function of inhibitory synapses in mouse cerebellar Purkinje cells.
   Eur J Neurosci., Apr;39(8):1268-80., 2014
4. Okabe, S.
   Life science and microscopy in 2014.
   Microscopy(Oxf)., Feb;63(1):1., 2014
5. Ebrahimi, S. and Okabe, S.
   Structural dynamics of dendritic spines: molecular composition, geometry and functional regulation.
   Biochim Biophys Acta., Oct;1838(10):2391-8., 2014
6. Isshiki, M., Tanaka, S., Kuriu, T., Tabuchi, K., Takumi, T. and Okabe, S.
   Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism.
   Nat Commun., Aug 21;5:4742., 2014

# 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、第四代島薗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 年より本講座を担任した。生体酸化還元、栄養学で多大な成果を収めた。

第四代の島薗順雄教授は、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 年より本講座を担任した。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 年より本講座を担任した。糖鎖研究では、世界的なパイオニアである。赤血球に糖脂質およびシアル酸が存在しそれが ABO 血液型抗原であることの発見等がある。

第六代の村松正實教授は、昭和 30 年東京大学医学部を卒業し、第一内科に入局し米国ベイラー大学 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、本講座を担任した。留学時に開始したリボゾーム RNA の研究に業績を残すとともにと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 年より本講座を担任した。スタンフォード大学留学時には、遺伝子クローニング法の根幹をなす、完全長 cDNA の発現クローニング法を開発した。帰国後、それを用いて哺乳類の細胞周期制御遺伝子のクローニングを行い、細胞周期制御機構の普遍性を明らかにするとともに、細胞周期制御の観点から、癌化の普遍機構を解明した。

現在教室を主宰している水島昇教授は、平成 3 年東京医科歯科大学医学部を卒業、平成 8 年同医学研究科を修了した。岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所の助手などを務め、平成 16 年東京都臨床医学総合研究所室長、平成 18 年東京医科歯科大学医歯学総合研究科教授を経て、平成 24 年 10 月より本講座を担任している。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

オートファジーは細胞質の一部がオートファゴソームによって隔離され、それがリソソームと融合することで分解される一連の細胞機能である。当教室ではオートファジーの分子機構について、（1）制御機構、（2）オートファゴソーム形成開始機構、（3）オートファゴソーム膜伸長機構、（4）オートファゴソーム・リソソーム融合機構、（5）選択的基質認識機構などについて研究を行っている。

2014 年の主要な成果は次の通りである。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すでに見いだした（Itakura et al. 2012）。さらに、リソソームとエンドソームの融合に関わる HOPS 複合体が Syntaxin 17 とも結合し、オートファゴソームとリソソームとの融合にも必要であることを見いだした（Jiang et al. 2014）。これらの発見をもとに、オートファゴソームとリソソームの融合の時空間的制御機構について解析を進めている。

オートファゴソーム形成に関わる ATG 因子群については、これまで遺伝学的相互関係が主に調べられてきたが、これらの因子が具体的にどのような膜動態を制御しているかは明らかではなかった。そこで、今回、代表的な ATG 因子のノック

アウトおよびノックダウン細胞の電子顕微鏡を用いた超微細構造解析を行い、各 ATG 因子または複合体が機能するオートファゴソーム形成ステップを特定した。また、同時にオートファジー選択的基質としてフェリチンを特定した（Kishi-Itakura 2014）。

### 2．オートファジーの生理・病態生理的意義

これまでのオートファジー関連（*ATG*）遺伝子の全身あるいは組織特異的ノックアウトマウスの解析から、オートファジーの生理的意義が急速に明らかにされつつある。オートファジーの機能は二つに大別することができる。一つは、アミノ酸などの分解産物を調達するための栄養素のリサイクルで、この機能は飢餓時のアミノ酸プールの維持、初期胚発生、内因性抗原提示などにおいて重要である。二つ目の機能は細胞内の品質管理や浄化を目的としたもので、変性タンパク質や不良オルガネラの除去、細胞内侵入病原菌の除去などを行うものである。後者の機能は寿命の長い細胞で特に重要であり、神経細胞変性抑止や腫瘍抑制のような長期的作用をもつことが明らかになっている。また、ヒト疾患との関連については、2008 年には家族性パーキンソン病原因遺伝子 *Parkin* および *PINK1* が不良ミトコンドリアのオートファジーによる排除に関与することが示唆され、一方私たちの共同研究グループは 2013 年に大脳基底核などへの鉄沈着を特徴とするヒト神経変性疾患 SENDA/BPAN においてオートファジー関連因子 WDR45/WIPI4（酵母 Atg18/21 のヒトホモログのひとつ）の変異を発見した。

## 教育

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

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

## 発表論文


1. Lin, H.H., Lin, S.M., Chung, Y., Vonderfecht, S., Camden, J.M., Flodby, P., Borok, Z., Limesand, K.H., Mizushima, N., Ann, D.K. Dynamic involvement of ATG5 in cellular stress responses. ***Cell Death Dis.*** 5:e1478 (2014).
2. Udagawa, O., Ishihara, T., Maeda, M., Matsunaga, Y., Tsukamoto, S., Kawano, N., Miyado, K., Shitara, H., Yokota, S., Nomura, M., Mihara, K., Mizushima, N., Ishihara, N. Mitochondrial Fission Factor Drp1 Maintains Oocyte Quality via Dynamic Rearrangement of Multiple Organelles. ***Curr. Biol.*** 24:2451-8 (2014).
3. Kishi-Itakura, C, Koyama-Honda, I., Itakura, E., Mizushima, N. Ultrastructural analysis of autophagosome organization using mammalian autophagy-deficient cells. ***J. Cell Sci.*** 127:4089-4102 (2014).
4. Ogasawara, Y., Itakura, E., Kono, N., Mizushima, N., Arai, H., Nara, A., Mizukami, T., Yamamoto, A. Stearoyl-CoA Desaturase 1 Activity Is Required for Autophagosome Formation. ***J. Biol. Chem.*** 289:23938-50 (2014).
5. Yamamoto, A., Mizushima, N., Tsukamoto, S. Fertilization-Induced Autophagy in Mouse Embryos Is Independent of mTORC1. ***Biol. Reprod.*** 91:7, 1–7 (2014).
6. Jiang, P., Nishimura, T., Sakamaki, Y., Itakura, E., Hatta, T., Natsume, T., Mizushima, N. The HOPS complex mediates autophagosome-lysosome fusion through interaction with syntaxin 17. ***Mol. Biol. Cell.*** 25:1327-1337 (2014).
7. Watanabe-Asano, T., Kuma, A., Mizushima

N. Cycloheximide inhibits starvation-induced autophagy through mTORC1 activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 445:334-339 (2014)

8. Sahani, M.H., Itakura, E., Mizushima, N. Expression of the autophagy substrate SQSTM1/p62 is restored during prolonged starvation depending on transcriptional upregulation and autophagy-derived amino acids. *Autophagy*. 10:431-441 (2014)
9. Mizushima, N. Sugar modification inhibits autophagosome-lysosome fusion. *Nat. Cell Biol.* 16:1132-1133 (2014).
10. Galluzzi, L., et al. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ.* 22:58-73 (2014).
11. Mizushima, N., Sahani, M.H. ATG8 localization in apicomplexan parasites: Apicoplast and more? *Autophagy*. 10:1487-1494 (2014).
12. Shen, H.M., Mizushima, N. At the end of the autophagic road: an emerging understanding of lysosomal functions in autophagy. *Trends Biochem. Sci.* 39:61-71 (2014).
13. Jiang, P., Mizushima, N. Autophagy and human diseases. *Cell Res.* 24:69-79 (2014).

# 細胞情報学

**教授**

間野博行

**准教授**

山下義博

**助教**

曽田学、上野敏秀

**ホームページ** http://mano-lab.umin.jp

## 沿革と組織の概要

「がん」は先進諸国における成人死因の第一位を占めており、他の主要な死亡原因である脳血管障害、心疾患による死亡者数が現在では減少に転じているのに比し、未だなお死亡者数が増加の一途をたどっている。毎年世界中で約 800 万人ががんのために亡くなっており、我が国だけでも 30 万人以上が死亡しているのが現状である。

当教室は独自の機能スクリーニング法と次世代シークエンサーによる大規模ゲノミクス解析を組み合わせることで、「発がんの本質的原因遺伝子」を解明し、その情報に基づいてがんの新しい分子診断法、分子標的療法を開発することを目指している。

なお当教室は上記スタッフに加え、3 名のポストドクター、3 名の研究員、4 名の博士課程大学院生、2 名の医学部学生、4 名の実験補助員及び 2 名の事務補佐員が所属している。2014 年 4 月に中村元直が岡山理科大学理学部臨床生命科学科細胞情報学研究室教授に転出し、同年 9 月に山下義博が准教授に着任した。

またゲノム医学寄付講座と密接な連携を取り、共同して研究を推進している。

## 教育

医学部学生に生化学･栄養学講義を行い、生化学実習を担当している。また研究室体験コース、フリークオーターの学生を指導するとともに、研究を志望する学生を随時受け入れている。

さらに本学大学院医学系研究科修士課程の授業を行うとともに、東京大学医学部附属病院より医師を博士課程大学院生として受け入れ、指導を行っている。

## 研究

細胞情報学分野は、ヒトがん臨床検体及びがん細胞株用いて、主に以下の 2 種類のアプローチにより発がん原因を解明することを目指している。

(1) レトロウィルスライブラリーによる機能スクリーニング

これまで「がん遺伝子」の同定には、3T3 繊維芽細胞にがん細胞ゲノム DNA を直接導入し形質転換フォーカスをスクリーニングする focus formation assay が 1980 年代から多用されてきた。しかしこの方法はがん細胞のゲノム DNA を直接利用するため、各遺伝子の発現はそれ自体のプロモーター・エンハンサーによって規定される。したがって繊維芽細胞で転写がオンになるプロモー

ターでドライブされるがん遺伝子は単離可能であるが、例えば臓器特異的プロモーターで発現制御されるがん遺伝子は繊維芽細胞内で発現がオフのままであり、スクリーニングから漏れてしまうのである。そこで我々らは「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。我々ら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。

(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、近年のがん研究発展の重要な推進力となっている。我々はイルミナ社の次世代シークエンサー HiSeq2000 および HiSeq2500 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。

本年度はこれら技術を用いて以下の様な成果を得た。

造血器悪性腫瘍の治療目的で同種骨髄移植療法を受けることがあるが、稀に移植ドナー由来の白血病が発症することが知られており、その原因は不明なままであった。我々は、急性骨髄性白血病（AML）症例が、兄弟よりの末梢血幹細胞移植後に再発した症例を経験した。未治療期、再発期に加えて移植ドナー骨髄血が入手できたので、それぞれから全エクソン配列シークエンシングを行った。全エクソン中の SNP を比較したところ、再発は元々の AML クローンではなくてドナー由来であり、ドナー由来白血病（donor cell leukemia, DCL）であることがわかった。非同義変異プロファイルも両白血病クローン間で全く異なりやはり DCL である事が確認された。

興味深いことに DCL で変異が確認された遺伝子のうち IDH2(R140Q) 変異と DNMT3A (V150Gfs)変異は低い頻度（それぞれ 7.1%、8.7%）で健常ドナー骨髄にも存在した。そこでこれら遺伝子と NRAS(G13D)変異について、超高重積度で次世代シークエンサー解析を行った。またその際に、移植後まだ DCL を発症していない時期の骨髄も同時に解析をした。その結果、IDH2 変異と DNMT3A 変異ともに確実にドナー骨髄中に存在することが明らかになった（それぞれ 1.6%と 2.1%）。移植後まだ DCL に至っていない時期に既にドミナントなクローンになり（それぞれ 13.4%と 25.1%）、DCL が発症すると主要なクローンになった（それぞれ 35.5%と 73.5%）。また NRAS のがん化変異はドナー骨髄中にはなく、移植後新たに加わった体細胞変異と考えられた。したがって本 DCL は、健常ドナー中に存在した IDH2/DNMT3A 変異クローン上に、移植後新たに NRAS 変異が生じて発症したものと考えられた。なおドナー自身は移植後 10 年経っているが未だ AML を発症していない。

## 出版物等

1. Nakamura Y, Taniguchi H, Mizoguchi K, Ikeda T, Motoshima K, Yamaguchi H, Nagashima S, Nakatomi K, Soda M, Mano H, Kohno S. “Secondary EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma in a patient previously treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood: a case report” ***Jpn J Clin Oncol*** 44:593-596, 2014.
2. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H,

Naoe T, Mano H. “Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation” ***Leukemia*** 28:426-428, 2014.

3. Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. “Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML” *Nat Commun* 5:4770, 2014.

# 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。

⑵ 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・培養時の好気的環境下では、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気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。

⑶ 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いだし、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 lipopoly-saccharide-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 $\beta$ 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
**講師**
平林　敏行
**特任講師**
竹田真己、大橋陽平
**助教**
足立雄哉、小谷野賢治、田村啓太

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

## 教　育

医学部医学科学生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なっており、従って当講座としては全体の１／４、主に動物性生理機能を担当している。教育は講義と実習、並びにフリークォーターからなる。

講義は主に教授・講師が担当し、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。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・薬学部分子生物学教室、同薬品作用学教室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 f MRI 解析を導入することにより、上記(1)と(2)のギャップの橋渡しをする手法を開発した。4.7 Tesla MRI 装置により、通常の臨床用 1.5Tesla MRI 装置を遙かに凌ぐ高空間解像度を得ることができる。ヒトの認知課題と基本的に同型の高次課題を開発してサルのイメージングを行い、ヒトとの機能的ホモロジー関係を解析するとともに、動物実験にのみ許される侵襲的解析（微小電極による電気生理学、トレーサーによる形態学、分子生物学・遺伝学等）を用いることによって、ヒト大脳認知機能の分子細胞生物学的な体系的な理解に到達することをめざしている。

## 出版物等

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

(2) Miyamoto, K., Osada, T., Adachi, Y., Matsui, T., Kimura, H.M., Miyashita, Y.:
Functional Differentiation of Memory Retrieval Network in Macaque Posterior Parietal Cortex.
*Neuron 77, 787-799, 2013*

(3) 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.*

(4) Yaguchi M., Ohashi Y., Tsubota T., Sato A., Koyano W.,K., Wang N., and Miyashita Y.:
Characterization of the Properties of Seven Promoters in the Motor Cortex of Rats and Monkeys after Lentiviral Vector-Mediated Gene Transfer.
*Human Gene Therapy Methods 24, 333-344, 2013*

(5) Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Kawakubo Y, Kamio Y, Kato N, Miyashita Y, Kasai K, and Yamasue H. :
Mitigation of Sociocommunicational Deficits of Autism Through Oxytocin-Induced Recovery of Medial Prefrontal Activity : A Randomized Trial.
*JAMA Psychiatry (formerly Archives of General Psychiatry). 71, 166-175, 2013*

(6) Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Terao Y, Ugawa Y, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S, Kunimatsu A, and Ohtomo K. :
Bidirectional effects on inter-hemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation.
*Human Brain Mapping 35, 1896-1905, 2013*

(7) Tsubota,T., Ohashi, Y.,Tamura, K.:
Optogenetics in the cerebellum: Purkinje cell-specific approaches for understanding local cerebellar functions.
*Behavioural Brain Research 255, 226-34, 2013.*

(8) Hirabayashi, T., Takeuchi, D., Tamura, K., and Miyashita, Y. :
Functional microcircuit recruited during retrieval of object association memory in monkey perirhinal cortex.
*Neuron 77, 192-203, 2013.*

(9) Watanabe T., Hirose S., Wada H., Imai Y., Machida T., Shirouzu I., Konishi S., Miyashita Y. and Masuda N.:
Energy landscapes of resting-state brain networks
*Front. Neuroinform. 8: 12, 2014*

(10) Hirabayashi, T. and Miyashita, Y.:
Computational principles of microcircuits for visual object processing in the macaque temporal cortex
*Trends in Neurosci. 37, 178-187, 2014*

(11) Miyamoto, K., Adachi, Y., Osada, T., Watanabe, T., Kimura, H.M., Setsuie, R. and Miyashita, Y.:
Dissociable memory traces within the macaque medial temporal lobe predict subsequent recognition performance.
*J. Neurosci. 34, 1988-1997, 2014*

(12) Hirabayashi, T., Tamura, K., Takeuchi, D., Takeda, M., Koyano, W.,K., and Miyashita, Y.: Distinct Neuronal Interactions in Anterior Inferotemporal Areas of Macaque Monkeys during Retrieval of Object Association Memory.
*J. Neurosci. 34, 9377-9388, 2014*

(13) Watanabe, T., Takezawa, M., Nakawake, Y., Kunimatsu, A., Yamasue, H., Nakamura, M., Miyashita, Y. and Masuda N. :
Two distinct neural mechanisms underlying indirect reciprocity
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 111, 3990-3995, 2014*

# 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　2、客員研究員　1（臨床教室からの受け入れを含む)、大学院生３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オーターでは、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、「においで誘起される意欲・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）が梨状皮質内でつくる興奮性シナプスが、嗅皮質鋭波の発生に関与していた。さらに嗅皮質 SPW に伴う前梨状皮質ニューロンの同期的活動は、Top-down 経路を通っ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 入力が嗅球へと伝わり、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（2013～）


1. 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.* 110: 1593-1599 (2013)
2. Yamaguchi M, Manabe H, Murata K, and Mori K Reorganization of neuronal circuits of the central olfactory system during postprandial sleep *Front. Neural Circuits* 7: 132 (2013)
3. Mori K, Manabe H, Narikiyo K, and Onisawa N Olfactory consciousness and gamma oscillation couplings across the olfactory bulb, olfactory cortex and orbitofrontal cortex *Front. Psychology* 4: 743 (2013)
4. Narikiyo K, Manabe H, and Mori K Sharp wave-associated synchronized inputs from the piriform cortex activate olfactory tubercle neurons during slow-wave sleep *J Neurophysiol.* 111: 72-81 (2014)
5. Mori K Piriform Cortex and Olfactory Tubercle In: Mori K (Ed) **The Olfactory System**, Springer, Tokyo, pp 161-176. (2014)
6. Nagayama S, Igarashi KM, Manabe H, and Mori K Parallel Tufted Cell and Mitral Cell Pathways from the Olfactory Bulb to the Olfactory Cortex In: Mori K (Ed) **The Olfactory System,** Springer, Tokyo, pp 133-160. (2014)
7. Yamaguchi M Interneurons in the Olfactory Bulb: Roles in the Plasticity of Olfactory Information Processing In: Mori K (Ed) **The Olfactory System**, Springer, Tokyo, pp 97-132. (2014)
8. Mori K Odor Maps in the Olfactory Bulb In: Mori K (Ed) **The Olfactory System**, Springer, Tokyo, pp 59-70. (2014)
9. Mori K and Manabe H Unique Characteristics of the Olfactory System In: Mori K (Ed) **The Olfactory System**, Springer, Tokyo, pp 1-18. (2014)
10. Sakamoto M, Ieki N, Miyoshi G, Mochimaru D, Miyachi H, Imura T, Yamaguchi M, Fishell G, Mori K, Kageyama R, Imayoshi I. Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning. *J Neurosci.* 34:5788-99. (2014)
11. Yamaguchi M, Mori K. Critical periods in adult neurogenesis and possible clinical utilization of new neurons *Front. Neuroscience* 8:177 (2014)
12. Komano-Inoue S., Manabe H., Ota M., Kusumoto-Yoshida I., Yokoyama T. K., Mori K., and Yamaguchi M. Top-down inputs from the olfactory cortex in the postprandial period promote elimination of granule cells in the olfactory bulb *Eur. J. Neurosci.* (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、助教、特任助教（橋本谷祐輝）、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、佐郡和人、加藤亜湖、渡邉貴樹、田中智子）、博士課程大学院生 10 名（堤新一郎、日高直樹、佐野慶和、高至輝、酒井浩旭、秋明貞、竹内敦也、 Celine Mercier、Michael Mahoney、西田舞香）、修士課程大学院生 2 名（大久保甲斐、赤松翼）、学部生 5 名（清田正紘、井上秀太郎、結城貴和、麻生晴美、頼友梨恵（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（菊池夕子、関口真理子、渡邉街香、馬場未歩）の総勢 32 人である。 現在の研究スタッフの出身は医学部 4 名、他学部 18 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、プログレスレポートを兼ねた抄読会を研究室で行っている。毎回担当者が最新の実験データをプレゼンテーションするか関連の新着論文を紹介し、全員で討論を行っている。他に、神経細胞生物学分野、構造生理学部門、動物資源学部門との合同セミナーを実施している。

## 研究

個々のニューロンは樹状突起、細胞体、軸索からなる複雑な構造をもち、多数のニューロンが無数のシナプスによって連絡し合って複雑なネットワークを形成している。したがって脳機能の解明には個々のニューロン機能の研究とシナプス機能の研究の両方が必要となる。シナプスでは、常に一定の強さで情報伝達がなされるのではなく、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的および光学的測定法、行動解析法を駆使して研究を行っている。また、トランスジェニックマウスや遺伝子ノックアウトマウスの解析を積極的に行い、正常マウスとの比較により特定の機能分子の役割を追及している。現在の主な研究テーマは以下の３つである。

(1) 発達脳におけるシナプスの刈り込みと機能成熟：

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

(2) 内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節：

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

(3) 個体脳におけるシナプス伝達機構と情報統合：

生体内におけるシナプスの生理的機能を理解するために、丸ごとの動物からホールセル記録法および２光子励起観察法を用いて、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 26 年度）

(1) Tada M, Takeuchi A, Hashizume M, Kitamura K, Kano M: A highly sensitive fluorescent indicator dye for calcium imaging of neural activity in vitro and *in vivo*. **Eur J Neurosci** 39:1720-1728, 2014.

(2) Kassai H, Sugaya Y, Noda S, Nakao K, Maeda T, Kano M, Aiba A: Selective activation of mTORC1 signaling recapitulates microcephaly, tuberous sclerosis and neurodegenerative diseases. **Cell Reports** 7: 1626–1639, 2014.

(3) Uesaka N, Uchigashima M, Mikuni T, Nakazawa T, Nakao H, Hirai H, Aiba A, Watanabe M, Kano M: Retrograde semaphorin signaling regulates synapse elimination in the developing mouse brain. **Science** 344: 1020-1023, 2014.

(4) Petrenko A B, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M, Baba H: Augmented tonic pain-related behavior in knockout mice

lacking monoacylglycerol lipase, a major degrading enzyme for the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. **Behav Brain Res** 271: 51-58, 2014.

(5) Kawata S, Miyazaki T, Yamazaki M, Mikuni T, Yamasaki M, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kano M: Global scaling-down of excitatory postsynaptic responses in cerebellar Purkinje cells impairs developmental synapse elimination. **Cell Reports** 8: 1119-1129, 2014.

(6) Otsu Y, Marcaggi P, Feltz A, Isope, P, Kollo M, Nusser Z, Mathieu B, Kano M, Tsujita M, Sakimura K, Dieudonné S: Activity-dependent gating of calcium spikes by A-type $K^+$ channels controls climbing fiber signaling in Purkinje cell dendrites. **Neuron** 84: 137-151, 2014.

(7) Piochon C, Kloth AD, Grasselli G, Titley HK, Nakayama H, Hashimoto K, Wan V, Simmons DH, Eissa T, Nakatani J, Cherskov A, Miyazaki T, Watanabe M, Takumi T, Kano M, Wang S S-H, Hansel C: Cerebellar plasticity and motor learning deficits in a copy number variation mouse model of autism. **Nat Commun** 5: 5586, 2014.

(8) Inoue M, Takeuchi A, Horigane S, Ohkura M, Gengyo-Ando K, Fujii H, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Kano M, Nakai J, Kitamura K, Bito H: Rational design of a novel high-affinity, ultrafast, red calcium indicator R-CaMP2. **Nat Methods** 12: 64-70, 2015.

(9) Tsutsumi S, Yamazaki M, Miyazaki T, Watanabe M, Sakimura K, Kano M, Kitamura K: Structure-function relationships between aldolase C/zebrin II expression and complex spike synchrony in the cerebellum. **J Neurosci** 35:843-852 2015.

(10) Aida T, Yoshida J, Nomura M, Tanimura A, Iino Y, Soma M, Bai N, Ito Y, Cui W, Aizawa H, Yanagisawa M, Nagai T, Takata N, Tanaka K, Takayanagi R, Kano M, Götz M, Hirase H, Tanaka K: Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. **Neuropsychopharmacology** 40: 1569-1579, 2015.

(11) Ohno-Shosaku T, Kano M: Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. **Curr Opin Neurobiol** 29: 1–8, 2014.

(12) Kano M: Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. **Proc Japan Acad Ser B** 90: 235-250, 2014.

(13) Kawaguchi Y, Kano M: Neural circuits: Japan. **Front Neural Circuits** 8:135. 2014.

(14) Uesaka N, Uchigashima, M, Mikuni T, Hirai H, Watanabe M, Kano M: Retrograde signaling for climbing fiber synapse elimination. **Cerebellum** 14: 4-7, 2015.

# 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 3、MD 研究者育成プログラム学生 6、ラボラトリスタッフ 2 である。その他に、システムズ薬理学教室と合わせて 6 名の非常勤講師が講義の一部を担当している（平成 26 年度）。

## 教　育

医学科の学生に対して、薬理学の講義と実習をシステムズ薬理学分野および神経生物学分野と協力して行っている。薬理学は、薬物治療の基本原理を扱う学問であり、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した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、学生一人当り一つのテーマを担当させ、問題点の発見、実験手技の習得、新たな方向性への展開、研究成果の取りまとめという一連の課題を自分でやり遂げることを通して、自立した研究者を育成することを基本的な目標としている。

## 研　究

$Ca^{2+}$シグナルは、筋収縮、分泌、免疫、シナプ

ス可塑性、発生、分化など広汎な細胞機能制御に極めて重要な働きをしている。当研究室は、$Ca^{2+}$シグナル機構およびその関連シグナル機構を対象として、生理学、生化学および分子生物学的手法など必要なものは全て取り入れて、多角的に研究を展開している。その中でも、生命現象の可視化（イメージング）に重点を置く研究を展開している（後述）。このような研究を通して、$Ca^{2+}$シグナルの多彩な機能の基本原理に迫りたいと考えている。特に、中枢神経系の機能に着目している。

1）$Ca^{2+}$シグナルの時空間制御機構解析

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

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

この方法をさらに発展させ、ミトコンドリア・小胞体内における$Ca^{2+}$シグナルの時空間動態を可視化できる蛍光タンパク質型$Ca^{2+}$センサー（CEPIA）の開発に成功した。これにより、ミトコンドリア・小胞体内$Ca^{2+}$シグナルを、時間的・空間的に高い解像度で観察することが可能になった。細胞の生理機能および病理に対し、ミトコンドリア・小胞体内$Ca^{2+}$シグナルが果たす役割を解明する上で、新規センサーが新しい展望をもたらすことが期待される。

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

2）シグナル分子の可視化解析

$Ca^{2+}$シグナルの研究を通して、シグナル分子の時間的・空間的分布がシグナルの意義を決定するのに極めて重要であることが明らかになってきた。そこで、当研究室ではシグナル分子の新しいインジケーターの開発を行ってきた。まず、$Ca^{2+}$シグ

ナルの上流に位置する $IP_3$ シグナルを細胞内で可視化する試みを行い、プレクストリン・ホモロジー・ドメイン（PHD）を用いた方法を世界に先駆けて確立した。この方法を小脳プルキンエ細胞に適用し、従来考えられていた平行線維入力に伴う代謝型グルタミン酸受容体を介する $IP_3$ 産生の他に、登上線維入力に伴う脱分極によっても $IP_3$ が産生されるという、新しい $IP_3$ 産生系の存在を明らかにした。また、平行線維入力に伴う $IP_3$ シグナルは、代謝型グルタミン酸受容体によって活性化されるのに加えて、イオンチャネル型グルタミン酸受容体の活性化も細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度上昇を介して $IP_3$ シグナル形成を促進することが明確になった。

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

最近、中枢神経系の主要な伝達物質であるグルタミン酸のインジケーターを AMPA 型グルタミン酸受容体のグルタミン酸結合部位を用いて作成した。これを用い、脳スライス標本において、シナプス間隙外部でのグルタミン酸動態を可視化することに成功した。この方法を用い、シナプス伝達に伴い、グルタミン酸がシナプス間隙を逃れてシナプス周囲に存在する代謝型グルタミン酸受容体などを活性化し得ることを明確にした。この成果は、様々な重要な脳機能に関与するシナプス外グルタミン酸伝達に関して、基盤となる知見を与えるものである。

3）$Ca^{2+}$ シグナルにより制御される機能の探索

$Ca^{2+}$ は多様な細胞機能を制御するが、$Ca^{2+}$ により制御される機能が全て明らかになっているわけではない。当教室では、$Ca^{2+}$ シグナルにより制御される新たな細胞機能を探索する試みを続けている。

細胞が隣接して他の細胞が存在することをどのようにして検知するのかはまだ十分に明らかになっていない。細胞同士が接触する部位の $Ca^{2+}$ 濃度変化を詳しく解析した結果、細胞が触れ合う部位に限局した一過性の $Ca^{2+}$ 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。

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（バーグマングリア）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。

さらに、脳に機械的な傷害が加わった場合、アストロサイトで細胞内 $Ca^{2+}$濃度が上昇し、これが活性化アストログリオーシスと神経保護作に重要であることを示した。この分子機構を追究したところ、$Ca^{2+}$シグナルに依存して、アストロサイトにおいて翻訳抑制因子Pum2がダウンレギュレーションを受け、これによって N-cadherin の発現上昇が起こることを明らかにした。アストロサイト特異的に N-cadherin 遺伝子をノックアウトしたところ、脳傷害に伴う活性化アストログリーシスと神経保護作用も抑制され、N-cadherin が $Ca^{2+}$シグナルの下流で機能することが示された。以上の結果より、脳損傷に伴うアストロサイトの $Ca^{2+}$シグナルから神経保護作用に至る分子機構の概要が明らかとなった。

上記の NO により LTP が惹起されるメカニズムをさらに追究した結果、NO が $Ca^{2+}$放出チャネルであるリアノジン受容体を *S*ニトロシル化して活性化し、神経細胞内で $Ca^{2+}$動員を起こし、これが LTP を惹起することを明らかにした。これは、従来考えられてきたリアノジン受容体の活性化機構とは異なる新たな $Ca^{2+}$シグナル機構が神経細胞に存在することを示す重要な結果である。しかも、この $Ca^{2+}$動員機構には病態生理的意義もあり、脳虚血などに伴う NO 産生に引き続いてこの機構が活性化されると、神経細胞死が誘導されることも明らかになった。従って、脳虚血障害の治療標的としてこの機構を考えることが可能になった。

超高感度 $Ca^{2+}$センサーをアストロサイトに導入した遺伝子改変マウスを作製し、これまで捉えることが困難であったグリア細胞の微細な突起を含む細胞全体の $Ca^{2+}$シグナルを、生きたマウスの脳内で鮮明に可視化できる方法を確立した。本イメージング法により、アストロサイトの微細な突起に限局して発生する $Ca^{2+}$シグナル（$Ca^{2+}$ twinkle）を発見した。グリア細胞の $Ca^{2+}$シグナルをこれまでになく詳細に解析できる本法は、脳の様々な生理・病態生理機能に重要であることが示唆されているアストロサイトの機能解明に画期的な貢献をすると期待される。

4）$Ca^{2+}$シグナルの細胞間不均一性の分子機構

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

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

## 出版物等

(1) Kanemaru, K., Sekiya, H., Xu, M., Satoh, K., Kitajima, N., Yoshida, K., Okubo, Y., Sasaki, T., Moritoh, S., Hasuwa, H., Mimura, M., Horikawa, K., Matsui, K., Nagai, T., Iino, M., and Tanaka, K.F. In vivo visualization of subtle, transient, and local activity of astrocytes using an ultrasensitive $Ca^{2+}$ indicator. **Cell Rep.** 10, 311-318, 2014.

(2) Suzuki, J., Kanemaru, K., Ishii, K., Ohkura, M., Okubo, Y., and Iino, M. Imaging

intraorganellar $Ca^{2+}$ at subcellular resolution using CEPIA. **Nat. Commun.** 5:4153, 2014.

(3) Kanemaru, K., Kubota, J., Sekiya, H., Hirose, K., Okubo, Y. and Iino, M. Calcium-dependent N-cadherin up-regulation mediates reactive astrogliosis and neuroprotection after brain injury. **Proc Natl Acad Sci USA** 110, 11612– 11617, 2013.

(4) 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.

(5) 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

(6) Iino, M. Synaptic function monitored using chemobiomolecular indicators. *In* Chembio-molecular Science: At the Frontier of Chemistry and Biology. pp. 207–215, 2013.

# システムズ薬理学

**教授**

上田泰己

**講師**

田井中一貴

**助教**

大出晃士、洲崎悦生

**ホームページ** http://sys-pharm.m.u-tokyo.ac.jp/

## 沿革と組織の概要

システムズ薬理学教室の現在の構成員は、教授（上田 泰己）、講師（田井中 一貴）、助教２名（大出 晃士、洲崎 悦生）、大学院生９名（勝俣 敬寛、金子 みずほ、久保田 晋平、桑島 謙、史 蕭逸、茂田 大地、張 千惠、戸根 大輔、村上 達哉）、秘書１名（水嶋 佳）、特任研究員２名（大野 怜一朗、糸総 るり香）である。

## 教育

医学部医学科学生の教育は、薬理学の講義と実習およびフリークオーターからなり、講義と実習は細胞分子薬理学分野と共同して薬理学大講座が一体となって行っている。講義は、中枢神経薬理、濫用薬物・毒物、化学療法薬、免疫抑制薬、血液作用薬の講義を分担している。非常勤講師は腎臓薬理、抗ガン薬、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、講師・助教が各テーマの責任者となり、教室全体で実習の指導に当たっている。

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

大学院生の教育は、教授、講師、助教による実地の研究指導と研究室全員が参加するプログレスレポートと文献セミナー、機能生物学専攻の機能生物学セミナーを行っている。

## 研究

本研究室は、哺乳類の睡眠・覚醒リズムをモデル系として、生体の一日の動的恒常性の解明に取り組んでいる。特に、細胞と個体の階層間のつながりをとらえ複数の要素と系全体の振る舞いとの関係性を調べるためにシステム科学的アプローチを採用し、主に３つの技術テーマを掲げて研究開発を行っている。技術テーマ①では実験計画から変異マウス個体を高速・並列に作製する技術を構築する（高速変異マウス作製技術）。技術テーマ②では個体レベルで細胞間ネットワークを効率的に同定する技術を構築する（細胞ネットワーク同定技術）。 技術テーマ③では個体レベルで細胞状態を非侵襲に摂動・定量する技術を構築する（細胞状態の摂動・定量技術）。これらを組み合わせることで、個体レベルのシステム生物学を具現化し、睡眠・覚醒の時間分布における平均・分散・総量が環境・履歴に応じて動的に決定される仕組みの解明に挑戦する。本研究により個体レベルでのシ

ステム生物学の先導例を実現し、生命科学・医科学研究の次世代化を図る。

これまでのゲノム科学･生命科学の進歩により、「分子」と「細胞」（あるいは細胞集団としての組織）の階層における体系的な理解が急速に進みつつある。一方で、特に医学的により有用な哺乳類において、個体レベルの高次の生命現象に対し、分子・細胞の階層との繋がりを詳細にとらえ、複数の要素と系全体の振る舞いとの関係を調べるシステム科学的アプローチを適用することは、ほとんど実現されていない。本研究室では、創薬・医科学分野で強く望まれている個体と細胞の階層に焦点を絞り、具体的な実験系として哺乳類の睡眠・覚醒リズムをモデル系として選択し生体の一日における動的恒常性（睡眠・覚醒の時間分布）の解明を目指している。個体レベルでのシステム科学的アプローチを展開するために必要な先進的技術基盤を確立すると共に、それらを用いて睡眠･覚醒の一日における時間分布の問題の中でも、とりわけ平均（睡眠・覚醒の位相）・分散（睡眠・覚醒の ON/OFF）・総量（睡眠・覚醒の質×量）が外的な環境や内的な履歴に合わせてどのように動的に決定されているのかを解明する。

①高速変異マウス作製技術

任意のゲノム改変を行った変異マウスを効率よく作製するために、改変ゲノムを有する変異 ES 細胞の作製と ES 細胞から改変ゲノムを有する変異マウスの作製の高速化・並列化を確立する。本研究室では、これまでにゲノム切断により高効率で遺伝子組み換えを誘導可能な TALEN 法や CRISPER/CAS9 法をハイスループット化したゲノム改変 ES 細胞の高速・並列作製に取り組んできている。現在、切断コンストラクトとドナーコンストラクトを高速・並列に作製し、トランスフェクションベースで TALEN 法･CRISPER/CAS9 法を用いた ES 細胞を薬剤選択することでゲノム改変 ES 細胞を高速かつ並列的に作製可能である。また、8 細胞期の胚に ES 細胞をインジェクションすることで 100%キメラを作製する技術（Kiyonari et al., Genesis 2010）を元に、本研究室では複数の時計遺伝子変異体の 100％キメラを ES 細胞から作製し表現型を確認することに成功している。現在、「並列化」のために、胚操作の際に一度に複数種類の ES 細胞から個体作製操作を行う方法の検討も進めている。本研究室では両者を合わせることでゲノム改変マウスの高速・並列的な作製を実現する。

②細胞ネットワーク同定技術

睡眠・覚醒状態の表現型と責任細胞を効率的に結びつけるために睡眠・覚醒の表現型解析と責任細胞の同定の高速化・並列化を確立する。本研究室では、これまでに高感度な呼吸測定法を新たに開発し、従来の高い侵襲性・技術・コストを要求する表現型解析とは異なる非侵襲睡眠解析法の構築に成功した。また、当研究室では時系列データの自動解析による睡眠・覚醒状態の自動判定システムの構築に成功している（Sunagawa et al, Genes to Cells 2013）。これらの技術を組み合わせることで、マウスを飼育容器に収納するだけで睡眠覚醒状態の自動解析ができるシステムを構築し、高速かつ並列的に睡眠・覚醒の表現型解析を行う。また、本研究室では、これまでに開発された生体組織の透明化技術 Scale を元に、新たに開発した化合物スクリーニング法によって 40 種類の化合物を探索し、アミノアルコールが成体脳の尿素処理による透明化を促進することを発見した。これにより、これまで難易度の高かった成体マウスの全脳をより高度に透明化する試薬の作製に成功した。さらに、脳内の構造や遺伝子発現の様子を 1 細胞解像度で 3 次元イメージとして取得し、情報科学的な方法を応用した定量的な比較解析が可能な一連のパイプライン“CUBIC”法を開発し

た（Susaki et al, Cell 2014）。CUBIC はマウス脳だけでなく小型のサルの脳にも適用可能で、遺伝学的に組み込んだ蛍光タンパク質を検出するだけではなく、免疫組織化学的な解析にも適応できる。CUBIC を用いて光を当てたマウスと当てていないマウスの脳の全脳イメージング像を取得することで、光に反応して活性化する脳領域を全脳レベルで定量的に同定することに成功した。遺伝学的に様々な細胞で機能抑制・蛍光マーキングを行ったゲノム変異マウス群を作製し、脳切片を作製せず、高速かつ並列的に脳の蛍光標識された細胞を高解像度に検出することで睡眠・覚醒の時間分布決定に関与する細胞ネットワークの同定に取り組む。

③細胞状態の摂動・定量技術

動的で複雑な個体レベルでの生命現象をシステムとして理解するためには、高時間分解能・全脳スケールで生体内の細胞状態のダイナミクスを定量し、非接触的に細胞状態のダイナミクスを摂動する方法が必要不可欠である。本研究室では、まず細胞状態のダイナミクスを高時間分解能で取得するため、脳の特定部位から分泌される生体物質を連続的に感度良く絶対定量する方法の開発に取り組んでいる。既に質量分析計によって簡便に生体物質（とくにタンパク質）の絶対定量を行う方法を開発し、アトモルオーダーのペプチドの絶対定量に成功している。この方法をさらに発展させ、マイクロダイアリシスを質量分析計にオンライン接続することで、特定脳部位から分泌されるペプチド等の様々な生体物質を包括的に感度良く高時間分解能で絶対定量する方法の確立に取り組む。これらの手法を通じて、新規の診断マーカー探索などの臨床応用へと展開する。また同手法と相補的なアプローチとして、モノアミン等の細胞状態を反映する重要な生体物質を全脳スケールで非侵襲的に定量する方法を構築する。これまでに MRI で検出可能な分子プローブが報告されているが（Shapiro et al, Nature Biotechnology 2007）、分子プローブを有したゲノム変異動物を作製し、全脳スケールでの検出に成功した例はまだ報告されていない。上述した高速ゲノム変異個体作製の強みを生かし、分子プローブを全脳で（あるいは組織特異的に）発現させたゲノム変異マウスを作製し、重要な生体物質を全脳スケールで非侵襲的に定量する方法を構築する。さらに、非接触的な細胞状態の摂動法に関しては、マウスが本来もっていない人工受容体を神経に発現させることで小分子（ケミカルジェネティクス）を用いて神経を摂動する DREADD（designer receptors exclusively activated by designer drugs）システムを構築する。例えば、特定の神経に hM3Dq 受容体（活性化用）や hM4Di（不活性化）を発現させ、摂動をトリガーする小分子 CNO をマウスに飲水投与することで非接触的に該当の神経細胞の状態制御を行う。また、代替としてオプトジェネティックスの方向で開発を行う場合は、光受容を完全欠損したマウスを作製し、そのマウスに光受容体を発現させることで非接触的に（＝光源を頭蓋内に埋め込まなくても）生体に発現している光受容体を刺激する方法を確立する。光受容体の感度が足りない場合には、当研究室内で既に立ちあがっている遺伝子合成法を用いて光受容体の高感度化を試みる。

生体の一日の動的恒常性の睡眠・覚醒の総量の問題の解明

脳は、覚醒・REM 睡眠・NREM 睡眠などの複数状態をとり、どれか一つの状態に落ち込むことなく互いの状態を遷移する。このような複数状態の成立やそれらの状態間の時間比率がどのような仕組みで成り立っているかはわかっていない（睡眠・覚醒の総量の問題）。そこで、本研究室では、上述した①高速変異マウス作製技術を用いて、睡

眠関連物質・睡眠関連遺伝子の絞り込みを行う。覚醒核関連の神経回路に関わるモノアミン・アセチルコリン等の覚醒物質関連遺伝子（神経回路仮説）、シナプスの可塑性に関わるグルタミン酸やGABA 等の神経伝達物質の受容体やその修飾酵素等の遺伝子（シナプス可塑性仮説）、また神経細胞の興奮性に関わる膜電位を決定するポンプ・チャネル等の遺伝子（神経興奮性仮説）などに着目し、睡眠・覚醒状態の時間分布がどのような遺伝子によって決定されているかを明らかにする。さらに、これらの遺伝子が脳のどの場所で働き、どのような神経回路構造をとっているかを明らかにするために、上述した②細胞ネットワーク同定技術を用いる。最後に、上述した③細胞状態の摂動・定量技術を用いて、睡眠・覚醒状態の時間分布に重要な動的ホメオスターシスのパラメータ（状態比率のセットポイントやフィードバック制御の時間遅れ）がどのように決定されているかを解明する。このような試みを通じて生体の一日における動的恒常性（睡眠・覚醒の時間分布）の解明を目指す。

## 出版物等


1. Tainaka K, Kubota SI, Suyama TQ, Susaki EA, Perrin D, Ukai-Tadenuma M, Ukai H, Ueda HR. Whole-Body Imaging with Single-Cell Resolution by Tissue Decolorization. Cell 2014; 159(4): 911–924.
2. Susaki EA, Tainaka K, Perrin D, Kishino F, Tawara T, Watanabe TM, Yokoyama C, Onoe H, Eguchi M, Yamaguchi S, Abe T, Kiyonari H, Shimizu Y, Miyawaki A, Yokota H, Ueda HR. Whole-brain imaging with single-cell resolution using chemical cocktails and computational analysis. Cell 2014; 157(3):726-39.
3. Ikeda S, Tainaka K, Matsumoto K, Shinohara Y, Ode KL, Susaki EA, Ueda HR. Non-enzymatic DNA cleavage reaction induced by 5-ethynyluracil in methylamine aqueous solution and application to DNA concatenation. PLOS ONE 2013:9(3): e92369.
4. Tsujino K, Narumi R, Masumoto KH, Susaki EA, Shinohara Y, Abe T, Iigo M, Wada A, Nagano M, Shigeyoshi Y, Ueda HR. Establishment of TSH ß real-time monitoring system in mammalian photoperiodism. Genes Cells 2013:18(7):575-88.
5. Sunagawa GA, Sei H, Shimba S, Urade Y, Ueda HR. FASTER: an unsupervised fully automated sleep staging method for mice. Genes Cells 2013:18(6):502-18.
6. Sasagawa Y, Nikaido I, Hayashi T, Danno H, Uno KD, Imai T, Ueda HR. Quartz-Seq: a highly reproducible and sensitive single-cell RNA-Seq reveals non-genetic gene expression heterogeneity. Genome Biology 2013:14(4):R31.

# 人体病理学・病理診断学

**教授**

深山正久

**准教授**

柴原純二，牛久哲男

佐々木毅（遠隔病理診断・地域連携推進センター長）

**講師**

森川鉄平（病理部）

**病院講師**

池村雅子，牛久綾

**助教**

国田朱子，田島将吾，田中麻理子（教室），

新谷裕加子，阿部浩幸，林玲匡（病理部）

宮川隆（がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン特任助教）

**技術系職員**

森下保幸，原田伸一，佐久間慶

**ホームページ** http://pathol.umin.ac.jp/

## 沿革と組織の概要

人体病理学・病理診断学分野は、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するとともに、「臨床医学としての病理学」、「最先端科学との融合による次世代病理学」の構築を目指している。

前田助教が秋田大学器官病態病理学講座准教授として転出した。助教として 4 月から林医師が、9 月より田島医師が加わった。12 月から牛久綾助教が病院講師となった。なお、新谷助教が 2014 年 11 月 12 日から 12 月 12 日、Massachusetts General Hospital、Cardiovascular Pathology の James Stone 准教授の下に短期留学し、心臓血管病理の診断を学ぶとともに、心不全予後予測マーカーに関する研究に参加した。

大学院博士課程では、今年度 3 名（種井、安藤、船田）が学位を取得した。新年度に 6 名の新入生を迎える予定で、平成 27 年度には 17 名（+2 名休学）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 エレクティヴ・クリニカルクラークシップ、M4 のクリニカルクラークシップに及ぶ医学部病理学教育、さらに大学院教育、臨床研修医教育を担当している。東京大学の教員再配分により、平成 27 年度より「総合医学教育のための CPC 教育推進室」の設置、

准教授ポジション 1 名の再配分が認められ、池村病院講師が講師として昇任する予定である。

ゲノム医学の進歩を臨床の場に積極的に応用することを目的に、バイオバンク・ジャパンの一環として東大病理部に「ゲノム病理標準化センター」を設置し、病理組織検体バンキングのための基礎研究を行うとともに、医師、技師を対象に、「病理組織検体取扱講習会―ゲノム医療実現のための病理標準化センター講習会―」を開催することとなった（病理部の項、参照)。

## 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。「遠隔病理診断・地域連携推進センター」を立ち上げるとともに、病理診断科を開設し，乳がん患者を対象に病理外来を行っている（佐々木センター長、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（新谷、林助教)、平成 25 年度からは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 コースを設け（池村病院講師)、年 1 回、全員必修 e-learning として実施している。なお, 阿部助教を含め 2 名の病理専門医が、日本病理学会よりハンガリーセンメルワイス大学に派遣され（8 月 11 日－15 日)、同大学の病理解剖研修コースを実際に体験した。その報告に基づき、病理学会専門医研修の一部として採用されることが決定した。

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（柴原准教授)。

## 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。

系統病理学講義、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に掲載し、閲覧できるようにしている。

M4 のクリニカルクラークシップでは、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。

エレクティブ・クリニカルクラークシップでは 6 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 1 名、M1, M2 の学生を 3 名、1 名、計 5 名を受け入れた。

博士課程教育では、医学共通科目「感染・免疫・腫瘍学Ⅱ」、「腫瘍病理学概論」の講義を行っている。また、医学集中実習として「神経病理・画像・臨床連関」、「組織化学・免疫組織化学・臨床電子顕微鏡学」を設けており、好評である。

## 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（国田、牛久綾、阿部助教)。エピゲノム異常に加え、microRNA 異常ならびに幹細胞との関連性に着目した研究を開始している。研究成果について第

98 回ドイツ病理学会（6 月 12-14 日、Berlin）で深山が招待講演を行った。7 月には TCGA による胃癌ゲノムの包括的解析結果が公表され（Nature 513:202）、胃癌の分類として EB ウイルス関連胃癌を含めた四型に分類することが提唱された。

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。これまでも東京大学先端科学技術研究所と共同で、癌の網羅的ゲノム、エピゲノム、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きた。東京医科歯科大学ゲノム病理学石川俊平教授、東京大学先端研油谷教授との共同研究で、びまん性胃癌に特異的な RHOA 変異を同定し、5 月に公表することができた（文献 12、http://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20140513.pdf）。また、がんセンター柴田龍弘分野長（医科学研究所教授併任）、先端研油谷教授との共同研究で肝細胞癌ゲノムの包括的解析により、高頻度にテロメラーゼ遺伝子異常が起こっていること、日本人肝細胞癌に特異的な変異シグナチャーが存在することを見出した（文献 38）。

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。柴原准教授は「脂肪性肝炎様肝細胞癌」として脂肪性肝炎に類似した組織像を呈する肝細胞癌の一群を抽出し, 臨床病理学的特徴を明らかにした（文献 36、37）。牛久准教授は乳頭部外十二指腸腺腫を胃型、腸型に分類し、それぞれ胃型、腸型異形成に関連していることを示した（文献 40）。

なお、病理診断、病理解剖業務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（症例報告は病理部参照）

(1) Fantozzi A, Gruber DC, Pisarsky L, Heck C, Kunita A, Yilmaz M, Meyer-Schaller N, Cornille K, Hopfer U, Bentires-Alj M, Christofori G. VEGF-Mediated Angiogenesis Links EMT-Induced Cancer Stemness to Tumor Initiation. Cancer Res. 2014 Mar; 74(5):1566-75.

(2) Fujiwara K, Koyama K, Suga K, Ikemura M, Saito Y, Hino A, Iwanari H, Kusano-Arai O, Mitsui K, Kasahara H, Fukayama M, Kodama T, Hamakubo T, Momose T. A (90)Y-labelled anti-ROBO1 monoclonal antibody exhibits antitumour activity against hepatocellular carcinoma xenografts during ROBO1-targeted radioimmunotherapy. EJNMMI Res. 2014 Jun; 4:29.

(3) Haraguchi H, Saito-Fujita T, Hirota Y, Egashira M, Matsumoto L, Matsuo M, Hiraoka T, Koga K, Yamauchi N, Fukayama M, Bartos A, Cha J, Dey SK, Fujii T, Osuga Y. MicroRNA-200a locally attenuates progesterone signaling in the cervix, preventing embryo implantation. Mol Endocrinol. 2014 Jul;28(7):1108-17.

(4) Hayashi A, Yamauchi N, Shibahara J, Kimura H, Morikawa T, Ishikawa S, Nagae G, Nishi A, Sakamoto Y, Kokudo N, Aburatani H, Fukayama M. Concurrent activation of acetylation and tri-methylation of H3K27 in a subset of hepatocellular carcinoma with aggressive behavior. PLoS One. 2014 Mar; 9(3):e91330

(5) Hayashi A, Morikawa T, Kawai T, Kume H, Ishikawa S, Homma Y, Fukayama M. Clinicopathological and prognostic significance of EZH2 expression in upper urinary carcinoma. Virchows Arch. 2014 Apr; 464(4):463-71.

(6) Ibrahim R, Matsubara D, Osman W, Morikawa T, Goto A, Morita S, Ishikawa S, Aburatani H, Takai D, Nakajima J, Fukayama M, Niki T, Murakami Y. Expression of PRMT5 in lung adenocarcinoma and its significance in

epithelial-mesenchymal transition. Hum Pathol. 2014 Jul; 45(7):1397-405.

(7) Ichimura T, Morikawa T, Kawai T, Nakagawa T, Matsushita H, Kakimi K, Kume H, Ishikawa S, Homma Y, Fukayama M. Prognostic significance of CD204-positive macrophages in upper urinary tract cancer. Ann Surg Oncol. 2014 Jun; 21(6):2105-12.

(8) Ichinose J, Watanabe K, Sano A, Nagase T, Nakajima J, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. Alternative polyadenylation is associated with lower expression of PABPN1 and poor prognosis in non-small cell lung cancer. Cancer Sci. 2014 Sep;105(9):1135-41.

(9) Ishida M, Gonoi W, Hagiwara K, Okuma H, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Ohtomo K, Fukayama M. Fluid in the airway of nontraumatic death on postmortem computed tomography: relationship with pleural effusion and postmortem elapsed time. Am J Forensic Med Pathol. 2014 Jun; 35(2):113-7.

(10) Ishizawa T, Masuda K, Urano Y, Kawaguchi Y, Satou S, Kaneko J, Hasegawa K, Shibahara J, Fukayama M, Tsuji S, Midorikawa Y, Aburatani H, Kokudo N. Mechanistic background and clinical applications of indocyanine green fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014 Feb; 21(2):440-8

(11) Ito S, Takao M, Hatsuta H, Kanemaru K, Arai T, Saito Y, Fukayama M, Murayama S.Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease.Int J Clin Exp Pathol 2014 March; 7(4):1714-23

(12) Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. Nat Genet. 2014 Jun; 46(6): 583-7.

(13) Kawai T, Enomoto Y, Morikawa T, Matsushita H, Kume H, Fukayama M, Yamaguchi H, Kakimi K, Homma Y. High expression of heat shock protein 105 predicts a favorable prognosis for patients with urinary bladder cancer treated with radical cystectomy. Mol Clin Oncol. 2014 Jan;2(1):38-42

(14) Kiga K, Mimuro H, Suzuki M, Shinozaki-Ushiku A, Kobayashi T, Sanada T, Kim M, Ogawa M, Iwasaki YW, Kayo H, Fukuda-Yuzawa Y, Yashiro M, Fukayama M, Fukao T, Sasakawa C. Epigenetic silencing of miR-210 increases the proliferation of gastric epithelium during chronic Helicobacter pylori infection. Nat Commun. 2014 Sep 4; 5:4497.

(15) Kikuchi Y, Kunita A, Iwata C, Komura D, Nishiyama T, Shimazu K, Takeshita K, Shibahara J, Kii I, Morishita Y, Yashiro M, Hirakawa K, Miyazono K, Kudo A, Fukayama M, Kashima TG. The niche component periostin is produced by cancer-associated fibroblasts, supporting growth of gastric cancer through ERK activation. Am J Pathol. 2014 Mar; 184(3): 859-70

(16) Li T, Liao X, Lochhead P, Morikawa T, Yamauchi M, Nishihara R, Inamura K, Kim SA, Mima K, Sukawa Y, Kuchiba A, Imamura Y, Baba Y, Shima K, Meyerhardt JA, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S, Qian ZR. SMO expression in colorectal cancer: associations with clinical, pathological, and

molecular features. Ann Surg Oncol. 2014 Dec; 21(13):4164-73.

(17)Maekawa S, Suzuki M, Arai T, Suzuki M, Kato M, Morikawa T, Kasuya Y, Kume H, Kitamura T, Homma Y. TMPRSS2 Met160Val polymorphism: significant association with sporadic prostate cancer, but not with latent prostate cancer in Japanese men. Int J Urol. 2014 Dec; 21(12):1234-8.

(18)Mehta RS, Song M, Bezawada N, Wu K, Garcia-Albeniz X, Morikawa T, Fuchs CS, Ogino S, Giovannucci EL, Chan AT. A prospective study of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and risk of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2014 Apr; 106(4):dju016.

(19)Miyata A, Ishizawa T, Kamiya M, Shimizu A, Kaneko J, Ijichi H, Shibahara J, Fukayama M, Midorikawa Y, Urano Y, Kokudo N. Photoacoustic tomography of human hepatic malignancies using intra-operative indocyanine green fluorescence imaging. PLoS One. 2014 Nov; 9(11): e112667.

(20)Miyazaki H, Yoshimatsu Y, Akatsu Y, Mishima K, Fukayama M, Watabe T, Miyazono K. Expression of platelet-derived growth factor receptor ß is maintained by Prox1 in lymphatic endothelial cells and is required for tumor lymphangiogenesis. Cancer Sci. 2014 Sep;105(9):1116-23.

(21)Miyagawa R, Mizuno R, Ijiri K, Fujii S Formation of Klotho Granules in Oxidative Stress-induced Human Cancer Cells. Bioimages. 2014; 22:17-21.

(22)Nakai Y, Isayama H, Chang KJ, Yamamoto N, Hamada T, Uchino R, Mizuno S, Miyabayashi K, Yamamoto K, Kawakubo K, Kogure H, Sasaki T, Hirano K, Tanaka M, Tada M, Fukayama M, Koike K. Slow pull versus suction in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic solid masses. Dig Dis Sci. 2014 Jul;59(7):1578-85.

(23)Nakaya T, Ogawa S, Manabe I, Tanaka M, Sanada M, Sato T, Taketo MM, Nakao K, Clevers H, Fukayama M, Kuroda M, Nagai R. KLF5 regulates the integrity and oncogenicity of intestinal stem cells. Cancer Res. 2014 May;74(10):2882-91.

(24)Okuma H, Gonoi W, Ishida M, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Ohtomo K Comparison of attenuation of striated muscle between postmortem and antemortem computed tomography: results of a longitudinal study. PLoS One. 2014 Nov; 9(11):e111457.

(25)Okuma H, Gonoi W, Ishida M, Shintani Y, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K. Greater thickness of the aortic wall on postmortem computed tomography compared with antemortem computed tomography: the first longitudinal study. Int J Legal Med. 2014 Nov; 128(6):987-93.

(26)Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. Cancer Med. 2014 Feb;3(1):143-53.

(27)Ozawa T, Kazama S, Akiyoshi T, Murono K, Yoneyama S, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Kanazawa T, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Morikawa T, Fukayama M, Watanabe T. Nuclear Notch3 expression is associated with tumor recurrence in patients with stage II and III

colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2014 Aug; 21(8):2650-8.

(28) Panthee N, Ono M, Morota T, Tanaka T, Itoda Y, Ikemura M, Yamamoto T, Suzuki H, Saito A, Motomura N. Paraphegia prevention by oral pretreatment with memantine in a rabbit model. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Oct; 148(4):1732-8.

(29) Pusztaszeri MP, Sadow PM, Ushiku A, Bordignon P, McKee TA, Faquin WC. MYB immunostaining is a useful ancillary test for distinguishing adenoid cystic carcinoma from pleomorphic adenoma in fine-needle aspiration biopsy specimens. Cancer Cytopathol. 2014 Apr; 122(4):257-65.

(30) Ragin C, Fukayama M(15/40), et al. HPV-associated lung cancers: an international pooled analysis. Carcinogenesis. 2014 Jun; 35(6):1267-75.

(31) Saito Y, Ebihara Y, Ushiku T, Omura G, Kobayashi K, Ando M, Sakamoto T, Negative human papillomavirus status and excessive alcohol consumption are significant risk factors for second primary malignancies in Japanese patients with oropharyngeal carcinoma. Jpn J Clin Oncol.2014 Jun; 44(6):564-9.

(32) Sasaki Y, Sasaki T, Kawai T, Morikawa T, Matsusaka K, Kunita A, Kume H, Aoki I, Homma Y, Fukayama M. HER2 protein overexpression and gene amplification in upper urinary tract urothelial carcinoma-an analysis of 171 patients. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Jan;7(2):699-708.

(33) Sato Y, Maekawa S, Ishii R, Sanada M, Morikawa T, Shiraishi Y, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Yoshizato T, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Kon A, Aoki K, Chiba K, Tanaka H, Kume H, Miyano S, Fukayama M, Nureki O, Homma Y, Ogawa S. Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. Science. 2014 May; 344(6186):917-20.

(34) Sato YT, Fukuhara H, Suzuki M, Fujimura T, Nakagawa T, Nishimatsu H, Kume H, Morikawa T, Fukayama M, Homma Y. Long-term results of radical prostatectomy with immediate adjuvant androgen deprivation therapy for pT3N0 prostate cancer. BMC Urol. 2014 Jan;14(1):13

(35) Seki Y, Yoshida Y, Ishimine H, Shinozaki-Ushiku A, Ito Y, Sumitomo K, Nakajima J, Fukayama M, Michiue T, Asashima M, Kurisaki A. Lipase member H is a novel secreted protein selectively upregulated in human lung adeno-carcinomas and bronchioloalveolar carcinomas. Biochem Biophys Res Commun. 2014 Jan ;443(4):1141-7.

(36) Shibahara J, Ando S, Sakamoto Y, Kokudo N, Fukayama M. Hepatocellular carcinoma with steatohepatitic features: a clinicopathological study of Japanese patients. Histopathology. 2014 Jun; 64(7): 951-62.

(37) Shibahara J, Ando S, Hayashi A, Sakamoto Y, Hesegawa K, Kokudo N, Fukayama M. Clinicopathologic characteristics of SALL4-immunopositive hepatocellular carcinoma. Springerplus. 2014 Dec; 10;3:721

(38) Totoki Y, Hayashi A(28/48), Shibahara J(29/48), Tanaka M(32/48), Fukayama M(43/48), et al. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. Nat Genet. 2014 Dec; 46(12): 1267-73.

(39) Ui T, Morishima K, Saito 1, Sakuma Y, Fujii H, Hosoya Y, Ishikawa S, Aburatani H, Fukayama M, Niki T, Yasuda Y. The HSP90 inhibitor 17-N-allylamino-17-demethoxy geldanamycin (17-AAG) synergizes with cisplatin and induces apoptosis in cisplatin-resistant esophageal

squamous cell carcinoma cell lines via the Akt/XIAP pathway. Oncol Rep. 2014 Feb;31(2):619-24.

(40)Ushiku T, Arnason T, Fukayama M, Lauwers GY. Extra-ampullary duodenal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2014 Nov; 38(11):1484-93.

(41)Wu RC, Ayhan A, Maeda D, Kim KR, Clarke BA, Shaw P, Herman Chui M, Rosen B, Shih IM, Wang TL. Frequent somatic mutations of the telomerase reverse transcriptase promoter in ovarian clear cell carcinoma but not in other major types of gynecologic malignancies. J Pathol. 2014 Mar;232(4):473-81.

(42)Yamamoto K, Tateishi K, Kudo Y, Sato T, Yamamoto S, Miyabayashi K, Matsusaka K, Asaoka Y, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Nakai Y, Isayama H, Ikenoue T, Kurokawa M, Fukayama M, Kokudo N, Omata M, Koike K. Loss of histone demethylase KDM6B enhances aggressiveness of pancreatic cancer through downregulation of C/EBPα. Carcinogenesis. 2014 Nov; 35(11):2404-14.

# 分子病理学

**教授**
宮園浩平
**准教授**
鯉沼代造
**特任講師**
江幡正悟
**助教**
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 26 年度に江幡正悟助教が特任講師（東京大学ライフイノベーション・リーディング大学院）に着任した。平成 27 年 3 月現在の構成員は教授 1、准教授 1、特任講師 1、助教 1 で、そのほか 8 人の大学院生、2 人の修士学生、4 人の特任研究員または特任助教、学術支援職員、事務補佐員等で構成されている。

## 教育

医学部医学科学生の教育は人体病理学分野と共同で行っているが、病理学の講義のうち病理学総論を分子病理学分野が中心となって担当している。また大学院の共通講義、医科学修士や健康・総合科学科の講義などを担当している。

医学部医学科学生の病理学総論ではとくに腫瘍学の講義に力を入れて行っている。がん遺伝子やがん抑制遺伝子の働き、ウィルスによる発がんのメカニズム、がんの疫学、がんの浸潤・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教育研究棟 11 階にある。一つのフロアーでほとんどすべての実験が行え、研究の効率が極めてよいことが特徴である。分子病理学教室では月 2 回の教室内のプログレスミーティング、月 1 回のマンデーセミナーのほか、准教授、特任講師、助教を中心としたグループミーティングを頻繁に行い、学生の研究指導を行っている。

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

我々の研究室はスウェーデンの Uppsala 大学と平成 7 年以来、共同研究を行って来た。スウェーデン、オランダとの共同研究は平成 22 年より日本学術振興会先端研究拠点事業「TGF-β フ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発表を行っている。平成 26 年度は Leiden で TGF-β meeting が開催され、大学院生 4 名が参加した。さらに平成 27 年 1 月には第 4 回日本学術振興会先端研究拠点事業国際シンポジウムがつくばで開催され、1 名が口頭発表、14 名がポスター発表を行った。

平成 26 年度は教室主任の宮園浩平が、4 月 14 日～17 日に京都で第 18 回 International Vascular Biology Meeting を 4 人のオーガナイザーの 1 人として主催した。

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（4 名が採択）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。

Smad3 と TTF-1/NKX2-1 との複合体は Smad4 非依存性に遺伝子発現を制御する： TTF-1（thyroid transcription factor, 別名 NKX2-1）は組織特異的なホメオボックス型転写因子で、肺、気道、甲状腺、前脳などに特異的に発現する。TTF-1 は 75%以上の肺腺がん患者で発現しており、TTF-1 陽性肺がん患者は TTF-1 陰性患者に比べて予後が良いことが知られている。

TGF-β は多彩な機能を持つサイトカインで、がんの進展には二方向性の作用を発揮する。TGF-β による上皮間葉転換（epithelial-to-mesenchymal transition、EMT）誘導作用は TGF-β の有する重要ながん促進作用の一つである。TTF-1 は肺腺がんにおいて TGF-β による EMT を抑制するが（Saito et al. *Cancer Res.* 2009）、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かった。

我々は TTF-1 が Smad4 と競合して Smad3 と結合し、TGF-β-Smad シグナルを抑制することを見出した。TTF-1 は Smad3 と Smad4 の複合体形成を抑制したが、Smad3 の核内への移行は抑制しなかった。次世代シーケンサーを用いた ChIP-seq による解析では TTF-1 が Smad3 とクロマチン上で共局在し、ゲノム全体に亘って Smad3 の結合パターンを制御していることを見出した。また、TTF-1 は Smad4 の DNA への結合を全般にわたって抑制した。さらに Smad3 は、*LMO3* などの一部の遺伝子領域では、Smad4 非存在下で TTF-1 とともにクロマチンに結合した。LMO3 は TTF-1 の作用で、細胞生存を促進することが知られている。Smad4 のノックダウンではこれらの領域での Smad3 の DNA への結合は低下しなかった。

以上より、TTF-1 は Smad4 と競合して Smad3 と結合することが明らかとなった。さらに *LMO3* などある種の遺伝子領域では Smad3 は TTF-1 と

ともにクロマチンに結合して遺伝子発現を制御した。これらの結果から、TTF-1 は全く新しいメカニズムで TGF-β-Smad シグナルを制御していることが明らかとなった（Isogaya et al. *Cell Res.* 2014）。

Smad4 は ALDH1A1 の転写制御により膵臓がん幹細胞の数を抑制する：がんの進展にはがん幹細胞が重要な働きを有することが最近の研究で明らかとなりつつある。がん幹細胞は正常の幹細胞と類似した性質を持ち、自己複製能や高い造腫瘍性を有する。がん幹細胞を標的とした治療は今後のがんの有効な治療法となることが期待される。

膵臓がんは悪性度の高い、最も予後の悪いがんの一つである。我々は膵臓がん幹細胞が TGF-β や BMP の下流シグナル分子 Smad4 によってどのように制御されるかを明らかにするために研究を行った。*SMAD4* は膵臓がんでしばしば欠失や変異を起こす遺伝子である。Smad4 のノックダウンは ALDH1A1（aldehyde dehydrogenase 1A1）の mRNA 発現を上昇させた。膵臓がん細胞に Smad4 を強制発現させると ALDH1A1 の発現を抑制した。ヒトの膵臓がん試料では Smad4 と ALDH1A1 の発現には逆相関が見られた。

我々はまた膵臓がん幹細胞のマーカーとしての ALDH1A1 について検討した。膵臓がん細胞では $ALDH1^{hi}$ 細胞は 3〜10％の頻度で見られ、高い造腫瘍性を示した。我々はさらに TGF-β や BMP による ALDH 活性の検討を行った。その結果、TGF-β は $ALDH1^{hi}$ 細胞数を減少させたが、BMP-4 の作用は TGF-β に比べて弱いことが明らかとなった。TGF-β による ALDH1A1 mRNA の制御は Smad4 依存性であった。

以上から TGF-β は ALDH1 の発現を負に制御することで膵臓がん幹細胞を減少させることが明らかとなった。*SMAD4* 遺伝子に欠失や変異が起こることで膵臓がんの進展に影響が起こると考えられた（Hoshino et al. *Am. J. Pathol.* 2015）。

血小板由来増殖因子 PDGF 受容体 β はリンパ管内皮細胞で Prox1 によって発現が維持され、腫瘍リンパ管新生に重要な役割を果たす： リンパ管は炎症やがんなど種々の病理的条件において重要な役割を果たす。リンパ管内皮細胞の増殖や運動は VEGF 受容体 3 型（VEGFR3）などのチロシンキナーゼの作用で活性化される。さらに我々は最近 BMP-9 やそのセリンスレオニンキナーゼ型受容体である ALK-1 がリンパ管内皮細胞の増殖を抑制することを報告した（Yoshimatsu et al. Proc Natl Acad Sci USA 2013）。

PDGF 受容体 β によるシグナルはリンパ管新生に関与している。しかしながら PDGF 受容体 β の発現がリンパ管内皮細胞でどのように制御されているかは明らかとなっていない。我々は PDGF 受容体 β の発現は転写因子 Prox1 によって制御によって維持されていることを明らかにした。Prox1 をノックダウンするとリンパ管内皮細胞での PDGF 受容体 β の発現は減少し、PDGF-BB によるリンパ管内皮細胞の運動能は低下した。

さらに PDGF 受容体 β シグナルをグリベックや PDGF 受容体 β/Fc キメラで抑制すると in vivo でのチオグリコレート誘導性の炎症性リンパ管新生を抑制した。さらに BxPC3 膵臓がん細胞を用いた腫瘍モデルでも PDGF 受容体 β/Fc キメラでリンパ管新生が抑制された。

以上の結果から、PDGF 受容体 β シグナルが Prox1 の標的因子としてリンパ管新生に重要な役割を果たすことが明らかとなった（Miyazaki et al. *Cancer Sci.* 2014）。

## 出版物等

1. Arase, M., Horiguchi, K., Ehata, S., Morikawa, M., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2014) Transforming growth factor-β-induced lncRNA-Smad7 inhibits apoptosis of mouse

breast cancer JygMC(A) cells. *Cancer Sci.* 105 (8), 974-982.

2. Miyazaki, H., Yoshimatsu, Y., Akatsu, Y., Mishima, K., Fukayama, M., Watabe, T., and Miyazono, K. (2014) Expression of platelet- derived growth factor receptor β is maintained by Prox1 in lymphatic endothelial cells and is required for tumor lymphangiogenesis. *Cancer Sci.* 105 (9), 1116-1123.
3. Isogaya, K., Koinuma, D., Tsutsumi, S., Saito, R.A., Miyazawa, K., Aburatani, H., and Miyazono, K. (2014) A Smad3 and TTF-1/NKX2-1 complex regulates Smad4-independent gene expression. *Cell Res.* 24 (8), 994-1008.
4. Kikuchi, Y., Kunita, A., Iwata, C., Komura, D., Nishiyama, T., Shimazu, K., Takeshita, K., Shibahara, J., Kii, I., Morishita, Y., Yashiro, M., Hirakawa, K., Miyazono, K., Kudo, A., Fukayama, M., and Kashima, TG. (2014) The niche component periostin is produced by cancer-associated fibroblasts, supporting growth of gastric cancer through ERK activation. *Am. J. Pathol.* 184 (3): 859-870.
5. Tanaka, M., Suzuki, H.I., Shibahara, J., Kunita, A., Isagawa, T., Yoshimi, A., Kurokawa, M., Miyazono, K., Aburatani, H., Ishikawa, S., and Fukayama, M. (2014) EVI1 oncogene promotes KRAS pathway through suppression of microRNA-96 in pancreatic carcinogenesis. *Oncogene* 33 (19): 2454-2563.
6. Itoh, F., Watabe, T., and Miyazono, K. (2014) Roles of TGF-β family signals in the fate determination of pluripotent stem cells. *Sem. Cell Dev. Biol.* 32, 98- 106.
7. Sun, B., Kawahara, M., Ehata, S., and Nagamune, T. (2014) AAG8 promotes carcinogenesis by activating STAT3. *Cell. Signal.* 26 (9), 1863- 1869.
8. Lou, C., Takahashi, K., Irimura, T., Saiki, I., and Hayakawa, Y. (2014) Identification of Hirustine as an anti-metastatic phytochemical by targeting NF-κB activation. *Int. J. Oncol.* 45 (5), 2085- 2091.

# 微生物学

**教授**

畠山昌則

**講師**

紙谷尚子

**助教**

髙橋昌史、林　剛瑠

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

## 沿革と組織の概要

平成 21 年 3 月まで当教室主任であった野本明男教授の定年退職に伴い、平成 21 年度より新たに畠山昌則教授が赴任し、新体制でのスタートを切った。現在、当教室の構成員は、教授 1 名（畠山）、講師 1 名（紙谷）、助教 2 名（髙橋、林）、特任助教 2 名（藤井、西川）に加え、学術支援職員 3 名（柏葉、金光、岡部）、大学院生 14 名（柳谷、菊地、長瀬、Saju、千田、橋、備後、野田、田尻、野嶋、Ben、Lu、Tang、Knight）、研究生 1 名（Tang）の合計 24 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．Hippo 経路の標的分子 YAP/TAZ による核内 SHP2 の機能制御**

SHP2 の機能獲得型の変異は、高発がん性の先天奇形症候群として知られる Noonan 症候群に加え孤発性の白血病および固形がんの発症にも関わることが報告されている。これまでの研究から、SHP2 は細胞膜の近傍や細胞質において RAS-Erk 経路の活性化を著しく増強することが知られている。一方、SHP2 は核にも分布し、parafibromin をチロシン脱リン酸化する結果、Wnt/β-カテニン経路の標的遺伝子の転写を促進する。これらの事実から、機能獲得型 SHP2 変異体は RAS-Erk 経路および Wnt/β-カテニン経路の脱制御を介して発がんなどの病変の発症に寄与していることが推察されたが、細胞内における SHP2 の局在を制御する分子機構は不明であった。

哺乳類における Hippo 経路は細胞質セリン-スレオニンキナーゼである MST1 および MST2 ならびに LATS1 および LATS2 からなるキナーゼカスケードを含む。いまだ分子的な機序の詳細は不明ながら、これらのキナーゼは細胞密度の増大により活性化され、YAP（Yes-associated protein）およびそのホモログである TAZ（transcriptional co-activator with PDZ-binding motif）をリン酸化する。低密度状態にある細胞では YAP/TAZ はリン酸化されず、細胞質から核へと移行することにより TEAD ファミリー転写因子のコアクチベーターとして機能し、標的遺伝子の転写促進を介し細胞の増殖や生存をサポートする。一方、Hippo 経路が活性化された細胞では YAP/TAZ は LATS1/2 によりリン酸化される結果、YAP/TAZ は細胞質にとどまりユビキチン化されてプロテアソームに依存的な分解を受ける。

本研究では、SHP2 の細胞内における局在が細胞の密度に依存して変化することを見いだした。SHP2 は低密度では細胞質ならびに核に局在し、高密度では細胞質のみに局在した。さらに、SHP2 が YAP/TAZ と複合体を形成することを見いだした．Hippo 経路が活性化していない細胞では、SHP2 は脱リン酸化の状態にある YAP/TAZ とともに核へと移行し、β-カテニンならびに YAP/TAZ に依存的な転写の活性化を促進する。一方、Hippo 経路が活性化すると、リン酸化に依存した YAP/TAZ の細胞質から核への移行の阻止に伴い SHP2 も細胞質にとどまり、核における転写制御にかかわる SHP2 の機能は抑制されることが明らかになった。

**2. ピロリ菌 v225d 株由来 CagA の発がん活性の解析**

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 Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala（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結果、細胞増殖を脱制御するとともに細胞形態変化（ハミングバード表現型）を誘導する。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)に特異的に結合する結果、上皮細胞の密着結合（タイトジャンクション）を破壊し上皮細胞極性を崩壊させる。さらに、CagA-PAR1 相互作用により CagA-SHP2 複合体形成が安定化される。EPIYA モチーフならびに CM 配列を含む CagA の C 末端側領域は、ピロリ菌株間で著しい多型性が認められる。これまでに当研究室では、CagA の分子多型によって SHP2 結合能ならびに PAR1 結合能に差異が生じることを明らかにしている。

ピロリ菌 v225d 株は、アメリカ先住民の急性表在性胃炎患者の生検組織より採取された菌株である。v225d 株由来の CagA（v225d CagA）の C 末端側領域は既報の CagA とは一致せず、典型的な CM 配列を保有しない。そこで、v225d CagA に固有の C 末端側領域に着目し、その病態生理学的活性を解析した。

その結果、v225d CagA は SHP2 に結合する一方、PAR1 には結合しないことを見いだした。さらに、v225d CagA の SHP2 結合能ならびにハミングバード表現型誘導能は、欧米諸国で採取されたピロリ菌由来の CagA（欧米型 CagA）と比較して極めて低いことを明らかにした。CagA による PAR1 と SHP2 の脱制御が発がん活性の基盤となることから、v225d 株は既報の *cagA* 陽性ピロリ菌株と比較して低発がん性の菌株であると考えられる。

**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。

## 出版物等

1. Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 15(3): 306-316 (2014)
2. Hashi, K., Murata-Kamiya, N., Varon, C., Megraud, F., Domiguez-Bello, M.G., Hatakeyama, M. A natural variant of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotiein that lost the ability to interact with PAR1. *Cancer Sci.* 105(3): 245-251 (2014)
3. Bessède, E., Staedel, C., Acuña Amador, L.A., Nguyen, P.H., Chambonnier, L., Hatakeyama, M., Belleannée, G., Mégraud, F., Varon, C. *Helicobacter pylori* generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes. *Oncogene* 33(32): 4123-4131 (2014)

# 感染制御学

**教授**

森屋恭爾

**講師**

奥川　周

**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、助教４、技術補佐員 1、事務補佐員１、検査技師 11 である。検査技師は、2001 年に細菌検査室が検査部から感染制御部に移動したのに伴い、感染制御部所属となっている。講座の実際の業務運営には、看護部等の協力･援助に頼る所が多大である。

## 診　療

当講座の病院内業務は以下のような事項である。

1）院内で発生した MRSA その他の多剤耐性菌感染症および各種病院感染症に対する監視、サーベイランスの実施と対策の策定･介入ならびにその評価分離状況調査と各科への定期的報告、保菌者のスクリーニング（依頼時）、ムピロシン･バンコマイシン･テイコプラニンの適正使用の指導、多発時の警告、介入･指導、手洗法の指導など。

2）病棟ラウンド毎週病棟ラウンドを行ない、現場の情報を収集する。2000 年 6 月より看護部病院感染対策委員も加わり、感染対策チーム（ICT）としてラウンドを行っており、同年 10 月から病院感染症全体の包括的サーベイランスも開始した。病院感染対策や感染治療の上での問題点がある場合には、担当医師･看護師と相談したうえで問題解決を図る。

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

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

強いものが発生した時などに、有効な防止法を指導する、また、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、愚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 や多剤耐性緑濃菌などの院内伝播による院内感染症を防止するために最も有効な方法は職員の手洗い励行であるが、なかなか徹底しないのが現状である。この点を改善するために、各部署でくり返し職員の指導を行っている。

## 教　育

当講座は、医学部医学科の M2 で感染制御学の系統講義と実習、を担当している。講義・実習は必ずしも感染制御学に関する内容だけではなく、臨床微生物学・感染症学を含めた広いスタンスで行うことを目標としている。したがって、病院感染防止対策に加え、病原微生物の基礎的・臨床的な知識・各臓器における感染症、抗生物質・ワクチンの使用法などの内容についても教育を行っている。卒後教育としては、大学院生の入学時ガイダンスと研修医オリエンテーションに際して感染制御に関する教育を行っている。この他に、病棟から感染制御および感染症治療に関する質問・依頼等があった場合、随時、情報提供・技術指導を行なっている。1998 号年 6 月に内科診療科再編によって感染症内科がスタートしたが、外来・病棟における感染症内科の診療、研修医の指導などにも積極的に協力している。

## 研　究

当講座の主な研究のテーマは以下のような事項である。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. Nukui Y, Nakamura H, Ishioka H, Miyamoto H, Okamoto A, Kazumi Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Hatakeyama S. Synovitis of the wrist caused by Mycobacterium florentinum. *Infection*. 42:437-440, 2014.
2. Uranbileg B, Enooku K, Soroida Y, Ohkawa R, Kudo Y, Nakagawa H, Tateishi R, Yoshida H, Shinzawa S, Moriya K, Ohtomo N, Nishikawa T, Inoue Y, Tomiya T, Kojima S, Matsuura T, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H.

High ubiquitous mitochondrial creatine kinase expression in hepatocellular carcinoma denotes a poor prognosis with highly malignant potential. *Int J Cancer.* 134:2189-2198, 2014.

3. Kishii K, Kikuchi K, Yoshida A, Okuzumi K, Uetera Y, Yasuhara H, Moriya K. Antimicrobial susceptibility profile of Acinetobacter species isolated from blood cultures in two Japanese university hospitals. *Microbiol Immunol.* 58:142-146, 2014.
4. Saito R, Takahashi R, Sawabe E, Koyano S, Takahashi Y, Shima M, Ushizawa H, Fujie T, Tosaka N, Kato Y, Moriya K, Tohda S, Tojo N, Koike R, Kubota T. First report of KPC-2 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 58:2961-2963, 2014.
5. ○Kishii K, Kikuchi K, Matsuda N, Yoshida A, Okuzumi K, Uetera Y, Yasuhara H, Moriya K. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for species identification of Acinetobacter strains isolated from blood cultures. *Clin Microbiol Infect*. 20:424-430, 2014.
6. Nguyen T, Xu J, Chikuma S, Hiai H, Kinoshita K, Moriya K, Koike K, Marcuzzi GP, Pfister H, Honjo T, Kobayashi M. Activation-induced cytidine deaminase is dispensable for virus-mediated liver and skin tumor development in mouse models. *Int Immunol.* 26;397-406, 2014.
7. Yamada N, Shigefuku R, Sugiyama R, Kobayashi M, Ikeda H, Takahashi H, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T. Acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection. **World J Gastroenterol.** 20:3044-3049, 2014.
8. Horiuchi Y, Takagi A, Kobayashi N, Moriya O, Nagai T, Moriya K, Tsutsumi T, Koike K, Akatsuka T. Effect of the infectious dose and the presence of hepatitis C virus core gene on mouse intrahepatic CD8 T cells. *Hepatol Res.* 44;240-252, 2014.
9. Suzuki M, Koyano S, Okugawa S, Okazaki M, Seki G, Moriya K. Diversity of vancomycin-resistant enterococci in a low endemicity area. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2;115-118, 2014.
10. Uni M, Shinohara A, Nukina A, Nakamura F, Nannya Y, Mizoguchi M, Okazaki M, Tatsuno K, Moriya K, Kurokawa M. Successful management of Rothia aeria pneumonia during the peritransplant period: first reported case in allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 27:1-3, 2014.
11. Saito R, Koyano S, Dorin M, Higurashi Y, Misawa Y, Nagano N, Kaneko T, Moriya K. Evaluation of a simple phenotypic method for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Microbiol Methods*. 108:45-48, 2015.
12. Sekine S, Ito K, Watanabe H, Nakano T, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Miyoshi H, Fujinaga H, Shinzawa S, Koike K, Horie T. Mitochondrial iron accumulation exacerbates hepatic toxicity caused by hepatitis C virus core protein. **Toxicol Appl Pharmacol**. 282:237-243, 2014.
13. Koyano S, Tatsuno K, Okazaki M, Ohkusu K, Sasaki T, Saito R, Okugawa S, Moriya K. A Case of Liver Abscess with Desulfovibrio desulfuricans Bacteremia. *Case Rep Infect Dis.* 2015:354168, 2015.
14. Misawa Y, Yoshida A, Okugawa S, Moriya K. First reported case of Staphylococcus condimenti infection associated with catheter-related bacteraemia. *New Microbes New Infect*. 3:18-20, 2014.

15. Ogishi M, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Gatanaga H, Ode H, Sugiura W, Moriya K, Oka S, Kimura S, Koike K. Deconvoluting the composition of low-frequency hepatitis C viral quasispecies: comparison of genotypes and NS3 resistance-associated variants between HCV/HIV coinfected hemophiliacs and HCV monoinfected patients in Japan. ***PLoS One***. 10:e0119145, 2015
16. Ito S, Hirabayashi K, Moriishi K, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Matsuura Y, Shiota K, Yagi S. Novel sex-dependent differentially methylated regions are demethylated in adult male mouse livers. ***Biochem Biophys Res Commun.*** 462:332-338, 22015.
17. Minami T, Tateishi R, Kondo M, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Moriya K, Shiina S, Koike K. Serum alpha-fetoprotein has high specificity for the early detection of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication in patients. ***Medicine (Baltimore).*** 94:e901, 2015.
18. Uchino K, Tateishi R, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Yoshida H, Moriya K, Shiina S, Omata M, Koike K. Impact of serum ferritin level on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients. ***Hepatol Res.*** doi: 10, 2015.
19. Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Enooku K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Shintani Y, Sakaguchi Y, Ono S, Kodashima S, Fujishiro M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Mitsushima T, Koike K. Helicobacter pylori infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. ***BMC Gastroenterol.*** 15:25, 2015.
20. Kato I, Fujimoto F, Higurashi Y, Yamaguchi R, Takayama K, Suzuki M, Okugawa S, Okazaki M, Moriya K. Antibiotic Susceptibilities of Pseudomonas aeruginosa isolated from blood samples and antibiotic utilization in a university hospital in Japan. ***Infect Dis Ther.*** 4:213-218, 2015.

# 免疫学

**教授**

高柳広

**准教授**

新田剛

**助教**

岡本一男、澤新一郎

**特任助教**

古賀貴子、小松紀子

**ホームページ** http://www.osteoimmunology.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。

2012 年 5 月に高柳広が教授として東京医科歯科大学から着任した。自己免疫寛容の破綻による自己免疫疾患の発症機序という免疫学の根幹的命題に取り組むとともに、骨をはじめとする多臓器間ネットワークを対象とした免疫システムの解明を目指している。

## 教育

医学部医学科学生の教育は、講義と実習、ならびにフリークォーターからなる。講義全体を通して免疫学の基礎知識、免疫学研究の歴史、最先端の研究まで幅広くカバーすることをねらいとし、教授以下の教員が分担して行っている。平成 26 年度は非常勤講師として、九州大学の笹月健彦教授、福井大学の坂野仁特命教授（東京大学名誉教授）、大阪大学の坂口志文教授、東京大学の谷口維紹特任教授（前免疫学講座教授）に各論の一部と研究の最前線についての講義をしていただいた。学生実習は、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。また、医学部 MD 研究者育成プログラムの一環として医学科学生を受入れ、独自性のあるテーマを主体的に遂行させることで、基礎医学マインドを持つ医師・医学研究者の育成

に務めている。

大学院生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、自己免疫疾患、難治感染症や骨関節疾患に対する画期的な治療法の開発に繋げることを目標としている。具体的には、以下の研究課題について独自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 のシグナルを結ぶキナーゼの解明（Shinohara et al., Cell. 2008; Shinohara et al., Bone. 2014）、RANKL 依存的な細胞内カルシウム濃度の上昇と破骨細胞分化誘導における膜蛋白 Tmem64 の重要性（Kim et al., Cell Metab., 2013）などを報告してきた。さらに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）、Semaphorin3A が骨芽細胞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た（Hayashi et al., Nature. 2012）。

最近、ヒストン修飾の網羅的解析を行い、破骨細胞分化に伴ってエピジェネティック制御を受ける遺伝子 Pcdh7 が破骨細胞の融合に必要であることを見出した（Nakamura et al., Biochem

Biophys Res Commun. 2014)。さらに、血中の免疫複合体が IgG 受容体（FcγR）を介して直接破骨細胞分化を促進し、骨量低下を引き起こすことを発見した（Negishi-Koga et al., Nat Commun. 2015)。また、大阪大学　石井優教授らとの共同研究により、破骨細胞の分化と代謝制御に関わる新規因子として、DNA メチル基転移酵素 Dnmt3a を発見した（Nishikawa et al., Nat Med. 2015)。上記の研究成果の発展と、新規の骨免疫制御分子の同定をめざして研究に取り組んでおり、今後も骨免疫学の研究領域を牽引してゆく (Takayanagi, Nat Rev Rheumatol. 2015)。

**3）リンパ球の発生、制御機構の解明**

本研究室では骨髄、胸腺におけるリンパ球分化機構や、腸管をはじめとする末梢器官での免疫寛容成立機構の解明に取り組んでいる。胸腺は有用 T 細胞の選抜（正の選択）と自己反応性 T 細胞の除去（負の選択）に必須の免疫器官である。近年、一部の自己抗原反応性 T 細胞が除去されずに成熟する（アゴニスト選択）ことが明らかになってきたが、我々は T 細胞受容体刺激による細胞外からの持続的なカルシウム流入が制御性 T 細胞や iNKT 細胞の成熟に重要な役割を果たすことを見出した (Oh-hora et al., Immunity. 2013)。また、胸腺の微小環境を構成する胸腺微小環境は、T 細胞の正負選択に重要な役割を担っている（Nitta et al., Adv Immunol. 2008; Nitta et al., Immunity 2010)。我々は胸腺上皮細胞の異常を示す自然変異マウスの解析から、胸腺上皮細胞が通常のαβT 細胞だけでなく炎症性γδT 細胞の分化を制御することを見出した（Nitta et al., EMBO Rep. 2015)。現在、胸腺上皮細胞の分化と機能を制御する分子機構の解明を目指して研究を進めている。

マウス、ヒトの粘膜組織にはγδT 細胞や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、腸管上皮バリア機構の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近年明らかになってきた（Sawa et al., Science. 2010; Furusawa et al., J Immunol. 2013)。これらの自然免疫系リンパ球のうち、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。我々はこれらの自然免疫系リンパ球が骨髄中の前駆細胞から成熟する分化機構、リンパ組織形成に果たす詳細な分子機構、粘膜局所における制御機構を明らかにし、自然免疫系細胞が免疫寛容成立に果たす役割の解明を目指している。

**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 IL-17 産生性のヘルパーT 細胞、「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。

我々は転写制御因子 I$\kappa$Bζ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)。また、制御性 T 細胞のマスター制御因子 Foxp3 を発現する T 細胞の一部が関節リウマチにおいて強力な IL-17 および RANKL 産生能を持ち、炎症および骨破壊の増悪化に寄与すること (Komatsu et. al,, Nature Med., 2014）を見出した。現在、ヘルパーT 細胞の可塑性に焦点を当て、自己免疫疾患治療の分子基盤構築を目指す研究に取り組んでいる。

## 出版物等

### 原著論文・総説（英文）


1. Negishi-Koga T, Gober HJ, Sumiya E, Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Suematsu A, Suda T, Sato K, Takai T, Takayanagi H. Immune complexes regulate bone metabolism through FcRγ signaling. ***Nat Commun.*** 6, 6637 (2015)
2. Nitta T, Muro R, Shimizu Y, Nitta S, Oda H, Ohte Y, Goto M, Yanobu-Takanashi R, Narita T, Takayanagi H, Yasuda H, Okamura T, Murata S, Suzuki H. The thymic cortical epithelium determines the TCR repertoire of IL-17-producing γδT cells. ***EMBO Rep.*** 2015 Mar 13. [Epub ahead of print]
3. Nishikawa K, Iwamoto Y, Kobayashi Y, Katsuoka F, Kawaguchi S, Tsujita T, Nakamura T, Kato S, Yamamoto M, Takayanagi H, Ishii M. DNA methyltransferase 3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosylmethionine–producing metabolic pathway. ***Nat Med.*** 23 February 2015 [Epub ahead of print]
4. Nakamura H, Nakashima T, Hayashi M, Izawa N, Yasui T, Aburatani H, Tanaka S, Takayanagi H. Global epigenomic analysis indicates protocadherin-7 activates osteoclastogenesis by promoting cell–cell fusion. ***Biochem Biophys Res Commun.*** 455, 305-311 (2014)
5. Omata Y, Yasui T, Hirose J, Izawa N, Imai Y, Matsumoto T, Masuda H, Tokuyama N, Nakamura S, Tsutsumi S, Yasuda H, Okamoto K, Takayanagi H, Hikita A, Imamura T, Matsuo K, Saito T, Kadono Y, Aburatani H, Tanaka S. Genome-wide comprehensive analysis reveals critical cooperation between Smad and c-Fos in RANKL-induced osteoclastogenesis. **J Bone Miner Res.** 30, 869-877 (2014)
6. Okura H, Sato S, Kishikawa S, Kaneto S, Nakashima T, Yoshida N, Takayanagi H, Kiyono H. Runx2-I Isoform Contributes to Fetal Bone Formation Even in the Absence of Specific N-Terminal Amino Acids. **PLoS One.** 9(9):e108294 (2014)
7. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-Hora M, Kodama T, Tanaka S, Bluestone JA, Takayanagi H. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. ***Nat. Med.*** 20, 62-8. (2014)
8. Shinohara M, Chang BY, Buggy JJ, Nagai Y, Kodama T, Asahara H, Takayanagi H. The orally available Btk inhibitor ibrutinib (PCI-32765) protects against osteoclast-mediated bone loss. ***Bone.*** 60, 8-15 (2014)

# 放射線医学

**教授**

大友　邦

**准教授**

百瀬敏光、中川恵一、國松聡

**講師**

森　墾、佐藤次郎、高尾英正、山下英臣

**特任講師**

白石憲史郎、高橋美和子

**助教**

渡谷岳行、花岡昇平、雨宮史織、大熊加恵、大倉直樹、五ノ井渉、古山桂太郎、桂　正樹、芳賀昭弘、関谷徳泰

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

## 沿革と組織の概要

放射線医学講座の歴史は古く、1932 年に開設された。大学院重点化により従来の放射線医学教室は放射線診断学、放射線治療学、核医学の 3 専攻分野に分割されたが、実際には一体となって放射線医学に関する診療・教育・研究を行っている。現在の構成員は教授 1、准教授 3、講師 3、助教（特任講師）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（講師 1、助教 1）、医科学研究所附属病院放射線科（准教授 1、講師 1、助教 1）、緩和ケア診療部（助教 1）、診療放射線管理室（助教 1）、コンピュータ画像診断学／予防医学（ハイメディック・GE 横河メディカルシステム）（特任准教授 3、特任助教 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ー）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ー、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る PET 検査が血流、代謝の評価やレセプター、アミロイドなど各種分子標的イメージングに利用されている。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 週間ずつの臨床教育（Clinical Clerkship, CC）、12 週間の Elective Clerkship（EC）を担当している。M2 の系統講義では放射線医学総論､PACS､神経･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（M2 画像解剖学講義）を行っている。M3/4 の CC では放射線診断学（CT・MRI・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､各学生が実際に教育的症例を読影しスタッフと討論する方式を採用している。また、放射線治療（放射線治療総論・各論、治療計画演習、放射線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）に関する臨床実習も行っている。M3/4 の EC では、学生希望に応じて画像診断または放射線治療学に関する 4 週間の実習を計 2 期行う。その際にはより実践的な画像診断報告書作成や放射線治療計画を遂行し､スタッフからマンツーマン指導を受ける。

卒後教育：初期研修としては 2 年目で当科希望研修医を受け入れており、2013 年度に当科で研修した初期研修医は延べ約 80 ヶ月と比較的多人数で、初期研修医の希望に応じた、多彩な研修が可能である。3 年目以降の専門研修では本院または指導体制の整った関連大学・病院において放射線診断学､放射線治療学､核医学の各分野で研修を行い、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・放射線治療専門医（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。

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画像解析法の開発、小動物用ＰＥＴ装置を用い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、脳内アミロイド蓄積量の局所的変化の解析は成果を挙げている。腫瘍核医学では、ＦＤＧに加え、アミノ酸、核酸代謝、低酸素状態を反映する放射性薬剤の開発や臨床応用、小動物用 PET-CT 装置を用いて、抗体やペプチドなど特異性の高い分子標的イメージング剤の開発を進めている。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おり、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. Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, Takano Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Iwashiro N, Natsubori T, Inoue H, Suga M, Takao H, Sasaki H, Gonoi W, Kunimatsu A, Kasai K, Yamasue H.
   Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism.
   Brain 137(11): 3073-86, 2014
2. Fujiwara K, Koyama K, Suga K, Ikemura M, Saito Y, Hino A, Iwanari H, Kusano-Arai O, Mitsui K, Kasahara H, Fukayama M, Kodama T, Hamakubo T, Momose T.
   A (90)Y-labelled anti-ROBO1 monoclonal antibody exhibits antitumour activity against hepatocellular carcinoma xenografts during ROBO1-targeted radioimmunotherapy.
   EJNMMI Res 4: 29, 2014
3. Furuta T, Kiryu S, Yamada H, Hosoi M, Kurokawa M, Morikawa T, Shibahara J, Ohtomo K.
   Erdheim-Chester disease with an 18F-fluorodeoxyglucose-avid breast mass and BRAF V600E mutation.
   Jpn J Radiol 32(5): 282-7, 2014
4. Furuta T, Yamaguchi M, Nakagami R, Akahane M, Minami M, Ohtomo K, Fujii H.
   Delayed hepatic signal recovery on ferucarbotran-enhanced magnetic resonance images in a rat model with regional liver irradiation.
   MAGMA 27(6): 501-8, 2014
5. Goto M, Kunimatsu A, Shojima M, Mori H, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Gonoi W, Miyati T, Ino K, Yano K, Saito N, Ohtomo K.
   Depiction of branch vessels arising from intracranial aneurysm sacs: Time-of-flight MR angiography versus CT angiography.
   Clin Neurol Neurosurg 126: 177-84, 2014
6. Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Ohtsu H, Takao H, Miyati T, Matsuda H, Yamashita F, Iwatsubo T, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K.
   Longitudinal gray-matter volume change in the default-mode network: utility of volume standardized with global gray-matter volume for Alzheimer's disease: a preliminary study.
   Radiol Phys Technol 8(1): 64-72, 2015
7. Hangai M, Kimura Y, Mori H, Yasui K, Tsuchida S, Takahashi N.
   Computed tomography findings of ongoing subgaleal hemorrhage.
   Pediatr Int 56(4): 623-6, 2014
8. Hashimoto K, Mizuno H, Nakagawa K, Horisaki R, Iwasaki A, Kannari F, Sakuma I, Goda K.
   High-speed multispectral videography with a periscope array in a spectral shaper.
   Opt Lett 39(24): 6942-5, 2014
9. Hirose S, Jimura K, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K, Miyashita Y, Konishi S.
   Changes in cerebro-cerebellar interaction during response inhibition after performance improvement.
   Neuroimage 99: 142-8, 2014
10. Ichikawa K, Kashio A, Mori H, Ochi A, Karino S, Sakamoto T, Kakigi A, Yamasoba T.
    A new computed tomography method to identify meningitis-related cochlear ossification and fibrosis before cochlear implantation.
    Otolaryngol Head Neck Surg 150(4): 646-53, 2014
11. Ishida M, Gonoi W, Hagiwara K, Okuma H, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Ohtomo K, Fukayama M.

Fluid in the airway of nontraumatic death on postmortem computed tomography: relationship with pleural effusion and postmortem elapsed time.
Am J Forensic Med Pathol 35(2): 113-7, 2014

12. Kamiya K, Tanaka F, Ikeno M, Okumura A, Aoki S.
DTI tractography of lissencephaly caused by TUBA1A mutation.
Neurol Sci 35(5): 801-3, 2014
13. Kamiya K, Sato N, Saito Y, Nakata Y ,Ito K ,Shigemoto Y ,Ota M ,Sasaki M ,Ohtomo K.
Accelerated myelination along fiber tracts in patients with hemimegalencephaly.
J Neuroradiol 41(3): 202-10, 2014
14. Kamiya K, Hori M, Miyajima M, Nakajima M, Suzuki Y, Kamagata K, Suzuki M, Arai H, Ohtomo K, Aoki S.
Axon diameter and intra-axonal volume fraction of the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus measured by q-space imaging.
PLoS One 9(8): e103842, 2014
15. Kanegasaki S, Matsushima K, Shiraishi K, Nakagawa K, Tsuchiya T.
Macrophage inflammatory protein derivative ECI301 enhances the alarmin-associated abscopal benefits of tumor radiotherapy.
Cancer Res 74(18): 5070-8, 2014
16. Katsura M, Hirose S, Sasaki H, Mori H, Kunimatsu A, Ohtomo K, Jimura K, Konishi S.
Decreased fronto-temporal interaction during fixation after memory retrieval.
PLoS One 9(10): e110798, 2014
17. Katsura M, Suzuki Y, Hata J, Hori M, Sasaki H, Akai H, Mori H, Kunimatsu A, Masutani Y, Aoki S, Ohtomo K.
Non-gaussian diffusion-weighted imaging for assessing diurnal changes in intervertebral disc microstructure.
J Magn Reson Imaging 40(5): 1208-14, 2014
18. Maeda E, Katsura M, Gonoi W, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtsu H, Ohtomo K.
Abnormal signal intensities of the seminal vesicles in a screening population.
J Magn Reson Imaging 39(6): 1426-30, 2014
19. Miyagawa T, Ueda K, Ohtomo R, Sasaki T, Takahashi M, Momose T, Kurokawa M, Tsuji S.
Treatable chorea associated with polycythemia vera.
Neurol Clin Neurosci 2(3): 90-1, 2014
20. Miyashita M, Kawakami S, Kato D, Yamashita H, Igaki H, Nakano K, Kuroda Y, Nakagawa K.
The importance of good death components among cancer patients, the general population, oncologists, and oncology nurses in Japan: patients prefer fighting against cancer.
Support Care Cancer 23(1): 103-10, 2015
21. Nakagawa K, Haga A, Sasaki K, Kida S, Masutani Y, Yamashita H, Takahashi W, Igaki H, Sakumi A, Ohtomo K, Yoda K.
Lung tumor motion reproducibility for five patients who received four-fraction VMAT stereotactic ablative body radiotherapy under constrained breathing conditions: a preliminary study.
J Radiat Res 55(6): 1199-201, 2014
22. Natsubori T, Hashimoto RI, Yahata N, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Koike S, Gonoi W, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K, Yamasue H.
An fMRI study of visual lexical decision in patients with schizophrenia and clinical high-risk individuals.
Schizophr Res 157(1-3): 218-24, 2014

23. Natsubori T, Inoue H, Abe O, Takano Y, Iwashiro N, Aoki Y, Koike S, Yahata N, Katsura M, Gonoi W, Sasaki H, Takao H, Kasai K, Yamasue H.
Reduced Frontal Glutamate + Glutamine and N-Acetylaspartate Levels in Patients With Chronic Schizophrenia but not in Those at Clinical High Risk for Psychosis or With First-Episode Schizophrenia.
Schizophr Bull 40(5): 1128-39, 2014
24. Nomura Y, Nemoto M, Masutani Y, Hanaoka S, Yoshikawa T, Miki S, Maeda E, Hayashi N, Yoshioka N, Ohtomo K.
Reduction of false positives at vessel bifurcations in computerized detection of lung nodules.
J Biomed Graph Comput 4(3): 36-46, 2014
25. Nomura Y, Masutani Y, Miki S, Nemoto M, Hanaoka S, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K.
Performance improvement in computerized detection of cerebral aneurysms by retraining classifier using feedback data collected in routine reading environment.
J Biomed Graph Comput 4(4): 12-21, 2014
26. Ohgami Y, Kotani Y, Arai J, Kiryu S, Inoue Y.
Facial, verbal, and symbolic stimuli differently affect the right hemisphere preponderance of stimulus-preceding negativity.
Psychophysiology 51(9): 843-52, 2014
27. Okuma H, Gonoi W, Ishida M, Shintani Y, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K.
Greater thickness of the aortic wall on postmortem computed tomography compared with antemortem computed tomography: the first longitudinal study.
Int J Legal Med 128(6): 987-93, 2014
28. Okuma H, Gonoi W, Ishida M, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Ohtomo K
Comparison of attenuation of striated muscle between postmortem and antemortem computed tomography: results of a longitudinal study.
PLoS One 9(11): e111457, 2014
29. Shiraishi K, Futaguchi M, Haga A, Sakumi A, Sasaki K, Yamamoto K, Igaki H, Ohtomo K, Yoda K, Nakagawa K.
Validation of planning target volume margins by analyzing intrafractional localization errors for 14 prostate cancer patients based on three-dimensional cross-correlation between the prostate images of planning CT and intrafraction cone-beam CT during volumetric modulated arc therapy.
Biomed Res Int 2014: 960928, 2014
30. Takahashi M, Momose T, Koyama K, Ichikawa M, Kurokawa M, Ohtomo K.
Dynamic Metabolic Changes during the First 3 Months after 90Y-Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy.
ScientificWorldJournal 2014: 368947, 2014
31. Takahashi W, Mori S, Nakajima M, Yamamoto N, Inaniwa T, Furukawa T, Shirai T, Noda K, Nakagawa K, Kamada T.
Carbon-ion scanning lung treatment planning with respiratory-gated phase-controlled rescanning: simulation study using 4-dimensional CT data.
Radiat Oncol 9(1): 238, 2014
32. Tamamitsu M, Nakagawa K, Horisaki R, Iwasaki A, Oishi Y, Tsukamoto A, Kannari F, Sakuma I, Goda K.
Design for sequentially timed all-optical mapping photography with optimum temporal performance.
Opt Lett 40(4): 633-6, 2015
33. Tomizawa N, Kanno S, Maeda E, Akahane M, Torigoe R, Ohtomo K.
Minimizing the acquisition phase in coronary CT angiography using the second

generation 320-row CT.
Jpn J Radiol 32(7): 391-6, 2014

34. Tomizawa N, Kanno S, Maeda E, Akahane M, Torigoe R, Ohtomo K.
In reply to: minimizing the radiation dose in coronary CT angiography using prospective ECG-triggering, low tube voltage and iterative reconstruction technologies.
Jpn J Radiol 33(1): 48-9, 2015
35. Tsukada Y, Nakamura N, Ohde S, Akahane K, Sekiguchi K, Terahara A.
Factors that delay treatment of symptomatic metastatic extradural spinal cord compression.
J Palliat Med 18(2): 107-13, 2015
36. Wang F, Akashi K, Murakami Y, Inoue Y, Furuta T, Yamada H, Ohtomo K, Kiryu S.
Detection of lung tumors in mice using a 1-Tesla compact magnetic resonance imaging system.
PLoS One 9(4): e94945, 2014
37. Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoi W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H.
Network structure underlying resolution of conflicting non-verbal and verbal social information.
Soc Cogn Affect Neurosci 9(6): 767-75, 2014
38. Yamaji Y, Isomura Y, Yoshida S, Yamada A, Hirata Y, Shiraishi K, Kumagai J, Enomoto Y, Homma Y, Koike K.
A Case of Behcet's Disease with Radiation Proctitis Improved by Oral Administration of Irsogladine.
Gastroenterol Pancreatol Liver Disord 1(2): 1-4, 2014
39. Yamashita H, Onishi H, Matsumoto Y, Murakami N, Matsuo Y, Nomiya T, Nakagawa K; Japanese Radiological Society multi-institutional SBRT study group (JRS-SBRTSG).
Local effect of stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors in 130 Japanese patients.
Radiat Oncol 9: 112, 2014
40. Yamashita H, Takahashi W, Haga A, Kida S, Saotome N, Nakagawa K.
Stereotactic body radiotherapy for small lung tumors in the University of Tokyo Hospital.
Biomed Res Int 2014: 136513, 2014
41. Yamashita H, Takahashi W, Haga A, Nakagawa K.
Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer.
World J Radiol 6(9): 708-15, 2014
42. Yamashita H, Omori M, Takenaka R, Okuma K, Kobayashi R, Ohtomo K, Nakagawa K.
Involved-field irradiation concurrently combined with nedaplatin/5-fluorouracil for inoperable esophageal cancer on basis of (18)FDG-PET scans: a phase II study.
Radiother Oncol 113(2): 182-7, 2014
43. Yamashita H, Haga A, Takahashi W, Takenaka R, Imae T, Takenaka S, Nakagawa K.
Volumetric modulated arc therapy for lung stereotactic radiation therapy can achieve high local control rates.
Radiat Oncol 9: 243, 2014
44. Yamashita M, Takenaka HY, Nakagawa K.
Semi-radical chemoradiotherapy for 53 esophageal squamous cell carcinomas with supraclavicular lymph node metastasis in a single institutional retrospective study.
Hepatogastroenterology 61(135): 1971-8, 2014
45. Yasaka K, Katsura M, Akahane M, Sato J, Matsuda I, Ohtomo K.
Dose-reduced CT with model-based

iterative reconstruction in evaluations of hepatic steatosis: how low can we go?
Eur J Radiol 83(7): 1063-8, 2014

46. Yasutake T, Kiryu S, Akai H, Watadani T, Akahane M, Tomizawa N, Gonoi W, Ikemura M, Takahashi M, Matsuoka Y, Ohtomo K.
MR imaging of carcinosarcoma of the liver using Gd-EOB-DTPA.
Magn Reson Med Sci 13(2): 117-21, 2014
47. Yoshida Y, Sakamoto M, Maeda E, Ohtsu H, Ota S, Asamura H, Nakajima J.
Can image analysis on high-resolution computed tomography predict non-invasive growth in adenocarcinoma of the lung?
Ann Thorac Cardiovasc Surg 21(1): 8-13, 2015
48. Zhou T, Ando T, Nakagawa K, Liao H, Kobayashi E, Sakuma I.
Localizing fluorophore (centroid) inside a scattering medium by depth perturbation.
J Biomed Opt 20(1): 017003, 2015

# 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、2013 年度末現在、博士研究員 3 名、医学博士課程学生 4 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。フリークオ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。また MD 研究者育成コースの学生も M2 1 名、M1 2 名が当教室に在籍し、それぞれのテーマの実験を行っている。

## 研究

### １．蛍光イメージングプローブの開発

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ている。具体的には、有機合成環境を持つ部屋を二つ整備し、ケミカルフード 6 台、エバポレーター6 台、化合物自動クロマト精製装置 2 台、HPLC システム 3 台、大分取 HPLC システム 1 台、400 MHz NMR、ESI-TOF 質量分析装置などが導入され、分子設計から、化合物の合成、精製、構造決定までを、当研究室内で行うことができる状態にある。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、分子内 spiro 環化に基づく蛍光精密制御法を確立してきたが、2013 年度はこれらの設計法を活用し、さらに新たな蛍光プローブの開発に成功した。

### 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。2013 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、呼吸器外科、耳鼻科、大腸肛門外科、肝胆膵外科、腎臓・内分泌内科などと共同して行い、各医局から 1 名ずつ計 5 名の MD の博士課程大学院生を受け入れ、本プローブの有効性の検証と新たなイメージングプローブの開発を行っている。

## 出版物等


1. Yamashita S, Sakabe M, Ishizawa T, Hasegawa K, Urano Y, Kokudo N: Visualization of the leakage of pancreatic juice using a chymotrypsin-activated fluorescent probe. *Br J Surg.* 100(9): 1220-1228, 2013. doi: 10.1002/bjs.9185.
2. Terai T, Tomiyasu R, Ota T, Ueno T, Komatsu T, Hanaoka K, Urano Y, Nagano T: TokyoGreen derivatives as specific and practical fluorescent probes for UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.*Chem Commun (Camb)* 49(30): 3101-3103, 2013. doi: 10.1039/c3cc38810g.
3. Sakabe M, Asanuma D, Kamiya M, Iwatate JR, Hanaoka K, Terai T, Nagano T, Urano Y: Rational Design of Highly Sensitive Fluorescence Probes For Protease and Glycosidase Based on Precisely Controlled Spirocyclization. *J. Am. Chem. Soc.* 135(1): 409-414, 2013. doi: 10.1021/ja309688m.
4. 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, 2013. doi: 10.1002/anie.201205151.
5. 浦野泰照: 有機小分子蛍光プローブの精密開発による in vivo 微小癌検出の実現 G. I. Research 21: 79-86, 2013.
6. 浦野泰照: 光機能性プローブの精密開発による in vivo 微小癌検出の実現 SURGERY FRONTIER 20: 79-84, 2013.
7. 神谷 真子、浦野 泰照: 迅速ながんイメージングを可能にする蛍光プローブの精密設計 現代化学 3 月号: 25-31, 2013.
8. 浦野泰照: 新規蛍光プローブによる in vivo 微小がん検出の実現 癌と化学療法 40: 299-303, 2013.

# 生体機能制御学

**准教授**

阿部裕輔

**講師**

磯山　隆

**ホームページ**　http://www.bme.gr.jp/

## 沿革と組織の概要

1963 年、東京大学医学部内に我が国で最初の医工学研究機関として医用電子研究施設が設立された。翌 1964 年、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、客員研究員 14、技術専門員 1、学術支援職員 1 である。当研究室は、臨床医学に関連した医用工学領域の学際研究を行っているために、学部の枠を越えて内外の多くの研究室と共同研究を行っている。なお、当研究室に在籍する博士課程の大学院生は、大学院情報理工学系研究科システム情報学の満渕邦彦教授（兼担）を指導教員とすることもできる。

## 教育

医学部医学科の 1 年生に対しては、専門科目「医用工学基礎論」を、生体情報学分野、システム生理学分野および疾患生命工学センター再生医療工学部門の教員と分担して担当しており、当研究室は、ME 診断治療技術の基礎、特に学部を卒業して臨床医となったときに最低限必要な電気の知識を含めた ME 機器の原理と安全、および現代の医療に必要不可欠となっている人工臓器に関する総論の講義を行っている。また、フリークォーターで学部学生数名を引き受け、もの作りをキーワードに医用工学に関する実地教育を行っている。これ以外にも、学生は自由に出入り可能である。

大学院博士課程に対しては、医学共通講義の「医用生体工学入門」を、同様に生体情報学分野、システム生理学分野および疾患生命工学センター再生医療工学部門と分担して行っており、当研究室は、先端 ME 診断治療技術の研究と開発に関する講義を行っている。医科学修士課程に対しては、講義「人工臓器」を担当しており、最先端の研究も含めた人工臓器の総合的な講義を行っている。この他、国際保健学専攻の講義「環境工学・人間工学」の一部を分担しており、ここでは臨床工学も含めた包括的な講義を行っている。

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

実験動物の状態や対処方法に関して自ら考え実行する力を養う。修士課程の学生には、研究室のメインテーマである人工臓器に関連した研究を中心として、ある程度的を絞った研究テーマを選択して遂行するように教育指導を行っている。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可能である。

## 研究

研究分野は先端 ME 診断治療技術であり、人工臓器（人工心臓、補助循環、人工肺、人工弁、ハイブリッド人工臓器、バイオ人工臓器、他）の研究と開発を中心として、種々の新しい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、コンピューター技術の画期的な進歩により急速に発展している分野である。

人工臓器研究の中でも人工心臓の研究は、東京大学が世界のパイオニアとして 50 年以上の歴史を持っており、当研究室を中心として学内外の多くの研究者が参加して研究チームを組み精力的に研究と開発を推進している。人工心臓には、心臓を切除して置換する完全人工心臓（Total artificial heart）と、心臓に装着してポンプ機能を補助する補助人工心臓（Ventricular assist device）とがある。東京大学人工心臓研究チームは、完全人工心臓を中心として総合的な研究と開発を行っている。その内容は血液ポンプ、駆動機構、カニューレ、医用材料、センサー、制御回路、制御アルゴリズム、経皮的ワイヤレスエネルギー伝送システム、経皮的ワイヤレス情報通信、数値流体解析、解剖学的適合性、組織適合性、血液適合性、循環生理や病態生理の研究など多岐に渡る。

ハードウエアに関しては、最新型の螺旋流ポンプを用いた完全人工心臓（螺旋流完全人工心臓）の完成度が向上し、慢性動物実験が遂行できるレベルに達している。螺旋流ポンプは、完全人工心臓の小型高性能化と優れた耐久性を両立するために、2005 年当研究室で発明された新しい原理の連続流ポンプであり、動圧軸受けを用いて血液を潤滑液としてインペラーが非接触で浮上回転するポンプである。現在までに、螺旋流完全人工心臓のヤギへの埋め込み実験で 100 日の生存を達成している。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され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、ハードウエアの制御系と生体の制御系との時定数が合わないことに起因する制御の発散がまれに発生するという問題点が明らかになり、現在新しい制御方法の開発を行っている。現在までに、1/R 制御関数を簡略化して、動脈圧および静脈圧の変動をベースとした関数（ΔP 制御）にすることにより制御の発散が起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、ある程度の強度を必要とする人工臓器のパーツとして使用するのは困難である。これを克服する方法として、強度と耐久性を兼ね備えた人工材料と生体適合性に優れた生体材料をハイブリッド化させて人工臓器のパーツを作製するインサートモールド法を開発した。現在、この方法を用いて、血栓の好発部位である補助人工心臓用心尖脱血カニューレの先端部コンジットを開発中である。このコンジットは、核となる人工材料を型に入れ、ヤギの皮下に埋め込んでおくと、生体組織侵入用の穴を通して型の中に生体組織が侵入し、型の形状通りにハイブリッドコンジットができる。一定期間後に摘出し、脱細胞処理を施してから、凍結乾燥し、滅菌処理をして使用する。この方法は、植え込み型人工臓器の様々なパーツ製作に応用できるため、生体適合性に優れた新しい材料の製作方法として期待している。

新しい医療機器としては、バッテリー駆動による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、血液ポンプと膜型人工肺を一体化して、片手で持ち運びができるサイズにまで装置の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、数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 390㎜、重さ 20kg 程度のデバイスとなる予定である。

ICT （ Information and communication 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在宅患者モニターに関する研究を行っている。現在までに、在宅患者に省電力超小型ワイヤレス心電図モニター装置を装着し、患者宅に設置した情報収集コンピューターでこの心電図モニター情報を受信し、さらにこのコンピューターからモバイル通信網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ー（Laptop PC や電子カルテ）や携帯情報端末（スマートフォンやタブレット端末）でリアルタイムに心電図波形を観察できるシステムを試作した。このシステムは、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。現在、心電図モニターに内蔵されている 3 軸加速度センサーを用いて呼吸情報を検出する方法を研究中である。

大学院情報理工学系研究科システム情報学（満渕邦彦教授）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. Hosoda K, Ishii K, Isoyama T, Saito I, Inoue Y, Ariyoshi K, Ono T, Nakagawa H, Imachi K, Kumagai H, Abe Y. Computational fluid dynamics analysis of the pump parameters in the helical flow pump. J Artif Organs 2014:17; 9-15, DOI 10.1007/s10047-013-0739-8
2. Wu S, Saito I, Isoyama T, Inoue Y, Sato M, Hara S, Li X, Yurimoto T, Murakami H, Kawase K, Ono T, Abe Y. Concept of left atrial pressure estimation using its pulsatile amplitude in the helical flow total artificial heart. J Artif Organs 2014:17; 301-7, DOI 10.1007/s10047-014-0788-7

# 神経病理学

**教授**
岩坪　威
**特任講師**
橋本唯史
**助教**
若林朋子
桑原知樹
山田　薫

## 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生を含む多数の学部生に研究を指導している。

## 研　究

1. アルツハイマー脳におけるβアミロイド蓄積機構に関する研究

アミロイドβペプチド（Aβ）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。Aβの前駆体である APP 遺伝子変異が、APP 蛋白の代謝を Aβ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、Aβ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。Aβ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 Aβ42 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 Aβ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Aβ42 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Aβ、ことにAβ42 の重要性を示すとともに、プレセニリンと APP, γ-secretase の関連を指摘した。γ-cleavage の遂行に関わる機能型プレセニリンは、他の必須結合蛋白とともに高分子量の複合体を形成する。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。

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Aβ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 ノックアウトマウスを作出し、運動ニューロンの骨格筋支配の発生に必須の因子であることを明らかにした。

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

Lewy 小体はパーキンソン病、ならびにアルツハイマー病についで頻度の高い変性型認知症である Lewy 小体型痴呆症（DLB）の変性神経細胞に形成される封入体であり、これらの疾患における神経変性の鍵を握る構造と考えられている。当研究室では DLB 脳から Lewy 小体を単離精製する方法を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、Aβ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) Li Y, Lu SH-J, Tsai, C-J, Bohm C, Qamar S, Dodd RB, Meadows W, Jeon A, McLeod A, Chen F, Arimon M, Berezovska O, Hyman BT, Tomita T, Iwatsubo T, Johnson CN, Farrer LA, Schmitt-Ulms G, Fraser F, St George-Hyslop P: Structural interactions between inhibitor and substrate docking sites give insight into mechanisms of human PS1 complexes. ***Structure*** 22: 125-135, 2014
2) Taniguchi A, Shiohara A, Sasaki D, Iwatsubo T, Tomita T, Sohma Y, Kanai M: Attenuated aggregation and neurotoxicity of Alzheimer disease-associated amyloid-β peptide by catalytic photo-oxygenation. ***Angewandte Chemie*** 53:1382-1385, 2014
3) Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, Raman R, Sun X, Aisen PS, for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee and Siemers E, Liu-Seifert H, Mohs R for the solanezumab Study Group: Phase three trials of solanezumab for mild to moderate Alzheimer's disease. ***N Eng J Med*** 370:311-321, 2014
4) Tanaka T, Wakabayashi T, Oizumi H, Nishio S, Sato T, Harada A, Fujii D, Matsuo Y, Hashimoto T, Iwatsubo T: CLAC-P/ collagen type XXV is required for the intramuscular innervation of motoneurons during neuromuscular development. ***J Neurosci*** 34:1370-1379, 2014
5) Ohki Y, Shimada N, Tominaga A, Osawa S, Higo T, Yokoshima S, Fukuyama T, Tomita T, Iwatsubo T: Binding of longer Aβ to transmembrane domain 1 of presenilin 1 impacts on Aβ42 generation. ***Mol Neurodegener*** 9:7, 2014
6) Kanatsu K, Morohashi Y, Suzuki M, Kuroda H, Watanabe T, Tomita T, Iwatsubo T: Decreased CALM expression reduces Aβ42 to total Aβ ratio through clathrin-mediated endocytosis of γ-secretase. ***Nat Commun*** 5:3386 doi: 10.1038/ncomms4386, 2014
7) Ito G, Fujimoto T, Kamikawaji S, Kuwahara T, Iwatsubo T: Lack of correlation between the kinase activity of LRRK2 harboring kinase-modifying mutations and its phosphorylation at Ser910, 935, and Ser955. ***PLOS One*** 9:e97988, 2014
8) Yonezawa H, Nishiyama Y, Takeo K, Iwatsubo T, Tomita T, Yokoshima S, Fukuyama T: New photocleavable linker: α-Thioacetophenone-type linker. ***Bioorg Med Chem Lett*** 24:2831-2833, 2014
9) Takeo K, Tanimura S, Shinoda T, Osawa S, Zahariev I, Takegami N, Ishizuka-Katsura Y, Shinya N, Takagi-Niidome S, Tominaga A, Ohsawa N, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Yokoshima S, Yokoyama S, Fukuyama T, Tomita T, Iwatsubo T: Allosteric activation of γ-secretase processivity by a phenylimidazole- type γ-secretase modulator. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 111: 10544-10549, 2014

# 神経生化学

**教授**

尾藤晴彦

**講師**

竹本さやか

**助教**

藤井哉

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

## 沿革と組織の概要

神経生化学教室は、平成 13 年から平成 15 年にかけて、大きく変貌を遂げた。平成 13 年 3 月末には、2 代目教室主任であった芳賀達也教授が定年退官し、同 4 月に学習院大学理学部教授・生命科学研究所所長に就任した。これに伴い、教室の大半が東大医学部（本郷キャンパス）より目白の学習院大学へ異動した。代わって、平成 15 年 1 月より 3 代目教室主任として尾藤晴彦助教授が、京都大学医学研究科より着任した。平成 15 年度より新教室の整備が進み、脳神経医学専攻における先端研究および専門教育の一端を担う体制を確立するとともに、これまでに 21 世紀 COE「脳神経医学の融合的研究拠点」や GCOE「疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点」の事業をも担当してきた。平成 26 年 5 月 1 日現在の教室構成員は、教授 1（尾藤晴彦)、講師 1（竹本さやか)、助教 1（藤井哉)、専門技術職員 1（岡村理子)、特任助教 2、研究員 6、大学院生 3、医学部生 3 である。

## 教育

本教室は、医学部生に対し、生化学・分子生物学・代謝生理化学講義の一環として「神経生化学」の授業を担当し、シナプス伝達・シナプス可塑性・長期記憶の分子機構などについて講義している。また、同様のテーマで、教養学部学生に対する脳神経科学の講義の一部を担当している。

脳神経医学専攻所属の大学院生に対しては、医学共通講義「神経科学入門」を主催し、molecular and cellular neuroscience の最先端に関する知識を体系的に学べるカリキュラムを整えている。

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

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

## 研究

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

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

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

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

具体的には現在、当教室では、

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

を中心に研究活動を推進している。

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

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

我々は、これまで、CaMKK-CaMKIV カスケードが興奮性海馬 CA1 錐体細胞における主要な活動依存的 CREB リン酸化経路であり、シナプス長期可塑性の発現に必要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)。

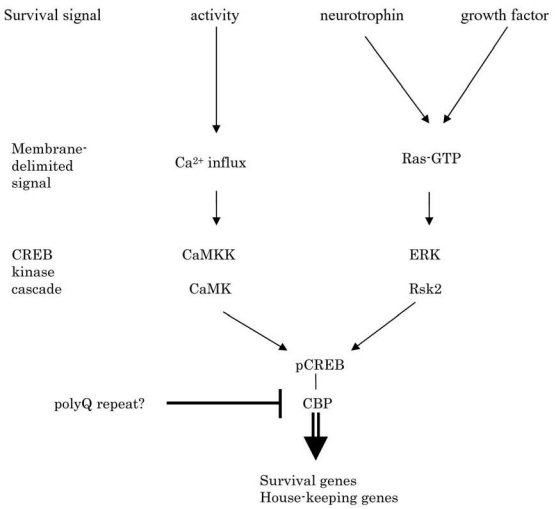



図 1：CaMK シグナルの神経生存における役割の模式図

このようなデータにより、CaMKIV による CREB リン酸化制御が、海馬錐体細胞における長期可塑性の発現以外にも、数多くの生理的意義を有していることを初めて明らかにしたものである。ほぼ同時期に、一部の遺伝性変性疾患の病因における CREB 転写阻害の重要性が示されたこともあり、本発見は、CaMKIV による CREB リン酸化機構が、生存制御により脳高次機能を司る神経回路網の長期的維持にも関与している可能性を示唆するものである（図 1）(Bito and Takemoto-Kimura, **Cell Calcium**, 2003)。また、CREB のコアクチベーターである CRTC1 についても解析を進め、活動依存的な核移行のメカニズムとしてのリン酸化・脱リン酸化経路を同定し、CRTC1 が CREB 依存的転写活性および扁桃体において場所依存的恐怖記憶に関わることを明らかにした（Nonaka et al., **Neuron** 2014)。

一方、CREB 転写に限らず、神経活動依存的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 に焦点をしぼり、その神経活動依存的、シナプス入力特異的誘導の分子機序ならびに蛋白機能の解明を進めている（Okuno et al. **Cell** 2012)。

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

2) 神経回路形成・シナプス形成を制御する分子機構に関する研究

シナプス伝達受容は、シナプス後肥厚部に存在する神経伝達物質受容体とその受容体に結合して共役する受容体複合体により決定される。神経伝達物質受容体分子にはイオン透過型のものと、代謝共役型のものがあり、いずれも足場蛋白を介したシグナル蛋白複合体と共役に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。

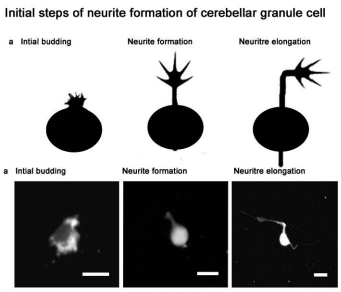



図 2：小脳顆粒細胞の突起進展機構

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)。

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

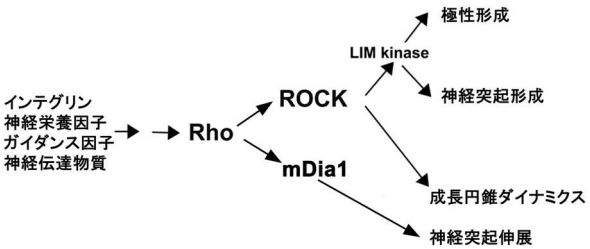



図 3：ROCK と mDia1 の協調による突起伸展

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

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

3) 神経活動依存的アクチン細胞骨格制御・調節機構に関する研究

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

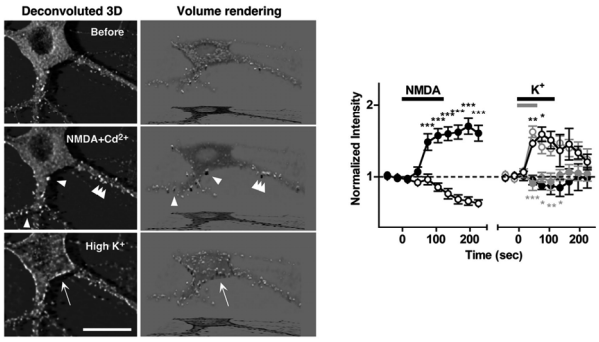



図4：NMDA刺激依存的アクチン集積のスパインへの誘導の可視化

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

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

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

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

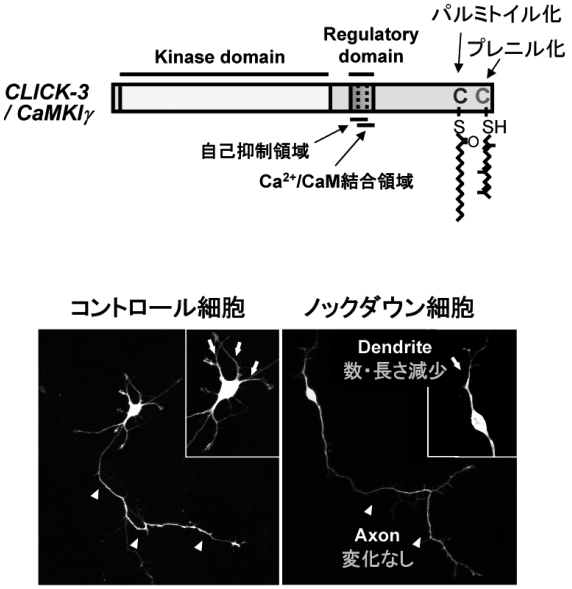



図5：CLICK-III ノックダウン細胞で観察される樹状突起形成異常

興味深いことに、類似の機構が軸索伸展制御においても見出されている（Ageta-Ishihara et al. J. Neurosci. 2009)。これらの知見は、神経細胞において、膜やカルシウム動員箇所の近傍におけるカルシウム動態が、細胞内部位特異的に特定のカルシウム・カルモデュリン依存性キナーゼを活性化させ、excitation-transcription coupling のみなら

ず、 excitation-morphogenesis coupling によっても、長期的に神経回路機能を調節するという新たな可能性を示唆するものである(Takemoto-Kimura et al. **Eur. J. Neurosci.** 2010)。

細胞内カルシウム上昇によって活性化される複数のシグナリング分子は、いかに協調して、多彩な細胞応答を誘導するのか？我々は近年、複数のシグナリング経路の活性化状態を、同時計測する手法 dFOMA（dual FRET imaging with optical manipulation）を開発した。この dFOMA 法と、独自に開発を行った FRET probe を用いて、神経細胞が様々な周波数の興奮性のシナプス入力を受けた際の、CaMKII ならびに脱リン酸化酵素（calcineurin)、及び、カルシウム濃度の変動を同時計測した。その結果、各酵素固有の異なる特性を組み合わせた情報処理の機構が示唆された（Fujii et al., **Cell Reports** 2013)。

今後の展望

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

## 教室員による出版物等
## （2014 年 1 月～2014 年 12 月）


1. Nonaka M, Fujii H, Kim R, Kawashima T, Okuno H, Bito H. Untangling the two-way signalling route from synapses to the nucleus, and from the nucleus back to the synapses. ***Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci***. 369: 20130150, 2014
2. Kawashima T, Okuno H, Bito H. A new era for functional labeling of neurons: activity-dependent promoters have come of age. ***Front Neural Circuits.,*** 8: 37, 2014.
3. Nonaka M, Kim R, Sharry S, Matsushima A, Takemoto-Kimura S, Bito H. Towards a better understanding of cognitive behaviors regulated by gene expression downstream of activity-dependent transcription factors. ***Neurobiol Learn Mem.,*** 115: 21-29, 2014.
4. Nonaka M, Kim R, Fukushima H, Sasaki K, Suzuki K, Okamura M, Ishii Y, Kawashima T, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Okuno H, Kida S, Bito H. Region-specific activation of CRTC1-CREB signaling mediates long-term fear memory. ***Neuron,*** 84(1):92-106, 2014.

# 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（兼坦）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。2014 年度の構成は教授以下、助教 2 名、研究員 6 名、博士課程大学院生 2 名、秘書 1 名である。

## 教　育

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

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

## 研　究

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

### 新規技術による細胞機能の可視化解析の開発

生体内分子の可視化のための蛍光可視化プローブを効率的に作製する方法論の開発を行っている。リガンド結合タンパク質と蛍光色素との複合体からなる蛍光可視化プローブはリガンドの結合によって蛍光特性が変化するが、蛍光色素の種類とリガンド結合タンパク質における位置の組み合わせの探索が不可欠である。そこで、蛍光色素の種類およびリガンド結合タンパク質における位置の最適な組み合わせを網羅的かつ迅速に探索するハイスループットスクリーニングシステムを確立した。この新規技術によって、迅速かつ網羅的に高性能な蛍光プローブを開発することがが可能になった。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. Ishino Y, Hayashi Y, Naruse M, Tomita K, Sanbo M, Fuchigami T, Fujiki R, Hirose K, Toyooka Y, Fujimori T, Ikenaka K, Hitoshi S. Bre1a, a histone H2B ubiquitin ligase, regulates the cell cycle and differentiation of neural precursor cells. *The Journal of Neuroscience* 34(8) 3067-78 2014.
2. Asanuma D, Takaoka Y, Namiki S, Takikawa K, Kamiya M, Nagano T, Urano Y, Hirose K. Acidic-pH-Activatable Fluorescence Probes for Visualizing Exocytosis Dynamics. *Angewandte Chemie International Edition* 53(24) Sep-85 2014.
3. Takikawa K, Asanuma D, Namiki S, Sakamoto H, Ariyoshi T, Kimpara N, Hirose K. High-throughput development of a hybrid-type fluorescent glutamate sensor for analysis of synaptic transmission. *Angewandte Chemie International Edition* 53(49) 13439-43 2014.
4. Isa M, Asanuma D, Namiki S, Kumagai K, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Hirose K. High-throughput screening system to identify small molecules that induce internalization and degradation of HER2. *ACS Chemical Biology* 9(10) 2237-41 2014.

# こころの発達医学

**准教授**

金生由紀子

**助教**

石井礼花、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

2014 年度には 7 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

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

2014 年度に実施した主な研究プロジェクトは以下の通りである。

・トゥレット症候群、児童思春期 OCD の臨床評価、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の検討、遺伝子解析、チックに対する包括的行動介入（Comprehensive Behavioral Intervention for Tics: CBIT）の予備的検証を行っている。

・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 で計測したデータを解析したり、ASD 児童及び ADHD 児童を対象にして NIRS で計測したデータを解析したりしている。

・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クエ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 成人を対象にして実施した集団認知行動療法の効果を検討している。

## 出版物等


1. Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y; on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (Ishii-Takahashi A). Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. Neuroimage 85 Pt1: 498-507, 2014.
2. Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. Neuroimage 85 Pt1: 518-26, 2014.
3. Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A,Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H,Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H,Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K. Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: a twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. Neuroimage. 85 Pt 1:508-17, 2014.
4. Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T,Aoki Y, Takao H, Kawakubo Y, Kamio Y, Kato N, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H. Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: a randomized trial. JAMA Psychiatry. 71(2):166-75, 2014.
5. Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoi W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information. Social Cognitive and Affective Neuroscience. 9(6):767-75, 2014.
6. Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, Takano Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Iwashiro N, Natsubori T, Inoue H, Suga M, Takao H, Sasaki H, Gonoi W, Kunimatsu A, Kasai K, Yamasue H. Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others'social emotions in autism. Brain. 137(Pt 11):3073-86, 2014.
7. Itahashi T, Yamada T, Nakamura M, Watanabe H, Yamagata B, Jimbo D, Shioda S, Kuroda M, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto

R. Linked alterations in gray and white matter morphology in adults with high-functioning autism spectrum disorder: a multimodal brain imaging study. Neuroimage Clin. 3(7):155-69, 2014.

8. Kamio Y, Inada N, Koyama T, Inokuchi E, Tsuchiya K, Kuroda M. Effectiveness of Using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in Two-Stage Screening of Autism Spectrum Disorder at the 18-Month Health Check-Up in Japan. Journal of Autism and Developmental Disorder. 44(1):194-203,2014.
9. Kuwabara H, Araki T, Yamasaki S, Ando S, Kano Y, Kasai K. Regional differences in post-traumatic stress symptoms among children after the 2011 tsunami in Higashi-Matsushima, Japan. Brain Dev. (in press)

# 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（特任講師（病院））、市橋香代（特任講師（病院））、音羽健司、切原賢治、滝沢　龍、谷口豪、林　宜亨、山田勝久、熊倉陽介、安藤友子、藤岡真生

**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登教授が就任し、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：2013 年 4 月から 2014 年 3 月までのデータによると、新来患者数は計 847 名であり、一日平均外来患者数は 144.1 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：平成 24 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、また最近は試験的に集団認知行動療法も試みている。

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

平成 23 年度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、さらに平成 24 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」を開始した。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。なお、平成 26 年 8 月からはビデオ脳波記録システムの導入に伴い、てんかんモニタリングユニット(Epilepsy Monitoring Unit: EMU)を立ち上げ、てんかん学会専門医によるてんかんの鑑別診断に関する検査入院も受け入れを開始している。

リエゾン：コンサルテーション・リエゾンについては、平成 26 年度より保険制度に対応したリエゾン専門のチームを、市橋特任講師による統括のもとで整えたことにより、2014 年度の対応件数は年間延べ 1000 件以上と飛躍的に増加した。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科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：クリニカルクラークシップ（旧 BSL（臨床実習））

医学部の方針に沿って、より参加型の臨床実習に内容を変更し、病棟、外来、外部病院で、セミナーを交え行った。学生からのアンケートをもとに、適宜改善を行っているが、病棟実習、ポリクリ、松沢病院見学、セミナーはいずれも学生から引き続き高い評価を得ている。

(3) Mental Health Research Course

臨床研究者育成プログラムの一環として、基礎、臨床 8 教室の参加により Mental Health Research Course が平成 22 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/)、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 我が国初となる思春期コホートプロジェクト（Tokyo Teen Cohort Study）
⑥ NIRS（近赤外分光法)、MRS（磁気共鳴スペクトロスコピー）などによる脳代謝研究
⑦ 自閉症を中心とした小児精神疾患の認知神経心理学的研究及び分子遺伝学的研究
⑧ モデル動物を用いた精神疾患病態の研究

## 出版物等

(1) Iwashiro N, Yahata N, Kawamuro Y, Kasai K, Yamasue H. Aberrant interference of auditory negative words on attention in patients with schizophrenia. PLoS ONE. 2013; 8:e83201
(2) Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Matsubayashi J, Hamada K, Okuhata S, Yahata N, Igarashi T, Kawasaki S, Yamasue H, Kato N, Kasai K, Kano Y. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. Neuroimage Clin. 2013 4: 53-63
(3) Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, Kasai K. Near-infrared spectroscopy in schizophrenia: A possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response. Front Psychiatry 2013 14 4:145.
(4) Nagai T, Tada M, Kirihara K, Araki T, Jinde S and Kasai K. Mismatch negativity as a “translatable” brain marker toward early intervention for psychosis: a review. Front. Psychiatry 2013 4:115:1-10.
(5) Kuwabara H, Yamasue H, Koike S, Inoue

H, Kawakubo Y, Kuroda M, Takano Y, Natsubori T, Aoki Y, Kano Y, Kasai K Altered metabolites in the plasma of autism disorder: a capillary electrophoresis time-of-flight mass spectroscopy study. PLoS ONE. 2013 8: e73814

(6) Sumiyoshi C, Uetsuki M, Suga M, Kasai K, Sumiyoshi T Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia: considerations of the structure and predictability of intelligence. Psychiatry Res. 2013 210:773-779

(7) Ando S, Nishida A, Koike S. A pilot retrospective cohort study on the effectiveness of a multidisciplinary team intervention for first-episode psychosis in Japan. Psychiatr Serv. 2013 64(9):932-3.

(8) Natsubori T, Inoue H, Abe O, Takano Y, Iwashiro N, Aoki Y, Koike S, Yahata N, Katsura M, Gonoi W, Sasaki H, Takao H, Kasai K, Yamasue H Reduced frontal glutamate+glutamine and N-acetylaspartate levels in patients with chronic schizophrenia but not in those at clinical-high risk for psychosis or with first-episode schizophrenia. Schizophr Bull. 2013

(9) Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. Schizophr Res. 2013 150:459-467

(10) Nagai T, Tada M, Kirihara K, Yahata N, Hashimoto R, Araki T, Kasai K Auditory mismatch and P3a in resonse to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. Schizophr Res. 2013 150:547-554

(11) Ikegame T, Bundo M, Sunaga E, Asai T, Nishimura F, Yoshikawa A, Kawamura Y, Hibino H, Tochigi M, Kakiuchi C, Sasaki T, Kato T, Kasai K, Iwamoto K DNA methylation analysis of BDNF gene promoters in peripheral blood cells of schizophrenia patients. Neurosci Res. 2013 77:208-214

(12) Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Kawasaki S, Yamasue H, Tochigi M, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwayama Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K Association of decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task with EGR3 gene polymorphism in patients with schizophrenia and in healthy individuals. NeuroImage. 2013 85:527-534

(13) Saito Y, Suga M, Tochigi M, Abe O, Yahata N, Kawakubo Y, Liu X, Kawamura Y, Sasaki T, Kasai K, Yamasue H Neural correlate of autistic-like traits and a common allele in the oxygen receptor gene. Soc Cogn Affect Neurosci. 2013

(14) Ando S, Matsumoto T, Kanata S, Hojo A, Yasugi D, Eto N, Kawanishi C, Asukai N, Kasai K One-year follow up after admission to an emergency department for drug overdose in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2013 67(6):441-450

(15) 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. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 16(10):2285-2294

(16) Aoki Y, Inokuchi R, Nakao T, Yamasue H. Neural bases of antisocial behavior: a voxel-based meta-analysis. Soc Cogn Affect Neurosci. 2013

(17) Sugawara H, Bundo M, Ishigooka J, Iwamoto K, Kato T. Epigenetic regulation of serotonin transporter in psychiatric disorders. Journal of Genetics and Genomics

2013 40:325-329
(18) Ando S, Kasai K, Matamura M, Hasegawa Y, Hirakawa H, Asukai N Psychosocial factors associated with suicidal ideation in clinical patients with depression. J Affect Disord. 2013 151(2):561-5
(19) Aoki Y, Abe O, Nippashi Y, Yamasue H Comparison of white matter integrity between autism spectrum disorder subjects and typically developing individuals: a meta-analysis of diffusion tensor imaging tractography studies. Mol Autism. 2013 2; 4(1):25
(20) Aoki Y, Inokuchi R, Suwa H Reduced N-acetylaspartate in the hippocampus in patients with fibromyalgia: a meta-analysis. Psychiatry Res. 2013 213(3): 242-8
(21) Brigman JL, Daut RA, Wright T, Gunduz-Cinar O, Graybeal C, Davis MI, Jiang Z, Saksida LM, Jinde S, Pease M, Bussey TJ, Lovinger DM, Nakazawa K, Holmes A. GluN2B in corticostriatal circuits governs choice learning and choice shifting. Nat Neurosci. 2013 16:1101-1110
(22) Noda Y, Nakamura M, Saeki T, Inouke M, Iwanari H, Kasai K Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. Neurosci Res. 2013;77: 70-77
(23) Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K A NIRS–fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. Neuroimage. 2013 83:158-173
(24) Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Kinou M, Kawasaki S, Kasai K Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. J Psychiatr Res. 2013 47(9):1240-1246
(25) 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 2013 58:434-438.
(26) Aoki Y, Inokuchi R, Suwa H, Aoki A. Age-related change of neurochemical abnormality in attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2013 37(8):1692-701
(27) Yamaguchi S, Wu SI, Biswas M, Yate M, Aoki Y, Barley EA, Thornicroft G Effects of short-term interventions to reduce mental health-related stigma in university or college students: a systematic review. J Nerv Ment Dis. 2013 201(6):490-503
(28) Koike S, Sasaki R. Multi-modal brain imaging showing brain damage to the orbitofrontal cortex and left hemisphere, in a case of prolonged hypoglycemia-induced transient hemiplegia followed by persistent encephalopathy. Psychiatry Clin Neurosci. 2013 67(5):360-2.
(29) Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K, Yamasue H Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. Schizophr Res. 2013 147(2-3): 355-361
(30) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Inada T, Ujike H, Watanabe Y, Iwata N, Itokawa M, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5 (CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese population. Psychiatr Genet. 2013 23(4):

179-180
(31) Araki T, Niznikiewicz M, Kawashima T, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW Disruption of function-structure coupling in brain regions sub-serving self monitoring in schizophrenia. Schizophr Res 2013 146: 336-343
(32) Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K Anxiety and performance: the disparate roles of prefrontal subregions under maintained psychological stress. Cereb Cortex. 2013
(33) Jinde S, Zsiros V, Nakazawa K. Hilar mossy cell circuitry controlling dentate granule cell excitability. Front Neural Circuits. 7:14 2013
(34) Ando S, Yamasaki S, Shimodera S, Sasaki T, Oshima N, Furukawa TA, Asukai N, Kasai K, Mino Y, Inoue S, Okazaki Y, Nishida A A greater number of somatic pain sites is associated with poor mental health in adolescents: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2013 13:30
(35) 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. 2013 58(2):91-97"
(36) Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. Schizophr Res. 2013 143(1): 116-124
(37) 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. 2013 31(2):89-95

# 神経内科学

**教授**
辻　省次
**准教授**
後藤　順
**講師**
清水　潤，寺尾　安生
**助教**
作石　かおり，濱田　雅，石浦　浩之，三井　純，宮川　統爾，林　俊宏

**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。

## 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，認知症，多系統萎縮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など先進的な診療を目指している。

## 教育

卒前教育では，当教室は M2 の系統講義及び臨床診断学実習，M3 と M4 の臨床統合講義とクリニカルクラークシップを担当している。今年度の系統講義は，神経診断学，臨床神経生理，高次脳機能，感染症など 9 項目について行った。クリニカルクラークシップでは，代表的神経疾患の症例について学ばせ，臨床統合講義では，代表的な神経内科疾患について，講義を行った。また，神経生理および脳卒中のクルズスにより実践的知識の習得に配慮している。フリークォーターでは，できるだけ多くの機会を学生に提供するようにしており，常時 2-3 名の学生が研究室に参加している。

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

神経内科専門医の養成については，神経内科の診療，神経生理学，神経病理学の研修，東大病院

全体のコンサルテーションへの対応，総合内科への参加，関連病院での診療，病棟指導医などを組み合わせた充実したプログラムを提供している。

大学院教育については，学生の希望に応じて幅広い研究を進めている。

## 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，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ている。*COQ2* 遺伝子変異が家族性多系統萎縮症，孤発性多系統萎縮症の発症に関わるという研究成果をもとに，医師主導治験に取り組んでいる。また，家族性痙性対麻痺に対する網羅的な変異解析により，国内における分子疫学を明らかにした。さらに，ゲノム医学センターにおける共同研究から，ショートリードシーケンサーのデータから short tandem repeats の異常延長の存在を検出し，その位置を同定する手法の開発，Kenny-Caffey syndrome type 2 の病因遺伝子 *FAM111A* の同定，小児交代性片麻痺における ATP1A3 変異の遺伝子型・表現型関連の検討，国内の特発性基底核石灰化症における *SLC20A2* 変異の同定など様々な成果があがった。次世代シーケンサーを臨床診断に応用する研究（クリニカルシーケンシング）も精力的に進めた。ポリグルタミン病については，歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症のモデルマウスを作成し，細胞レベルから個体レベルまでを含めた治療法の開発研究を展開している。（辻省次，伊達英俊，鈴木一詩，三井　純，石浦浩之，松川敬志，田中真生，大崎雅央，波多野敬子，佐藤奈穂子，安田勉，成瀬紘也，川辺美穂）

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・感覚生理に着目した研究をおこなっており，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 quadripulse 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，眼球運動検査などを用いて，神経疾患患者の診断および病態把握のための生理検査を行っている。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，濱田　雅，岡部慎吾，寺田さとみ，徳重　真一，佐々木拓也）

末梢神経・筋疾患に対するプローチとしては、年間約 180 例の末梢神経・筋疾患の生検症例に対して病理診断を提供している。また、免疫性神経疾患の診断補助となる血清中の抗糖脂質抗体、筋炎特異抗体、傍腫瘍神経抗体の測定をおこなっている。研究分野では、炎症性筋疾患に関して、臨牀像, 筋炎自己抗体, サイトカインやケモカイン, 筋病理所見、筋組織内発現 mRNA の関連解析をおこない，多発筋炎、皮膚筋炎、壊死性筋炎、封入体筋炎、癌合併筋炎、膠原病合併筋炎、自己抗体陽性筋炎などの筋炎のグループごとの特徴に注目することで筋炎の病態機序解明をめざしている。一方、筋炎、加齢、廃用に伴う筋の定量評価を DXA で検討し、組織所見の解析から筋萎縮に伴う筋機能変化の臨床研究も進めている。(清水潤，前田明子，角谷真人，池永知誓子，内尾直裕，平賢一郎)

生化学実験室では，アルツハイマー病剖検脳におけるエピジェネティクス異常を初めとして，レビー小体型認知症，多系統萎縮症，筋萎縮性側索硬化症の neuro-epigenetics 研究を推進している。また，ポリグルタミン病における HDAC3 の機能について解析を行った。さらに，慢性虚血の分子メカニズムをモデルマウスを用いて研究を行っている。また、新たに共焦点レーザーラマン分光顕微鏡を開発した。これを用いてポリグルタミン封入体の特異的ラマンスペクトルを同定し、非標識下の生理的環境下で神経変性疾患における凝集タンパク質の挙動を調べる新規の方法論を確立した。一方でプレクリニカル期の孤発性アルツハイマー病の観察研究や家族性アルツハイマー病の発症前追跡研究 DIAN-J への参加と神経心理バッテリーの標準化を行っている。また，Eli Liliy 社の florbetapir の臨床試験に我が国の二つの参加施設のうちの一つとして参加し，その成果を報告した。(岩田淳，長島優，宮川統爾，大友亮，間野達雄，坂内太郎，土田剛行，濱田健介，間野かがり)

## 出版物等


1. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, Hamada C, Kondo K, Yoneoka T, Akimoto M, Yoshino H; Edaravone ALS Study Group. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. ***Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.*** 15:610-7 2014.
2. Doi H, Ushiyama M, Baba T, Tani K, Shiina M, Ogata K, Miyatake S, Fukuda-Yuzawa Y, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ikeda S, Tanaka F, Matsumoto N, Yoshida K. Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous DDHD2 mutation. ***Sci Rep.*** 4:7132, 2014.
3. Doi K, Monjo T, Hoang PH, Yoshimura J, Yurino H, Mitsui J, Ishiura H, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Tsuji S, Morishita S. Rapid detection of expanded short tandem repeats in personal genomics using hybrid sequencing. ***Bioinformatics.*** 30:815-22, 2014.
4. Meral Gunes A, Sezgin Evim M, Baytan B, Iwata A, Hida A, Avcı R. Aceruloplasminemia in a Turkish adolescent with a novel mutation of ceruloplasmine gene: The first diagnosed case from Turkey. ***J Pediat Hematol Oncol.*** 36, e423-5. 2014
5. Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Shimizu T, Tanaka N, Okabe S, Tsuji S, Ugawa Y. Triad-conditioning transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. ***Brain Stimul***. 7:74-9, 2014.
6. Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, Saito K, Furuya H, Watanabe M, Murata M, Suzuki M, Sugiura A, Sawai S, Shibuya K, Ueda N,

Ichikawa Y, Kanazawa I, Goto J, Tsuji S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet.* 59:163-72, 2014.

7. Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiro E, Yasoda A, Yorifuji T, Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H, Morishita S, Tsuji S, Kitanaka S. A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2. *J Bone Miner Res.* 29:992-8, 2014.
8. Ito H, Fujita K, Tagawa K, Chen X, Homma H, Sasabe T, Shimizu J, Shimizu S, Tamura T, Muramatsu S, Okazawa H. HMGB1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends the lifespan of mutant ataxin-1 knock-in mice. *EMBO Mol Med.* 7: 78-101. 2014
9. Iwata A. Asymmetry of symptoms and signs in multiple system atrophy. *Int J Neurol Brain Disord.* 1, 1-2, 2014
10. Iwata A, Nagata K, Hatsuta H, Takuma H, Bundo M, Iwamoto K, Tamaoka A, Murayama S, Saido T, Tsuji S. Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. *Hum Mol Genet.* 3:648-56, 2014.
11. Kiga K, Fukuda-Yuzawa Y, Tanabe M, Tsuji S, Sasakawa C, Fukao T. Comprehensive silencing of target-sharing microRNAs is a mechanism for SIRT1 overexpression in cancer. *RNA Biol.* 11:1347-54, 2014.
12. Koh K, Ishiura H, Miwa M, Doi K, Yoshimura J, Mitsui J, Goto J, Morishita S, Tsuji S and Takiyama Y. Exome sequencing shows a novel de novo mutation in ATL1. *Neurol Clin Neurosci.* 2: 1-4, 2014
13. Mano T, Suzuki T, Tsuji S, Iwata A. Differential effect of HDAC3 on cytoplasmic and nuclear huntingtin aggregates. *PLoS One.* 9:e111277, 2014.
14. Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Fukuda H, Emoto M, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y. Top-down but not bottom-up visual scanning is affected in hereditary pure cerebellar ataxia. *PLoS One.* 9:e116181, 2014.
15. Mitsui J, Tsuji S. Genomic aspects of sporadic neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 452:221-5, 2014.
16. Mitsui J, Tsuji S. Mutant COQ2 in multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 371:82-3, 2014.
17. Miyagawa T, Sasaki T, Ueda K, Takahashi M, Momose T and Tsuji S. Treatable chorea associated with polycythemia vera. *Neurol Clin Neurosci.* 2: 90-91, 2014
18. Miyazaki H, Oyama F, Inoue R, Aosaki T, Abe T, Kiyonari H, Kino Y, Kurosawa M, Shimizu J, Ogiwara I, Yamakawa K, Koshimizu Y, Fujiyama F, Kaneko T, Shimizu H, Nagatomo K, Yamada K, Shimogori T, Hattori N, Miura M, Nukina N. Singular localization of sodium channel beta4 subunit in unmyelinated fibres and its role in the striatum. *Nat Commun.* 5: 5525. 2014
19. Ohtomo R, Matsukawa T, Tsuji S, Iwata A. Abadie's sign in adrenomyeloneuropathy. *J Neurol Sci.* 340:245-6, 2014.
20. Ohtomo R, Iwata A, Tsuji S. Unilateral opercular infarction presenting with Foix-Chavany-Marie Syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 23:179-81, 2014.
21. Ohtomo R, Shirota Y, Iwata A, Shimizu J, Tsuji S. Cerebral microbleeding in varicella-zoster viral meningitis: an early sign of vasculopathy? *Neurology.* 82:814-5, 2014.
22. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N,

Iijima K, Takada S, Araki A, Tanabe Y, Arai H, Yamashita S, Ohashi T, Oda Y, Ichiseki H, Hirabayashi S, Yasuhara A, Kawawaki H, Kimura S, Shimono M, Narumiya S, Suzuki M, Yoshida T, Oyazato Y, Tsuneishi S, Ozasa S, Yokochi K, Dejima S, Akiyama T, Kishi N, Kira R, Ikeda T, Oguni H, Zhang B, Tsuji S, Hirose S. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. *Neurol.* 82:482-90, 2014.

23. Sawamura H, Yamamoto T, Ohtomo R, Bannai T, Wakakura M, Tsuji S. Anti-NMDA receptor encephalitis associated with transient cerebral dyschromatopsia, prosopagnosia, and lack of stereopsis. *J Neuroophthalmol.* 34:144-8, 2014.
24. Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psych.* 85: 1024-8, 2014.
25. Tezenas du Montcel S, Durr A, Bauer P, Figueroa KP, Ichikawa Y, Brussino A, Forlani S, Rakowicz M, Schöls L, Mariotti C, van de Warrenburg BP, Orsi L, Giunti P, Filla A, Szymanski S, Klockgether T, Berciano J, Pandolfo M, Boesch S, Melegh B, Timmann D, Mandich P, Camuzat A; Clinical Research Consortium for Spinocerebellar Ataxia (CRC-SCA); EUROSCA network, Goto J, Ashizawa T, Cazeneuve C, Tsuji S, Pulst SM, Brusco A, Riess O, Brice A, Stevanin G. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. *Brain.* 137:2444-55, 2014.
26. Tokushige S, Mitsui J, Goto R, Hatano K, Terao Y, Kanda T, Nakano R and Tsuji S. Sensorimotor neuropathy in late-onset Krabbe disease progressing over 40 years after onset. *Neruol Clin Neurosci.* 2:114–116, 2014
27. Tsutsumi R, Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y. Effects of the motor cortical quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and inter-hemispheric interactions. *J Neurophysiol.* 111:26-35, 2014.
28. Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Terao Y, Ugawa Y, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S, Kunimatsu A, Ohtomo K. Bidirectional effects on interhemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. *Human Brain Mapp.* 35:1896-905, 2014.
29. Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Atsuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S, Hozumi I. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurol.* 82:705-12, 2014.
30. Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 9:118. 2014.

# 脳神経外科学

**教授**
斉藤延人
**准教授**
中冨浩文
**講師**
辛正廣、武笠晃丈
**特任講師（病院）**
今井英明、庄島正明
**助教**
石井一彦、越智崇、田中將太、金太一、宮脇哲、國井尚人、
花北俊哉、長谷川洋敬

**ホームページ** http://www.h.u-tokyo.ac.jp/neurosurg/

## 沿革と組織の概要

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

脳神経外科の扱う疾患は、脳腫瘍、脳血管障害、脊椎脊髄疾患、機能的疾患、小児奇形、頭部外傷などで、外科の一分野でありながら神経学、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 13 名，また，国外へ留学中の医師が 5 名いる。(2015 年 9 月時点)

東京大学 脳神経外科は約 400 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 26 年度の外来患者数は延べ 15,652 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 26 年は 748 例であった。手術件数は平成 26 年 428 件であり、この他にガンマナイフ治療例が 105 件であった。平成 26 年の手術の内訳は、脳腫瘍 147 件、脳血管障害 55 件、頭部外傷 34 件、小児奇形 4 件、水頭症 34 件、脊髄脊椎疾患 10 件、機能的疾患 57 件、血管内手術 76 件、その他 11 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ラクティブに実地に必要な知識を習得させるよう配慮した。実習の効率を上げるよう、ポイント集・問題集などの教材を充実し、一方ではより実際の臨床に近づくようカンファランスでの発表や患者説明への参加などの経験を積めるよう配慮した。またクリニカルクラークシップでは各回数名の学生を対象に、救急疾患の経験などより臨床に近づくための実地に則した教育を行っている。

東大病院における初期研修プログラムでは，1 年目は外科研修の一環として 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 26 年度は 1 年目 7 名，2 年目 4 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ランスにおいて症例発表の機会を与えている。

平成 25 年度は 5 名、平成 26 年度は 9 名、平成 27 年度は 14 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グラムについては、教室のホームページに詳しく掲載してある。

## 研　究

当教室は管理研究棟 2 階に研究室を構え、脳血管障害、悪性脳腫瘍を主に基礎的研究に力を注いでいる。また臨床研究にも多角的に取り組んでい

る。以下に主要な研究テーマの概要を記す。

虚血性神経細胞死に関する研究

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

脳虚血後の神経再生の研究

成体脳における神経幹細胞の存在が明らかになってから、これらの細胞を用いて神経細胞の再生を試みる治療法が研究課題となってきた。当研究室では、成長因子投与によって内因性神経幹細胞を賦活化し、脳虚血によって死滅した海馬の神経細胞を40％再生させることに動物モデルにて世界に先駆けて成功した。現在、海馬以外の部位での神経再生にも有る程度成功している。また、霊長類での研究にも着手して基礎研究を続け、将来的な臨床応用への可能性を探っている。また、成体の各部位に幹細胞が存在し、その一部は神経細胞に分化し得ることも分かってきた。我々は、特に皮膚由来幹細胞に注目して脳内への移植を行い、神経細胞への分化条件などを検索している。

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ーング材は、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ー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クエンス解析（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きている。てんかん焦点局在診断の精度向上やてんかん原性機構の解明を目指して、次世代型頭蓋内電極の開発研究も行っている。

非侵襲的・侵襲的検査による大脳機能の解明

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（2014）


1. Inoue T., Tamura A., Saito I., Tsutsumi K., Saito N. Response to "Role of surgical versus endovascular embolectomy for the treatment of acute large vessel occlusion". **Br J Neurosurg** 28(3):431-432, 2014
2. Aihara K., Mukasa A., Gotoh K., Saito K., Nagae G., Tsuji S., Tatsuno K., Yamamoto S., Takayanagi S., Narita Y., Shibui S., Aburatani H., Saito N. H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult patients. **Neuro Oncol** 16(1):140-146, 2014
3. Johnson B. E., Mazor T., Hong C., Barnes M., Aihara K., McLean C. Y., Fouse S. D., Yamamoto S., Ueda H., Tatsuno K., Asthana S., Jalbert L. E., Nelson S. J., Bollen A. W., Gustafson W. C., Charron E., Weiss W. A., Smirnov I. V., Song J. S., Olshen A. B., Cha S., Zhao Y., Moore R. A., Mungall A. J., Jones S. J., Hirst M., Marra M. A., Saito N., Aburatani H., Mukasa A., Berger M. S., Chang S. M., Taylor B. S., Costello J. F. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. **Science** 343(6167):189-193, 2014
4. Igaki H., Sakumi A., Mukasa A., Saito K., Kunimatsu A., Masutani Y., Hanakita S., Ino K., Haga A., Nakagawa K., Ohtomo K. Corticospinal tract-sparing intensity-modulated radiotherapy treatment planning. **Rep Pract Oncol Radiother** 19(5):310-316, 2014
5. Takami H., Hanakawa K., Sato H., Tsutsumi K., Murao M., Ide T. Contralateral hyperacute intracerebral hemorrhage after carotid artery stenting with contralateral internal carotid artery occlusion. **J Vasc Surg** 59(3):821-824, 2014
6. Miyawaki S., Maeda K. Surgical treatment for cervical carotid artery stenosis in the elderly: importance of perioperative management of ischemic cardiac complications. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 54(2):120-125, 2014
7. Miyawaki S., Maeda K. A comparative study of risk factors and the occurrence rate of coronary atherosclerosis in extra- and intracranial atherosclerotic lesions. **J Stroke Cerebrovasc Dis** 23(3):516-519, 2014
8. Miyamoto S., Yoshimoto T., Hashimoto N., Okada Y., Tsuji I., Tominaga T., Nakagawara J., Takahashi J. C., Investigators J. T. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. **Stroke** 45(5):1415-1421, 2014
9. Majima K., Matsuo T., Kawasaki K., Kawai K., Saito N., Hasegawa I., Kamitani Y. Decoding visual object categories from temporal correlations of ECoG signals. **Neuroimage** 90:74-83, 2014
10. Kunii N., Kawai K., Kamada K., Ota T., Saito N. The significance of parahippocampal high gamma activity for memory preservation in surgical treatment of atypical temporal lobe epilepsy. **Epilepsia** 55(10):1594-1601, 2014
11. Hanakita S., Koga T., Shin M., Igaki H., Saito N. Application of single-stage stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations >10 cm3.

**Stroke** 45(12):3543-3548, 2014
12. Amemiya S., Kunimatsu A., Saito N., Ohtomo K. Cerebral hemodynamic impairment: assessment with resting-state functional MR imaging. **Radiology** 270(2): 548-555, 2014
13. Hirohata T., Ishii Y., Matsuno A. Treatment of pituitary carcinomas and atypical pituitary adenomas: a review. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 54(12):966-973, 2014
14. Fukushima Y., Imai H., Yoshino M., Kin T., Takasago M., Saito K., Nakatomi H., Saito N. Ptosis as partial oculomotor nerve palsy due to compression by infundibular dilatation of posterior communicating artery, visualized with three-dimensional computer graphics: case report. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 54(3):214-218, 2014
15. Sato I., Higuchi A., Yanagisawa T., Murayama S., Kumabe T., Sugiyama K., Mukasa A., Saito N., Sawamura Y., Terasaki M., Shibui S., Takahashi J., Nishikawa R., Ishida Y., Kamibeppu K. Impact of late effects on health-related quality of life in survivors of pediatric brain tumors: motility disturbance of limb(s), seizure, ocular/visual impairment, endocrine abnormality, and higher brain dysfunction. **Cancer Nurs** 37(6):E1-E14, 2014
16. Wakimoto H., Tanaka S., Curry W. T., Loebel F., Zhao D., Tateishi K., Chen J., Klofas L. K., Lelic N., Kim J. C., Dias-Santagata D., Ellisen L. W., Borger D. R., Fendt S. M., Vander Heiden M. G., Batchelor T. T., Iafrate A. J., Cahill D. P., Chi A. S. Targetable signaling pathway mutations are associated with malignant phenotype in IDH-mutant gliomas. **Clin Cancer Res** 20(11):2898-2909, 2014
17. Takami H., Mizutani T., Ota T., Yuyama R. Spontaneous regression of restenosis after CEA: significance of preoperative plaque characteristics under duplex ultrasound; clinical investigation. **Acta Neurochir (Wien)** 156(1):63-67, 2014
18. Hanakita S., Koga T., Shin M., Takayanagi S., Mukasa A., Tago M., Igaki H., Saito N. The long-term outcomes of radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. **Neuro Oncol** 16(3):429-433, 2014
19. Echizen K., Nakada M., Hayashi T., Sabit H., Furuta T., Nakai M., Koyama-Nasu R., Nishimura Y., Taniue K., Morishita Y., Hirano S., Terai K., Todo T., Ino Y., Mukasa A., Takayanagi S., Ohtani R., Saito N., Akiyama T. PCDH10 is required for the tumorigenicity of glioblastoma cells. **Biochem Biophys Res Commun** 444(1): 13-18, 2014
20. Takai H., Masuda K., Sato T., Sakaguchi Y., Suzuki T., Koyama-Nasu R., Nasu-Nishimura Y., Katou Y., Ogawa H., Morishita Y., Kozuka-Hata H., Oyama M., Todo T., Ino Y., Mukasa A., Saito N., Toyoshima C., Shirahige K., Akiyama T. 5-Hydroxymethylcytosine plays a critical role in glioblastomagenesis by recruiting the CHTOP-methylosome complex. **Cell Rep** 9(1):48-60, 2014
21. Takami H., Asai A., Ohshige H., Uesaka T., Takeda J., Yoshimura K., Uemura Y., Kawamoto K. Fat necrosis appearing as intraorbital tumour: case report. **Br J Neurosurg** 28(4):525-527, 2014
22. Shinozaki M., Nakamura M., Konomi T., Kobayashi Y., Takano M., Saito N., Toyama Y., Okano H. Distinct roles of endogenous vascular endothelial factor receptor 1 and 2 in neural protection after spinal cord injury. **Neurosci Res** 78:55-64, 2014
23. Takayanagi S., Ochi T., Hanakita S., Suzuki Y., Maeda K. The safety and effectiveness of low-dose recombinant

tissue plasminogen activator (0.6 mg/kg) therapy for elderly acute ischemic stroke patients (≥ 80 years old) in the pre-endovascular era. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 54(6):435-440, 2014

24. Hirohata T., Miyawaki S., Mizutani A., Iwakami T., Yamada S., Nishido H., Suzuki Y., Miyamoto S., Hoya K., Murakami M., Matsuno A. Subarachnoid hemorrhage secondary to a ruptured middle cerebral aneurysm in a patient with osteogenesis imperfecta: a case report. **BMC Neurol** 14:150, 2014
25. Koyama-Nasu R., Haruta R., Nasu-Nishimura Y., Taniue K., Katou Y., Shirahige K., Todo T., Ino Y., Mukasa A., Saito N., Matsui M., Takahashi R., Hoshino-Okubo A., Sugano H., Manabe E., Funato K., Akiyama T. The pleiotrophin-ALK axis is required for tumorigenicity of glioblastoma stem cells. **Oncogene** 33(17): 2236-2244, 2014
26. Sato I., Higuchi A., Yanagisawa T., Mukasa A., Ida K., Sawamura Y., Sugiyama K., Saito N., Kumabe T., Terasaki M., Nishikawa R., Ishida Y., Kamibeppu K. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. **Qual Life Res** 23(4):1059-1068, 2014
27. Goto M., Kunimatsu A., Shojima M., Mori H., Abe O., Aoki S., Hayashi N., Gonoi W., Miyati T., Ino K., Yano K., Saito N., Ohtomo K. Depiction of branch vessels arising from intracranial aneurysm sacs: Time-of-flight MR angiography versus CT angiography. **Clin Neurol Neurosurg** 126:177-184, 2014
28. Fukushima S., Otsuka A., Suzuki T., Yanagisawa T., Mishima K., Mukasa A., Saito N., Kumabe T., Kanamori M., Tominaga T., Narita Y., Shibui S., Kato M., Shibata T., Matsutani M., Nishikawa R., Ichimura K., Consortium) I. G. C. T. G. A. C. i. Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. **Acta Neuropathol** 127(6):911-925, 2014
29. Saito K., Mukasa A., Narita Y., Tabei Y., Shinoura N., Shibui S., Saito N. Toxicity and outcome of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma: a retrospective study. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 54(4):272-279, 2014
30. Inoue T., Ohwaki K., Tamura A., Tsutsumi K., Saito I., Saito N. Subtle structural change demonstrated on T2-weighted images after clipping of unruptured intracranial aneurysm: negative effects on cognitive performance. **J Neurosurg** 120(4): 937-944, 2014

# 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
**特任助教**
遠田悦子

**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基づくパーソナルメディシン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、グローバル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 5 名に加え、研究員 2 名、学生 9 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からの客員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、分子予防医学分野における教育は、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。当グループ責任者らが発見した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、腎硬化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、次世代DNAシークエンサーを用いた遺伝子発現解析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（GVHD）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。我々は、これまでにドナーCD4+ T 細胞が媒介する骨髄間葉系細胞の障害がリンパ球再構築不全をもたらすこと、またドナーCD8+ T 細胞が媒介するリンパ節線維芽細胞・高内皮細静脈細胞の障害により不可逆的な液性免疫不全に陥ることを明らかにしてきた。現在、これらドナー T 細胞による造血・リンパ組織の特異的障害メカニズムの解明を進めるとともに、慢性 GVHD をもたらすドナー T 細胞の誘導・維持機構を解析している。

④ケモカイン受容体制御機構の研究

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。当グループで発見した新しい細胞内シグナル制御分子「フロント（FROUNT）」は、マクロファージなどの白血球に発現するケモカイン受容体 CCR2 と CCR5 に直接結合して PI3K および Rac の活性化を正に制御し、白血球遊走をコントロールする。現在、このフロント遺伝子改変マウスを作出し、がん・炎症・免疫疾患におけるフロントの機能を研究している。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。ケモカイン受容体会合分子フロントを介する細胞の生体内移動制御という観点から、創薬スクリーニングを通して同定した阻害剤をもとに新規癌および炎症性疾患治療薬の開発を目指して研究を行っている。

⑤ヒト型化抗 CD4 抗体の固形癌治療への応用

１）私達は、協和発酵キリンとともに強力な ADCC 活性を付加した抗 CCR4 抗体を ATLL 治療薬「ポテリジオ」として共同開発した（2012 年）。しかしながら、本抗体治療のみでは ATLL の cure をもたらす事は困難であり同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）施行による GVL/T 効果による cure が期待されている。しかし、allo-HSCT に伴う GVHD は致死的であり、造血・免疫システム再構築遅延・不全は深刻な問題である（未だに 5 年生存が 50 %）。私達は、これを克服すべくマウス allo-HSCT において早期に CD4+細胞除去抗体を投与することで、GVL 効果を温存しつつ GVHD を軽減できることを見いだし論文発表するとともに特許申請をした。Colon26 大腸がん株皮下接種に対する GVT 効果評価系における移植後抗 CD4 抗体投与は、固形癌の担癌状態に於いても GVHD を抑制し GVHD 死を回避した。一方、皮下接種された癌の増殖を抑制し顕著な延命効果を示した。さらに DLI の有効性を検証した結果、抗 CD4 抗体による GVHD 改善効果に影響することなく、腫瘍増殖を抑制した。

２）近年、担癌に伴う免疫不全に関与する分子 CTLA-4 や PD-1 などに対する抗体療法 Immune-Checkpoint 抗体が癌治療に大きなインパクトを与えた。私達の抗 CCR4 抗体は Treg 除去剤として大きな可能性がある。一方、マウス担癌モデルにおいては抗 CD25 抗体で Treg を除去するのみよりも、CD4+ 細胞全体を除去する方が非常に強い抗腫瘍効果が観られる。これは、担癌に伴う免疫抑制に関わる CD4+ 細胞には Treg のみならず、CD4+IDO+pDCs、CD4+MDSCs 等も含まれるからだと思われる。抗 CD4 抗体は、様々な Immune Checkpoint Abs と相加、相乗効果を示した。とりわけ、抗 PD-1/PDL-1 抗体との相乗効果は劇的であり、colon26 大腸がん株では完全退縮と免疫メモリーの確立が確認された。それ故、私達は ADCC 活性を付加したヒト型化抗 CD4 抗体の癌治療への適応を期待し固形癌患者への抗体単独投与による first in human 医師主導第 1 相臨

床治験実施を予定している。その後、本抗体と様々な癌免疫・細胞療法との併用、allo-HSCT への応用を目指した臨床治験を国内外で実施できればと期待している。

## 出版物等


1: Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Ogiwara H, Chand K, Nakajima T, Hachiga K, Shichino S, Terashima Y, Toda E, Shand FH, Kakimi K, Ito S, Matsushima K. Robust Antitumor Effects of Combined Anti-CD4-Depleting Antibody and Anti-PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Antibody Treatment in Mice. Cancer Immunol Res. 2015 Jun;3(6): 631-40.

2: Suenaga F, Ueha S, Abe J, Kosugi-Kanaya M, Wang Y, Yokoyama A, Shono Y, Shand FH, Morishita Y, Kunisawa J, Sato S, Kiyono H, Matsushima K. Loss of lymph node fibroblastic reticular cells and high endothelial cells is associated with humoral immunodeficiency in mouse graft-versus-host disease. J Immunol. 2015 Jan 1;194(1): 398-406.

3: Tomura M, Hata A, Matsuoka S, Shand FH, Nakanishi Y, Ikebuchi R, Ueha S, Tsutsui H, Inaba K, Matsushima K, Miyawaki A, Kabashima K, Watanabe T, Kanagawa O. Tracking and quantification of dendritic cell migration and antigen trafficking between the skin and lymph nodes. Sci Rep. 2014 Aug 12;4:6030.

4: Yoshie O, Matsushima K. CCR4 and its ligands: from bench to bedside. Int Immunol. 2015 Jan;27(1):11-20.

5: Kanegasaki S, Matsushima K, Shiraishi K, Nakagawa K, Tsuchiya T. Macrophage inflammatory protein derivative ECI301 enhances the alarmin-associated abscopal benefits of tumor radiotherapy. Cancer Res. 2014 Sep 15; 74(18): 5070-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0551. Epub 2014 Jul 18. Erratum in: Cancer Res. 2015 Mar 1;75(5): 903.

6: Abe J, Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Tomura M, Inagaki Y, Stein JV, Matsushima K. Lymph node stromal cells negatively regulate antigen-specific CD4+ T cell responses. J Immunol. 2014 Aug 15;193(4):1636-44.

7: Shand FH, Ueha S, Otsuji M, Koid SS, Shichino S, Tsukui T, Kosugi-Kanaya M, Abe J, Tomura M, Ziogas J, Matsushima K. Tracking of intertissue migration reveals the origins of tumor-infiltrating monocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 May 27; 111(21):7771-6.

8: Nakamura R, Tsukahara T, Qu W, Ichikawa K, Otsuka T, Ogoshi K, Saito TL, Matsushima K, Sugano S, Hashimoto S, Suzuki Y, Morishita S, Takeda H. Large hypomethylated domains serve as strong repressive machinery for key developmental genes in vertebrates. Development. 2014 Jul;141(13):2568-80.

9: Shono Y, Shiratori S, Kosugi-Kanaya M, Ueha S, Sugita J, Shigematsu A, Kondo T, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Hashino S, Matsuno Y, Matsushima K, Tanaka J, Imamura M, Teshima T. Bone marrow graft-versus-host disease: evaluation of its clinical impact on disrupted hematopoiesis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Apr; 20(4):495-500.

10: Toda E, Terashima Y, Esaki K, Yoshinaga S, Sugihara M, Kofuku Y, Shimada I, Suwa M, Kanegasaki S, Terasawa H, Matsushima K. Identification of a binding element for the cytoplasmic regulator FROUNT in the membrane-proximal C-terminal region of chemokine receptors CCR2 and CCR5. Biochem J. 2014 Jan 15;457(2):313-22.

# 公衆衛生学／健康医療政策学

**教授**

小林廉毅

**准教授**

豊川智之

**講師**

冨尾 淳（2014 年 6 月から）

**助教**

中村文明

**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。

2014（平成 26）年度の構成員は、教員 4（上記）、特任講師（非常勤）1、特任研究員（非常勤）2、事務補佐員 2、大学院生 16（医博 14、専門職 2）、非常勤講師 17、客員研究員 18 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公共健康医学専攻の各教室スタッフの協力をえて、少人数の班（23 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、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の評価（がん・糖尿病・脳血管疾患・骨粗鬆症など）、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）脳性麻痺児の発生頻度や予後に関する研究などを行っている。

研究活動に関連して、2014 年 11 月、豊川智之准教授が「医師供給と医療へのアクセスに関する公衆衛生学的研究」により、日本公衆衛生学会奨励賞を受賞した。

## 出版物等

1. Nakamura F, Higashi T, Saruki N, Fukuhara S, Sobue T: Understanding by the general public of newspaper reports on publicly reported cancer survival in Japan: a randomized controlled Trial. Japanese Journal of Clinical Oncology 44(7): 651-60, 2014.
2. Higashi T, Nakamura F, Shibata A, Emori Y, Nishimoto H: The national database of hospital-based cancer registries: A nationwide infrastructure to support evidence-based cancer care and cancer control policy in Japan. Japanese Journal of Clinical Oncology 44(1): 2-8, 2014.
3. Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng CH, Kobayashi Y, Shapiro MF: Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults: Gluttony in the time of statins? JAMA Internal Medicine 174(7): 1038-1045,

2014.
4. Maeda E, Ishihara O, Saito H, Kuwahara A, Toyokawa S, Kobayashi Y: Age-specific cost and public funding of a live birth following assisted reproductive treatment in Japan. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 40(5): 1338-1344, 2014.
5. Okuyama A, Nakamura F, Higashi T: Prescription trends of prophylactic antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan. Support Care Cancer 22(7): 1789-95, 2014.
6. Kondo N, Nakamura F, Yamazaki S, Yamamoto Y, Akizawa T, Akiba T, Saito A, Kurokawa K, Fukuhara S: Prescription of potentially inappropriate medications to elderly hemodialysis patients: prevalence and predictors. Nephrology Dialysis Transplantation doi: 10.1093/ndt/gfu070, 2014.
7. Nishimura K, Nakamura F, Takegami M, Fukuhara S, Nakagawara J, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Miyachi S, Nagata I, Toyoda K, Matsuda S, Kataoka H, Miyamoto Y, Kitaoka K, Kada A, Iihara K: Cross-sectional survey of workload and burnout among Japanese physicians working in stroke care: The J-ASPECT Study. Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes 7(3): 414-22, 2014.
8. Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Toyoda K, Matsuda S, Miyamoto Y, Suzuki A, Ishikawa K, Kitaoka K Nakamura F, Kamitani S: Effects of comprehensive stroke care capabilities on in-hospital mortality of patients with ischemic and hemorrhagic stroke: J-ASPECT Study. PLoS One 9(5):e96819, doi: 10.1371/ journal. pone.0096819, 2014.
9. Kawada H, Kurita N, Nakamura F, Kawamura J, Hasegawa S, Kotake K, Sugihara K, Fukuhara S, Sakai Y: Incorporating apical lymph node status into the seventh edition of TNM classification improves prognosis prediction in stage III colon cancer: a multicenter cohort study in Japan. British Journal of Surgery 101(9): 1143-52, 2014.
10. Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Toyoda K, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Matsuda S, Ishikawa KB, Suzuki A, Mori H, Nakamura F, J-ASPECT Study collaborators: The impact of comprehensive stroke care capacity on the hospital volume of stroke interventions: A nationwide study in Japan: J-ASPECT Study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease 23(5): 1001-18, 2014.
11. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, Tsujii S, Ishii H: Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adiponectin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolism 63(3): 431-40, 2014.
12. Noguchi S, Toyokawa S, Miyoshi Y, Suyama Y, Inoue K, Kobayashi Y: Five-year follow-up study of the association between periodontal disease and myocardial infarction among Japanese male workers: MY Health Up Study. Journal of Public Health doi:10.1093/pubmed/fdu076, 2014.
13. Aoki Y, Okada M, Inokuchi R, Matsumoto A, Kumada Y, Yokoyama H, Ishida T, Saito I, Ito H, Sato H, Tomio J, Shinohara K, Thornicroft G: Time-related changes in suicide attempts after the nuclear accident in Fukushima. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology l49 (12): 1911-8, 2014.
14. Tomio J, Sato H: Emergency and disaster

preparedness for chronically ill patients: a review of recommendations. Open Access Emergency Medicine 6：69-79, 2014.
15. Tomio J, Sato H, Matsuda Y, Koga T, Mizumura H: Household and community disaster preparedness in Japanese provincial city: A population-based household survey. Advances in Anthropology 4: 68-77, 2014.
16. Kamitani S, Nishimura K, Nakamura F, Kada A, Nakagawara J, Toyoda K, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Matsuda S, Miyamoto Y, Iwata M, Suzuki A, Ishikawa KB, Kataoka H, Morita K, Kobayashi Y, Iihara K: Consciousness level and off-hour admission affect discharge outcome of acute stroke patients: A J-ASPECT study. Journal of American Heart Association doi: 10.1161/ JAHA. 114.001059, 2014.
17. Zaitsu M, Toyokawa S, Tonooka A, Nakamura F, Takeuchi T, Homma Y, Kobayashi Y: Sex differences in bladder cancer pathology and survival: analysis of a population-based cancer registry. Cancer Medicine doi: 10.1002/cam4.379, 2014.
18. Arai K, Maeda E, Iwata T, Tanaka O, Murata K, Sakamoto M: Impact of dietary behaviors on dyslipidemia in Japanese male workers. Annals of Translational Medicine & Epidemiology 1(1): 1003, 2014.
19. Iwamoto M, Nakamura F, Higashi T: Estimated life expectancy and risk of death from cancer by quartiles in the older Japanese population: 2010 vital statistics. Cancer Epidemiology 38(5): 511-4, 2014.
20. Inoue M, Minami M, Yano E: Body mass index, blood pressure, and glucose and lipid metabolism among permanent and fixed-term workers in the manufacturing industry: a cross-sectional study. BMC Public Health 207(14): 1-8, 2014.
21. 渡邊多永子, 東尚弘, 佐井至道, 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重複登録割合の推定. 厚生の指標 61(2): 1-4, 2014.
22. 田中宏和, 片野田耕太, 東尚弘, 中村文明, 小林廉毅: がん診療連携拠点病院における緩和ケア提供体制と実績評価. 厚生の指標 61(5): 5-9, 2014.
23. 裴麗瑩, 奥野純子, 堀田和司, 深作貴子, 権海善, 柳久子: 老老介護世帯における主介護者の生活の質に関連する要因－中国東北部吉林省（朝鮮民族・漢民族）の実態調査から－. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 37 (3): 225-232, 2014.
24. 小林廉毅: 医療政策・医療制度. 一般社団法人社会調査協会（編集）:「社会調査事典」. 丸善出版, 590-591, 2014.
25. 東尚弘, 中村文明, 杉岡隆, 山本洋介: 臨床研究のための Stata マニュアル第 3 版. 認定 NPO 法人健康医療評価研究機構, 2014.
26. Uddin M, Bustamante A, Toyokawa S: Chapter 6 Epigenetic Epidemiology of Psychiatric Disorders. Peedicayil J, et al. (eds.): Epigenetics in Psychiatry, 1st Edition. Elsevier, 103-127, 2014.
27. Sugiyama T, Shapiro MF: The growing socioeconomic disparity in dietary quality: mind the gap. JAMA Internal Medicine 174(10):1595-6, 2014.
28. 杉山雄大, 小林廉毅: 生活習慣病の予防・治療と「過剰医療」. 医療の質・安全学会誌 9 (3): 248-251, 2014.
29. 中村文明, 岩本桃子, 東尚弘：肺癌診療の Quality Indicator. 呼吸器内科(26) 6: 462-468, 2014.
30. 小林廉毅: 賢く選ぶ－Choosing Wisely. 医療経済研究 26(2): 79-80, 2014.

# 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://forensicmed.umin.jp

## 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るべきという趣旨で、明治 24 年（1891）、裁判医学を法医学と改称し、明治 26 年（1893）には医科大学法医学講座の初代教授となった。東大における司法解剖は明治 30 年（1897）より行われている。

二代教授三田定則は血清学（現免疫学）教室を創設し、抗原抗体反応、補体結合反応など当時の血清学研究の最先端を担う業績を残した。また三代教授古畑種基は ABO 式血液型研究の第一人者であり、鑑識学の発展にも貢献し、犯罪史上に残る帝銀事件、下山事件等の解剖を手掛けた。四代教授上野正吉は補体を発見し、また法医病理学の発展に尽くしており、医事法にも目を向けた。また、全国の検視官に対する法医学講習を開始した。五代教授三木敏行は、紛争により四年間司法解剖ができなかったが、血液型を用いた親子鑑定に多くの業績を残した。六代教授石山昱夫は法医病理学の普及に加えて、DNA フィンガープリント法、PCR 法を法医学実務に導入した。七代教授高取健彦は死体現象の生化学的解明を進め、地下鉄サリン事件では、生化学技術を駆使して被害者からサリンを検出した。

平成 11 年（1999）より本年度まで八代教授吉田謙一が、虚血による心筋変化、心理ストレスの心臓性突然死への影響、睡眠時無呼吸症候群の分子病態、異状死や診療関連死の死因調査制度の検証などに関して、先進的研究を行なってきた。

平成 25 年度における、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 1 である。医師は、教官 3、院生 3 である。国にとって、法医の人材難は問題である。条件の厳しい中、いかに人材を集めるかが今後の大きな課題である。

平成 11 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件の司法解剖および死因・身元調査法に基づく解剖（平成 25 年度から開始された所謂新法解剖）が行われている。当教室の最初の解剖（1897 年）から平成 25 年 12 月までの司法解剖総数は11,423 体となっている。平成25年度は、司法解剖は79体、死因・身元調査法に基づく解剖は 29 体が行われた。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、診療関連死モデル事業の解剖を年間数件、人体病理学教室とともに担当している。加えて、全国の検視官の解剖講習も行っている。従来の犯罪死体、変死体の解剖から、入院時心肺停止例、過労死や入院中の突然死、乳幼児の突然死など多様化する解剖の範囲に、さらに社会的貢献ができるような法医学を目指している。

## 教　育

医学科学生の卒前教育では、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、これまでにも増して、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。平成 11 年から 25 年度までの主な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 pearmiability 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いる。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、α2-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。最近は、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. Saka K, Kudo K, Hayashida M, Kurisaki E, Niitsu H, Terada M, Yamaguchi K, Yoshida K. Relationship between the matrix effect and the physicochemical properties of analytes in gas chromatography. Anal Bioanal Chem. 2013;405(30):9879-88.
2. Kiuchi T, Yoshida K, Kotani H, Tamaki K, Nagai H, Harada K, Ishikawa H. Legal Medicine Information System using CDISC ODM. Leg Med (Tokyo). 2013 ;15(6):332-4.
3. Kashima J, Shintani-Ishida K, Nakajima M, Maeda H, Unuma K, Uchiyama Y, Yoshida K. Immunohistochemical study of the auto-phagy marker microtubule-associated protein 1 light chain 3 in normal and steatotic human livers. Hepatol Res. 2014 ;44(7): 779-87.

4. Maeda H, Nagai H, Takemura G, Shintani-Ishida K, Komatsu M, Ogura S, Aki T, Shirai M, Kuwahira I, Yoshida K. Intermittent-hypoxia induced autophagy attenuates contractile dysfunction and myocardial injury in rat heart. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(8):1159-66.
5. Unuma K, Aki T, Funakoshi T, Yoshida K, Uemura K. Cobalt protoporphyrin accelerates TFEB activation and lysosome reformation during LPS-induced septic insults in the rat heart. PLoS One. 2013;8(2):e56526.
6. Hirose I, Harada K, Kuroda R, Ishii Y, Nakajima M, Kamei Y, Takazawa Y, Yoshida K. An autopsy report on a ruptured rudimentary horn (uterine anomaly) with ectopic pregnancy. Forensic Sci Int. 2013; 224(1-3):e4-6.
7. Unuma K, Aki T, Matsuda S, Funakoshi T, Yoshida K, Uemura K. Inducer of heme oxygenase-1 cobalt protoporphyrin accelerates autophagy and suppresses oxidative damages during lipopolysaccharide treatment in rat liver. Hepatol Res. 2013;43(1): 91-6.
8. Unuma K, Aki T, Matsuda S, Funakoshi T, Yoshida K, Uemura K. Elimination and active extrusion of liver mitochondrial proteins during lipopolysaccharide administration in rat. Hepatol Res. 2013 May; 43(5):526-34.
9. Hikiji W, Yamaguchi K, Saka K, Hayashida M, Ohno Y, Fukunaga T. Acute fatal poisoning with Tolfenpyrad. J Forensic Leg Med. 2013; 20: 962-964.
10. Fujii Y, Funakoshi T, Uchida K, Watanabe M, Saka K, Uemura K. An autopsy case of acute carbon monoxide poisoning with fatal hypnotic drugs in the blood. Int Med J. 2013; 20(5): 587-588.
11. Kuroda R, Nakajima M, Nagai H, Maeda H, Kashima J, Saka K, Shintani-Ishida K, Igarashi A, Yoshida K. Small focal coagulation necrosis in the myocardium of a young methamphetamine user. Int J Cardiol. 2013; 164: e5-e6.
12. 辻村 貴子, 滝沢 彩子, 前田 秀将, 吉田 謙一. 救急医と遺族の関わり　救急科専門医への全国調査より. 日本救急医学会雑誌24巻9号. 2013: 741-750.

# 医療情報経済学／医療情報システム学

**教授**

大江和彦

**准教授**

美代賢吾

**ホームページ** http://www.m.u-tokyo.ac.jp/medinfo/

## 沿革と組織の概要

医療と情報学の境界領域での医療情報システムに応用可能な基礎的手法の開発、医療情報に関連する基盤情報環境の開発と構築、医療情報システムの実践的研究、およびこれらの領域での知見と手法を、医療経済学・医療管理・病院管理学に応用し、医療変革と社会貢献をめざしている。

対象領域をキーワードとして列挙すると、医療情報システム、次世代電子カルテ、医療情報ネットワーク、バーチャル医療情報環境、医学概念のコンピュータ表現と標準化、オントロジー、医用知識工学、病院情報疫学、医療の質の評価、臨床情報工学、プライバシー保護と暗号化、情報セキュリティー、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（故人）であり現在は二代目である。1997 年には東京大学の大学院大学化に伴い現在の社会医学専攻医療情報経済学分野となり、中央医療情報部に所属していた教授 1、助教授 1 が大学院を本務とすることになった｡2000 年には東京大学大学院情報学環・学際情報学府に医療情報学が設置され、当時の助教授定員を移籍して、同コースの院生の受入れも開始し、この助教授として初代は小野木雄三助教授､2012 年度までは山本隆一准教授が着任していたが､現在は移籍を解消している。当教室は東京大学医学部附属病院の管理研究棟 4 階にある。病院の組織としては、東京大学医学部附属病院企画情報運営部となっており、これは平成 15 年 3 月末まであった中央医療情報部と院内措置で設置されていた新病院整備企画室とが統合し、平成 15 年 4 月 1 日に新たに設置された組織である。

## 教　育

2014 年度は教授の他、12 月末まで美代賢吾准教授、1 月からは田中勝弥講師がそれぞれ講座担当教員である。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講師（新秀直)、助教（横田慎一郎、河添悦昌、野口貴史、

佐藤大介)、疾患生命工学センターの講師(今井健)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（2009.10～2015.11)、脇嘉代特任准教授（2015.1～）と医療経営政策学寄附講座の小池創一特任教授(自治医科大学教授)山本隆一特任准教授、平松達雄特任助教が当教室の兼担教員として大学院教育を担当し協力を得ている。

医療情報経済学分野では、医学博士課程（4 年制)、公共健康医学専攻では医療情報システム学を担当し(医療情報システム学講義 15 コマ 2 単位、同実習 30 コマ 1 単位）選択学生が毎年約１０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 2014 年度：医博課程 3 名、公共健康医学専攻医療情報システム学課程（配属）2 名であった。

## 研　究

2014 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：美代賢吾（～2015.12)、講師：田中勝弥、新秀直、今井健（疾患生命工学セ)、助教：横田慎一郎、河添悦昌、野口貴史、佐藤大介、プロジェクト特任教員／研究員 6 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）電子カルテや病院情報システムのデータベースを対象とした新しい医学的知見抽出や医療経済学的な指標の分析、3）臨床医学用語と概念の記述の標準化と知識の構造化表現手法の研究、4）臨床研究用情報システム基盤研究、5）医療情報システムにおける個人情報保護とセキュリティーに関する研究、6）医療資源の現状分析と適正配置などを行ってきた。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、2013 年度－2015 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、3 度目の 3 年事業で大阪大学、北陸先端科学技術大学大学院などと共同で 2013 年度から実施している。

２）文科省・科学技術振興機構（JST）東京大学 COI（Center Of Innovation）拠点「自分で守る健康社会」における ICT 基盤開発、厚労省臨床効果データベース整備事業における MCDRS（多目的臨床症例データ登録システム）の開発

本 COI 拠点の健康医療 ICT オールジャパン標準化 G のリーダとして医療情報基盤研究開発に 2013 年度から参加している。医療機関の SS-MIX2 標準ストレージ、拡張ストレージを経由して臨床研究データベースを効率良く構築する ICT 技術基盤の開発を行っている。

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)、厚労省・PMDA 医療情報データベース基盤整備事業、全国レセプトデータベース NDB の利活用研究などで複数のスタッフが重要な役割を果たしている。

## 出版物等


1. Yamagata Y, Kozaki K, Imai T, Ohe K, Mizoguchi R.: An ontological modeling approach for abnormal states and its application in the medical domain.,J Biomed Semantics. 2014;5:23.
2. Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Antoku Y, Nakashima N, Yokoi H, Ohe K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y.: Evaluation of two Japanese regulatory actions using medical information databases: a 'Dear Doctor' letter to restrict oseltamivir use in teenagers, and label change caution against co-administration of omeprazole with clopidogrel., J Clin Pharm Ther. 2014 Aug; 39(4):361-7.
3. Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushimi K, Matsuda S, Yamada Y.: Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database., Rheumatology, 2014 Jul;53(7): 1186-93.
4. Waki K, Fujita H, Uchimura Y, Omae K, Aramaki E, Kato S, Lee H, Kobayashi H, Kadowaki T, Ohe K.: DialBetics: A Novel Smartphone-based Self-management Support System for Type 2 Diabetes Patients., J Diabetes Sci Technol. 2014 Mar 13;8(2): 209-215.
5. Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K, Horiguchi H, Kawaguchi H, Ohe K, Fushimi K, Tanaka S.:Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database.,Emerg Med J. 2014 Mar;31(3):201-6.
6. 篠原恵美子, 高精度な正規化技術の実現に向けた身体部位表現の内部構造モデル, 34(5), 211-220,2014.
7. 横田慎一郎, 遠藤美代子, 平松達雄, 野口貴史, 美代賢吾, 大江和彦 電子カルテデータを利用した後ろ向きコホートによる患者転倒リスク予測式の構築・評価・実装手法, 医療情報学, 34(3),119-128,2014.
8. 山縣友紀, 古崎晃司, 今井健, 大江和彦, 溝口理一郎 疾患における異常状態オントロジーの構築, 医療情報学, 34(3),101-117,2014.
9. 大前浩司, 小林春香, 内村祐之, 脇嘉代, 新秀直, 田中勝弥, 藤田英雄, 大江和彦, 携帯情報端末を用いた外来患者案内システムの開発と実証, 34(2),55-64,2014.
10. 内村祐之, 藤田英雄, 脇嘉代, 大前浩司, 寺島正浩, 大江和彦 携帯端末を活用し救急医療連携をターゲットとした画像連携システムの開発, 医療情報学, 34(1),25-34,2014.
11. 吉田 裕一, 山上浩志, 服部純子, 大江和彦 臨床検査マスターに収載された臨床検査項目分類コード (JLAC10) 検索ソフトウェア「J ラッコ」の開発と評価, 医療情報学, 34(3), 129-140,2014.
12. 古崎 晃司, 山縣 友紀, 国府 裕子, 今井 健, 大江 和彦, 溝口 理一郎 医療知識基盤の構築に向けた疾患オントロジーの Linked Open Data 化, 人工知能学会論文誌 29 巻 4 号 SP-E, 396-405,2014.

# 循環器内科学

**教授**

小室一成

**講師**

渡辺昌文、真鍋一郎、赤澤宏、安東治郎（附属病院マネジメント領域）

**特任講師**

武田憲彦（2015 年 2 月より）

**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。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，講師 4，特任講師 1，助教 16，特任臨床医 11、大学院生 29　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、講座発足当初は虚血性心疾患患者が多数を占めていたが、近年、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 221.5 人である。午前中に初診外来（年 838 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・成人先天心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。

2014 年度の新入院患者数は 1,904 名、平均稼働床は 60.8 床、平均在院日数は 12.2 日で、入院患者は状態に応じて Coronary Care Unit（CCU）で治療をうけている。心臓カテーテル検査は冠動脈造影検査 1,194 件、経皮的冠動脈インターベンション 571 件、うち 80 件が緊急治療であった。冠動脈 CT 数は 397 件、心血管 MRI は 80 件、負荷心筋血流シンチは 330 件であった。また不整脈部門では、電気生理学的検査のみ 14 件、カテーテルアブレーション 298 件、ペースメーカー植え込み 新規 44 件・交換 25 件、植え込み型除細動器植え込み 新規 15 件・交換 5 件、除細動器付き心臓再同期療法（CRTD）（含交換）18 件が施行された。当院は 2002 年に心臓移植認定施設に指定され、重症心不全例の入院が増えており、左室補助装置（LVAD）の使用症例数は 34 件、PCPS 18 件であった。2006 年に当院最初の心移植手術が行われ、これまでに、2014 年の 6 例を含めて、総計 50 例となった。移植後の生検のための定期的な入院・外来があり、心筋症の精査目的を含め

て、心筋生検数は、162 件を数えた。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。肺高血圧の診療も充実しており、2014 年 3 月に肺移植実施施設として認定された。先天性心疾患の診断カテーテル検査は 42 件であった。

## 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、チャート・ラウンド、回診、臨床カンファランスを通して、循環器学のみにとらわれず内科医としての基本教育を行っている。

## 研　究

当教室では、以下のような研究がすすめられている。

- ■ 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
- ■ 心臓シミュレーターによる最適医療の開発
- ■ 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

**【2014 年】**

1. Abe H, Iguchi N, Utanohara Y, Inoue K, Takamisawa I, Seki A, et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by 123I-BMIPP/201TlCl dual myocardial SPECT in patients with heart failure. Int J Cardiol 2014 Oct 20;176(3):969-74.
2. Akazawa H, Komuro I. Dickkopf-3: a stubborn protector of cardiac hypertrophy. Cardiovasc Res 2014 Apr 1;102(1):6-8.
3. Amiya E, Watanabe M, Komuro I. The Relationship between Vascular Function and the Autonomic Nervous System. Ann Vasc Dis 2014;7(2):109-19.
4. Amiya E, Watanabe M, Takata M, Nakao T, Hosoya Y, Watanabe S, et al. Diurnal body temperature rise is reduced in diabetes with autonomic neuropathy. Clin Auton Res2014 Apr;24(2):95-7.
5. Eguchi K, Manabe I. Toll-like receptor, lipotoxicity and chronic inflammation: the pathological link between obesity and

cardiometabolic disease. J Atheroscler Thromb2014;21(7):629-39.
6. Fujino T, Kinugawa K, Hatano M, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, et al. Low blood pressure, low serum cholesterol and anemia predict early necessity of ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure at the time of referral from non-ventricular assist device institutes. Circ J2014;78(12):2882-9.
7. Fujita D, Takeda N, Imai Y, Hirata Y. [Current status and future perspectives in the research of Marfan syndrome]. Nihon Rinsho2014 Jun;72(6):1163-71.
8. Fujita D, Takeda N, Imai Y, Inuzuka R, Komuro I, Hirata Y. Pathophysiology and Japanese clinical characteristics in Marfan syndrome. Pediatr Int2014 Aug;56(4):484-91.
9. Hara H, Yamashita H, Nakayama A, Hosoya Y, Ando J, Iijima K, et al. A rare case of anomalous origin of the left anterior descending artery from the pulmonary artery. Int J Cardiol2014 Mar 1;172(1): e66-8.
10. Hirakawa H, Zempo H, Ogawa M, Watanabe R, Suzuki J, Akazawa H, et al. A DPP-4 inhibitor suppresses fibrosis and inflammation on experimental autoimmune myocarditis in mice. PLoS One2014;10(3): e0119360.
11. Hirokawa M, Morita H, Tajima T, Takahashi A, Ashikawa K, Miya F, et al. A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese. Eur J Hum Genet2014 Mar; 23(3):374-80.
12. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, et al. Recipients with shorter cardiopulmonary bypass time achieve improvement of parasympathetic reinnervation within 6 months after heart transplantation. Int Heart J2014;55(5): 440-4.
13. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, et al. Increased urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure. Circ J2014;78(9):2240-9.
14. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, et al. Status 2 patients had poor prognosis without mechanical circulatory support. Circ J2014; 78(6):1396-404.
15. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, et al. Low cardiac output stimulates vasopressin release in patients with stage d heart failure. Circ J2014;78(9):2259-67.
16. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Muraoka H, Inaba T, et al. Preoperative beta-blocker treatment is a key for deciding left ventricular assist device implantation strategy as a bridge to recovery. J Artif Organs2014 Mar;17(1):23-32.
17. Imamura T, Kinugawa K, Kato N, Muraoka H, Fujino T, Inaba T, et al. Late-onset right ventricular failure in patients with pre-operative small left ventricle after implantation of continuous flow left ventricular assist device. Circ J2014;78(3):625-33.
18. Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T, et al. Urine sodium excretion after tolvaptan administration is dependent upon baseline serum sodium levels: a possible explanation for the improvement of hyponatremia with scarce chance of hypernatremia by a vasopressin receptor antagonist. Int Heart J2014;55(2):131-7.
19. Imamura T, Kinugawa K, Murasawa T, Kagami Y, Endo M, Muraoka H, et al.

Cardiac allograft vasculopathy can be distinguished from donor-transmitted coronary atherosclerosis by optical coherence tomography imaging in a heart transplantation recipient: double layered intimal thickness. Int Heart J2014;55(2):178-80.

20. Imamura T, Kinugawa K, Ohtani T, Sakata Y, Higo T, Kinugawa S, et al. Assessment of quality of life during long-term treatment of tolvaptan in refractory heart failure: design and rationale of the AQUA-TLV study. Int Heart J2014;55(3):264-7.
21. Kato N, Jaarsma T, Kinugawa K. Impact of comorbidities on economic and health outcomes for patients with cardiovascular disease. Circ J2014;78(3):588-9.
22. Kato N, Kinugawa K, Teruhiko I, Hironori M, Hisataka M, Toshiro I, et al. Differential impacts of achieved heart rate and achieved dose of beta-blocker on clinical outcomes in heart failure with and without atrial fibrillation. Int J Cardiol2014 May 1;173(2):331-3.
23. Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Nishimura T, Hatano M, Imamura T, et al. Midterm outcome of implantable left ventricular assist devices as a bridge to transplantation: Single-center experience in Japan. J Cardiol2014 May;65(5):383-9.
24. Kinugawa K, Nagai R, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, et al. Impacts of patient characteristics on the effectiveness of landiolol in AF/AFL patients complicated with LV dysfunction: Subgroup analysis of the J-Land study. Adv Ther2014 Apr;31(4):426-39.
25. Kinugawa K, Nguyen-Michel VH, Mariani J. [Obstructive sleep apnea syndrome: a cause of cognitive disorders in the elderly?]. Rev Med Interne2014 Oct;35(10):664-9.
26. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Shimakawa T, Iwatake N, Mizuguchi K. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload. Circ J2014;78(4):844-52.
27. Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Komuro I, Izumi Y, et al. Porphyromonas gingivalis promotes neointimal formation after arterial injury through toll-like receptor 2 signaling. Heart Vessels 2014 Jul;29(4):542-9.
28. Kojima T, Imai Y, Komuro I. Giant coronary arteriovenous fistula between left superior pulmonary vein and left atrial appendage. Europace2014 Jan;16(1):39.
29. Kudo-Sakamoto Y, Akazawa H, Ito K, Takano J, Yano M, Yabumoto C, et al. Calpain-dependent cleavage of N-cadherin is involved in the progression of post-myocardial infarction remodeling. J Biol Chem2014 Jul 11;289(28):19408-19.
30. Lee SL, Daimon M, Kawata T, Kohro T, Kimura K, Nakao T, et al. Estimation of right atrial pressure on inferior vena cava ultrasound in Asian patients. Circ J2014;78(4):962-6.
31. Lee SL, Hashimoto H, Kohro T, Horiguchi H, Koide D, Komuro I, et al. Influence of municipality-level mean income on access to aortic valve surgery: a cross-sectional observational study under Japan's universal health-care coverage. PLoS One2014;9(10):e111071.
32. Morita H, Komuro I. Somatic mutations in cerebral cortical malformations. N Engl J Med2014 Nov 20;371(21):2037.
33. Morita H, Komuro I. The metabolic syndrome and DYRK1B. N Engl J Med2014 Aug 21;371(8):785.
34. Muraoka H, Higashikuni Y, Ando J, Komuro I. Cardiac compression by massive mediastinal haematoma due to bleeding from the ectopic bronchial artery. Eur Heart J2014 Jun 14;35(23):1567.

35. Myojo M, Nagata D, Fujita D, Kiyosue A, Takahashi M, Satonaka H, et al. Telmisartan activates endothelial nitric oxide synthase via Ser1177 phosphorylation in vascular endothelial cells. PLoS One2014;9(5):e96948.
36. Nakaya T, Ogawa S, Manabe I, Tanaka M, Sanada M, Sato T, et al. KLF5 regulates the integrity and oncogenicity of intestinal stem cells. Cancer Res2014 May 15;74(10): 2882-91.
37. Nakayama A, Morita H, Hamamatsu A, Miyata T, Hoshina K, Nagayama M, et al. Coronary atherosclerotic lesions in patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm. Heart Vessels2014 May;30(3):304-8.
38. Nakayama A, Morita H, Miyata T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, et al. Predictors of mortality after emergency or elective repair of abdominal aortic aneurysm in a Japanese population. Heart Vessels2014 Jan;29(1):65-70.
39. Nishihara M, Takeda N, Harada T, Kidoguchi K, Tatsumi S, Tanaka K, et al. Diagnostic yield and morbidity by neuronavigation-guided frameless stereotactic biopsy using magnetic resonance imaging and by frame-based computed tomography-guided stereotactic biopsy. Surg Neurol Int2014; 5 (Suppl 8): S421-6.
40. Nishimura S, Nagasaki M, Okudaira S, Aoki J, Ohmori T, Ohkawa R, et al. ENPP2 contributes to adipose tissue expansion and insulin resistance in diet-induced obesity. Diabetes2014 Dec;63(12):4154-64.
41. Nishizaki Y, Shimada K, Tani S, Ogawa T, Ando J, Takahashi M, et al. Significance of imbalance in the ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol2014 Feb 1;113(3):441-5.
42. Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujiu K, Manabe I, et al. Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis. Nat Commun2014;5:5797.
43. Nozawa H, Kanazawa T, Tanaka T, Takahashi M, Ishihara S, Sunami E, et al. Laparoscopic resection of a gastrointestinal stromal tumor of the lower rectum in a patient with coronary artery disease following long-term neoadjuvant imatinib treatment and anticoagulation therapy. World J Surg Oncol2014;12:211.
44. Odagiri H, Kadomatsu T, Endo M, Masuda T, Morioka MS, Fukuhara S, et al. The secreted protein ANGPTL2 promotes metastasis of osteosarcoma cells through integrin alpha5beta1, p38 MAPK, and matrix metalloproteinases. Sci Signal2014 Jan 21;7(309):ra7.
45. Oguri G, Nakajima T, Yamamoto Y, Takano N, Tanaka T, Kikuchi H, et al. Effects of methylglyoxal on human cardiac fibroblast: roles of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channels. Am J Physiol Heart Circ Physiol2014 Nov 1; 307(9):H1339-52.
46. Oka T, Akazawa H, Naito AT, Komuro I. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure. Circ Res2014 Jan 31;114(3):565-71.
47. Okuyama Y, Matsuo M, Matsuo H, Sakaguchi Y, Takai H, Horiguchi Y, et al. Introduction of point-of-care testing in Japanese outpatient clinics is associated with improvement in time in therapeutic range in anticoagulant-treated patients. Circ J2014;78(6):1342-8.
48. Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Ando J, Nagai R, Komuro I. Association of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptor levels with epicardial adipose tissue and

coronary artery calcification. Clin Chim Acta2014 Jan 20;428:63-9.
49. Sato G, Sekine K, Matsuda K, Ueeda H, Horii A, Nishiike S, et al. Long-term prognosis of hearing loss in patients with unilateral Meniere's disease. Acta Otolaryngol2014 Oct;134(10):1005-10.
50. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). Hypertens Res2014 Apr;37(4):253-390.
51. Suzuki J, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, et al. High incidence of periodontitis in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. Int Heart J2014;55(3):268-70.
52. Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, et al. Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome--a possible role of Prevotella intermedia. PLoS One2014; 9(4):e95521.
53. Suzuki JI, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, et al. Incidence of periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases: a comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia. Heart Vessels2014 Apr 16.
54. Tada Y, Ogawa M, Watanabe R, Zempo H, Takamura C, Suzuki J, et al. Neovascularization induced by hypoxia inducible transcription factor is associated with the improvement of cardiac dysfunction in experimental autoimmune myocarditis. Expert Opin Investig Drugs2014 Feb;23(2): 149-62.
55. Takahashi M, Myojo M, Watanabe A, Kiyosue A, Kimura K, Ando J, et al. Effect of purified eicosapentaenoic acid on red cell distribution width in patients with ischemic heart disease. Heart Vessels2014 May 31.
56. Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, et al. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. Mod Rheumatol2014 Jan;24(1):106-11.
57. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, et al. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. Heart Vessels2014 Jul;29(4):478-85.
58. Wang JH, Eguchi K, Matsumoto S, Fujiu K, Komuro I, Nagai R, et al. The omega-3 polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, attenuates abdominal aortic aneurysm development via suppression of tissue remodeling. PLoS One2014;9(5):e96286.
59. Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, et al. Elevated C-reactive protein levels and enhanced high frequency vasomotion in patients with ischemic heart disease during brachial flow-mediated dilation. PLoS One 2014;9(10):e110013.
60. Yagi H, Amiya E, Ando J, Watanabe M, Yanaba K, Ikemura M, et al. In-stent restenosis exacerbated by drug-induced severe eosinophilia after second-generation drug-eluting stent implantation. Am J Case Rep2014;15:397-400.
61. Yamagata K, Goto Y, Nishimasu H, Morimoto J, Ishitani R, Dohmae N, et al. Structural basis for potent inhibition of SIRT2 deacetylase by a macrocyclic peptide inducing dynamic structural change. Structure2014 Feb 4;22(2):345-52.
62. Yokota J, Fujiu K, Tanimito H, Nebiya H, Kashiwa K, Kinoshita O, et al. Electromagnetic interference between continuous-flow left ventricular assist device and cardiac resynchronization therapy defibrillator due to an unrecognized mechanism. Int J Cardiol2014 Jan 20;179:510-3.

# 呼吸器内科学

**教授**

長瀬隆英

**講師**

田中　剛、山内康宏

**助手**

鹿毛秀宣、三谷明久、成本　治、漆山博和、田宮浩之、渡邉広祐、天野陽介、野口智史

**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 45 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彩な呼吸器疾患を対象として基礎的･臨床的研究を展開している。特に、呼吸器疾患の発症の分子機構の解明を進めることにより新しい診断・治療法の開発・実用化を目指している。

## 診療

呼吸器疾患症例の入院診療は，主に入院棟 A13 階にて行っている。疾患別症例数では、原発性肺癌が多数を占め、次いで間質性肺炎、呼吸器感染症、慢性閉塞性肺疾患、自然気胸、気管支喘息、などとなっているが、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 や COPD・間質性肺炎の急性増悪など重篤な呼吸不全は、ICU と連携して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の決定を行ってきたが、現在の院内の各領域の Cancer Board の原型として高く評価されている。現在は、呼吸器 Cancer Board として毎週開催されており、各領域の 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の他、各診療分野の症例において合併する呼吸器疾患について、ほとんどすべての診療科より、日常的にコンサルテーションを受けている。このように、呼吸器疾患に関する診療の充実が、当科の基盤である。

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 大死因のひとつ（第 3 位）を占めており、慢性閉塞性肺疾患が、今後死因の上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。

＊2014 年度の年間入院症例数：

| | |
|---|---|
| 1．原発性肺癌 | 342 |
| 2．呼吸器感染症 | 48 |
| 3．間質性肺炎 | 42 |
| 4．気管支喘息 | 11 |
| 5．サルコイドーシス | 11 |
| 6．自然気胸 | 10 |
| 7．慢性閉塞性肺疾患 | 9 |

＊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多彩な呼吸疾患について、診断・治療方針を集学的に検討し、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イ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クリニカル・クラークシップでは、担当医療チームの一員として、呼吸器疾患症例 2〜3 症例を担当し、問診、身体診察法、画像所見や検査所見を含めた診断、治療法の選択など実際の呼吸器疾患の診療に必要な事項を、学生自ら積極的に習得することを目標としている。また、必修セミナーとして、胸部 X 線写真読影を取り入れており、学生から好評を博している。

第 5 学年終盤に行われるエレクティブ・クラークシップでは、呼吸器内科のコンサルトチームと行動を共にし、他科からの多彩な症例のコンサルテーションや救急外来受診症例の診療にあたり、クリニカル・クラークシップとは異なる臨床実習を体験することに主眼を置いている。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、呼吸疾患の診断・治療に必要な知識・技能が習得できるよう研修医を指導している。また、肺癌診療における薬物療法、胸部画像診断などのセミナーも定期的に行っている。

## 研究

肺癌、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、間質性肺炎、呼吸器感染症など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ての遺伝子解析や、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・ERS・APSR・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とその病態生理的意義の解明

遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルの解析

肺癌における DNA メチル化・ヒストン修飾や miRNA に関する解析と臨床応用

肺癌における新たなドライバー変異の検索と薬剤耐性化機構の解明

気管支喘息・COPD における気道上皮細胞・線維芽細胞の創傷治癒・リモデリングにおける機能変化、特に上皮間葉転換における機構および様々なサイトカイン・ケモカインの役割の解明

オッシレーション法を用いた末梢気道病変の検出とその臨床応用

肺癌を中心とした癌化学療法における効果予測因子の探索

DPC データを用いた呼吸器疾患の疫学研究

なお、教室の長瀬は、GOLD National Leader としても国内外において活躍している。

## 出版物等


1. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, Nagase T: Factors affecting mortality following emergency admission for chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med 2014, 14:151.
2. Horie M, Saito A, Noguchi S, Yamaguchi Y, Ohshima M, Morishita Y, Suzuki HI, Kohyama T, Nagase T: Differential knockdown of TGF-beta ligands in a three-dimensional co-culture tumor-stromal interaction model of lung cancer. BMC Cancer 2014, 14:580.
3. Horie M, Saito A, Yamauchi Y, Mikami Y, Sakamoto M, Jo T, Nakajima J, Takizawa H, Nagase T, Kohyama T: Histamine induces human lung fibroblast-mediated collagen gel contraction via histamine H1 receptor. Exp Lung Res 2014, 40(5):222-236.
4. Ichinose J, Watanabe K, Sano A, Nagase T, Nakajima J, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D: Alternative polyadenylation is associated with lower expression of PABPN1 and poor prognosis in non-small cell lung cancer. Cancer Sci 2014, 105(9):1135-1141.
5. Kage H, Flodby P, Gao D, Kim YH, Marconett CN, DeMaio L, Kim KJ, Crandall ED, Borok Z: Claudin 4 knockout mice: normal physiological phenotype with increased susceptibility to lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014, 307(7): L524-536.
6. Li G, Flodby P, Luo J, Kage H, Sipos A, Gao D, Ji Y, Beard LL, Marconett CN, DeMaio L et al: Knockout mice reveal key roles for claudin 18 in alveolar barrier properties and fluid homeostasis. Am J Respir Cell Mol Biol 2014, 51(2):210-222.
7. Mikami Y, Matsuzaki H, Horie M, Noguchi S, Jo T, Narumoto O, Kohyama T, Takizawa H, Nagase T, Yamauchi Y: Lymphotoxin beta receptor signaling induces IL-8 production in human bronchial epithelial cells. PLoS One 2014, 9(12):e114791.
8. Noguchi S, Saito A, Horie M, Mikami Y, Suzuki HI, Morishita Y, Ohshima M, Abiko Y, Mattsson JS, Konig H et al: An integrative analysis of the tumorigenic role of TAZ in human non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2014, 20(17):4660-4672.

9. Noguchi S, Yamauchi Y, Takizawa H: Novel therapeutic strategies for fibrotic lung disease: a review with a focus on epithelial-mesenchymal transition. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2014, 8(1):9-18.
10. Okazaki H, Ishikawa O, Iijima T, Kohira T, Teranishi M, Kawasaki S, Saito A, Mikami Y, Sugiura A, Hashimoto S et al: Novel swine model of transfusion-related acute lung injury. Transfusion 2014, 54(12): 3097-3107.
11. Tarui M, Shindou H, Kumagai K, Morimoto R, Harayama T, Hashidate T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Nagase T et al: Selective inhibitors of a PAF biosynthetic enzyme lysophosphatidylcholine acyltransferase 2. J Lipid Res 2014, 55(7): 1386-1396.
12. Yamauchi Y, Hasegawa W, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Takami K, Matsui H, Fushimi K, Nagase T: Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014, 9:1337-1346.

# 消化器内科学

**教授**

小池　和彦

**准教授**

伊佐山　浩通

**講師**

多田　稔、立石 敬介

**助教**

大塚基之（特任講師）、平田喜裕（特任講師）、建石良介（がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン・特任講師）、山道信毅、田中康雄、中井陽介、山本夏代、浅岡良成、近藤祐嗣、藤永秀剛、花尻和幸、松原三郎、小田島慎也、中川勇人、木暮宏史、山田篤生、榎奥健一郎、小野敏嗣、毛利大、工藤洋太郎、辻陽介

**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 27 年 3 月の構成員は教授 1、准教授 1、講師 2、助教 21、特任臨床医 16、大学院生 65、研究生および留学生など数名であり、その他に、多数の国内外出張者がいる。消化器内科病床は、A 棟 11 階北・南をコアとして、B 棟 4、5 階への入院患者さんも数が多い。消化器内科の研究室は、他診療科と同様に、内科研究棟、第一研究棟などの各階に点在する形となっている。

## 診　療

消化器内科の入院患者数は平均約 90 名、年間新入院約 2,900 名である。平均在院日数は約 11 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、2014 年度は延べ約 700 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 420 症例を数え、累積 11,000 例、世界最多の経験を有する。最近では転移性肝癌に対するラジオ波焼灼療法にも力を入れている。その他にも積極的に肝疾患診療・治療に新機軸の導入を図っている。たとえば従来慢性肝疾患の進行度は肝生検に依っていたが、FibroScan という超音波を利用して肝臓の硬さを測る機械を導入したことにより、非侵襲的な評価を可能とした。さらには、近年増加傾向が著しい非アルコール性脂肪肝疾患において非侵襲的に肝脂肪量を測定することも可能である。従来インターフェロンを必要としたＣ型慢性肝炎治療において経口剤のみで 100％近いウイルス排除が可能になった。高齢者や肝線維化進展例にとって非常に

大きな朗報である。

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 1,300 症例を超える実績で世界最多である。近年では、乳頭切開術(EST)や大口径バルーン拡張術(EPLBD)を症例に応じて使い分けており年間 80 例を超える胆管結石治療を行っている。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 80 例と豊富で、特に Covered Metal Stent は開発段階から報告しており、世界でも有数の実績を持つ。他にも慢性膵炎に対する膵管ステンティング・膵石除去治療も行っている。一方では超音波内視鏡(EUS)を用いた診断・治療にも力を入れ、EUS-FNA(穿刺吸引生検)による病理診断のみならず EUS 下での膵仮性嚢胞ドレナージ、胆道ドレナージなど広く胆膵疾患に対する治療に応用している。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。

消化管領域では、悪性腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection、ESD）が年間 350 症例を超え、早期の胃癌・食道癌・大腸癌治療の大部分が当科で行われている。また、胃食道外科と共同で開発した非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術（NEWS）は GIST 治療から胃癌治療へと臨床応用が広がっている。この他、以前より注力しているダブルバルーン内視鏡及びカプセル内視鏡による小腸疾患の診断と治療も年間 400 例施行しており、また、最近保険適応となった悪性消化管狭窄に対する金属ステント留置も積極的に行っている。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 12,500 件、上部消化管内視鏡は年間約 9,000 件、大腸内視鏡検査は年間約 4,500 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

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、病棟スタッフの一員として毎朝の病棟カンファランスに出席し、病態の把握や討論に積極的に参加するシステムをとっている。また週一日の外部病院実習も取り入れている。種々の消化器系疾患について具体的に学ぶとともに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、東京大学医学部附属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。数名の研修医を 1 ヶ月～6 ケ月単位で受け入れ、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、少しでも多くの実技を身につけられるような研修を目指している。学会発表の指導も重視し、日本内科学会、日本消化器病学会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、東京大学大学院医学系研究科内科学専攻器官病態内科学消化器内科学として多数の大学院生（現在 65 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、非アルコール性脂肪肝炎の病態解明、肝再生ならびに線維化機序の解明、*Helicobacter pylori* 感染の病原性発現機構の解析、マクロ形態学と分子マーカー発現様式の関連の解明、などに取り組んでいる。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、切除不能膵癌および borderline resectable 膵癌に対するジェムシタビン/S-1/ロイコボリン併用化学療法、逆流防止弁を有する胆管 Covered Metal Stent の無作為化比較試験、膵仮性嚢胞・Walled-off necrosis に対する大口径 Covered Metal Stent を用いた内視鏡治療、ERCP 後膵炎予防の為の膵管 stent を用いた strategy の開発、内視鏡治療後のポリグリコール酸シート被覆の効果の検証、ヘリコバクター除菌困難症例に対する個別化治療の検討など、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) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, Ito Y, Yasuda I, Toda N, Yagioka H, Matsubara S,Hanada K, Maguchi H, Kamada H, Hasebe O, Mukai T, Okabe Y, Maetani I, Koike K. Treatment outcomes of chemotherapy between unresectable and recurrent biliary tract cancer. World J Gastroenterol. 2014 Dec 28;20(48):18452-7.
2) Asaoka Y, Tateishi R, Nakagomi R, Kondo M, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Kondo Y, Shiina S, Yoshida H, Koike K. Frequency of and predictive factors for vascular invasion after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2014 Nov 14;9(11):e111662.
3) Sakaguchi Y, Tsuji Y, Ono S, Saito I, Kataoka Y, Takahashi Y, Nakayama C, Shichijo S, Matsuda R, Minatsuki C, Asada-Hirayama I, Niimi K, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Polyglycolic acid sheets with fibrin glue can prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. Endoscopy. 2015 Apr;47(4):336-40.
4) Mochizuki S, Uedo N, Oda I, Kaneko K, Yamamoto Y, Yamashina T, Suzuki H, Kodashima S, Yano T, Yamamichi N, Goto O, Shimamoto T, Fujishiro M, Koike K; SAFE Trial Study Group. Scheduled second-look endoscopy is not recommended after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms (the SAFE trial): a multicentre prospective randomised controlled non-inferiority trial. Gut. 2015 Mar;64(3):397-405.
5) Hirano K, Tada M, Isayama H, Koike K. Intrapancreatic biliary stricture in

autoimmune pancreatitis should not be included in IgG4-related sclerosing cholangitis. Pancreas. 2014 Oct;43(7):1123.

6) Kageyama-Yahara N, Yamamichi N, Takahashi Y, Nakayama C, Shiogama K, Inada K, Konno-Shimizu M, Kodashima S, Fujishiro M, Tsutsumi Y, Ichinose M, Koike K. Gli regulates MUC5AC transcription in human gastrointestinal cells. PLoS One. 2014 Aug 28;9(8):e106106.
7) Nakagawa H, Umemura A, Taniguchi K, Font-Burgada J, Dhar D, Ogata H, Zhong Z, Valasek MA, Seki E, Hidalgo J, Koike K, Kaufman RJ, Karin M. ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development. Cancer Cell. 2014 Sep 8;26 (3):331-43.
8) Shibata C, Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, Goto K, Muroyama R, Kato N, Yoshikawa T, Takata A, Koike K. The flavonoid apigenin inhibits hepatitis C virus replication by decreasing mature microRNA122 levels. Virology. 2014 Aug; 462-463:42-8.
9) Fujiwara N, Tateishi R, Kondo M, Minami T, Mikami S, Sato M, Uchino K, Enooku K, Masuzaki R, Nakagawa H, Kondo Y, Asaoka Y, Shiina S, Yoshida H, Koike K. Cause-specific mortality associated with aging in patients with hepatocellular carcinoma undergoing percutaneous radiofrequency ablation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep;26(9): 1039-46.
10) Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, Shibata C, Yoshikawa T, Takata A, Muroyama R, Kowatari N, Sato M, Kato N, Kuroda S, Koike K. Specific delivery of microRNA93 into HBV-replicating hepatocytes downregulates protein expression of liver cancer susceptible gene MICA. Oncotarget. 2014 Jul 30;5(14):5581-90.
11) Sasaki T, Isayama H, Aoki T, Tanaka M, Hamada T, Nakai Y, Sakamoto Y, Hasegawa K, Morikawa T, Fukayama M, Kokudo N, Koike K. A R0 resection case of initially unresectable metastatic pancreatic cancer downstaged by FOLFIRINOX therapy. Pancreas. 2014 Aug;43(6):972-4.
12) Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Kawahata S, Saito T, Takagi K, Watanabe T, Uchino R, Hamada T, Miyabayashi K, Kogure H, Sasaki T, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Koike K. Smoking, family history of cancer, and diabetes mellitus are associated with the age of onset of pancreatic cancer in Japanese patients. Pancreas. 2014 Oct;43 (7):1014-7.
13) Yamaji Y, Mitsushima T, Koike K. Pulse-wave velocity, the ankle-brachial index, and the visceral fat area are highly associated with colorectal adenoma. Dig Liver Dis. 2014 Oct;46(10):943-9.
14) Yamamoto K, Tateishi K, Kudo Y, Sato T, Yamamoto S, Miyabayashi K, Matsusaka K, Asaoka Y, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Nakai Y, Isayama H, Ikenoue T, Kurokawa M, Fukayama M, Kokudo N, Omata M, Koike K. Loss of histone demethylase KDM6B enhances aggressiveness of pancreatic cancer through downregulation of C/EBPα. Carcinogenesis. 2014 Nov;35 (11):2404-14.
15) Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, Okita K, Kiyosawa K, Omata M, Kumada H, Hayashi N, Koike K. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. J Gastroenterol. 2015 Mar;50(3): 350-60.
16) Mikami S, Tateishi R, Hagiwara S, Sato M,

Minami T, Uchino K, Enooku K, Sato T, Nakagawa H, Masuzaki R, Asaoka Y, Kondo Y, Shiina S, Ikeda H, Omata M, Yoshida H, Koike K. Tumor markers are more useful in patients undergoing surveillance for hepatocellular carcinoma with unreliable results by ultrasonography. Hepatol Res. 2015 Apr;45(4):415-22.

17) Yamamoto N, Isayama H, Sasahira N, Tsujino T, Nakai Y, Miyabayashi K, Mizuno S, Kogure H, Sasaki T, Hirano K, Tada M, Koike K. Endoscopic minor papilla balloon dilation for the treatment of symptomatic pancreas divisum. Pancreas. 2014 Aug; 43(6):927-30.

18) Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. Nat Genet. 2014 Jun;46(6): 583-7.

19) Nakagomi R, Tateishi R, Shiina S, Imamura J, Fujiwara N, Asaoka Y, Kondo Y, Koike K. Drastically reduced neoplastic seeding related to radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol. 2014 May;109(5):774-6.

20) Kobayashi Y, Yamada A, Watabe H, Takahashi R, Suzuki H, Hirata Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Sonographic detection of a patency capsule prior to capsule endoscopy: case report. J Clin Ultrasound. 2014 Nov-Dec;42(9):554-6.

21) Hamada T, Isayama H, Nakai Y, Kogure H, Yamamoto N, Koike K. Tips and troubleshooting for transpapillary metal stenting for distal malignant biliary obstruction. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Mar;21(3):E12-8.

22) Sato M, Kondo M, Tateishi R, Fujiwara N, Kato N, Yoshida H, Taguri M, Koike K. Impact of IL28B genetic variation on HCV-induced liver fibrosis, inflammation, and steatosis: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Mar 17;9(3):e91822.

23) Nakai Y, Isayama H, Kawakubo K, Kogure H, Hamada T, Togawa O, Ito Y, Matsubara S, Arizumi T, Yagioka H, Takahara N, Uchino R, Mizuno S, Miyabayashi K, Yamamoto K, Sasaki T, Yamamoto N, Hirano K, Tada M, Koike K. Metallic stent with high axial force as a risk factor for cholecystitis in distal malignant biliary obstruction. J Gastroenterol Hepatol. 2014; 29(7):1557-62.

24) Uchino R, Sasahira N, Isayama H, Tsujino T, Hirano K, Yagioka H, Hamada T, Takahara N, Miyabayashi K, Mizuno S, Mohri D, Sasaki T, Kogure H, Yamamoto N, Nakai Y, Tada M, Koike K. Detection of painless pancreatitis by CT in patients with post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography hyperamylasemia. Pancreatology. 2014 Jan-Feb;14(1):17-20.

25) Isomura Y, Yamaji Y, Yamada A, Watanabe Y, Suzuki H, Kobayashi Y, Yoshida S, Watabe H, Hirata Y, Yoshida H, Koike K. Irsogladine improves small-intestinal injuries in regular users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastrointest Endosc. 2014 Jul;80(1):118-25.

26) Yamamichi N, Shimamoto T, Sakaguchi Y, Takahashi Y, Kodashima S, Nakayama C, Minatsuki C, Ono S, Mochizuki S, Matsuda R, Asada-Hirayama I, Niimi K, Fujishiro M, Tsuji Y, Takeuchi C, Kakimoto H, Goto O, Mitsushima T, Koike K. Categorization of upper gastrointestinal symptoms is useful in predicting background factors and studying effects and usages of digestive

drugs. PLoS One. 2014 Feb 5;9(2):e88277.
27) Nakagawa H, Hikiba Y, Hirata Y, Font-Burgada J, Sakamoto K, Hayakawa Y, Taniguchi K, Umemura A, Kinoshita H, Sakitani K, Nishikawa Y, Hirano K, Ikenoue T, Ijichi H, Dhar D, Shibata W, Akanuma M, Koike K, Karin M, Maeda S. Loss of liver E-cadherin induces sclerosing cholangitis and promotes carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jan 21; 111(3):1090-5.
28) Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Ohno M, Takata A, Shibata C, Koike K. The role of microRNAs in hepato-carcinogenesis: current knowledge and future prospects. J Gastroenterol. 2014 Feb;49(2):173-84.
29) Kogure H, Tsujino T, Isayama H, Takahara N, Uchino R, Hamada T, Miyabayashi K, Mizuno S, Mohri D, Yashima Y, Kawakubo K, Sasaki T, Yamamoto N, Nakai Y, Hirano K, Sasahira N, Tada M, Koike K. Short- and long-term outcomes of endoscopic papillary large balloon dilation with or without sphincterotomy for removal of large bile duct stones. Scand J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):121-8.
30) Tsuji Y, Ohata K, Gunji T, Shozushima M, Hamanaka J, Ohno A, Ito T, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsuhashi N, Koike K. Endoscopic tissue shielding method with polyglycolic acid sheets and fibrin glue to cover wounds after colorectal endoscopic submucosal dissection (with video). Gastrointest Endosc. 2014 Jan;79(1):151-5.
31) Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Fushimi K, Koike K. Impact of hospital volume on outcomes in acute pancreatitis: a study using a nationwide administrative database. J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):148-55.
32) Koike K. The oncogenic role of hepatitis C virus. Recent Results Cancer Res. 2014;193:97-111.
33) Kawakubo K, Tada M, Isayama H, Sasahira N, Nakai Y, Takahara N, Uchino R, Hamada T, Miyabayashi K, Yamamoto K, Mizuno S, Mohri D, Kogure H, Sasaki T, Yamamoto N, Hirano K, Ijichi H, Tateishi K, Koike K. Disease-specific mortality among patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Mar;12(3): 486-91.
34) Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Matsuda S, Fushimi K, Koike K. Acute liver disease in Japan: a nationwide analysis of the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. J Gastroenterol. 2014 Mar;49(3): 547-54.
35) Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Mochizuki S, Fujishiro M, Takeuchi C, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Mitsushima T, Koike K. Helicobacter pylori infection is positively associated with gallstones: a large-scale cross-sectional study in Japan. J Gastroenterol. 2014 May; 49(5):882-9.
36) Yamada A, Watabe H, Iwama T, Obi S, Omata M, Koike K. The prevalence of small intestinal polyps in patients with familial adenomatous polyposis: a prospective capsule endoscopy study. Fam Cancer. 2014 Mar;13(1):23-8.
37) Sato M, Kato N, Tateishi R, Muroyama R, Kowatari N, Li W, Goto K, Otsuka M, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. IL28B minor allele is associated with a younger age of onset of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Gastroenterol. 2014 Apr;49(4):748-54.

# 腎臓内科学・内分泌病態学

**教授**

南学正臣

**准教授**

野入英世、花房規男（特任准教授）

**講師**

福本誠二（～2014 年 11 月）、関常司、藤乗嗣泰

**特任講師**

和田健彦

**助教**

高橋克敏、田口学、田中哲洋、藤田恵、加藤秀樹、川上貴久、伊東伸朗、中村元信、間中勝則、本田謙次郎、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 2（血液浄化療法部・腎疾患総合医療学）、講師 3、特任講師 1、助教 11（含腎疾患総合医療学）、医員 2、大学院生など約 70 名である。また、検査部、国際診療部、集中治療部、感染制御部、研究倫理支援室、コンピュータ画像診断学・予防医学講座などにスタッフを輩出している。当科の診療研究教育活動は、腎臓病学・内分泌学・高血圧学という相互に深い関連のある各領域の専門グループの密接な協力体制のもとに行われている。また、血液浄化療法部と共同して腎不全に対する血液透析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アレルギー・リウマチ内科、小児科の医師らを交えて議論する腎生検カンファレンスを月 1 回、また腎移植症例を泌尿器科と合同で議論する腎移植カンファレンスを月 1 回開催している。また、血液浄化療法部の運営に全面的に協力しており、東大病院の全入院患者を対象に、他の疾患で他科に入院中の患者に対する慢性血液透析療法を担っているほか、心臓、血管手術などに伴う急性腎障害に対する血液透析療法を行っている。さらに、移植外科と協力しての肝臓移植前後の血漿交換、その他の疾患に対する吸着療法なども行っている。

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

## 教　育

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

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

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

## 研　究

大きく腎臓と内分泌に分かれるが、高血圧などではオーバーラップする面もある。

（腎臓）

1. 慢性腎臓病の進行機序の解明と治療法の開発（低酸素、酸化ストレス、小胞体ストレス、カルボニルストレス、エピジェネティックスなどの観点から）
2. 進行性腎障害におけるエピジェネティック異常に関する研究
3. 非典型溶血性尿毒症症候群に関する研究
4. 尿蛋白の機序と腎蛋白代謝の研究
5. 腎生検組織所見と発症頻度・長期予後の検討
6. 体液量調節および高血圧発症における腎近位尿細管輸送の意義
7. Na-$HCO_3$ 共輸送体 NBCe1 の生理的病態的意義

（内分泌）

1. ミネラル･骨代謝異常症の病因と治療法の検討
2. G タンパク質共役受容体を介する情報伝達と疾患の分子メカニズムの解析
3. G タンパク質共役受容体を標的とする新しい薬剤・制御法のデザイン

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の決め方を実践的に教え，これらをアフェレシス療法ポケットマニュアル（第二版）・CRRT ポケットマニュアルの２部構成にマニュアル化した。なお、アフェレシス療法ポケットマニュアル（第二版）は日本語の他に英語・中国語に翻訳され、好評を博している。

② 診　療

末期腎不全の透析導入，各科に検査・治療目的で入院した維持血液透析患者の入院透析，ICU 急性腎不全症例の持続的血液濾過透析及び血液透析，神経疾患・自己免疫疾患・肝移植前後の血漿交換，免疫吸着療法，白血球除去療法など多彩な血液浄化療法を行っている。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) Motonishi S, Nangaku M, Wada T, Ishimoto Y, Ohse T, Matsusaka T, Kubota N, Shimizu A, Kadowaki T, Tobe K, Inagi R. Sirtuin1 Maintains Actin Cytoskeleton by Deacetylation of Cortactin in Injured Podocytes. *Am Soc Nephrol.* 2014 Nov 25.

(2) Kawakami T, Mimura I, Shoji K, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia and fibrosis in chronic kidney disease: crossing at pericytes. *Kidney Int Suppl (2011).* 2014 Nov;4(1):107-112.

(3) Hamasaki Y., Doi K., Tanaka M., Kume H., Ishibashi Y., Enomoto Y., Fujita T., Homma Y., Nangaku M., Noiri E. Increased peritoneal permeability at peritoneal dialysis initiation is a potential cardiovascular risk in patients using biocompatible peritoneal dialysis solution. *BMC Nephrol.* 2014 Nov 1;15:173.

(4) Tanaka S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Dec 1;307(11):F1187-95.

(5) Hiruma T., Asada T., Yamamoto M., Inokuchi R., Matsubara T., Ishii T., Sumda M., Isshiki R., Mayumi K., Noiri E., Nangaku M., Yahagi N., Doi K. Mortality prediction by acute kidney injury biomarkers in comparison with serum creatinine. *Biomarkers.* 2014 Dec;19(8): 646-51.

(6) Ito T, Hanafusa N, Iwase S, Noiri E, Nangaku M, Nakagawa K, Miyagawa K Effects of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) on symptom relief of malignancy-related ascites. *Int J Clin Oncol.* 2015 Jun;20(3):623-8.

(7) Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, Nangaku M.Age and anemia management: relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Dec;29(12):2316-26.

(8) Ando K, Nitta K, Rakugi H, Nishizawa Y, Yokoyama H, Nakanishi T, Kashihara N, Tomita K, Nangaku M, Takahashi K, Isshiki M, Shimosawa T, Fujita T. Comparison of the antialbuminuric effects of benidipine and hydrochlorothiazide in Renin-Angiotensin System (RAS) inhibitor-treated hypertensive patients with albuminuria: the COSMO-CKD (COmbination Strategy on Renal Function of Benidipine or Diuretics TreatMent with RAS inhibitOrs in a Chronic Kidney Disease Hypertensive Population) study. *Int J Med Sci.* 2014 Jun 21;11(9):897-904.

(9) Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):701-11.

(10) Furuse SU, Ohse T, Jo-Watanabe A, Shigehisa A, Kawakami K, Matsuki T, Chonan O, Nangaku M. Galacto-oligosaccharides attenuate renal injury with microbiota modification. *Physiol Rep.* 2014 Jul 3;2(7).

(11) Sumida M, Doi K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Perioperative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin measurement in patients who undergo left ventricular assist device implantation surgery. *Circ J.* 2014;78(8):1891-9.

(12) Maejima T, Inoue T, Kanki Y, Kohro T, Li G, Ohta Y, Kimura H, Kobayashi M, Taguchi A, Tsutsumi S, Iwanari H, Yamamoto S, Aruga H, Dong S, Stevens JF,

Poh HM, Yamamoto K, Kawamura T, Mimura I, Suehiro J, Sugiyama A, Kaneki K, Shibata H, Yoshinaka Y, Doi T, Asanuma A, Tanabe S, Tanaka T, Minami T, Hamakubo T, Sakai J, Nozaki N, Aburatani H, Nangaku M, Ruan X, Tanabe H, Ruan Y, Ihara S, Endo A, Kodama T, Wada Y. Direct evidence for pitavastatin induced chromatin structure change in the KLF4 gene in endothelial cells. *PLoS One.* 2014 May 5;9(5):

(13) Tanaka T, Nangaku M. ANO1: an additional key player in cyst growth. *Kidney Int.* 2014 May;85(5):1007-9.

(14) Inagi R, Ishimoto Y, Nangaku M. Proteostasis in endoplasmic reticulum--new mechanisms in kidney disease. N*at Rev Nephrol.* 2014 Jul;10(7):369-78.

(15) Ueda K, Hirahashi J, Seki G, Tanaka M, Kushida N, Takeshima Y, Nishikawa Y, Fujita T, Nangaku M. Successful treatment of acute kidney injury in patients with idiopathic nephrotic syndrome using human atrial natriuretic Peptide. *Intern Med.* 2014;53(8):865-9.

(16) Inoue T, Kohro T, Tanaka T, Kanki Y, Li G, Poh HM, Mimura I, Kobayashi M, Taguchi A, Maejima T, Suehiro J, Sugiyama A, Kaneki K, Aruga H, Dong S, Stevens JF, Yamamoto S, Tsutsumi S, Fujita T, Ruan X, Aburatani H, Nangaku M, Ruan Y, Kodama T, Wada Y. Cross-enhancement of ANGPTL4 transcription by HIF1 alpha and PPAR beta/delta is the result of the conformational proximity of two response elements. *Genome Biol.* 2014 Apr 10;15(4): R63.

(17) Hanafusa N, Noiri E, Nangaku M. Vascular access puncture under ultrasound guidance. *Ther Apher Dial.* 2014 Apr;18(2):213-4.

(18) Doi K, Ishizu T, Tsukamoto-Sumida M, Hiruma T, Yamashita T, Ogasawara E, Hamasaki Y, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. The high-mobility group protein B1-Toll-like receptor 4 pathway contributes to the acute lung injury induced by bilateral nephrectomy. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):316-26.

(19) Jo-Watanabe A, Ohse T, Nishimatsu H, Takahashi M, Ikeda Y, Wada T, Shirakawa J, Nagai R, Miyata T, Nagano T, Hirata Y, Inagi R, Nangaku M. Glyoxalase I reduces glycative and oxidative stress and prevents age-related endothelial dysfunction through modulation of endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Aging Cell.* 2014 Jun;13(3):519-28.

(20) Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Pediatr Int.* 2014 Feb;56(1):1-5.

(21) Ito T, Hanafusa N, Fukui M, Yamamoto H, Watanabe Y, Noiri E, Iwase S, Miyagawa K, Fujita T, Nangaku M. Single center experience of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy in malignancy related ascites. *Ther Apher Dial.* 2014 Feb;18(1):87-92.

(22) Ueda K, Fujiki K, Shirahige K, Gomez-Sanchez CE, Fujita T, Nangaku M, Nagase M. Genome-wide analysis of murine renal distal convoluted tubular cells for the target genes of mineralocorticoid receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Feb 28;445(1):132-7.

(23) Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata

K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int.* 2014 Mar;85(3):641-8.

(24) Shoji K, Tanaka T, Nangaku M. Role of hypoxia in progressive chronic kidney disease and implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014 Mar;23(2): 161-8.

(25) Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Shuto H, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; Refractory Nephrotic Syndrome Study Group. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Oct;18(5):784-94.

(26) Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Feb;18(1):4-9.

(27) Doi K, Urata M, Katagiri D, Inamori M, Murata S, Hisagi M, Ono M, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury superimposed on chronic kidney disease after cardiac surgery: a multicenter prospective study. *Crit Care.* 2013 Nov 12;17(6):R270.

(28) Doi K, Noiri E, Nangaku M, Yahagi N, Jayakumar C, Ramesh G. Repulsive guidance cue semaphorin 3A in urine predicts the progression of acute kidney injury in adult patients from a mixed intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Jan;29(1):73-80.

# 代謝・栄養病態学

**教授**
門脇孝
**准教授**
山内敏正
**講師**
鈴木亮
**特任講師**
藤城緑、高本偉碩
**助教**
飯塚陽子、岡崎啓明、庄嶋伸浩、岡崎由希子、
羽田裕亮、泉田欣彦、諏訪内浩紹、高瀬暁

**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 8、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、2014 年は科長を山内敏正が担当している。また、分子糖尿病科学講座特任教授 1（植木浩二郎）、同講座特任助教 1（小林正稔）、病態栄養治療部准教授 1（窪田直人）、社会連携講座脂肪細胞機能制御学特任准教授 1（脇裕典）、同講座特任講師 1（杉山拓也）、統合的分子代謝疾患科学寄付講座特任助教 2（岩部真人、岩部美紀）、システム疾患生命科学による先端医療技術開発特任助教 1（笹子敬洋）、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）、臨床研究支援センター特任助教 1（岸暁子）、検査部特任助教 1（蔵野信）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 3〜13 ブース行い、外来受診者数は 1 日平均約 181 人（新患 224 人、延数 44,059 人）であった。栄養指導、外来糖尿病教室、ベストウェイト教室など患者教育にも配慮している。胃・食道外科とも連携し、当科での入院治療も含めた肥満の内科・外科的治療にも取り組んでいる。足外来を開設し、糖尿病療養指導士資格を持つ看護師が中心になって患者のフットケアを担当している。

入院診療では入院棟 A12 階北を腎臓・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 28 床である。稼働率は良好で今年度の年間新入院数は 572 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、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、臓器間ネットワークと糖代謝・エネルギー代謝調節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。

**3) 臨床疫学研究**

糖尿病合併症予防のための戦略研究(J-DOIT3)やメタボリックシンドローム・特定健診に関する疫学研究(厚生労働省研究班)、臨床的に重要なテーマに関するメタ解析、新規糖尿病治療薬の開発を目指した臨床研究などを精力的に実施している。

## 出版物等


1. Kadowaki T, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M. Adiponectin and its receptors: implications for obesity-associated diseases and longevity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Jan;2(1):8-9.
2. Tanaka S, Uenishi K, Ishida H, Takami Y, Hosoi T, Kadowaki T, Orimo H, Ohashi Y. A randomized intervention trial of 24-wk dairy consumption on waist circumference, blood pressure, and fasting blood sugar and lipids in Japanese men with metabolic syndrome. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2014;60(5):305-12.
3. Kabeya Y, Kato M, Isogawa A, Takahashi Y, Matsushita Y, Goto A, Iso H, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M. Descriptive epidemiology of diabetes prevalence and HbA1c distributions based on a self-reported questionnaire and a health checkup in the JPHC diabetes study. J Epidemiol. 2014;24(6):460-8.
4. Maeda T, Takeuchi K, Xiaoling P, P Zankov D, Takashima N, Fujiyoshi A, Kadowaki T, Miura K, Ueshima H, Ogita H. Lipoprotein-associated phospholipase A2 regulates macrophage apoptosis via the Akt and caspase-7 pathways. J Atheroscler Thromb. 2014;21(8):839-53.
5. Hara K, Fujita H, Johnson TA, Yamauchi T, Yasuda K, Horikoshi M, Peng C, Hu C, Ma RC, Imamura M, Iwata M, Tsunoda T, Morizono T, Shojima N, So WY, Leung TF, Kwan P, Zhang R, Wang J, Yu W, Maegawa H, Hirose H; DIAGRAM consortium, Kaku K, Ito C, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Jia W, Chan JC, Teo YY, Shyong TE, Kamatani N, Kubo M, Maeda S, Kadowaki T. Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes. Hum Mol Genet. 2014 Jan 1;23(1):239-46.
6. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014 Jan;28(1):15-23.
7. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarenco P, Assmann G, Barter P, Betteridge J, Bruckert E, Cuevas A, Farnier M, Ferrannini E, Fioretto P, Genest J, Ginsberg HN, Gotto AM Jr, Hu D, Kadowaki T, Kodama T, Krempf M, Matsuzawa Y,

Núñez-Cortés JM, Monfil CC, Ogawa H, Plutzky J, Rader DJ, Sadikot S, Santos RD, Shlyakhto E, Sritara P, Sy R, Tall A, Tan CE, Tokgözoğlu L, Toth PP, Valensi P, Wanner C, Zambon A, Zhu J, Zimmet P; Residual Risk Reduction Initiative (R3i). Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? Cardiovasc Diabetol. 2014 Jan 24; 13:26.

8. Toda G, Fujishiro M, Yamada T, Shojima N, Sakoda H, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T. Lung abscess without sepsis in a patient with diabetes with refractory episodes of spontaneous hypoglycemia: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2014 Feb 13;8:51.
9. Odawara M, Kadowaki T, Naito Y. Incidence and predictors of hypoglycemia in Japanese patients with type 2 diabetes treated by insulin glargine and oral antidiabetic drugs in real-life: ALOHA post-marketing surveillance study sub-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2014 Feb 15;6(1):20.
10. DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium; Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium; South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium; Mexican American Type 2 Diabetes (MAT2D) Consortium; Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Nex-generation sequencing in muylti-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium, Mahajan A, Go MJ, Zhang W, Below JE, Gaulton KJ, Ferreira T, Horikoshi M,, Kadowaki T,,McCarthy MI, Morris AP. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. Nat Genet. 2014 Mar;46(3):234-44.
11. Takamoto I, Kubota N, Nakaya K, Kumagai K, Hashimoto S, Kubota T, Inoue M, Kajiwara E, Katsuyama H, Obata A, Sakurai Y, Iwamoto M, Kitamura T, Ueki K, Kadowaki T. TCF7L2 in mouse pancreatic beta cells plays a crucial role in glucose homeostasis by regulating beta cell mass. Diabetologia. 2014 Mar;57(3):542-53.
12. Møller JB, Pedersen M, Tanaka H, Ohsugi M, Overgaard RV, Lynge J, Almind K, Vasconcelos NM, Poulsen P, Keller C, Ueki K, Ingwersen SH, Pedersen BK, Kadowaki T. Body composition is the main determinant for the difference in type 2 diabetes pathophysiology between Japanese and Caucasians. Diabetes Care. 2014 Mar;37(3): 796-804.
13. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, Valensi P, Davis T, Horton E, Wanner C, Al-Rubeaan K, Aronson R, Barzon I, Bishop L, Bonora E, Bunnag P, Chuang LM, Deerochanawong C, Goldenberg R, Harshfield B, Hernández C, Herzlinger-Botein S, Itoh H, Jia W, Jiang YD, Kadowaki T, Laranjo N, Leiter L, Miwa T, Odawara M, Ohashi K, Ohno A, Pan C, Pan J, Pedro-Botet J, Reiner Z, Rotella CM, Simo R, Tanaka M, Tedeschi-Reiner E, Twum-Barima D, Zoppini G, Carey VJ. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. Circulation. 2014 Mar 4;129(9):999-1008.
14. Waki K, Fujita H, Uchimura Y, Omae K, Aramaki E, Kato S, Lee H, Kobayashi H, Kadowaki T, Ohe K. DialBetics: A Novel Smartphone-based Self-management Support System for Type 2 Diabetes Patients. J Diabetes Sci Technol. 2014 Mar 13;8(2): 209-215.
15. Awazawa M, Futami T, Sakada M, Kaneko K, Ohsugi M, Nakaya K, Terai A, Suzuki R, Koike M, Uchiyama Y, Kadowaki T, Ueki K. Deregulation of pancreas-specific

oxidoreductin ERO1ß in the pathogenesis of diabetes mellitus. Mol Cell Biol. 2014 Apr; 34(7):1290-9.
16. Suzuki Y, Shimizu H, Ishizuka N, Kubota N, Kubota T, Senoo A, Kageyama H, Osaka T, Hirako S, Kim HJ, Matsumoto A, Shioda S, Mori M, Kadowaki T, Inoue S. Vagal hyperactivity due to ventromedial hypothalamic lesions increases adiponectin production and release. Diabetes. 2014 May; 63(5):1637-48.
17. Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Adv Ther. 2014 Jun;31(6):621-38.
18. Amemiya A, Noguchi H, Oe M, Ohashi Y, Ueki K, Kadowaki T, Mori T, Sanada H. Elevated plantar pressure in diabetic patients and its relationship with their gait features. Gait Posture. 2014 Jul;40(3):408-14.
19. Ohtomo K, Shigeeda T, Hirose A, Ohno T, Kinoshita O, Fujita H, Ando J, Nagai R, Takamoto S, Kadowaki T, Kato S. Silent myocardial ischaemia in patients with diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. 2014 Sep;92(6):e492-3.
20. Inagaki N, Ueki K, Tanizawa Y, Watada H, Nakamura J, Yamada Y, Shimomura I, Nishimura R, Yamazaki T, Kadowaki T. Protocol for a large-scale prospective observational study with alogliptin in patients with type 2 diabetes: J-BRAND Registry. BMJ Open. 2014 Sep 16;4(9): e004760.
21. Hara K, Shojima N, Hosoe J, Kadowaki T. Genetic architecture of type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun. 2014 Sep 19;452(2):213-20.
22. Kurano M, Hara M, Tsuneyama K, Sakoda H, Shimizu T, Tsukamoto K, Ikeda H, Yatomi Y. Induction of insulin secretion by apolipoprotein M, a carrier for sphingosine 1-phosphate. Biochim Biophys Acta. 2014 Sep;1841(9):1217-26.
23. Sekiya M, Yamamuro D, Ohshiro T, Honda A, Takahashi M, Kumagai M, Sakai K, Nagashima S, Tomoda H, Igarashi M, Okazaki H, Yagyu H, Osuga J, Ishibashi S. Absence of Nceh1 augments 25-hydroxycholesterol-induced ER stress and apoptosis in macrophages. J Lipid Res. 2014 Oct;55(10):2082-92.
24. Møller JB, Dalla Man C, Overgaard RV, Ingwersen SH, Tornøe CW, Pedersen M, Tanaka H, Ohsugi M, Ueki K, Lynge J, Vasconcelos NM, Pedersen BK, Kadowaki T, Cobelli C. Ethnic differences in insulin sensitivity, ß-cell function, and hepatic extraction between Japanese and Caucasians: a minimal model analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):4273-80.
25. Sakai K, Igarashi M, Yamamuro D, Ohshiro T, Nagashima S, Takahashi M, Enkhtuvshin B, Sekiya M, Okazaki H, Osuga J, Ishibashi S. Critical role of neutral cholesteryl ester hydrolase 1 in cholesteryl ester hydrolysis in murine macrophages. J Lipid Res. 2014 Oct; 55(10):2033-40.
26. Motonishi S, Nangaku M, Wada T, Ishimoto Y, Ohse T, Matsusaka T, Kubota N, Shimizu A, Kadowaki T, Tobe K, Inagi R. Sirtuin1 Maintains Actin Cytoskeleton by Deacetylation of Cortactin in Injured Podocytes. J Am Soc Nephrol. 2014 Nov 25.pii: ASN.2014030289.
27. Nishimura S, Nagasaki M, Okudaira S, Aoki J, Ohmori T, Ohkawa R, Nakamura K, Igarashi K, Yamashita H, Eto K, Uno K, Hayashi N, Kadowaki T, Komuro I, Yatomi Y, Nagai R. ENPP2 contributes to adipose tissue expansion and insulin resistance in

diet-induced obesity. Diabetes. 2014 Dec; 63(12):4154-64.

28. Yamada T, Hara K, Svensson AK, Shojima N, Hosoe J, Iwasaki M, Yamauchi T, Kadowaki T. Successfully achieving target weight loss influences subsequent maintenance of lower weight and dropout from treatment. Obesity (Silver Spring). 2015 Jan;23(1):183-91. Epub 2014 Oct 16.
29. Odawara M, Kadowaki T, Naito Y. Effectiveness and safety of basal supported oral therapy with insulin glargine, in Japanese insulin-naive, type 2 diabetes patients, with or without microvascular complications: subanalysis of the observational, non-interventional, 24-week follow-up Add-on Lantus® to Oral Hypoglycemic Agents (ALOHA) study. J Diabetes Complications. 2015 Jan-Feb;29(1): 127-33. Epub 2014 Sep 28.
30. Hwang JY, Sim X, Wu Y, Liang J, Tabara Y, Hu C, Hara K, Tam CH, Cai Q, Zhao Q, Jee S, Takeuchi F, Go MJ, Ong RT, Ohkubo T, Kim YJ, Zhang R, Yamauchi T, So WY, Long J, Gu D, Lee NR, Kim S, Katsuya T, Oh JH, Liu J, Umemura S, Kim YJ, Jiang F, Maeda S, Chan JC, Lu W, Hixson JE, Adair LS, Jung KJ, Nabika T, Bae JB, Lee MH, Seielstad M, Young TL, Teo YY, Kita Y, Takashima N, Osawa H, Lee SH, Shin MH, Shin DH, Choi BY, Shi J, Gao YT, Xiang YB, Zheng W, Kato N, Yoon M, He J, Shu XO, Ma RC, Kadowaki T, Jia W, Miki T, Qi L, Tai ES, Mohlke KL, Han BG, Cho YS, Kim BJ. Genome-wide association meta-analysis identifies novel variants associated with fasting plasma glucose in East Asians. Diabetes. 2015 Jan; 64(1):291-8. Epub 2014 Sep 3.
31. Nazare JA, Smith J, Borel AL, Aschner P, Barter P, Van Gaal L, Tan CE, Wittchen HU, Matsuzawa Y, Kadowaki T, Ross R, Brulle-Wohlhueter C, Alméras N, Haffner SM, Balkau B, Després JP; INSPIRE ME IAA Investigators. Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study). Am J Cardiol. 2015 Feb 1;115(3):307-15. Epub 2014 Nov 13.
32. Hirokawa M, Morita H, Tajima T, Takahashi A, Ashikawa K, Miya F, Shigemizu D, Ozaki K, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Imai Y, Tanaka T, Tsunoda T, Matsuda K, Kadowaki T, Nakamura Y, Nagai R, Komuro I, Kubo M. A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese. Eur J Hum Genet. 2015 Mar; 23(3):374-80. Epub 2014 Jun 11.
33. Kurano M, Suzuki A, Inoue A, Tokuhara Y, Kano K, Matsumoto H, Igarashi K, Ohkawa R, Nakamura K, Dohi T, Miyauchi K, Daida H, Tsukamoto K, Ikeda H, Aoki J, Yatomi Y. Possible involvement of minor lysophospholipids in the increase in plasma lysophosphatidic acid in acute coronary syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Feb;35(2):463-70. Epub 2014 Nov 25.
34. Kurano M, Tsukamoto K, Hara M, Ohkawa R, Ikeda H, Yatomi Y. LDL receptor and ApoE are involved in the clearance of ApoM-associated sphingosine 1-phosphate. J Biol Chem. 2015 Jan 23;290(4):2477-88. Epub 2014 Dec 12.
35. Hashimoto S, Kubota N, Sato H, Sasaki M, Takamoto I, Kubota T, Nakaya K, Noda M, Ueki K, Kadowaki T. Insulin receptor substrate-2 (Irs2) in endothelial cells plays a crucial role in insulin secretion. Diabetes. 2015 Mar;64(3):876-86. Epub 2014 Oct 2.

# 血液・腫瘍病態学

**教授**

黒川峰夫

**講師**

南谷泰仁、荒井俊也

**特任講師（病院）**

中村文彦、篠原明仁

**助教**

中﨑久美、籠谷勇紀、藤岡洋成、遠矢嵩、那須涼、小林隆

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

## 沿革と組織の概要

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

血液・腫瘍内科は多岐にわたる血液疾患の外来・入院診療を行うとともに、医学部教育、血液・腫瘍病態学専攻の大学院教育、血液専門医の育成などの教育活動を行っています。さらに血液・腫瘍疾患克服のためのさまざまな基礎的・臨床的研究を行っています。血液・腫瘍内科に所属する教室員が全員で協力して、これらの広範な活動に取り組んでいます。血液・腫瘍内科のスタッフの数は、教授 1、講師 2, 特任講師（病院）2、助教 6 です。

## 診　療

血液・腫瘍内科は東大病院の総合内科に参加しており、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レンス、週 1 回のチャートラウンド・回診を通して、科全体で症例検討を行い、最適な治療方針を決定します。造血幹細胞移植症例を対象としたカンファレンスは、無菌治療部及び小児科血液グループと連携して月 1 回開催しています。特徴的あるいは教育的症例を詳細に検討し、疾患に関する知識を深めるクリニカルカンファレンスを月 2 回開催しております。

外来では月曜日から金曜日の午前午後に 3 ブースずつを担当し、平日 1 日あたりの平均患者数は 60〜65 人です。初診枠による初診の患者様の診療は、月〜金曜日の午後に行われています。外来診療でも、個々の症例について上級医を交えた検討を行っています。平成 16 年に開設された外来化学療法室を活用し、外来で施行可能な化学療法を施行するとともに、その運営にも積極的に参加しています。

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

血液領域の診断では、分子生物学的手法による

疾患関連遺伝子の同定・定量が、診療に不可欠なものとなっています。当院では最新の知見に基づき、様々な遺伝子の変異解析を導入し、診断・治療法の選択に役立てています。また、治療後の経過観察において微小残存病変を評価するために、PCR 法を駆使した遺伝子診断を積極的に取り入れています。

血液疾患の治療法は多彩であり、抗がん剤による化学療法、造血幹細胞移植、放射線療法、サイトカイン療法、免疫抑制療法、輸血療法を動員して最適な集学的治療と QOL 重視の全人的医療を行っています。

造血幹細胞移植は、無菌治療部などの関連部署と連携して実施しています。自家造血幹細胞移植併用大量化学療法や臍帯血移植を含むさまざまな同種造血幹細胞移植を積極的に施行し、血液疾患の完全治癒を目指しています。高齢者の移植においても、倫理委員会の承認を得て、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進行中です。

さらに、悪性リンパ腫の的確な診断・治療方針の決定のために、病理診断・細胞表面形質解析・染色体検査・CT 検査・PET などの種々の検査結果を総合して個々の症例に最適な治療方針の決定に役立てています。治療についても，最新の抗体医薬を含めた様々な治療法を実施しています。

## 教　育

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

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

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

## 研　究

造血器疾患の発症機構、診断および治療に関する基礎的・臨床的研究を、分子生物学、細胞生物学、発生工学、免疫学などの手法を多面的に用いて行っています。造血細胞の転写制御やシグナル伝達、造血幹細胞の制御機構などから、ゲノム医学、再生医学、移植・腫瘍免疫を基盤とした疾患・治療研究まで幅広く展開し、臨床への応用をめざしています。おもな研究テーマには次のようなものがあります。

- 造血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. Hangai S, Yoshimi A, Hosoi A, Matsusaka K, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. An indeterminate result of QuantiFERON- TB Gold In-Tube for miliary tuberculosis due to a high level of IFN-γ production. Int J Hematol 2014; 99: 523-6.
2. Harada S, Yamazaki S, Nakamura F, Morita K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Kurokawa M. Autoimmune neutropenia preceding Helicobacter pylori-negative MALT lymphoma with nodal dissemination. Int J Clin Exp Pathol 2014; 7: 6386-90.
3. Honda A, Nakamura F, Nannya Y, Shintani Y, Fukayama M, Ichikawa M, Kurokawa M. Pulmonary lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma with early response to ABVD therapy. Ann Hematol 2014; 93: 1073-4.
4. Hosoi M, Kumano K, Taoka K, Arai S, Kataoka K, Ueda K, Kamikubo Y, Takayama N, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Kurokawa M. Generation of induced pluripotent stem cells derived from primary and secondary myelofibrosis patient samples. Exp Hematol 2014; 42: 816-25.
5. Kagoya Y, Yoshimi A, Kataoka K, Nakagawa M, Kumano K, Arai S, Kobayashi H, Saito T, Iwakura Y, Kurokawa M. NF-κB/TNF-α positive feedback loop with active proteasome machinery supports myeloid leukemia initiating cell capacity. J Clin Invest 2014; 124: 528-42.
6. Kagoya Y, Yoshimi A, Tsuruta-Kishino T, Arai S, Satoh T, Akira S, Kurokawa M. JAK2V617F- positive myeloproliferative neoplasm clones evoke paracrine DNA damage to adjacent normal cells through secretion of lipocalin-2. Blood 2014; 124: 2996-3006.
7. Kagoya Y, Nannya Y, Nakamura F, Kurokawa M. Gene expression profiles of central nervous system lymphoma predict poor survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2014; 166: 794-7.
8. Kobayashi T, Seo S, Morita S, Goto A, Masuda A, Shimizu N, Nishida M, Nunobe S, Ichikawa M, Takazawa Y, Seto Y, Fukayama M, Kurokawa M. Esophageal intramucosal hematoma after peripheral blood stem cell transplantation: case report and review of literature. Int J Clin Exp Pathol 2014; 7: 2690-4.
9. Kogure Y, Nakamura F, Nukina A, Kamikubo Y, Ichikawa M, Kamikubo Y, Kurokawa M. Catheter-related septic shock by Micrococcus in an autologous hematopoietic stem cell transplantation recipient. Am J Infect Control 2014; 42: 87.
10. Kogure Y, Nakamura F, Shinozaki-Ushiku A, Watanabe A, Kamei K, Yoshizato T, Nannya Y, Fukayama M, Kurokawa M. Pulmonary mucormycosis with embolism: two autopsied cases of acute myeloid leukemia. Int J Clin Exp Pathol 2014; 7: 3449-53.
11. Nakazaki K, Nannya Y, Kurokawa M. Distribution of serum erythropoietin levels in lower risk myelodysplastic syndrome cases with anemia. Int J Hematol 2014; 99: 53-6.
12. Nannya Y, Shinohara A, Ichikawa M, Kurokawa M. Serial profile of vitamins and trace elements during the acute phase of allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 430-4.
13. Nasu R, Nannya Y, Shinohara A, Ichikawa M, Kurokawa M. Favorable outcomes of tacrolimus compared with cyclosporine A for GVHD prophylaxis in HSCT for standard-risk hematological diseases. Ann

Hematol 2014; 93: 1215-23.
14. Nishikawa S, Arai S, Masamoto Y, Kagoya Y, Toya T, Watanabe-Okochi N, Kurokawa M. Thrombopoietin/MPL signaling confers growth and survival capacity to CD41-positive cells in a mouse model of Evi1 leukemia. Blood 2014; 124: 3587-96.
15. Nukina A, Kagoya Y, Watanabe-Okochi N, Arai S, Ueda K, Yoshimi A, Nannya Y, Kurokawa M. Single-cell gene expression analysis reveals clonal architecture of blast-phase chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol 2014; 165: 414-6.
16. Ogura M, Ichikawa M, Masuda A, Kandabashi K, Nannya Y, Kurokawa M. A mixed-type autoimmune hemolytic anemia with immune thrombocytopenia related with myositis and post-transplantation lympho-proliferative disorder. Ann Hematol 2014; 93: 869-71.
17. Sato T, Goyama S, Kataoka K, Nasu R, Tsuruta-Kishino T, Kagoya Y, Nukina A, Kumagai K, Kubota N, Nakagawa M, Arai S, Yoshimi A, Honda H, Kadowaki T, Kurokawa M. Evi1 defines leukemia-initiating capacity and tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. Oncogene 2014; 33: 5028-38.
18. Satoh Y, Masuda A, Jona M, Nannya Y, Yokota H, Kurokawa M, Yatomi Y. Heparin-mediated inhibition of PCR in the accelerated phase of chronic myeloid leukaemia characterized by abundant basophilia. Eur J Haematol 2014; 92: 456-7.
19. Shinohara A, Imai Y, Nakagawa M, Takahashi T, Ichikawa M, Kurokawa M. Intracellular reactive oxygen species mark and influence the megakaryocyte- erythrocyte progenitor fate of common myeloid progenitors. Stem Cells, 2014; 32: 548-57.
20. Takaoka K, Nannya Y, Shinohara A, Arai S, Nakamura F, Kurokawa M. A novel scoring system to predict the incidence of invasive fungal disease in salvage chemotherapies for malignant lymphoma. Ann Hematol 2014; 93: 1637-44.
21. Toya T, Yoshimi A, Morioka T, Arai S, Ichikawa M, Usuki K, Kurokawa M. Development of hairy cell leukemia in familial platelet disorder with predisposition to acute myeloid leukemia. Platelets 2014; 25: 300-2.
22. Tsukamoto A, Nakamura F, Nannya Y, Kobayashi Y, Shibahara J, Ichikawa M, Fukayama M, Koike K, Kurokawa M. MALT lymphoma of the small bowel with protein-losing enteropathy. Int J Hematol. 2014; 99: 198-201.
22. Tsukamoto A, Yoshiki Y, Yamazaki S, Kumano K, Nakamura F, Kurokawa M. The significance of free light chain measurements in the diagnosis of myelomatous pleural effusion. Ann Hematol 2014; 93: 507-8.
23. Ueda K, Yoshimi A, Kagoya Y, Nishikawa S, Marquez VE, Nakagawa M, Kurokawa M. Inhibition of histone methyltransferase EZH2 depletes leukemia stem cell of mixed lineage leukemia fusion leukemia through upregulation of p16. Cancer Sci 2014; 105: 512-9.
24. Yamazaki S, Nakamura F, Yoshimi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. Safety of high-dose micafungin for patients with hematological diseases. Leuk Lymphoma 2014; 55: 2572-6.
25. Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto T, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. Nature Commun 2014; 5: 4770.

# アレルギー・リウマチ学

**教授**

山本一彦

**講師**

竹内二士夫、藤尾圭志

**特任講師（病院）（助教）**

久保かなえ

**助教**

庄田宏文、住友秀次、澁谷美穂子、岩崎由希子、原田広顕、佐々木欧

**特任准教授**

神田浩子

**特任助教**

岡村僚久、立石晶子

**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、医局長（特任講師）１名、助教６名、特任准教授１名、特任助教２名、医員４名、大学院生２２名、海外留学者１名である。医局と研究室は東研究棟、内科研究棟および旧中央診療棟にある。以下、当教室の教育、研究、診療の現状について述べる。

## １．教　育

卒前教育では、当教室は他の教室と分担してＭ２の診断学を講師が担当し、診断学のテキストその他を用いて症候学・理学的診察法を概説、基本的診察法の指導を行っている。系統講義はアレルギー性疾患、リウマチ性疾患、膠原病について疾病概念、病態、臨床症状、診断法、治療法を講義している。臨床統合講義は、入院患者の中で典型的症例をとりあげ、総論のみならず個々の症例について全身的な臓器障害を中心に内科学的なアプローチ法を講義している。特に、全身性エリテマトーデス､関節リウマチ､血管炎などを取り上げ、整形外科など他領域の教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５つの研究室があり、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. 全身性自己免疫モデル動物を用いた抗核抗体産生メカニズムの解析
9. 修飾自己抗原を用いた選択的自己免疫疾患治療法の開発
10. 気管支喘息モデル動物の開発と治療への応用
11. 呼吸器疾患動物モデルにおけるプレニル化の病態への関与の解明
12. 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
13. 膠原病の間質性肺病変に関する研究
14. 薬物アレルギーの機序

## ３．診　療

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

現在、病床数は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、血管炎症候群、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、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

### 2014

1. Tsuchida Y, Shibuya M, Shoda H, Sumitomo S, Kubo K, Setoguchi K, Fujio K, Yamamoto K. Characteristics of granulomatosis with polyangiitis patients in Japan. ***Mod Rheumatol.*** 2015;25: 219-23. .Epub 2014 Jul 28
2. Seri Y, Shoda H, Matsumoto I, Sumida T, Fujio K, Yamamoto K. [Peptidylarginine deiminase type4 (PADI4) role in immune system]. ***Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.*** 2014;37:154-9.

3. Inoue M, Shoda H, Seri Y, Kubo K, Kanda H, Fujio K, Yamamoto K. Three cases of lupus nephritis patients with serum interleukin-32γ detection. *Lupus*. 2014;23: 1187-91.
4. Fujio K, Okamura T, Sumitomo S, Yamamoto K. [The functions of CD4+ CD25-LAG3+ regulatory T cells and Egr2 in the regulation of autoimmunity]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2014;37: 69-73.
5. Shoda H, Sumitomo S, Fujio K, Yamamoto K. Synovial bursa protruding through the triceps brachii muscle. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1060
6. Sakaue S, Sumitomo S, Kubo K, Fujio K, Yamamoto K. Tocilizumab-induced leucocytoclastic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1529-30.
7. Shoda H, Morita K, Kanda H, Fujio K, Yamamoto K. An elderly woman with peripheral spondyloarthritis with aortitis. *Mod Rheumatol.* 2014;24(2):353-6.
8. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Bridges SL Jr, Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M; RACI consortium; GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506: 376-381.
9. Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K. Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;452(2):254-62.
10. Mori T, Iwasaki Y, Seki Y, Iseki M, Katayama H, Yamamoto K, Takatsu K, Takaki S. Lnk/Sh2b3 controls the production and function of dendritic cells and regulates the induction of IFN-γ-producing T cells. *J Immunol.* 2014 15;193: 1728-36.
11. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2014;24: 552-60.
12. Deplus R, Denis H, Putmans P, Calonne E, Fourrez M, Yamamoto K, Suzuki A, Fuks F. Citrullination of DNMT3A by PADI4 regulates its stability and controls DNA methylation. *Nucleic Acids Res.* 2014;42: 8285-96.
13. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T,

Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod Rheumatol.* 2014;24: 734-43.

14. Kimura E, Kanzaki T, Tahara K, Hayashi H, Hashimoto S, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K, Sawada T. Identification of citrullinated cellular fibronectin in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2014 ;24:766-9.
15. Nakashima R, Imura Y, Hosono Y, Seto M, Murakami A, Watanabe K, Handa T, Mishima M, Hirakata M, Takeuchi T, Fujio K, Yamamoto K, Kohsaka H, Takasaki Y, Enomoto N, Suda T, Chida K, Hisata S, Nukiwa T, Mimori T. The multicenter study of a new assay for simultaneous detection of multiple anti-aminoacyl-tRNA synthetases in myositis and interstitial pneumonia. *PLoS One.* 2014;14;9:e85062.
16. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. *Mod Rheumatol.* 2014 ;24:725-33.
17. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID *Mod Rheumatol.* 2014 ;24:715-24.
18. Imamura M, Sasaki O, Okunishi K, Nakagome K, Harada H, Kawahata K, Tanaka R, Yamamoto K, Dohi M. Perillyl alcohol suppresses antigen-induced immune responses in the lung. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 3;443:266-71.
19. 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.* 2014;24:8-16.
20. Hara M, Ishiguro N, Katayama K, Kondo M, Sumida T, Mimori T, Soen S, Nagai K, Yamaguchi T, Yamamoto K; Iguratimod-Clinical Study Group. Safety and efficacy of combination therapy of iguratimod with methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: an open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2014;24:410-8.

# 生体防御感染症学

**准教授**

四柳　宏

**助教**

若林義賢

**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、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 5 名、が在籍している。また、内科研修終了直後の若手医師 2 名が海外留学中である。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、ウイルス性慢性肝炎、結核症などの慢性感染症から、肺炎などの急性感染症まできわめて多岐にわたっている。不明熱を呈した患者の多くが当科に入院するため、悪性リンパ腫などの血液疾患、膠原病などの症例もしばしば経験している。

行事としては、毎週火曜日の午前中に、感染症内科専門カンファランスを実施し、引き続いて科長回診を行っている。この専門カンファランスは、研修医、病棟指導医、多数の医局スタッフの参加により行われており、幅広く意見が交換されている。本専門カンファランスでは、教員はもちろんのこと若手医局員、研修医まで科学的な見地から、和気あいあいとした雰囲気の中で、自由闊達に討論がなされている。また各研修医には、原則的に受持ち症例に関連した感染症のテーマを簡潔にまとめて院内のカンファランスで発表してもらっており、教育的な視点に配慮している。診療の基本的方針として、1 人 1 人の患者について、疾患に関する病態生理の理解を行い、それに関連する事柄については、最新の基礎的および臨床的知見を取り入れると同時に、診断効率、医療の費用効果や患者の利益を最大限配慮し、検査および治療の具体的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。また、学生一人一人に症例に即した課題を課しており、カンファランスの席でプレゼンテーションをしてもらっている。課題は初期研修医・後期研修医の教育にもなるように配慮されている。

クリニカル・クラークシップでは、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。

エレクティブ・クリニカル・クラークシップではこれに加え、感染症の原因になっている微生物の同定過程を経験して頂く。

卒後教育としては、1 年目および 2 年目の研修医を 2-3 ケ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、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) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection inacute and chronic hepatitis B patients in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Jun 25. doi: 10.1111/jgh.13030. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26110395

2) Minami T, Tateishi R, Kondo M, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Moriya K, Shiina S, Koike K. Serum Alpha-Fetoprotein Has High Specificity for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma After Hepatitis C Virus Eradication in Patients. Medicine (Baltimore). 2015; 94(23): e901.

3) Kato I, Fujimoto F, Higurashi Y, Yamaguchi R, Takayama K, Suzuki M, Okugawa S, Okazaki M, Moriya K. Antibiotic Susceptibilities of Pseudomonas aeruginosa Isolated from Blood Samples and Antibiotic Utilization in a University Hospital in Japan. Infect Dis Ther. 2015; 4: 213-8.

4) Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Enooku K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Shintani Y, Sakaguchi Y, Ono S, Kodashima S, Fujishiro M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Mitsushima T, Koike K. Helicobacter pylori infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. BMC Gastroenterol. 2015; 15: 25. doi: 10.1186/s 12876-015-0247-9.

5) Uchino K, Tateishi R, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Yoshida H, Moriya K, Shiina S, Omata M, Koike K. Impact of serum ferritin level on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients. Hepatol Res. 2015 Mar 18. doi: 10.1111/hepr.12517. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25788045.

6) Misawa Y, Yoshida A, Okugawa S, Moriya K. First reported case of Staphylococcus condimenti infection associated with catheter-related bacteraemia. New Microbes New Infect. 2014; 3: 18-20.

7) Ogishi M, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Gatanaga H, Ode H, Sugiura W, Moriya K, Oka S, Kimura S, Koike K. Deconvoluting the composition of low-frequency hepatitis C viral quasispecies: comparison of genotypes and NS3 resistance-associated variants between HCV/HIV coinfected hemophiliacs and HCV monoinfected patients in Japan. PLoS One. 2015; 10: e0119145.

8) Watanabe Y, Yamamoto H, Oikawa R, Toyota M, Yamamoto M, Kokudo N, Tanaka S, Arii S, Yotsuyanagi H, Koike K, Itoh F. DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences. Genome Res. 2015; 25: 328-37.

9) Koyano S, Tatsuno K, Okazaki M, Ohkusu K, Sasaki T, Saito R, Okugawa S, Moriya K. A Case of Liver Abscess with Desulfovibrio desulfuricans Bacteremia. Case Rep Infect Dis. 2015; 2015: 354168.

10) Yoshino Y, Wakabayashi Y, Suzuki S, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Okugawa S, Ota Y. Clinical features of catheter-related candidemia at disease onset. Singapore Med J. 2014; 55: 579-82.

11) Uni M, Shinohara A, Nukina A, Nakamura F, Nannya Y, Mizoguchi M, Okazaki M, Tatsuno K, Moriya K, Kurokawa M.

Successful management of Rothia aeria pneumonia during the peritransplant period: first reported case in allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Leuk Lymphoma. 2015; 56: 248-50.

12) Yamada N, Shigefuku R, Sugiyama R, Kobayashi M, Ikeda H, Takahashi H, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T. Acute hepatitis B of genotype H resulting in persistent infection. World J Gastroenterol. 2014; 20: 3044-9.

13) Nguyen T, Xu J, Chikuma S, Hiai H, Kinoshita K, Moriya K, Koike K, Marcuzzi GP, Pfister H, Honjo T, Kobayashi M. Activation-induced cytidine deaminase is dispensable for virus-mediated liver and skin tumor development in mouse models. Int Immunol. 2014; 26: 397-406.

14) Nukui Y, Nakamura H, Ishioka H, Miyamoto H, Okamoto A, Kazumi Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Hatakeyama S. Synovitis of the wrist caused by Mycobacterium florentinum. Infection. 2014; 42: 437-40.

15) Horiuchi Y, Takagi A, Kobayashi N, Moriya O, Nagai T, Moriya K, Tsutsumi T, Koike K, Akatsuka T. Effect of the infectious dose and the presence of hepatitis C virus core gene on mouse intrahepatic CD8 T cells. Hepatol Res. 2014; 44: E240-E252.

16) Yoshikawa T, Wada K, Lee JJ, Mitsuda T, Kidouchi K, Kurosu H, Morisawa Y, Aminaka M, Okubo T, Kimura S, Moriya K. Incidence rate of needlestick and sharps injuries in 67 Japanese hospitals: a national surveillance study. PLoS One. 2013; 8: e77524.

17) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. Hepatol Res. 2014; 44: 1047-55.

18) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. Hepatology. 2014 Jan; 59: 89-97.

19) Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. Intern Med. 2013; 52: 1487-93.

20) Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K. High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B. Clin Infect Dis. 2013; 57: 935-42.

21) Higurashi Y, Tatsuno K, Fujimoto F, Kobayashi I, Ida K, Seto Y, Ohkusu K, Ezaki T, Okugawa S, Moriya K. Two cases of bacteremia caused by Leptotrichia trevisanii in patients with febrile neutropenia. J Infect Chemother. 2013; 19: 1181-4.

22) Koya J, Nannya Y, Kobayashi H, Okugawa S, Moriya K, Kurokawa M. Simultaneous increase in 1,3-ß-D-glucan and procalcitonin levels in Pseudomonas aeruginosa infection. J Infect. 2013; 67: 164-6.

23) Okazaki T, Yamazaki K, Iwasaki T, Okano T, Kurosaki Y, Nakamura K, Fujioka T, Yotsuyanagi H. α2-HS glycoprotein is an essential component of cryoglobulin associated with chronic hepatitis C. Clin

Chem Lab Med. 2013; 51: e17-8.

24) Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, Yata N, Yotsuyanagi H, Moriya K. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. J Antimicrob Chemother. 2013;68:2128-33.

25) Tanaka S, Nagata N, Mine S, Igari T, Kobayashi T, Sugihara J, Honda H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Uemura N. Endoscopic appearance of AIDS-related gastrointestinal lymphoma with c-MYC rearrangements: case report and literature review. World J Gastroenterol. 2013;19: 4827-31.

26) Nagata N, Shimbo T, Sekine K, Tanaka S, Niikura R, Mezaki K, Morino E, Yazaki H, Igari T, Ohmagari N, Akiyama J, Oka S, Uemura N. Alcohol and smoking affect risk of uncomplicated colonic diverticulosis in Japan. PLoS One. 2013;10:e81137.

27) Okamoto K, Brown JD. Hepatosplenic schistosomiasis presenting as spontaneous hemoperitoneum in a Filipino immigrant. Am J Med Sci. 2013;346:334-7.

28) Thomas BS, Okamoto K, Bankowski MJ, Seto TB. A lethalcase of Pseudomonas putida bacteremia due to soft tissue infection. Infect Dis Clin Pract. 2013;21:147-213.

29) Yamaguchi Y, Nukui Y, Kotaki A, Sawabe K, Saijo M, Watanabe H, Kurane I, Takasaki T, Tajima S. Characterization of a serine-to-asparagine substitution at position 123 in the Japanese encephalitis. J Gen Virol. 2013; 94: 90-96.

30) Nagata N, Shimbo T, Sekine K, Tanaka S, Niikura R, Mezaki K, Morino E, Yazaki H, Igari T, Ohmagari N, Akiyama J, Oka S, Uemura N. Combined endoscopy, aspiration, and biopsy analysis for identifying infectious colitis in patients with ileocecal ulcers. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 673-80.

31) Nukui Y, Hatakeyama S, Kitazawa T, Mahira T, Shintani Y, Moriya K. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among Japanese healthcare workers: sero-prevalence and risk factors. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:58-62.

32) 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.

33) Saito N, Hida A, Koide Y, Ichikawa Y, Shimizu J, Mukasa A, Nakatomi H, Hatakeyama S, Ooka T, Hayashi T, Tsuji S. Culture-negative brain abscesses with Streptococcus intermedius infection whose diagnosis was established by direct analysis of 16s ribosomal DNA fragments. Intern Med. 2012;51:211-6.

34) 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. Infection. 2012;40:63-7.

35) Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. Intern Med. 2013;52:1487-93.

36) Yoshino Y, Kitazawa T, Ikeda M, Tatsuno K, Yanagimoto S, Okugawa S, Yotsuyanagi H, Ota Y. Clostridium difficile flagellin stimulates toll-like receptor 5, and toxin B promotes flagellin-induced chemokine production via TLR5. Life Sci. 2013;92:211-7.

37) Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K. High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients

with acute hepatitis B. Clin Infect Dis. 2013; 57:935-42.

38) 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;42:1236-40.

39) Okazaki T, Yamazaki K, Iwasaki T, Okano T, Kurosaki Y, Nakamura K, Fujioka T, Yotsuyanagi H. α2-HS glycoprotein is an essential component of cryoglobulin associated with chronic hepatitis C. Clin Chem Lab Med. 2013;51:e17-8.

40) 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.

41) 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.

42) 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 coinfected with human immunodeficiency virus in Japan: A retrospective multicenter analysis. J Infect Chemother 2012;18:883-90.

43) Okazaki T, Yamazaki K, Iwasaki T, Okano T, Kurosaki Y, Nakamura K, Fujioka T, Yotsuyanagi H. α2-HS glycoprotein is an essential component of cryoglobulin associated with chronic hepatitis C. Clin Chem Lab Med. 2012 Jul 27. doi:pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2012-0293/cclm-2012-0293.xml .10.1515/cclm-2012-0293. [Epub ahead of print]

44) 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]

45) 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.

46) Nukui Y, Hatakeyama S, Kitazawa T, Mahira T, Shintani Y, Moriya K. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among Japanese healthcare workers: sero-prevalence and risk factors. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33: 58-62

47) Yamaguchi Y, Nukui Y, Tajima S et al. Characterization of a serine-to-asparagine substituion at position 123 in the Japanese encephalitis virus E protein. J Gen Virol. Epub 2012 Oct 10

48) 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.

49) Koyano S, Saito R, Nagai R, Tastuno K, Okugawa S, Okamura N, Moriya K. J Med Microbiol. 2012 Nov 15. [Epub ahead of

print]
50) 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:pii: S1684-1182(12)00159-4. 10.1016/j.jmii.2012.07.015. [Epub ahead of print]
51) 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.

# ストレス防御・心身医学

**准教授**

吉内一浩

**助教**

樋野真美　大谷真

**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 25 年度末現在のメンバーは、准教授 1、非常勤講師 5、助教 2、医員 2、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 25 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、医局および研究室は入院棟 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 26 年度の外来初診患者は 210 名、延べ数は 3,035 名、入院患者は 58 名、延数は 1,517 名であった。入院患者は、男性 5 名、女性 53 名と女性が 9 割以上を占め、主診断名の内訳は、摂食障害 51 名、気分障害 4 名、身体表現性障害 2 名、適応障害 1 名と、9 割近くが摂食障害患者であった。特に、当科では，社会的なニーズは高いものの治療施設が少ない摂食障害の診療に力をいれている。初診患者でも 4 割近くが摂食障害患者であり、本邦における摂食障害治療の拠点となることを目指している。

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

## 教　育

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

臨床講義では、全 6 回で、心身医学総論、糖尿

病と行動変容、循環器系及び呼吸器系心身症、摂食障害、消化器系及び筋骨格系心身症、心身医学的治療法について講義した。

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

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

## 研　究

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

現在、当教室で取り組んでいる研究を、その方法論別にまとめておく。

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

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

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

## 出版物等

(1) Takimoto Y, Yoshiuchi K, Ishizawa T, Yamamoto Y, Akabayashi A. Autonomic dysfunction responses to head-up tilt in anorexia nervosa. Clinical Autonomic Research 24:175-181, 2014.

(2) Fukui S, Yoshiuchi K, Fujita J, Ikezaki S. Determinants of financial performance of home-visit nursing agencies in Japan. BMC Health Serv Res 14:11, 2014.

(3) Shibayama O, Yoshiuchi K, Inagaki M, Matsuoka Y, Yoshikawa E, Sugawara Y, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K, Ogawa A, Akabayashi A, Uchitomi Y. Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy. Cancer Medicine 3:702-709, 2014.

(4) Takimoto Y, Yoshiuchi K, Shimodaira S, Akabayashi A. Diamine oxidase activity levels in anorexia nervosa. Int J Eat Disord 47:203-205, 2014.

# 輸血医学

**教授**

岡崎　仁

**講師**

津野寛和

**助教**

池田敏之、佐藤智彦

**ホームページ**　http://square.umin.ac.jp/traf-tky/

## 沿革と組織の概要

1949 年（昭和 24 年）に院内措置として発足した輸血部は、1966 年（昭和 41 年）に予算措置がなされ、正式に認可された。1984 年（昭和 59 年）に遠山博先生が初代教授に就任され、その後、1997 年（平成 9 年）に、東京大学医学部の大学院大学発足に際して、内科学専攻輸血医学講座となった。遠山博元教授の「輸血学」出版（現在は第 3 版）に引き続き、大河内一雄先生による輸血後肝炎の原因としての B 型肝炎ウィルス（HBs 抗原）の発見、十字猛夫元教授による移植片対宿主病（Graft-versus Host Disease, GVHD）の発症機序の解明、また柴田洋一元教授による血小板抗原・抗体検査法の開発と新しい血小板型の発見など、輸血医学の分野への貢献は非常に大きい。現在の輸血部の構成は次のとおりである。医師 6 名（内常勤 4 名、非常勤 2 名）、臨床検査技師 10 名、看護師 2-3 名（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（アルブミン製剤を含む）は輸血部で管理されており、適正かつ安全な輸血療法の実施について院内での指導も行っている。輸血関連検査、移植関連検査、感染症検査を実施し、輸血副作用が認められた場合の対応（検体保管・関連検査）も行っている。また、これまでも自己血輸血を積極的に実施してきたが、髙橋孝喜前教授により 2006 年 1 月より全国に先駆けて自己血外来を設置し、自己血輸血の普及に努めている。自己血外来では、患者の診察を行い、採血スケジュールを決定し、同意書を作成して採血を実施している。採血した自己血の管理・供給も従来通り適切に行っている。また、当院で盛んに実施している自己血輸血に関して、自己血の保存方法の改良のための研究や自己血に伴う副作用などを防止するための保存前白血球除去について、特にサイトカイン･ケモカインや活性脂質に注目して研究を進めている。さらに、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繋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) 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、5 日間の実習を受ける。実習内容は以下のとおりである。

1) 輸血部を見学し、当院の輸血用血液（血液製剤）の管理・検査・供給システムを理解する。
2) 輸血および移植（造血幹細胞および臓器）における血液型（赤血球型、白血球型、血小板型）の重要性について学ぶ。
3) 血液型検査及び適合検査の実施方法について学ぶ。
4) 輸血における不規則抗体の重要性及びその同定検査を学ぶ。
5) 輸血副作用の発症機序、予防及び治療方法について学ぶ。
6) 輸血感染症防止対策としての NAT 検査および遡及調査について学習する。
7) 輸血関連同意書の取得方法について、ロール・プレーイング形式で学習する。
8) 自己血輸血の適応及び実施方法について学ぶ。
9) 末梢血幹細胞の採取・保存方法及び適応について学ぶ。
10) 癌免疫療法について学ぶ。
11) 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。
12) 日本赤十字社血液センターを見学し、日本の献血制度、輸血用血液（血液製剤）の種類及び適応について学ぶ。

## 研究

当輸血部では、輸血の際に重要な血液型（赤血球型、白血球型、血小板型）の研究を初め、輸血副作用、移植免疫、免疫療法、造血幹細胞などについて研究を行っている。血液型に関しては、血清学的及び遺伝子学的な研究を行っている。造血幹細胞移植や臓器移植の際に重要な HLA（白血球型）検査は、十字猛夫元教授によって国内で積極的に実施されるようになり、現在でも DNA タイピングが導入されるなど、研究が進められている。また血小板型の検査法として本邦で広く利用されている mixed-passive hemagglutination（MPHA）法は、柴田洋一元教授によって開発され、その研究は血小板型に限らず、顆粒球型、内皮細胞型の検査法としても検討が行われている。また、移植免疫を初め、癌の免疫療法など、免疫学的な研究も実施している。移植に関連しては、造血幹細胞の増殖・分化に関する研究も行っている。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. 新たな血小板クロスマッチ法の開発に関する研究；
6. 血小板型及び白血球型（HLA 及び顆粒球型）の DNA タイピング；
7. 新たな血小板機能評価システムの開発に関する研究；
8. 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；
9. 造血幹細胞の増殖・分化に関する研究；
10. 輸血関連急性肺障害、輸血関連循環負荷に関する研究；
11. 医療材料の開発に関する研究。

## 出版物等


1. Iida Y, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Proximal shift of colorectal cancer along with aging. Clin Colorectal Cancer. 2014; 13(4):213-8.
2. Okazaki H, Ishikawa O, Iijima T, Kohira T, Teranishi M, Kawasaki S, Saito A, Mikami Y, Sugiura A, Hashimoto S, Shimada E, Uchikawa M, Matsuhashi M, Tsuno NH, Tanaka M, Kiyokawa N, Fujimoto J, Nagase T, Tadokoro K, Takahashi K. Novel swine model of transfusion-related acute lung injury. Transfusion. 2014 ; 54(12):3097-107.
3. Murono K, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Barium enema and CT volumetry for predicting pathologic response to preoperative chemoradio-therapy in rectal cancer patients. Dis Colon Rectum. 2014; 57(6):715-24.
4. Yamamoto Y, Yamashita T, Tsuno NH, Nagamatsu T, Okochi N, Hyodo H, Ikeda T, Kawabata M, Kamei Y, Nagura Y, Sone S, Fujii T, Takahashi K, Kozuma S. Safety and efficacy of preoperative autologous blood donation for high-risk pregnant women: experience of a large university hospital in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40(5):1308-16.
5. Kaneko M, Nozawa H, Hiyoshi M, Tada N, Murono K, Nirei T, Emoto S, Kishikawa J, Iida Y, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J, Takahashi K, Watanabe T. Temsirolimus and chloroquine cooperatively exhibit a potent antitumor effect against colorectal cancer cells. J Cancer Res Clin Oncol. 2014; 140(5):769-81.
6. Tada N, Tsuno NH, Kawai K, Murono K, Nirei T, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Changes in the plasma levels of cytokines/chemokines for predicting the response to chemoradiation therapy in rectal cancer patients. Oncol Rep. 2014; 31(1):463-71.
7. Matsuhashi M, Tsuno NH, Sone S, Mishima Y, Nagura Y, Watanabe-Okochi N, Ikeda T, Kashiwase K, Fukuda S, Iriyama T, Hyodo H, Yamashita T, Kamei Y, Arai S, Minami M, Fujii T, Kurokawa M, Tozuka M, Takahashi K, Santoso S. The role of alloantibodies against human platelet antigen-15 in multiply platelet transfused patients. Transfusion. 2014; 54(4):1093-9.
8. Sone S, Tsuno H, Okazaki H. Management of massive transfusion - the role of the blood transfusion service. Rinsho Byori. 2014; 62(12):1280-5. Review. Japanese.
9. Abe T, Shimada E, Takanashi M, Takamura T, Motoji K, Okazaki H, Satake M, Tadokoro K. Antibody against immunoglobulin E contained in blood components as causative factor for anaphylactic transfusion reactions. Transfusion. 2014; 54(8):1953-60.
10. Terada C, Mori J, Okazaki H, Satake M, Tadokoro K. Effects of riboflavin and ultraviolet light treatment on platelet thrombus formation on collagen via integrin αIIbβ3 activation. Transfusion. 2014; 54(7):1808-16.
11. Maeda T, Noguchi T, Saito S, Yoshioka R, Horibe E, Miyanaga S, Seguchi S, Kanaumi Y, Kawai T, Okazaki H, Miyata S: Impact of heparin-induced thrombocytopenia on acute coronary artery thrombosis in

patients undergoing PCI. Thromb Haemost 2014; 112(3):624-6.
12. Matsuhashi M, Tsuno N, Iino J, Nagura Y, Okazaki H, Santoso S. Advances in granulocyte test methodologies. Vox Sang ISBT Science Series 2014; 9: 246-52.
13. Tsuno N, Matsuhashi M, Iino J, Nagura Y, Okazaki H, Santoso S. The importance of platelet antigens and antibodies in immune-mediated thrombocytopenia. Vox Sang ISBT Science Series 2014; 9: 104-11.
14. Kaneko M, Wanaka K, Tsuno N, Kanno N, Nonobe R, Takahashi C, Matsuo T, Okazaki H, Yatomi Y. The diagnosis and management of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Japan. Vox Sang ISBT Science Series 2014; 9: 210-6.
15. Matsuhashi M, Tsuno N, Takahashi K, Wu GG, Han KS, Chu CC, Santoso S. Report of the First Workshop of the ISBT International Platelet Immunobiology Working Party, Asia Regional. ISBT Science Series 2014; 9:304-8.

# 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）、大須賀穣（生殖内分泌医学、女性外科科長）、准教授：川名敬、織田克利、甲賀かをり、講師：平池修、廣田泰、永松健、平田哲也、特任講師：有本貴英、小松篤史、助教 18 名、医員 8 名、後期研修医 6 名、大学院生 44 名、留学者 3 名、出張者約 100 名である（平成 27 年 3 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、腫瘍検診外来、不育症外来、遺伝外来、ヘルスケア外来、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 15 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。

分娩数は近年増加傾向であり、平成 26 年は 997 件（22 週以降）となっている。平成 23 年度より総合周産期母子医療センターに指定され、都中央ブロックを中心に母体搬送を多数受け入れている。当院は医師数、特に専門医数が非常に多いこと、手術室・ICU・NICU・輸血部等のバックアップ体制がしっかりしていることから分娩の安全性が非常に高いのが特徴である。

また、腹腔鏡手術は週 10 件程度コンスタントに施行している。子宮脱に対する腹腔鏡下仙骨膣固定術や、子宮腺筋症に対する核出術など、先進的医療も積極的に行っている。採卵周期での体外受精・胚移植は年間約 70 件、凍結融解胚移植は年間約 260 件行っており、これらの治療により年間約 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、子宮肉腫、外陰癌、膣癌、絨毛性疾患に対し、手術療法、化学療法、放射線療法を組み合わせて集学的に治療している。広汎子宮頸部全摘出術や子宮体癌に対するホルモン療法といった妊孕性温存治療、また腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術にも積極的に取り組んでいる。患者数はこの 5 年間増加傾向であり、平成 26 年は約 400 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) Fujimoto A, et. al. The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer. J Assist Reprod Genet. 2014 Sep; 31(9): 1189-94.

(2) Urata Y, et. al. IL-1β increases expression of tryptophan 2,3-dioxygenase and stimulates tryptophan catabolism in endometrioma stromal cells. Am J Reprod Immunol. 2014 Nov; 72(5): 496-503.

(3) Hirata T, et. al. Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study. Gynecol Endocrinol. 2014 Oct; 30(10): 726-9.

(4) Fu H, et. al. SIRT3 positively regulates the expression of folliculogenesis- and luteinization-related genes and progesterone secretion by manipulating oxidative stress in human luteinized granulosa cells. Endocrinology. 2014 Aug; 155(8): 3079-87.

(5) Haraguchi H, et. al. MicroRNA-200a locally attenuates progesterone signaling in the cervix, preventing embryo implantation. Mol Endocrinol. 2014 Jul; 28(7): 1108-17.

(6) Miyashita M, et. al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. Gynecol Endocrinol. 2014 Sep; 30(9): 644-8.

(7) Hirata T, et. al. Concomitant ovarian drilling and oocyte retrieval by laparoendoscopic single-site surgery led to live birth using in vitro maturation of oocyte and transfer of frozen-thawed blastocyst in woman with polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res. 2014 May; 40(5): 1431-5.

(8) Koga K, et. al. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy complications. Am J Reprod Immunol. 2014 Aug;72(2):192-205.

(9) Akiyama I, et. al. The role of bone morphogenetic protein 6 in accumulation and regulation of neutrophils in the human ovary. Reprod Sci. 2014 Jun; 21(6): 772-7.

(10) Taguchi A, et. al. Resveratrol suppresses inflammatory responses in endometrial stromal cells derived from endometriosis: a possible role of the sirtuin 1 pathway. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Mar; 40(3): 770-8.

(11) Akiyama I, et. al. Bone morphogenetic protein 7 increased vascular endothelial growth factor (VEGF)-a expression in human granulosa cells and VEGF receptor expression in endothelial cells. Reprod Sci. 2014 Apr; 21(4): 477-82.

(12) Santoso EG, et. al. Application of detergents or high hydrostatic pressure as decellularization processes in uterine tissues and their subsequent effects on in vivo uterine regeneration in murine models. PLoS One. 2014 Jul 24; 9(7): e103201.

(13) Terao M, et. al. Factors that predict poor clinical course among patients hospitalized with pelvic inflammatory disease. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Feb; 40(2): 495-500.

(14) Saito A, et. al. Individualized management of umbilical endometriosis: a report of seven cases. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jan; 40(1): 40-5.

Ⅱ 生殖腫瘍学

(1) Ikeda Y, et. al. Non-diethylstilbestrol exposed vaginal clear cell adenocarcinoma has a common molecular profile with ovarian clear cell adenocarcinoma: A case report. Gynecol Oncol Rep. 2014 Jun 5; 10: 49-52.

(2) Kawana K, et. al. Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix of CIN3 patients. Vaccine. 2014 Oct 29; 32(47): 6233-9.

(3) Oda K, et. al. Huge pyogenic cervical cyst with endometriosis, developing 13 years after myomectomy at the lower uterine segment: a case report. BMC Womens Health. 2014 Sep 3; 14: 104.

(4) Inoue T, et al. Xanthogranulomatous inflammation of the perimetrium with infiltration into the uterine myometrium in a postmenopausal woman: a case report. BMC Womens Health. 2014 Jul 15; 14: 82.

(5) Asada K, et. al. Poor prognosis of ovarian cancer with large cell neuroendocrine carcinoma: case report and review of published works. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Mar; 40(3): 869-72.

(6) Miyasaka A, et al. Anti-tumor activity of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in cultured endometrial carcinoma cells. BMC Cancer. 2014 Mar 13; 14: 179.

(7) Taguchi A, et. al. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cancer-associated fibroblasts (CAFs) is suppressed by omega-3 polyunsaturated fatty acids in vitro and in vivo. PLoS One. 2014 Feb 27; 9(2): e89605.

(8) Kashiyama T, et. al. Antitumor activity and induction of TP53-dependent apoptosis toward ovarian clear cell adenocarcinoma by the dual PI3K/mTOR inhibitor DS-7423. PLoS One. 2014 Feb 4; 9(2): e87220.

(9) Inaba K, et. al. High-risk human papillomavirus correlates with recurrence after laser ablation for treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia 3: a long-term follow-up retrospective study. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Feb; 40(2): 554-60.

(10) Azuma Y, et. al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women. Jpn J Clin Oncol. 2014 Oct; 44(10): 910-7.

Ⅲ 周産期医学

(1) Toshimitsu M, et. al. Increased risk of pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception induced by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women aged 40 years and older. Fertil Steril. 2014 Oct; 102(4): 1065-1070. e1.

(2) Minakami H, et. al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jun; 40(6): 1469-99.

(3) Ichinose M, et. al. Hypothermia attenuates apoptosis and protects contact between myelin basic protein-expressing oligodendroglial-lineage cells and neurons against hypoxia-ischemia. J Neurosci Res. 2014 Oct; 92(10): 1270-85.

(4) Yamamoto Y, et. al. Safety and efficacy of preoperative autologous blood donation for high-risk pregnant women: experience of a large university hospital in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2014 May; 40(5): 1308-16.

(5) Nagamatsu T, et. al. Emerging roles for lysophospholipid mediators in pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2014 Aug; 72(2):

182-91.

(6) Nagamatsu T, et. al. Placental abnormalities detected by ultrasonography in a case of confined placental mosaicism for trisomy 2 with severe fetal growth restriction. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jan; 40(1): 279-83.

# 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）、滝田順子

**講師**

土田晋也、張田　豊、犬塚　亮、平田陽一郎、加藤元博（無菌治療部）

**助教**

清水信隆、三浦健一郎、鶴見晴子、樋渡光輝、岩崎博之、安戸裕貴、磯島　豪、進藤考洋、高橋長久、下田木の実、青木良則、水野葉子、太田さやか、井上毅信、設楽佳彦、田中優、関口昌央、米田康太

（2015 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で設立 122 年目を迎え、わが国で最も長い小児科学教室の歴史を有する。江戸時代のわが国ではすでに各地に小児科医が活動していたが、明治 21 年に弘田長（ひろたつかさ）先生が本学（前身の帝国大学医学部）にわが国初の小児科学教室を設立し、その初代教授に就任された。以来当教室は指導的な小児科医を多数輩出し、わが国の小児科臨床、小児保健、小児医学研究、小児医学教育のすべての面において多大の貢献を果たしてきた。

現在の小児科学教室のスタッフは教授１、准教授３、講師５、助教１５、特任助教３、特任臨床医２、病院診療医２、後期研修医１４、大学院生から構成される。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２５年度には 11 名の後期（専門）研修医が入局した。

## 診　療

新外来棟 2 階南に小児科外来と小児外科外来があり、現在両科は小児心理部門と一緒に外来診療を行っている。午前中は一般外来と専門外来、午後は専門外来が主体の外来である。平均外来患者数は 1 日に約 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 棟のカンファラ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ュケーションと協力・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 学生のクラークシップでは、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、次世代シークエンサーおよびアレイ解析を用いて、横紋筋肉腫、神経芽腫におけるターゲットキャプチャー、網羅的メチル化解析を行った。その結果、横紋筋肉腫においてメチル化パターンの違いによる４つのサブグループを見出し、また神経芽腫の約 30%の症例においてエピジェネティック関連遺伝子の変異を検出した。横紋筋肉種で見出されたメチル化情報を基盤としたサブグループは、病理所見、臨床情報および遺伝子変異と関連し、治療の層別化に有用と考えられた。また神経芽腫の一部において、エピジェネティック制御の異常が発がんに関与していることが示唆された。

腎臓グループは蛋白尿の分子メカニズムに迫る研究、特にネフローゼ症候群の原因となる遺伝子異常の網羅的解析および循環因子の同定を進めている。また、糸球体腎炎における病理学的解析をおこない、メサンギウム細胞の機能に影響を及ぼす新たな因子を同定した。

内分泌グループは、小児内分泌・骨代謝疾患において、原因遺伝子解析および発症機序の分子生物学的解析を行った。原因不明の希少先天性難治性疾患の研究を行い、次世代シークエンサーによるエクソーム解析を用いて、疾患原因遺伝子同定に成功した。ま た、LMX1B 異常による新たな疾患概念の提唱を行った。遺伝性くる病の原因遺伝子と発症機序の解析を行い、特異な遺伝形式を示す新たな発症機序を２種類解明した。

循環器グループは先天性心疾患の網羅的遺伝子解析のための遺伝子ライブラリーの作成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、早産児や Down 症候群の児の特徴を報告した。さらに、他大学と共同でビオチン添加ミルクの単盲検臨床試験を開始し、尿中ビオチン測定を担当している。また、周産期各種疾患における母児のサイトカイン血中濃度を測定し、病態解析を行っている。

免疫グループは治療抵抗性川崎病に対する治療戦略、感染症の疫学などを研究している。

## 出版物等

1. Akamatsu T, Dai H, Mizuguchi M, Goto Y, Oka A, Itoh M: LOX-1 is a novel therapeutic target in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Am J Pathol 184: 1843-1852, 2014
2. Fujita D, Takeda N, Imai Y, Inuzuka R, Komuro I, Hirata Y: Pathophysiology and Japanese clinical characteristics in Marfan syndrome. Pediatr Int 56: 484-491, 2014
3. Hangai M, Kimura Y, Mori H, Yasui K, Tsuchida S, Takahashi N: Computed tomography findings of an ongoing subgaleal hemorrhage. Pediatr Int 56: 623-626, 2014
4. Hangai M, Watanabe K, Shiozawa R, Hiwatari M, Ida K, Takita J: Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia with Unusual Multiple Bone Invasions: A case report. Oncol Lett 7: 991-993, 2014
5. Harita Y, Ishizuka K, Tanego A, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Tsurumi H, Miura K, Gotoh Y, Tsujita M, Yamamoto T,

Horike K, Takeda A, Oka A, Igarashi T, Hattori M: Decreased glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 29: 1553-1560, 2014

6. Hayashi T, Inuzuka R, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, Oka A: Serum Hyaluronic Acid Concentration in Fontan Circulation: Correlation With Hepatic Function and Portal Vein Hemodynamics. Pediatr Cardiol 35: 608-615, 2014
7. Hoshino H, Kubota M: Canavan disease: clinical features and recent advances in research. Pediatr Int 56: 477-483, 2014
8. Imai M, Watanabe H, Yasui K, Kimura Y, Shitara Y, Tsuchida S, Takahashi N, Taga G: Functional connectivity of the cortex of term and preterm infants and infants with Down's syndrome. Neuroimage 85: 272-278, 2014
9. Isojima T, Harita Y, Furuyama M, Sugawara N, Ishizuka K, Horita S, Kajiho Y, Miura K, Igarashi T, Hattori M, Kitanaka S: LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant 29: 81-88, 2014
10. Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiro E, Yasoda A, Yorifuji T, Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H, Morishita S, Tsuji S, Kitanaka S: A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type2. J Bone Miner Res 29: 992-998, 2014
11. Kato M, Manabe A, Koh K, Inukai T, Kiyokawa N, Fukushima T, Goto H, Hasegawa D, Ogawa C, Koike K, Ota S, Noguchi Y, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A: Treatment outcomes of adolescent acute lymphoblastic leukemia treated on Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) clinical trials. Int J Hematol 100: 180-187, 2014
12. Kato M, Koh K, Manabe A, Saito T, Hasegawa D, Isoyama K, Kinoshita A, Maeda M, Okimoto Y, Kajiwara M, Kaneko T, Sugita K, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A: No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as early intensification with intermediate-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: Results of Randomized Trial TCCSG study L99-15. Br J Haematol 164: 376-383, 2014
13. Kato M, Imamura T, Manabe A, Hashii Y, Koh K, Sato A, Takahashi H, Hori H, Taki T, Inoue M, Hayashi Y, Horibe K, Tsuchida M, Kojima S, Oda M, Ohara A: Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) and Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). Br J Haematol 166: 295-298, 2014
14. 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 36: e9-12, 2014
15. Kato M, Yoshida N, Inagaki J, Maeba H, Kudo K, Cho Y, Kurosawa H, Okimoto Y, Tauchi H, Yabe H, Sawada A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K: Salvage allogeneic stem cell transplantation in patients with pediatric myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms. Pediatr Blood Cancer 61:1860-1866, 2014
16. Kawamata R, Suzuki Y, Yada Y, Koike Y, Kono Y, Yada T, Takahashi N: Gut hormone profiles in preterm and term infants during the first 2 months of life. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism

27: 717-723, 2014
17. Morisaki N, Belfort MB, Mori R, Kusuda S, Fujimura M: Brief Parenteral Nutrition Accelerates Weight Gain, Head Growth even in Healthy VLBWs. PLoS ONE 9: e88392, 2014
18. Morisaki N, Ganchimeg T, Ota E, Vogel J, Souza JP, Mori R, Gulmezoglu A: Maternal and institutional characteristics associated with the administration of prophylactic antibiotics for caesarean section: Secondary analysis of the WHO multi-country survey on maternal and newborn health. British Journal of Obstetrics and Gynecology 121 Suppl 1: 66-75, 2014
19. Morisaki N, Ganchimeg T, Vogel J, Cecatti J, Barrett J, Jayaratne K, Mittal S, Ortiz-Panozo E, Souza JP, Crowther C, Ota E, Mori R: Mode and timing of twin delivery and perinatal outcomes in low- and middle-income countries: Secondary analysis of the WHO multi- country survey on maternal and newborn health. British Journal of Obstetrics and Gynecology 121 Suppl 1: 89-100, 2014
20. Morisaki N, Ganchimeg T, Ota E, Vogel J, Souza JP, Hogue C, Jayaratne K, Mori R: Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: Secondary analysis of the WHO multi-country survey on maternal and newborn health. British Journal of Obstetrics and Gynecology 121 Suppl 1: 101-109, 2014
21. Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Shimamura T, Sato Y, Nishimura R, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kato K, Kato M, Hanada R, Nomura Y, Park MJ, Ishida T, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J: Biallelic DICER1 mutations in sporadic pleuropulmonary blastoma. Cancer Res 74: 2742-2749, 2014
22. Sekine T, Komoda F, Miura K, Takita J, Shimadzu M, Matsuyama T, Ashida A, Igarashi T: Japanese Dent disease has a wider clinical spectrum than Dent disease in Europe/USA: genetic and clinical studies of 86 unrelated patients with low-molecular-weight proteinuria. Nephrol Dial Transplant 29: 376-384, 2014
23. Shiozawa Y, Takita J, Kato M, Sotomatsu M, Koh K, Ida K, Hayashi Y: Prognostic significance of leukopenia in childhood acute lymphoblastic leukemia. Oncol Lett 7: 1169-1174, 2014
24. Takita J, Chen Y, Kato M, Ohki K, Sato Y, Ohta S, Sugita K, Nishimura R, Hoshino N, Seki M, Sanada M, Oka A, Hayashi Y, Ogaw S: Genome-wide approach to identify second gene targets for malignant rhabdoid tumors using high-density oligonucleotide microarrays. Cancer Sci 105: 258-264, 2014
25. Tsurumi H, Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Hayashi K, Matsunaga A, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Sekine T, Oka A, Ishizuka K, Horita S, Hattori M, Hattori S, Igarashi T: Epithelial protein lost in neoplasm modulates platelet-derived growth factor-mediated adhesion and motility of mesangial cells. Kidney Int 86: 548-557, 2014
26. Yasudo H, Ando T, Takeuchi M, Nakano H, Itonaga T, Takehara H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Takita J, Oka A: Systemic lupus erythematosus complicated with liver cirrhosis in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome. Lupus 23: 1523-1527, 2014

# 小児外科学

**教授**
岩中　督
**准教授**
藤代　準
**講師**
新井真理
**特任講師（病院）**
杉山正彦
**助教**
石丸哲也
吉田真理子

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

## 沿革と組織の概要

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

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

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

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

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

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

1991 年（平成 3 年）より土田嘉昭先生が教授に就任され、神経芽腫、悪性胚細胞腫瘍を中心とした悪性腫瘍の研究・臨床に携られ、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２、病院診療医２，大学院生５名で教室を構成している。また各地の小児外科の拠点とされる関連病院で、20 名以上の教室員が、臨床の最前線を担っている。

## 診　療

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

病棟は、入院 A 棟２階南にあり、形成外科など他の外科系小児症例もこの病棟に入院している。現在の病床数は 16 床で、年間約 400 例の入院がある。手術症例でもっとも数が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オ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ッティク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) Takazawa S, Uchida H, Kawashima H, Tanaka Y, Sato K, Jimbo T, Deie K, Koiwai K, Nomura K, Iwanaka T. Massive hemorrhage after Kasai portoenterostomy in a patient with a congenital extrahepatic portosystemic shunt, malrotation and a double aortic arch: report of a case. Surg Today. 44: 1561-4, 2014

(2) Takahashi M, Kanamori Y, Takahashi M, Momose T, Iwanaka T. Detection of a metastatic lesion and tiny yolk sac tumors in two teenage patients by FDG-PET: report of two cases. Surg Today. 44: 1962-5, 2014

(3) Hatanaka A, Nakahara S, Takeyama E, Iwanaka T, Ishida K. Management of extremely low birth weight neonates with bowel obstruction within 2 weeks after birth. Surg Today 44: 2269-74, 2014

(4) Miyata H, Gotoh M, Hashimoto H, Motomura N, Murakami A, Tomotaki A, Hirahara N, Ono M, Ko C, Iwanaka T. Challenges and prospects of a clinical database linked to the board certification system. Surg Today. 44: 1991-9, 2014

(5) Taguchi T, Kobayashi H, Kanamori Y, Segawa O, Yamataka A, Sugiyama M, Iwanaka T, Shimojima N, Kuroda T, Nakazawa A, Oda Y, Miyoshi K, Ieiri S. Isolated intestinal neuronal dysplasia Type B (IND-B) in Japan: Results from a nationwide survey. Pediatr Surg Int 30: 815-22, 2014.

(6) Takazawa S, Uchida H, Kawashima H, Tanaka Y, Masuko T, Deie K, Amano H, Kobayashi K, Tada M, Iwanaka T. Urethroscopic holmium: YAG laser ablation for acquired posterior urethral diverticulum after repair of anorectal malformation. Pediatr Surg Int 30: 945-9, 2014

(7) Takahashi M, Iwanaka T, Kanamori Y, Ishimaru T, Suzuki K, Kodaka T, Terawaki K, Komura M, Sugiyama M. Laparoscopic radical nephrectomy for the management of chromophobe renal cell carcinoma in a 13-year-old girl. J Pediatr Surg Case Reports 2: 331-3, 2014

(8) Takazawa S, Ishimaru T, Harada K, Tsukuda Y, Sugita N, Mitsuishi M, Iwanaka T. Video-Based Skill Assessment of Endoscopic Suturing in a Pediatric Chest Model and a Box Trainer. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2014, in press

(9) Komura M, Komura H, Konishi K, Ishimaru T, Hoshi K, Takato T, Tabata Y, Iwanaka T. Promotion of tracheal cartilage growth by intra-tracheal injection of basic fibroblast growth factor (b-FGF). J Pediatr Surg. 49: 296-300, 2014

(10) Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, Masuko T, Takazawa S, Deie K, Amano H, Iwanaka T. Laparoscopic partial nephrectomy for the treatment of large cystic nephroma in children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 24: 901-6, 2014

(11) Murakami A, Hirata Y, Motomura N, Miyata H, Iwanaka T, Takamoto S. The national clinical database as an initiative for quality improvement in Japan. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 47: 437-43, 2014

(12) Okubo T, Harada K, Fujii M, Tanaka S, Ishimaru T, Iwanaka T, Nakatomi H, Sora S, Morita A, Sugita N, Mitsuishi M. Hand-held multi-DOF robotic forceps for

neurosurgery designed for dexterous manipulation in deep and narrow space. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014: 6868-71, 2014

(13) Fujishiro J, Sugiyama M, Ishimaru T, Uotani T, Tsuchida S, Takahashi N, Shiozawa R, Takita J, Iwanaka T. Cyclic fluctuations of blood pressure in neonatal neuroblastoma. Pediatr Int. 56(6):934-7, 2014.

# 老年病学／老化制御学

**教授**

秋下雅弘

**准教授**

小川純人

**講師**

山口泰弘、浦野友彦

**助教**

小島太郎、亀山祐美、石井伸弥、高山賢一、石井正紀、山田容子

**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 2、助教 6、特任臨床医 4、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。ADL 低下や食欲低下など、どのような病気がわかりにくく、どこの診療科へ行けばよいか分からない症状を有する場合、臓器別の診療では診療先が決定しない患者さんはまさに老年病科の対象といえる。特に高齢救急患者は、原疾患にかかわらず容易に多臓器の障害に至るので、救急診療において、老年病科の意義は大きい。また、多くの対象疾患のなかでも、認知症は主要な対象疾患であり、心理検査や地域医療連携部との連携をとりいれて、検査、治療から社会資源の活用にまで携わっている。

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。当科では、複数の疾患により惹起される老年症候群と呼ばれる高齢者に多い症候・症状にも専門的知識を結集して診療にあたっている。さらには高齢者総合的機能評価（CGA）を積極的に活用し、高齢者を個人として包括的に診療することで、「病気を治す」だけではなく、ADL や QOL を重視し「病人をよくする」ことを目標としている。

そのほか、平成 15 年からは女性医師による女

性のための女性専用外来（予約制）を開設した。女性特有の悩みから女性の疾患まですべて対応している。平成 26 年度の新来患者数は 291 名、外来患者総数は 17,225 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（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 CGA や老年症候群の評価を踏まえた症例検討を行い、さらに担当症例に関わる最新の知見を学び発表する機会を設けることより、治療方針を検討するための実践的な能力が習得できるよう配慮している。

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

## 出版物等

### 英文原著

1. Azuma K, Casey SC, Urano T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Blumberg B, Inoue S: Pregnane X receptor knockout mice display aging-dependent wearing of articular cartilage. ***PLoS ONE*** 10, e0119177, 2015.
2. Boele J, Persson H, Shin JW, Ishizu Y,

Newie I, Søkilde R, Hawkins SM, Coarfa C, Ikeda K, Takayama K, Horie-Inoue K, Ando Y, Burroughs AM, Sasaki C, Suzuki C, Sakai M, Aoki S, Ogawa A, Hasegawa A, Lizio M, Kaida K, Teusink B, Carninci P, Suzuki H, Inoue S, Gunaratne P, Rovira C, Hayashizaki Y, de Hoon M: PAPD5-mediated 3' adenylation and subsequent degradation of oncomiR miR-21 is disrupted in proliferative disease. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 111, 11467-11472, 2014.

3. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, Corona G, Onat A, Maggio M, Bouchard C, Tong PC, Chen RY, Akishita M, Gietema JA, Gannagé-Yared MH, Undén AL, Hautanen A, Goncharov NP, Kumanov P, Chubb SA, Almeida OP, Wittchen HU, Klotsche J, Wallaschofski H, Völzke H, Kauhanen J, Salonen JT, Ferrucci L, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. PLoS One. 9: e100409, 2014.
4. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 15:95-101, 2014.
5. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Takayama K, Sugihara T, Obinata D, Yamada Y, Kumagai J, Kume H, Ouchi Y, Inoue S, Homma Y: Expression of androgen and estrogen signaling components and stem cell markers to predict cancer progression and cancer-specific survival in patients with metastatic prostate cancer. ***Clin Cancer Res*** 20, 4625-4635, 2014.
6. Iijima K, Ito Y, Son BK, Akishita M, OuchiY. Pravastatin and Olmesartan Synergistically Ameliorate Renal Failure-Induced Vascular Calcification. J Atheroscler Thromb. 21(9):917-929. 2014
7. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Ouchi Y, Tuji T, Iijima K. Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: cross-sectional analysis of Kashiwa cohort study. PLosOne. 9:e112718. 2014
8. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, Ouchi Y, Kikutani T, Higashiguchi T, Obuchi SP, Ishikawa-Takata K, Hirano H, Kawai H, Tsuji T, Iijima K. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. Geriatr Gerontol Int.14:93-101, 2014.
9. Ishii S, Kojima T, Yamaguchi K, Akishita M on behalf of the study group of the Ministry of Health, Labour and Welfare. Guidance statement on appropriate medical services for the elderly. Geriatr Gerontol Int 14: 518–525, 2014.
10. Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Nielson C, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, Karlamangla AS. Pleiotropic effects of obesity on fracture risk: The Study of Women's Health Across the Nation. J Bone Miner Res. 29 :2561-70, 2014
11. Ishikawa H, Eto M, Kitamura K, Kiuchi T. Resident physicians' attitudes and confidence in communicating with patients: a pilot study at a Japanese university hospital. Patient Educ Couns. 96:361-366. 2014
12. Makita K, Okano H, Furuya T, Urano T, Hirabayashi H, Kumakubo T, Iwamoto J: Survey of the utility of once-monthly bisphosphonate treatment for improvement of medication adherence in osteoporosis patients in Japan. J Bone Miner Metab 33,

55-60, 2015.
13. Mori T, Ishii S, Greendale GA, Cauley JA, Ruppert K, Crandall CJ, Karlamangla AS. Parity, Lactation, Bone Strength, and 16-year Fracture Risk in Adult Women: Findings From the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Bone. 73, 160-6, 2015
14. Obinata D, Ito A, Fujiwara K, Takayama K, Ashikari D, Murata Y, Yamaguchi K, Urano T, Fujimura T, Fukuda N, Soma M, Watanabe T, Nagase H, Inoue S, Takahashi S: Pyrrole-imidazole polyamide targeted to break fusion sites in TMPRSS2 and ERG gene fusion represses prostate tumor growth. Cancer Sci 105, 1272-1278, 2014.
15. Sekiyama K, Waragai M, Akatsu H, Sugama S, Takenouchi T, Takamatsu Y, Fujita M, Sekigawa A, Rockenstein E, Inoue S, La Spada A, Masliah E, Hashimoto M: Disease-Modifying Effect of Adiponectin in Model of α-Synucleinopathie. Ann Clin Transl Neurol 1, 479-489, 2014.
16. Shiba S, Ikeda K, Azuma K, Hasegawa T, Amizuka N, Horie-Inoue K, Inoue S: γ-Glutamyl carboxylase in osteoblasts regulates glucose metabolism in mice. Biochem Biophys Res Commun 453, 350-355, 2014.
17. Takayama K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fujimura T, Takahashi S, Homma Y, Urano T, Aburatani H, Inoue S: Integrative analysis of FOXP1 function reveals a tumor suppressive effect in prostate cancer. Mol Endocrinol 28, 2012-2024, 2014.
18. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Homma Y, Inoue S: CtBP2 modulates the androgen receptor to promote prostate cancer progression. Cancer Res 74, 6542-6553, 2014.
19. Takayama K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Homma Y, Aburatani H, Inoue S: RUNX1, an androgen- and EZH2-regulated gene, has differential roles in AR-dependent and -independent prostate cancer. Oncotarget 6, 2263-2276, 2015.
20. Urano T, Shiraki M, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S: Large-scale analysis reveals a functional single-nucleotide polymorphism in the 5'-flanking region of PRDM16 gene associated with lean body mass. Aging Cell 13, 739-743, 2014.
21. Urano T, Shiraki M, Saito M, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S: Polymorphism of SLC25A32, the folate transporter gene, is associated with plasma folate levels and bone fractures in Japanese postmenopausal women. Geriatric Gerontol Int 14, 942-946, 2014.
22. Yamaga R, Ikeda K, Boele J, Horie-Inoue K, Takayama K, Urano T, Kaida K, Carninci P, Kawai J, Hayashizaki Y, Ouchi Y, de Hoon M, Inoue S: Systemic identification of estrogen-regulated genes in breast cancer cells through cap analysis of gene expression mapping. Biochem Biophys Res Commun 447, 531-536, 2014.

英文短報

1. Hara H, Yamashita H, Nakayama A, Hosoya Y, Ando J, Iijima K, Hirata Y, Komuro I. A rare case of anomalous origin of the left anterior descending artery from the pulmonary artery International Journal of Cardiology. Int J Cardiol. 172: e66-8. 2014
2. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Iijima K. Development of conversion formulae between 4 meter, 5 meter and 6 meter gait speed. Geriatr Gerontol Int. 15: 233-4, 2015
3. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Iijima K. Re: Growing research on sarcopenia in Asia. Geriatr Gerontol Int. 15: 238-9, 2015

4. Umeda-Kameyama Y, Iijima K, Yamaguchi K, Kidana K, Ouchi Y, Akishita M. Association of hearing loss with behavioral and psychological symptoms in patients with dementia. Geriatr Gerontol Int. 14: 727-8, 2014.

英文総説

1. Horie-Inoue K, Inoue S: Genomic aspects of age-related macular degeneration. **Special issue of "Genomic Aspects of Common Diseases"** ***Biochem Biophys Res Commun*** 452, 263-275, 2014.
2. Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S: Identification of estrogen-responsive genes based on the DNA binding properties of estrogen receptor using high-throughput sequencing technology and its role in breast cancer. ***Acta Pharmacol Sin*** 36, 24-31, 2015.
3. Obinata D, Fujiwara K, Yamaguchi K, Takayama K, Urano T, Nagase H, Inoue S, Takahashi S, Fukuda N: Perspective of novel therapeutic medicines targeting androgen signaling pathway in castration resistance prostate cancer. ***World J Clin Urol*** 3, 264-271, 2014.
4. Urano T, Inoue S: Genetics of osteoporosis. **Special issue of "Genomic Aspects of Common Diseases"** ***Biochem Biophys Res Commun*** 452, 287-293, 2014.

# 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**

似鳥　純一、長山　和弘、此枝　千尋

**ホームページ**　http://cts.m.u-tokyo.ac.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、2011 年 4 月から中島淳がその任を務めている。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 5 名｛中島・村川・安樂・似鳥・長山｝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、2014 年の死因統計では、死亡総数 127 万人のうち悪性新生物による死亡は約 38 万人であるが、気管・気管支及び肺の悪性新生物によって 7.3 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 に基づき、さらに院内では関連各科の参加する呼吸器 cancer board での討議を経た治療を実践することにより、医学部学生・大学院生に対する臨床呼吸器外科学の基礎修練、ならびに卒後研修医ならびに専門医のための修練医に対する専門教育を行なっている。

2013 年には医学部附属病院において 300 例を超える呼吸器外科手術治療を施行した。また近年の社会構造変化に伴う患者年齢の高齢化、心血管疾患や

閉塞性肺疾患などを合併した患者に対する安全な肺切除術に対する臨床的研究として、当科は全国に先駆け、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/IB 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。2014 年には全肺癌手術の約 96％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。細胞移入免疫療法、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γδ分画による細胞移入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 年度から第３項先進医療技術【先進医療Ｂ】「ゾレドロン酸誘導γδＴ細胞を用いた免疫療法」（非小細胞肺癌）を引き続き行っている。

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

胸腺腫・胸腺癌をはじめとする胸腺上皮腫瘍は縦隔腫瘍の中では最も多い疾患である。本疾患は被包された良性腫瘍から、遠隔転移を示す悪性腫瘍までさまざまな悪性度を呈することから、様々な分類がなされてきたが、診断・治療方針を確定する上でさらに研究が必要であると考えられる。当科では本疾患に対する 200 例以上の手術経験を有している国内でも有数の施設である。本年度は日本胸腺研究会を主催するとともに、本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 2013 年末までに 197 例の脳死肺移植が行なわれた。2010 年脳死移植法改正施行後はドナー数が増加し、全国的に肺移植治療の重要性が再認識されつつある。国内では脳死肺移植を行なう施設は認定を受ける必要があるが、2014 年 3 月に脳死肺移植実施施設の認定を受け、今年度から肺移植適応患者の登録を開始した。

## 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・フリークオ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研修を希望して配属されたものは当科チームの一員として、呼吸器外科学における基本的な疾患に対する診断・治療法の基礎知識、術前術後管理・手術手技の習得を通じて、一人前の臨床医となるための修練に貢献している。呼吸器外科専門医資格の習得を希望する者に対しては、研修医修了後をめどに専門的修練を開始する。日本胸部外科学会・日本呼吸器外科学会合同委員会の定める呼吸器外科専門医資格取得に必要な手術経験・呼吸器外科専門知識の習得については、当科のプログラムにおいて達成することが可能である。

## 研究

肺癌・転移性肺腫瘍・胸腺上皮腫瘍などの胸部悪性腫瘍に対する外科治療学ならびに臨床腫瘍学につ

いては当科単施設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。

1. 胸部悪性腫瘍に対する低侵襲手術の研究
2. 肺腺癌の画像所見と悪性度の関連に関する研究
3. 原発性肺癌の発癌機序に関する基礎研究
4. 新しい蛍光物質を用いた肺癌診断法に関する基礎研究
5. 肺癌・胸膜中皮腫に対する免疫療法の基礎研究
6. 胸腺上皮腫瘍悪性度に関する臨床病理学的研究
7. 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
8. 気管移植、肺移植における慢性拒絶の研究
9. 肺移植におけるドナー肺保存の研究　など

## 出版物等（2014）


1. Kuwano H, Tsuchiya T, Murayama T, Sano A, Nagayama K, Yoshida Y, Murakawa T, Nakajima J. Outcomes of combined modality therapy for patients with stage III or IV mediastinal malignant germ cell tumors. Surg Today. 2014 Mar;44(3):499-504
2. Seki Y, Yoshida Y, Ishimine H, Shinozaki-Ushiku A, Ito Y, Sumitomo K, Nakajima J, Fukayama M, Michiue T, Asashima M, Kurisaki A. Lipase member H is a novel secreted protein selectively upregulated in human lung adenocarcinomas and bronchioloalveolar carcinomas. Biochem Biophys Res Commun. 2014 Jan 24;443(4):1141-7.
3. Ibrahim R, Matsubara D, Osman W, Morikawa T, Goto A, Morita S, Ishikawa S, Aburatani H, Takai D, Nakajima J, Fukayama M, Niki T, Murakami Y Expression of PRMT5 in lung adenocarcinoma and its significance in epithelial-mesenchymal transition. Hum Pathol. 2014 Jul;45(7):1397-405.
4. Horie M, Saito A, Yamauchi Y, Mikami Y, Sakamoto M, Jo T, Nakajima J, Takizawa H, Nagase T, Kohyama T. Histamine induces human lung fibroblast-mediated collagen gel contraction via histamine H1 receptor. Exp Lung Res. 2014 Jun;40(5):222-36
5. Ichinose J, Murakawa T, Hino H, Konoeda C, Inoue Y, Kitano K, Nagayama K, Nitadori JI, Anraku M, Nakajima J. Prognostic Impact of the Current Japanese Nodal Classification on Outcomes in Resected Non-Small Cell Lung Cancer. Chest. 2014 Sep;146(3):644-9
6. Qiang G, Nakajima J. (Correspondence author) Simultaneous Stapling of Pulmonary Vein and Bronchus in Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2015;21(1):78-80
7. Murakawa T, Karasaki T, Kitano K, Nagayama K, Nitadori JI, Anraku M, Nakajima J. Invasive thymoma disseminated into the pleural cavity: mid-term results of surgical resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Mar;47(3):567-72
8. Sonoo T, Ohshima K, Kobayashi H, Asada T, Hiruma T, Doi K, Gunshin M, Murakawa T, Anraku M, Nakajima S, Nakajima J, Yahagi N. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) treated successfully by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a nearly drowned patient. J Artif Organs. 2014; Sep;17(3):281-4.
9. Ichinose J, Watanabe K, Sano A, Nagase T, Nakajima J, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. Alternative polyadenylation is associated with lower expression of PABPN1 and poor prognosis in non-small cell lung cancer. Cancer Sci. 2014 Sep;105(9):1135-41.

10. Karasaki T, Murakawa T, Nagayama K, Nitadori JI, Anraku M, Kikuchi Y, Shinozaki-Ushiku A, Igaki H, Nakajima J. New onset of myasthenia gravis 10 years after proton beam therapy for thymoma. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Oct 10. [Epub ahead of print]
11. Carter BW, Tomiyama N, Bhora FY, Rosado de Christenson ML, Nakajima J, Boiselle PM, Detterbeck FC, Marom EM. A modern definition of mediastinal compartments. J Thorac Oncol. 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S97-101.
12. Kakimi K, Matsushita H, Murakawa T, Nakajima J. Gammadelta T cell therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2014 Feb;3(1):23-33
13. Cho BC, Feld R, Leighl N, Opitz I, Anraku M, Tsao MS, Hwang DM, Hope A, de Perrot M. A feasibility study evaluating Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy: the "SMART" approach for resectable malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol. 2014 Mar;9(3):397-402
14. Kadota K, Nitadori J, Woo KM, Sima CS, Finley DJ, Rusch VW, Adusumilli PS, Travis WD. Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma: single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes. J Thorac Oncol. 2014 Aug;9(8):1126-39

# 心臓外科学

**教授**

小野　稔

**講師**

平田康隆、縄田　寛、木村光利

**助教**

高岡哲弘、益澤明広、山内治雄、木下　修、大野　真、井戸田佳史、尾崎晋一

**ホームページ**　http://cts.m.u-tokyo.ac.jp/

## 沿革と組織の概要

心臓外科の沿革は木本誠二先生の時代に遡ることができる。助教授であった木本先生は、昭和26年6月に動脈管開存症に対する結紮術、7月には弓部大動脈瘤切除、10月には日本で最初のファロー四徴症に対するブラロック手術を行い、心臓血管外科の幕を開いた。教授昇任後の昭和 27 年には、腹部大動脈瘤に対して同種アルコール保存大動脈移植、昭和 29 年には僧帽弁狭窄に対する交連切開術を開始された。昭和 30 年 1 月には、独自に開発した選択的脳灌流冷却法を用いて、米国に遅れること約2年、最初の開心術（心房中隔欠損閉鎖術）に成功し、以後日本の心臓血管外科の礎を築かれていった。

昭和 39 年 12 月 15 日、国立大学として最初の胸部外科学講座の開設が認められ、木本教授が初代教授となられた。木本教授のもとではペースメーカーや人工心臓に関する研究も盛んに行われ、日本をリードする多数の人材を輩出した。大学紛争の混乱の中で就任された第2代三枝正裕教授は毅然として医局運営を行い、次々と新たな人工心肺装置の導入を進め、開心術の安全性を高めていかれた。第3代浅野献一教授は、僧帽弁置換における後尖組織温存術式を日本で最初に導入し、フォ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 5～7 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。

2014 年は心臓大血管手術数が年間約 320 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、先天性心疾患の 3 チーム体制で診療を行い、心臓血管外科専門医は 6 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 2015 年 3 月までに心臓移植 53 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 2014 年 3 月までに 170 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 3 週間のクリニカルクラークシップの間には 15 単位の実習およびクルズスがあり、心臓解剖・疾患・手術などにおける重要ポイントをわかりやすく解説している。英語による症例プレゼンテーションを行い、医学英語にも親しんでもらうように心がけている。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。

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

専門研修を目指す場合は、まず卒後 3, 4 年目に

東京大学医学部附属病院外科系研修プログラム参加関連病院で一般外科を中心に豊富な幅広い経験を蓄積して、5 年目に外科専門医の資格を取得する。その後、心臓外科専門プログラムを専攻し、卒後 10～11 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）新しい脊髄保護に関する研究などがある。

## 発表論文


1. Akai T, Hoshina K, Yamamoto S, Takeuchi H, Nemoto Y, Ohshima M, Shigematsu K, Miyata T, Yamauchi H, Ono M, Watanabe T. Biomechanical analysis of an aortic aneurysm. model and its clinical application to thoracic aortic aneurysms for defining "saccular aneurysms" J Am Heart Assoc. 2015;4
2. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kwarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. Heart Vessels 2014;29
3. Koizumi N, Oota K, Lee D, Tsukihara H, Nomiya A, Yoshinaka K, Azuma T, Sugita N, Homma Y, Matsumoto Y, Mitsuishi M. System Identification Method for Non-Invasive Ultrasound Theragnostic System Incorporating Mechanical Oscillation Part. Int. J. of Automation Technology 2014, 8(1)
4. Murakami A, Hirata Y, Motomura N, Miyata H, Iwanaka T, Takamoto S. The national clinical database as an initiative for quality improvement in Japan. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Oct;47(5)
5. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Muraoka H, Inaba T, Maki H, Kagami Y, Endo M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Preoperative beta-blocker treatment is a key for deciding left ventricular assist device implantation strategy as a bridge to recovery. J Artif Organs 2014; 17: 23-32
6. Itoda Y, Panthee N, Tanaka T, Ando T, Sakuma I, Ono M. Development of a

suturing device for anastomosis for small caliber arteries. J Artif Organs 2014; 17: 88-94

7. Imamura T, Kinugawa K, Kato N, Muraoka H, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Hatano M, Kyo S, Ono M. Late-Onset Right Ventricular Failure in Patients With Preoperative Small Left Ventricle After Implantation of Continuous Flow Left Ventricular Assist. Circ J 2014; 78: 625-33.
8. Kyo S, Ono M, Sawa Y, Nakatani T, Tabayashi K, Saiki Y, Tominaga Y. HeartMate II Japanese Clinical Investigators. Results of the prospective multicenter Japanese bridge to transplant study with a continuous-flow left ventricular assist device. J Artif Organs. 2014; 17: 142-8.
9. Tomotaki A, Miyata H, Hashimoto H, Murakami A, Ono M. Results of data verification of the Japan congenital cardiovascular database, 2008 to 2009. World J Pediatr Congenit Heart Surg 2014; 5: 47-53.
10. Yanagie H, Higashi S, Seguchi K, Ikushima I, Fujihara M, Nonaka Y, Oyama K, Maruyama S, Hatae R, Suzuki M, Masunaga SI, Kinashi T, Sakurai Y, Tanaka H, Kondo N, Narabayashi M, Kajiyama T, Maruhashi A, Ono K, Nakajima J, Ono M, Takahashi H, Eriguchi M. Pilot clinical study of boron neutron capture therapy for recurrent hepatic cancer involving the intra-arterial injection of a 10BSH-containing WOW emulsion. Appl Radiat Isot. 2014; 88: 32-7
11. Kimura M, Kinoshita O, Fujimoto Y, Murakami A, Shindo T, Kashiwa K, Ono M. Central extracorporeal membrane oxygenation requiring pulmonary arterial venting after near-drowning. Am J Emergency Med 2014; 32: 197. e1-2.
12. Imamura T, Kinugawa K, Murasawa T, Kagami Y, Endo M, Muraoka H, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Komuro I, Ono M. Cardiac allograft vasculopathy can be distinguished from donor-transmitted coronary atherosclerosis by optical coherence tomography imaging in a heart transplantation recipient: double layered intimal thickness. Int Heart J. 2014; 55: 178-80
13. Sumida M, Doi K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Perioperative Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measurement in Patients Who Undergo Left Ventricular Assist Device Implantation Surgery. Circ J. 2014; 25: 1891-9
14. Date K, Kaneko T, Edure M, Sato Y, Hasegawa Y, Okada S, Okonogi S, Takihara H, Ono M. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair in a patient with a left ventricular assist device. Ann Thorac Surg. 2014; 97: 1778-81.
15. Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, Ichihara Y, Ono M, Kyo S, Nishimura T, Nakatani T, Toda K, Sawa Y, Tominaga R, Tanoue T, Saiki Y, Matsui Y, Takemura T, Niinami H, Matsumiya G. J-MACS Research Group: Post-approval study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: A Japanese multicenter study using J-MACS. J Heart Lung Transplant. 2014; 33: 599-608.
16. Panthee N, Ono M, Morota T, Tanaka T, Itoda Y, Ikemura M, Yamamoto T, Suzuki H, Saito A, Motomura N. Paraplegia prevention by oral pretreatment with memantine in a rabbit model. J Thorac

Cardiovasc Surg 2014; 148: 1732-8
17. Koyama S, Itatani K, Yamamoto T, Miyazaki S, Kitamura T, Taketani T, Ono M, Miyaji K. Optimal bypass graft design for left anterior descending and diagonal territory in multivessel coronary disease. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2014; 19: 406-13.
18. Miyata H, Gotoh M, Hashimoto H, Motomura N, Murakami A, Tomotaki A, Hirahara N, Ono M, Ko C, Iwanaka T. Challenges and prospects of a clinical database linked to the board certification system. Surg Today 2014; 44: 1991-9.
19. Naito N, Kinoshita O, Ono M. Prolonged left ventricular assist device support (18 months) in refractory ventricular fibrillation. J Heart Lung Transplant 2014; 33: 772-3
20. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M, Komuro I. Low Cardiac Output Stimulates Vasopressin Release in Patients With Stage D Heart Failure. Circ J. 2014; 78: 2259-67.
21. Date K, Nishimura T, Takewa Y, Kishimoto S, Ono M, Tatsumi E. The comparison between synchronization and non-synchronization with cardiac beat under the pulsatile mode with a rotary LVAD by a native heart load control system. Int J Artif Organ 2014; 37: 599
22. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Recipients with shorter cardiopulmonary bypass time achieve improvement of parasympathetic reinnervation within 6 months after heart transplantation. Int Heart J 2014; 55: 440-444.
23. Nakatani T, Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Matsuda H, Yozu R, Isobe M. The Registry Report of Heart Transplantation in Japan (1999–2013). Circ J 2014; 78: 2604-9.
24. Fujino T, Kinugawa K, Hatano M, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Yao A, Ono M, Komuro I. Low Blood Pressure, Low Serum Cholesterol and Anemia Predict Early Necessity of Ventricular Assist Device Implantation in Patients With Advanced Heart Failure at the Time of Referral From Non-Ventricular Assist Device Institutes. Circ J 2014: 78: 2882-2889.
25. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Amiya E, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I. Status 2 patients had poor prognosis without mechanical circulatory support. Circ J. 2014; 78: 1396-404.
26. Fukushima N, Ono M, Saito S, Saiki Y, Kubota S, Tanoue Y, Konaka S, Ashikari J. Heart donation in Japan before and after the revision of the Japanese Transplantation Act. Transplant Proc. 2014; 46: 2050-3.
27. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Uno K, Saito A, Murasawa T, Ono M, Nagai R, Komuro I. Brachial artery diameter has a predictive value in the improvement of flow-mediated dilation after aortic valve replacement for aortic stenosis. Heart Vessels. 2015 Mar; 30: 218-26.
28. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M. Is the internal jugular vein or femoral vein a better approach site for endomyocardial biopsy in heart transplant recipients? Int Heart J. 2015; 56: 67-72.
29. Yokota J, Fujiu K, Tanimito H, Nebiya H,

Kashiwa K, Kinoshita O, Nawata K, Kimura M, Satsu T, Chou K, Sumitani M, Ono M, Komuro I. Electromagnetic interference between continuous-flow left ventricular assist device and cardiac resynchronization therapy defibrillator due to an unrecognized mechanism. Int J Cardiol. 2015 Jan; 179: 510-3.

30. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Lower rotation speed stimulates sympathetic activation during continuous-flow left ventricular assist device treatment. J Artif Organs. 2015; 18(1): 20-6.
31. Panthee N, Ono M. Spinal cord injury following thoracic and thoracoabdominal aortic repairs. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2015 Feb; 23: 235-46.
32. Akai T, Hoshina K, Yamamoto S, Takeuchi H, Nemoto Y, Ohshima M, Shigematsu K, Miyata T, Yamauchi H, Ono M, Watanabe T. Biomechanical analysis of an aortic aneurysm model and its clinical application to thoracic aortic aneurysms for defining "saccular" aneurysms. J Am Heart Assoc. 2015 Jan; 4: e001547.
33. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Readmission due to driveline infection can be predicted by new score by using serum albumin and body mass index during long-term left ventricular assist device support. J Artif Organs. 2015 Jan; 18: 120-7.
34. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. A Novel Scoring System using Post-operative Cardio-pulmonary Exercise Testing Predict Future Explantation of Left Ventricular Assist Device. Circ J 2015; 79(3): 560-6.

# 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.
清川貴志　M.D.,Ph.D. 田邊麻美　M.D.
出口智基　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を呼び（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、基本的な外科的手技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+γδT）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・下部消化管の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。胃癌が約 150 例、食道癌が約 50 例、ほか良性疾患であるヘルニアなどに対しても積極的に手術を行っている。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. Aikou S, Aida J, Takubo K, Yamagata Y, Seto Y, Kaminishi M, Nomura S. Columnar metaplasia in a surgical mouse model of gastro-esophageal reflux disease is not derived from bone marrow-derived cell. Cancer Sci 104(9):1154-61,2013
2. Motoyama S, Mori K, Kamei T, Miura M, Hinai Y, Sato Y, Yoshino K, Sasaki T, Miyata G, Seto Y, Ogawa J. Evaluation of the risk of lymph node metastasis using CRP 1846C>T genetic polymorphism in submucosal thoracic esophageal squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol 20(6): 1978-84,2013
3. Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, Miyashiro I, Katai H, Kodera Y, Tsujitani S, Seto Y, Furukawa H, Oda I, Ono H, Tanabe S, Kaminishi M. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. Gastric Cancer. 16(1):1-27,2013
4. Nomura S, Terao S, Adachi K, Kato T, Ida K, Watanabe H, Shimbo T; Research Group for Establishment of Endoscopic Diagnosis of Chronic Gastritis. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal activity and inflammation. Dig Endosc 25(2): 136-46, 2013
5. 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): 751-5, 2013

6. Mitsui T, Goto O, Shimizu N, Hatao F, Wada I, Niimi K, Asada-Hirayama I, Fujishiro M, Koike K, Seto Y.Novel Technique for Full-Thickness Resection of Gastric Malignancy: Feasibility of Nonexposed Endoscopic Wall-Inversion Surgery (NEWS) in Porcine Models.Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 23(6): e217-21,2013
7. Mori K, Yamagata Y, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Seto Y.Robotic-assisted totally transhiatal lymphadenectomy in the middle mediastinum for esophageal cancer.J Robot Surg 7:385-387,2013
8. Mitsui T, Fukatsu K, Yanagawa M, Amenomori S, Ogawa E, Fukuda T, Murakoshi S, Moriya T, Yasuhara H, Seto Y.Truncal vagotomy temporarily decreases the pro- and anti-inflammatory cytokine levels in the small intestine. Surg Today. 2013
9. Shimoyama S.Diabetes mellitus carries a risk of gastric cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol 19(40): 6902-10, 2013

# 肝胆膵外科、人工臓器・移植外科学

**教授**

國土典宏

**准教授**

長谷川潔、阪本良弘

**講師**

金子順一、赤松延久、有田淳一

**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、肝門部胆管癌の外科治療、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、独創性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 5 チームに分かれており、チーム単位で術前検査、手術、術後管理を行う。定時手術は月、水、金に週 9 枠で行われ、年間の総手術件数は約 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（2014）


1. Omichi K, Inoue Y, Hasegawa K, et al. Differential diagnosis of liver tumours using intraoperative real-time tissue elastography. Br J Surg. 2015;102:246-253.
2. Aoki T, Kokudo N, Komoto I, et al. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multicenter survey in Japan. J Gastroenterol. 2014.
3. Harada N, Ishizawa T, Inoue Y, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of the pancreas for estimation of pathologic fibrosis and risk of postoperative pancreatic fistula. J Am Coll Surg. 2014;219:887-894 e885.
4. Mise Y, Hasegawa K, Shindoh J, et al. The Feasibility of Third or More Repeat Hepatectomy for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg. 2014.
5. Takemura N, Hasegawa K, Aoki T, et al. Surgical resection of peritoneal or thoracoabdominal wall implants from hepatocellular carcinoma. Br J Surg. 2014; 101:1017-1022.
6. Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. J Hepatol. 2014;61: 583-588.
7. Yoshioka R, Yasunaga H, Hasegawa K, et al. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. Br J Surg. 2014;101:523-529.
8. Satou S, Aoki T, Kaneko J, et al. Initial experience of intraoperative three-dimensional navigation for liver resection using real-time virtual sonography. Surgery. 2014;155:255-262.
9. Hasegawa K, Aoki T, Ishizawa T, et al. Comparison of the therapeutic outcomes between surgical resection and percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014;21 Suppl 3:S348-355.
10. Oba M, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a potential surrogate endpoint for time to surgical failure. Ann Surg Oncol. 2014; 21:1817-1824.
11. Yoshioka R, Hasegawa K, Mise Y, et al.

Evaluation of the safety and efficacy of simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. Surgery. 2014; 155:478-485.

12. Ishizawa T, Masuda K, Urano Y, et al. Mechanistic background and clinical applications of indocyanine green fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014;21: 440-448.
13. Kaneko J, Inagaki Y, Ishizawa T, et al. Photodynamic therapy for human hepatoma-cell-line tumors utilizing biliary excretion properties of indocyanine green. J Gastroenterol. 2014;49:110-116.
14. Hasegawa K, Makuuchi M, Kokudo N, et al. Impact of histologically confirmed lymph node metastases on patient survival after surgical resection for hepatocellular carcinoma: report of a Japanese nationwide survey. Ann Surg. 2014;259:166-170.
15. Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey. Ann Surg. 2014;259: 532-542.

# 泌尿器外科学

**教授**

本間之夫

**准教授**

久米春喜、福原浩

**講師**

中川徹、藤村哲也、東剛司、宮嵜英世

**助教**

山田幸央、高橋さゆり、金子智之、新美文彩、竹島雄太、山田雄太、杉原亨、竹内昭慶、藤井陽一、手島太郎

**ホームページ** http:// www.h.u-tokyo.ac.jp/urology/

## 沿革と組織の概要

泌尿器科学は外科的､内科的手法を用いて副腎、腎臓、尿管、膀胱、尿道、前立腺をはじめとする男性生殖器の疾患を取り扱う臨床医学の一分野である。更に泌尿器科学に包括される分野には、小児泌尿器科学､神経泌尿器科学､女性泌尿器科学、腎移植、腎血管外科学、内分泌外科学、老年泌尿器科学が存在する。そのため、泌尿器科医は腫瘍学、腎臓病学、内分泌学、男性学、免疫学、小児科学、解剖学、微生物学、神経学、老年学などの幅広い科学的知識を持つことを要求される。現在では泌尿器科学の研究には細胞生物学、分子生物学の知識、手法が広く用いられる。当教室は泌尿器科学の科学的進歩に大きく寄与することを目的としている。

近年においても当教室は最新かつ低侵襲性治療の導入において、国際的にも指導的立場を取り続けてきた。例としては上部尿路内視鏡手術、尿路結石に対する ESWL・レーザー砕石術、前立腺肥大症に対するレーザー療法、従来の開放性手術に代わる小切開鏡視下手術や腹腔鏡手術による副腎摘除術・腎摘除術、さらにはロボット支援下の前立腺全摘術・膀胱全摘術・腎部分切除術が挙げられる。

## 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。2014 年 1 月から 12 月までの入院患者数は約 1,400 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。2014 年の手術件数は 1,321 例であった。2014 年における主な手術症例数は、副腎摘除術 18 件、腎摘出術 33 件、腎部分切除術 32 件、腎尿管摘出術 27 件、膀胱全摘術 24 件、前立腺全摘術 98 件､経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) 164

件、経尿道的前立腺切除術（TUR-P）4 件、腹腔鏡視下手術 44 件、ロボット支援下手術 103 例であった。

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。

2014 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 25,000 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

研究全体の主題は手術技術の向上および難治性疾患の治療である。手術技術としては、腹腔鏡下手術、ロボット支援下手術などがある。難治性疾患には各種泌尿器科癌、腎不全、性機能障害、間質性膀胱炎などがある。研究成果として毎年約 50 編の英語論文を発表している。

## 出版物等


1. Aizawa, N., Hedlund, P., Fullhase, C. et al.: Inhibition of peripheral FAAH depresses activities of bladder mechanosensitive nerve fibers of the rat. J Urol, **192:** 956, 2014
2. Aizawa, N., Homma, Y., Igawa, Y.: Effects of L-arginine, mirabegron, and oxybutynin on the primary bladder afferent nerve activities synchronized with reflexic, rhythmic bladder contractions in the rat. Neurourol Urodyn, **34:** 368, 2015
3. Aizawa, N., Ito, H., Sugiyama, R. et al.: Selective inhibitory effect of imidafenacin and 5-hydroxymethyl tolterodine on capsaicin sensitive C fibers of the primary bladder mechanosensitive afferent nerves in the rat. J Urol, **193:** 1423, 2015
4. Arai, E., Sakamoto, H., Ichikawa, H. et al.: Multilayer-omics analysis of renal cell carcinoma, including the whole exome, methylome and transcriptome. Int J Cancer, **135:** 1330, 2014
5. Fujii, Y., Ikeda, M., Kurosawa, K. et al.: Different clinicopathological features between patients who developed early and late recurrence following surgery for renal cell carcinoma. International journal of clinical oncology: 1, 2014
6. Fujimura, T., Takahashi, S., Urano, T. et al.: Expression of androgen and estrogen signaling components and stem cell markers to predict cancer progression and cancer-specific survival in patients with metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res, **20:** 4625, 2014
7. Fujimura, T., Yamada, Y., Sugihara, T. et al.: Nocturia in men is a chaotic condition dominated by nocturnal polyuria. Int J Urol, **22:** 496, 2015
8. Hamasaki, Y., Doi, K., Tanaka, M. et al.:

Increased peritoneal permeability at peritoneal dialysis initiation is a potential cardiovascular risk in patients using biocompatible peritoneal dialysis solution. BMC nephrology, **15**: 173, 2014

9. Hamasuna, R., Tanaka, K., Hayami, H. et al.: Treatment of acute uncomplicated cystitis with faropenem for 3 days versus 7 days: multicentre, randomized, open-label, controlled trial. J Antimicrob Chemother, **69**: 1675, 2014
10. Hattori, M., Tonooka, A., Zaitsu, M. et al.: Overexpression of aquaporin 1 in the tunica vaginalis may contribute to adult-onset primary hydrocele testis. Adv Urol, **2014**: 202434, 2014
11. Homma, Y., Fujimura, T.: Linguistic validation of the English version of the Overactive Bladder Symptom Score. Int J Urol, **21**: 229, 2014
12. Ichimura, T., Morikawa, T., Kawai, T. et al.: Prognostic significance of CD204-positive macrophages in upper urinary tract cancer. Ann Surg Oncol, **21**: 2105, 2014
13. Igawa, Y., Kumano, S., Aizawa, N. et al.: Changes in the function and expression of T-type and N-type calcium channels in the rat bladder after bladder outlet obstruction. J Urol, **191**: 1159, 2014
14. Ito, H., Aizawa, N., Fujita, Y. et al.: Long-Term Caloric Restriction in Rats may Prevent Age Related Impairment of In Vitro Bladder Function. J Urol, **193**: 2123, 2015
15. Iwatsubo, E., Suzuki, M., Igawa, Y. et al.: Individually tailored ultrasound-assisted prompted voiding for institutionalized older adults with urinary incontinence. Int J Urol, **21**: 1253, 2014
16. Kamei, J., Nishimatsu, H., Nakagawa, T. et al.: Risk factors for septic shock in acute obstructive pyelonephritis requiring emergency drainage of the upper urinary tract. Int Urol Nephrol, **46**: 493, 2014
17. Kanatani, A., Nakagawa, T., Kawai, T. et al.: Adjuvant chemotherapy is possibly beneficial for locally advanced or node-positive bladder cancer. Clin Genitourin Cancer, **13**: e107, 2015
18. Kawai, T., Enomoto, Y., Morikawa, T. et al.: High expression of heat shock protein 105 predicts a favorable prognosis for patients with urinary bladder cancer treated with radical cystectomy. Mol Clin Oncol, **2**: 38, 2014
19. Koido, S., Enomoto, Y., Apostolopoulos, V. et al.: Tumor regression by CD4 T-cells primed with dendritic/tumor fusion cell vaccines. Anticancer Res, **34**: 3917, 2014
20. Kume, H., Kawai, T., Nagata, M. et al.: Intermittent docetaxel chemotherapy is feasible for castration-resistant prostate cancer. Mol Clin Oncol, **3**: 303, 2015
21. Maekawa, S., Suzuki, M., Arai, T. et al.: TMPRSS2 Met160Val polymorphism: significant association with sporadic prostate cancer, but not with latent prostate cancer in Japanese men. Int J Urol, **21**: 1234, 2014
22. Matsushita, H., Enomoto, Y., Kume, H. et al.: A pilot study of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination combined with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. J Immunother Cancer, **2**: 30, 2014
23. Minagawa, T., Aizawa, N., Igawa, Y. et al.: The role of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channel in activation of single unit mechanosensitive bladder afferent activities in the rat. Neurourol Urodyn, **33**: 544, 2014
24. Nakamura, M., Yamazaki, O., Shirai, A. et al.: Preserved Na/HCO3 cotransporter sensitivity to insulin may promote

hypertension in metabolic syndrome. Kidney international, **87:** 535, 2015

25. Niimi, A., Igawa, Y., Fujimura, T. et al.: Midurethral autologous fascial sling surgery with reconstruction of the lower abdominal wall using the tensor fascia lata muscle flap for post-hemipelvectomy stress urinary incontinence. Int J Urol, **21:** 949, 2014
26. Nishimatsu, H., Kitamura, T., Yamada, D. et al.: Improvement of symptoms of aging in males by a preparation LEOPIN ROYAL containing aged garlic extract and other five of natural medicines - comparison with traditional herbal medicines (Kampo). Aging Male, **17:** 112, 2014
27. Nose, Y., Ishikawa, A., Taguchi, S. et al.: Pathology-based assessment of the treatment effect of high intensity focused-ultrasound for organ-confined prostate cancer. Japanese Journal of Endourology, **27:** 207, 2014
28. Obinata, D., Ito, A., Fujiwara, K. et al.: Pyrrole-imidazole polyamide targeted to break fusion sites in TMPRSS2 and ERG gene fusion represses prostate tumor growth. Cancer Sci, **105:** 1272, 2014
29. Sasaki, Y., Sasaki, T., Kawai, T. et al.: HER2 protein overexpression and gene amplification in upper urinary tract urothelial carcinoma-an analysis of 171 patients. Int J Clin Exp Pathol, **7:** 699, 2014
30. Sato, Y., Maekawa, S., Ishii, R. et al.: Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. Science, **344:** 917, 2014
31. Shirai, A., Yamazaki, O., Horita, S. et al.: Angiotensin II dose-dependently stimulates human renal proximal tubule transport by the nitric oxide/guanosine 3',5'-cyclic monophosphate pathway. J Am Soc Nephrol, **25:** 1523, 2014
32. Sugihara, T., Yasunaga, H., Horiguchi, H. et al.: Factors affecting choice between ureterostomy, ileal conduit and continent reservoir after radical cystectomy: Japanese series. International journal of clinical oncology, **19:** 1098, 2014
33. Sugihara, T., Yasunaga, H., Horiguchi, H. et al.: Performance comparisons in major uro‐oncological surgeries between the USA and Japan. International Journal of Urology, **21:** 1145, 2014
34. Sugihara, T., Yasunaga, H., Horiguchi, H. et al.: Does mechanical bowel preparation ameliorate damage from rectal injury in radical prostatectomy? Analysis of 151 rectal injury cases. International Journal of Urology, **21:** 566, 2014
35. Sugihara, T., Yasunaga, H., Horiguchi, H. et al.: Robot‐assisted versus other types of radical prostatectomy: Population‐based safety and cost comparison in Japan, 2012–2013. Cancer science, **105:** 1421, 2014
36. Sugihara, T., Yasunaga, H., Horiguchi, H. et al.: Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison. The Journal of urology, **192:** 1355, 2014
37. Sugihara, T., Yasunaga, H., Yu, C. et al.: Perioperative Outcome Comparisons Between Open and Laparoscopic Nephroureterectomy Among a Population-Based Cohort from 2010 to 2012. Journal of Endourology, 2014
38. Sugihara, T., Yu, C., Kattan, M. W. et al.: Long-term survival of extremely advanced prostate cancer patients diagnosed with prostate-specific antigen over 500 ng/ml. Jpn J Clin Oncol, **44:** 1227, 2014
39. Suzuki, E., Nishimatsu, H., Homma, Y.: Stem cell therapy for erectile dysfunction.

World J Clin Urol, 3: 272, 2014
40. Taguchi, S., Fukuhara, H., Azuma, T. et al.: Ultra-early versus early salvage androgen deprivation therapy for post-prostatectomy biochemical recurrence in pT2-4N0M0 prostate cancer. BMC Urol, 14: 81, 2014
41. Taguchi, S., Fukuhara, H., Kakutani, S. et al.: Risk factors for clinical metastasis in men undergoing radical prostatectomy and immediate adjuvant androgen deprivation therapy. Asian Pac J Cancer Prev, 15: 10729, 2014
42. Takagi, T., Sugihara, T., Yasunaga, H. et al.: Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: A population‐based analysis of perioperative outcomes according to clinical stage. International Journal of Urology, 21: 770, 2014
43. Takahashi, S., Suzuki, M., Kume, H. et al.: Combination chemotherapy of docetaxel, ifosfamide and cisplatin (DIP) in patients with metastatic urothelial cancer: a preliminary report. Jpn J Clin Oncol, 35: 79, 2005
44. Takayama, K., Suzuki, T., Tsutsumi, S. et al.: Integrative analysis of FOXP1 function reveals a tumor-suppressive effect in prostate cancer. Mol Endocrinol, 28: 2012, 2014
45. Takayama, K., Suzuki, T., Tsutsumi, S. et al.: RUNX1, an androgen- and EZH2-regulated gene, has differential roles in AR-dependent and -independent prostate cancer. Oncotarget, 6: 2263, 2015
46. Takayama, K.-i., Suzuki, T., Fujimura, T. et al.: CtBP2 modulates the androgen receptor to promote prostate cancer progression. Cancer research, 74: 6542, 2014
47. Terada, N., Shiraishi, T., Zeng, Y. et al.: Correlation of Sprouty1 and Jagged1 with aggressive prostate cancer cells with different sensitivities to androgen deprivation. J Cell Biochem, 115: 1505, 2014
48. Tsurumaki Sato, Y., Fukuhara, H., Suzuki, M. et al.: Long-term results of radical prostatectomy with immediate adjuvant androgen deprivation therapy for pT3N0 prostate cancer. BMC Urol, 14: 13, 2014
49. van Koeveringe, G. A., Rademakers, K. L., Birder, L. A. et al.: Detrusor underactivity: Pathophysiological considerations, models and proposals for future research. ICI-RS 2013. Neurourol Urodyn, 33: 591, 2014
50. Yamada, D., Matsushita, H., Azuma, T. et al.: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor as a predictor of the response of metastatic renal cell carcinoma to tyrosine kinase inhibitor therapy. Mol Clin Oncol, 2: 1023, 2014
51. Yamaguchi, O., Marui, E., Kakizaki, H. et al.: Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. BJU Int, 113: 951, 2014
52. Yamamoto, S., Kato, M., Tomiyama, Y. et al.: Management of men with a suspicion of prostate cancer after negative initial prostate biopsy results. Urol Int, 92: 258, 2014
53. Yamanishi, T., Homma, Y., Nishizawa, O. et al.: Multicenter, randomized, sham‐controlled study on the efficacy of magnetic stimulation for women with urgency urinary incontinence. International Journal of Urology, 21: 395, 2014
54. Zaitsu, M., Toyokawa, S., Tonooka, A. et al.: Sex differences in bladder cancer pathology and survival: analysis of a population-based cancer registry. Cancer Med, 4: 363, 2015

# 腫瘍外科学

**教授**

渡邉聡明

**准教授**

北山丈二

**講師**

須並英二 石原聡一郎

**助教**

風間伸介、野澤宏彰、川合一茂、畑啓介、清松知充、田中敏明、田中潤一郎、西川武司、山本陽子

**ホームページ** http://all-1su.umin.jp/

## 沿革と組織の概要

大学院講座制に伴い、旧第一外科は腫瘍外科学、血管外科学を担当することになりました。本教室は、現在もなお旧外科学第一講座の構成や内容の多くを踏襲しており、教育・研究・診療に関しては血管外科と共同で行っている部分が少なくありません。構成員は、教授 1、准教授 1、講師 2、非常勤講師 7、助教 9、医員 6、大学院生 19、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。2014 年の腫瘍外科の手術件数は、571 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 3〜6 名の研修医を受け入れ外科医としての基礎的トレーニングを行っています。研修医には、外科集談会などにおいて発表する機会を与えています。また、日々の診療を通じて外科の各種検査法、術前、術後の患者管理について理解を深め、個々の患者に必要かつ十分な検査・処置・治療を実施できるようになることを目標としています。

## 研　究

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

本教室の主な研究テーマを下記に列挙します。

1) 下部直腸癌に対する術前照射療法
2) 潰瘍性大腸炎に対する大腸癌サーベイランス
3) 潰瘍性大腸炎の発癌機構
4) 腹腔鏡補助下大腸切除術
5) 大腸癌における局所免疫
6) 大腸癌と大腸腺腫の遺伝子解析
7) 早期大腸癌の予後因子
8) 大腸癌術後のサーベイランスプログラム
9) 大腸癌肝転移の発現機構
10) 樹状細胞を用いた癌免疫療法
11) 腫瘍血管を標的とした癌免疫療法
12) がん転移における活性脂質とその産生酵素の役割
13) 癌の発生、進展と脂質代謝
14) 癌の進展における末梢神経の役割
15) 抗癌剤感受性と関連する遺伝子解析
16) 癌と血液凝固、線溶系
17) 消化器癌におけるアデ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イ
26) ロボット支援腹腔鏡補助下大腸切除術（da Vinch 手術）

## 出版物等

1. Abe S, Yamaguchi H, Murono K, et al. Passage of a Sigmoid Colon Cast in a Patient With Ischemic Colitis. Int Surg 2014;99: 500-5.
2. Emoto S, Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H and Watanabe T. Clinical significance of cytological status of peritoneal lavage fluid during intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with overt peritoneal dissemination. Ann Surg Oncol 2015;22:780-6.
3. Emoto S, Sunami E, Yamaguchi H, et al. Drug development for intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. Surg Today 2014.

4. Emoto S, Yamaguchi H, Kamei T, et al. Intraperitoneal administration of cisplatin via an in situ cross-linkable hyaluronic acid-based hydrogel for peritoneal dissemination of gastric cancer. Surg Today 2014;44:919-26.
5. Fujii M and Sato T. Culturing intestinal stem cells: applications for colorectal cancer research. Front Genet 2014;5:169.
6. Hata K, Kazama S, Nozawa H, et al. Laparoscopic surgery for ulcerative colitis: a review of the literature. Surg Today 2014.
7. Iida Y, Kawai K, Tsuno NH, et al. Proximal shift of colorectal cancer along with aging. Clin Colorectal Cancer 2014;13:213-8.
8. Iida Y, N HT, Kishikawa J, et al. Lysophosphatidylserine stimulates chemotactic migration of colorectal cancer cells through GPR34 and PI3K/Akt pathway. Anticancer Res 2014;34:5465-72.
9. Ishihara S, Hayama T, Yamada H, et al. Prognostic Impact of Primary Tumor Resection and Lymph Node Dissection in Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastasis: A Propensity Score Analysis in a Multicenter Retrospective Study. Ann Surg Oncol 2014;21:2949-55.
10. Ishihara S, Matsuda K, Tanaka T, et al. Patient Factors Predisposing to Complications Following Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancers. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2014.
11. Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, et al. Prognostic impact of tumor location in stage IV colon cancer: A propensity score analysis in a multicenter study. Int J Surg 2014; 12:925-30.
12. Kaneko M, Nozawa H, Hiyoshi M, et al. Temsirolimus and chloroquine cooperatively exhibit a potent antitumor effect against colorectal cancer cells. J Cancer Res Clin Oncol 2014;140:769-81.
13. Kawai K, Ishihara S, Yamaguchi H, et al. Nomogram Prediction of Metachronous Colorectal Neoplasms in Patients With Colorectal Cancer. Ann Surg 2014.
14. Kawai K and Watanabe T. Colorectal cancer and hypercoagulability. Surg Today 2014;44: 797-803.
15. Kazama S, Kitayama J, Sunami E, et al. Urethral metastasis from a sigmoid colon carcinoma: a quite rare case report and review of the literature. BMC Surg 2014; 14:31.
16. Kim HJ, Choi GS, Park JS, et al. Clinical Significance of Thrombocytosis Before Preoperative Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: Predicting Pathologic Tumor Response and Oncologic Outcome. Ann Surg Oncol 2014.
17. Kitayama J. Intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis: current status and future perspective. Surg Oncol 2014;23:99-106.
18. Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, et al. Flow cytometric quantification of intraperitoneal free tumor cells in patients with peritoneal metastasis. Cytometry B Clin Cytom 2014;86:56-62.
19. Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H and Watanabe T. CD90+ mesothelial-like cells in peritoneal fluid promote peritoneal metastasis by forming a tumor permissive microenvironment. PLoS One 2014;9:e86516.
20. Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H and Watanabe T. Intraperitoneal paclitaxel induces regression of peritoneal metastasis partly by destruction of peripheral microvessels. Cancer Chemother Pharmacol 2014;73:605-12.
21. Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, et al. CD90(+)CD45(-) intraperitoneal mesothelial-like cells inhibit T cell activation by

production of arginase I. Cell Immunol 2014; 288:8-14.
22. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Emoto S and Watanabe T. Intraperitoneal Paclitaxel is useful as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer with serosal exposure. Case Rep Oncol 2014; 7:58-64.
23. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. Ann Surg Oncol 2014;21:539-46.
24. Murono K, Kawai K, Tsuno NH, et al. Barium enema and CT volumetry for predicting pathologic response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer patients. Dis Colon Rectum 2014;57: 715-24.
25. Murono K, Kazama S, Yamaguchi H, et al. Detection of carcinoembryonic antigen mRNA in peritoneal lavage by the transcription-reverse transcription concerted method indicates poor prognosis in patients with stage II and III colon cancer. Surgery 2015;157:322-30.
26. Nirei T, Kazama S, Hiyoshi M, et al. Successful treatment of rectovaginal fistula complicating ulcerative colitis with infliximab: a case report and review of the literature. J Clin Med Res 2015;7:59-61.
27. Nishikawa T, Sunami E, Tanaka T, et al. Incidence and prognostic significance of positive peritoneal lavage in colorectal cancer. Surg Today 2014.
28. Nozawa H, Kanazawa T, Tanaka T, et al. Laparoscopic resection of a gastrointestinal stromal tumor of the lower rectum in a patient with coronary artery disease following long-term neoadjuvant imatinib treatment and anticoagulation therapy. World J Surg Oncol 2014;12:211.
29. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, et al. Prognostic Significance of the Lymph Node Ratio in Stage IV Colorectal Cancer Patients who have Undergone Curative Resection. Ann Surg Oncol 2014.
30. Ozawa T, Kazama S, Akiyoshi T, et al. Nuclear Notch3 expression is associated with tumor recurrence in patients with stage II and III colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2014;21:2650-8.
31. Sunami E and Watanabe T. The laser capture microdissection cannot be replaced with the macrodissection. Exp Mol Pathol 2014;96: 206.
32. Tada N, Tsuno NH, Kawai K, et al. Changes in the plasma levels of cytokines/chemokines for predicting the response to chemoradiation therapy in rectal cancer patients. Oncol Rep 2014;31:463-71.
33. Tanaka T, Yoshida S, Nishikawa T, et al. Self-expandable metallic stent placement as a bridge to laparoscopic or open surgery for obstructive colorectal cancer: short-term outcomes of consecutive nineteen cases. Gastroenterology and Hepatology 2014;1: 20-5.
34. Watanabe K, Sasaki I, Fukushima K, et al. Long-term incidence and characteristics of intestinal failure in Crohn's disease: a multicenter study. J Gastroenterol 2014;49: 231-8.
35. Watanabe T, Kobunai T, Akiyoshi T, et al. Prediction of response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer by using reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis of four genes. Dis Colon Rectum 2014;57:23-31.
36. Yamamoto Y, Goto N, Miura K, et al. Development of a novel efficient method to construct an adenovirus library displaying

random peptides on the fiber knob. Mol Pharm 2014;11:1069-74.
37. Yamamoto Y, Hiraoka N, Goto N, et al. A targeting ligand enhances infectivity and cytotoxicity of an oncolytic adenovirus in human pancreatic cancer tissues. J Control Release 2014;192:284-93.
38. Yokoyama Y, Kawai K, Kazama S, et al. A case of extraperitoneal stoma-associated internal hernia after abdominoperineal resection. World J Surg Oncol 2014;12:141.
39. Yoshioka R, Hasegawa K, Mise Y, et al. Evaluation of the safety and efficacy of simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. Surgery 2014;155:478-85.

# 血管外科学

**教授**

渡邉聡明

**講師**

重松邦広、保科克行

**助教**

宮原拓也、山本晃太、赤木大輔、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、教授 1 以下、講師 2、助教 4、大学院生 9、研修医 2、出張者 12（海外 2 含む）、（平成 27 年 3 月現在）です。外来は外来棟 3 階、固有病床は入院棟 A の 8 階南、医局と研究室は管理研究棟 1 階にあります。

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

## 診　療

外来診療として月～金曜日の毎日，専門外来を開いています。水、金曜日には DSA を中心とした血管撮影検査を行い、血管超音波検査や近赤外線分光法・皮膚灌流圧などの無侵襲検査は 2007 年より活動を開始した Vascular Board と連携して行っています。Vascular Board は中央検査部、放射線部及び脈管疾患を扱う診療科が協力して病院に設置した脈管疾患評価組織です。手術日は月、火、木曜日であり、大動脈瘤やバイパス手術などを中心に、木曜日にはハイブリッド手術室枠での血管内治療が多く行われています。その他内シャント造設術や静脈瘤レーザー治療などの手術も適宜行っています。毎週、月、水、金曜日午前に術前術後カンファランスが行われています。月曜日午前に腫瘍外科と合同で主に大学院生による研究カンファランス、火曜日午後に血管疾患症例検討会が行われており、金曜日午前には英文論文抄読会が開かれています。

## 教　育

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、M2、M3 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。M2、M3 の臨床実習では、

学生が血管チームの一員として配属され、実際の診療の流れを体験できるような診療参加型実習を行っています。このような実習を通じて、基礎となる医学知識のみならず、医師としての態度（マナー)、疾患について自ら勉強する姿勢について習得してもらうことを主眼にしています。卒後臨床研修では、三外科に胸部外科を含めた各科で、常時 5〜7 名の研修医を受け入れ外科の基礎的トレーニングを行っています。また月一回臨床研修医を含めた外科系医師を対象として開催される教育セミナー（外科 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、個々の患者に必要かつ十分な検査・処置・治療を実施できるようになることを目標としています。術前､術後のカンファレンス以外にも、教室全体の抄読会、外科集談会、日本血管外科学会関東甲信越地方会などにおいて症例を発表する機会を与えるようにしています。

## 研　究

毎年 1〜3 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。月に一回土曜日午前には血管外科のリサーチカンファラ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
16) 嚢状瘤モデルの作成とシミュレーション

## 出版物等

1. Suzuki JI, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Shigematsu K, Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Hirata Y, Isobe M. High incidence of periodonitis in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. Int Heart J 2014 Epub ahead of print.
2. Yamamoto S, Hoshina K, Kimura H, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T. Clinical analysis of non-anastomotic aneurysm of implanted prosthetic grafts. Surg Today 2014 Epub ahead of print
3. Hoshina K, Hashimoto T, Kato M, Ohkubo N, Shigematsu K, Miyata T. Feasibility of endovascular abdominal aortic aneurysm repair outside of the instructions for use and morphological changes at 3 years after the procedure. Ann Vasc Dis 2014;7:34-9.
4. Nakayama A, Morita H, Hamamatsu A, Miyata T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Komuro I. Coronary atherosclerotic lesions in patients

with a ruptured abdominal aortic aneurysm. Heart Vessels 2014 Epub ahead of print
5. Suzuki JI, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Shigematsu K, Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Isobe M. Incidence of periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases: a comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia. Heart Vessels 2014 Epub ahead of print
6. Hoshina K, Nemoto M, Shigematsu K, Nishiyama A, Hosaka A, Miyahara T, Okamoto H, Watanabe T. The effect of suprarenal aortic cross-clamping: Juxtarenal versus infrarenal short and/or large neck abdominal aortic aneurysm. Circ J 2014;78:2219-24.
7. Hosaka A, Miyata T, Nishiyama A, Miyahara T, Hoshina K, Shigematsu K. Preservation of the accessary renal arteries after endovascular repair of common iliac artey aneurysm using kissing stent grafts. J Vasc Surg 2014 Epub ahead of print
8. Akai A, Watanabe Y, Hoshina K, Obitsu Y, Deguchi J, Sato O, Shigematsu K, Miyata T. Familiy history of aortic aneurysm is an independent risk factor for more rapid growth of small abdominal aortic aneurysm in Japan. J Vasc Surg 2014 Epuf ahead of print
9. Hosaka A, Miyata T, Hoshina K, Okamoto H, Shigematsu K, Ohshima A. Prognosis of arterial aneurysm after surgery in patients with Behçet's disease. Int Angiol 2014; 33:419-25.
10. Hoshina K, Akai T, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T. Family history of aortic or intracranial aneurysm is associated with abdominal aortic aneurysm rupture: An exploratory study. J Vasc Med Surg 2014; 2:159.
11. Yamamoto S, Hoshina K, Hosaka A, Shigematsu K, Watanabe T. Long-term outcomes of surgical treatment in patients with popliteal artery entrapment syndrome. Vascular 2014;Online first, Nov.
12. Taniguchi R, Hosaka A, Miyahara T, Hoshina K, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T, Sugiura R, Yokobori Jr AT, Watanabe T. Viscoelastic Deterioration of the Carotid Artery Vascular Wall is a Possible Predictor of Coronary Artery Disease. J Atheroscler Thromb 2014;21: 415-23.
13. Taniguchi R, Hoshina K, Hosaka A, Miyahara T, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T. Strain Analysis of Wall Motion in Abdominal Aortic Aneurysms. Ann Vasc Dis 2014;7:393-8.
14. Haga M, Hosaka A, Miyahara T, Hoshina K, Shigematsu K, Watanabe T. Penetration of an inferior vena cava filter into the aorta. Ann Vasc Dis 2014;7:413-6.
15. Akai T, Yamamoto K, Okamoto H, Shigematsu K, Otsu H, Watanabe T, Miyata T. Usefulness of the Bollinger scoring method in evaluating peripheral artery angiography with 64-low computed tomography in patients with peripheral arterial disease. Int Angiol 2014;33:426-33.
16. Yamamoto S, Hosaka A, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T. Efficacy of revascularization for critical limb ischemia in patients with end-stage renal disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;48:316-24.

# 代謝栄養・内分泌外科学

**教授**

瀬戸泰之 M.D., Ph.D.

**准教授**

多田敬一郎 M.D. Ph.D.

**助教**

西岡琴江 M.D. Ph.D　丹羽隆善 M.D. Ph.D

菊池弥寿子 M.D. Ph.D　分田貴子 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、助教４名で構成されており、これ以外に臨床登録医、大学院生、が研究に従事している。臨床科は乳腺内分泌外科である。当教室の理念と教育活動、職務スケジュールは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。2013 年度における症例は、乳腺外科としては乳癌が 150 例であり、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 60 例である。

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

一週間の勤務スケジュールとしては、まず月曜日に教授の総回診が行われ、術後、術前の症例検討会が水・木・金の早朝に、術後経過検討と手術予定患者についてのカンファランスを火曜の夕方に、科長病棟カンファ＋回診は木曜夕方、抄読会が月曜日早朝に行われている。また放射線技師を交えたマンモグラフィーの読影会、病理との合同カンファランスを月１回、さらに内外の乳癌専門家による研究会も年２回開催している。教室員は上下を問わず全員、高い意識をもって患者のために全力を尽くすべく努力を傾注している。

## 研究活動

当教室の研究の基本テーマは侵襲学、代謝栄養学、内分泌外科学である。「手術侵襲」や「外科的ストレス」による急性炎症により、多彩な生理学的・内分泌学的生体反応が惹起され、時には大変重篤な経過をたどることがある。患者の生命に危険をおよぼしかねない術中・術後の侵襲やストレスを軽減するためには、侵襲に対する生命反応の研究が不可欠である。当教室は日本におけるこの分野でのパイオニアであり、1965 年に「日本外科代謝栄養学会」を発足させ、国内外での研究活動を活発に行ってきた。

現在、遂行中の研究課題はエンドトキシンによる生体反応のメカニズムの解析と臨床応用である。生体は致死的な侵襲を受ける前に少量あるいは亜致死的な刺激を受けていると、次にもたらされる致死的な侵襲に対して耐性（tolerance）を獲得し、生き延びることが知られている。さらにこの現象は異なった刺激を与えても同様の結果が得られており。これを交差耐性（cross tolerance）と呼んでいる。このメカニズムを応用することにより、手術侵襲の軽減がもたらされ、癌に対する拡大郭清の適応拡大、高齢者に対する拡大手術の可能性が拡がる。また、外科的侵襲を受けたときの腸管麻痺は動物実験で確認してきたが、そのメカニズムの解析と臨床応用を農学部と共同研究中である。

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

乳癌の発生と進展のメカニズムの解析を目的に、エストロゲンを中心とした核内受容体の機能解析、やテロメラーゼ活性を指標とした診断・治療、さらには癌組織の薬剤感受性のデータを集積中で、個別化化学療法への応用が期待される。甲状腺疾患においては、当教室で開発したテロメラーゼの 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 IGFR の働き
②乳癌に対する抗癌剤感受性試験と個別化治療
③甲状腺腫瘍におけるエピジェネティク解析
④PDE による Sentinel Node Navigation 手術
⑤乳管内皮細のメチル化と乳癌の発生
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) Kurabayashi R, Takubo K, Aida J, HonmaN, 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.

(2) 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.

(3) Okubo M, Tada K, Niwa T, Nishioka K, Tsuji E, Ogawa T, Seto Y. A case of breast cancer in the axillary tail of Spence - enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography for diagnostic differentiation and preoperative treatment decision. World journal of surgical oncology. 11:217(2013).

# 皮膚科学

**教授**

佐藤伸一

**准教授**

菅谷誠、門野岳史

**講師**

渡邉玲、宮垣朝光、吉崎歩、浅野善英

**特任講師**

増井友里、玉城善史郎

**助教**

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

## 診　療

月曜日から金曜日まで一般外来（午前）と専門外来（午後）を行っている。専門外来は、アトピー性皮膚炎・乾癬・膠原病・皮膚外科・リンフォーマ・水疱症などに加えて、レーザー外来を行っている。皮膚科の治療の特徴のひとつは、各種紫外線（UVA, narrow band UVB など）による治療を行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 から行っている。教授廻診は、毎週水曜日午前中に病棟勤務医全員で行っている。また対象疾患では、アトピー性皮膚炎や乾癬など外用療法が基本の疾患、SLE や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ので病理組織検査や臨床検査と相俟って『皮疹を正確に把握できる眼』をもつ皮膚科医を育てるべく力を注いでいる。

## 教　育

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

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

## 研　究

当教室においては、専門外来を中心として臨床研究及び基礎的研究を行っている。研究室としての枠組みはとっていないが、大きく 1)免疫・アレルギー、2)膠原病、3)悪性腫瘍、4)リンパ腫のグループができている。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、皮膚筋炎）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. Asahina A, Uno K, Fujita H: Pustular psoriasis in a patient with Turner syndrome: profile of serum cytokine levels. *Int J Dermatol.* 2014;53(1):e29-32.
2. Kamata M, Sugaya M, Miyagaki T, Sonoda K, Ichimura Y, Mitsui H, Kamikubo Y, Kurokawa M, Sato S: A case of CD20-positive peripheral T-cell lymphoma treated with rituximab and multiagent chemotherapy. *Int J Dermatol.* 2014;53(1):e24-6.
3. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, Fujita H, Sato S: Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma following mycosis fungoides. *Int J Dermatol.* 2014;53(2):e82-4.
4. Ohmatsu H, Sugaya M, Fujita H, Kadono T, Sato S: Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma treated with allogeneic bone marrow transplantation: immunohistochemical comparison with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Acta Derm-Venereol.* 2014;94(1):54-7.
5. Kawaguchi M, Sugaya M, Suga H, Miyagaki T, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S: Serum levels of angiopoietin-2, but not angiopoietin-1, are elevated in patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm-Venereol.* 2014;94(1):9-13.
6. Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S: Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2014;24(1):106-11.
7. Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T: Serum angiopoietin-like protein 3 levels: a possible correlation with progressive skin sclerosis, digital ulcers, and pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis. *Acta Derm-Venereol.* 2014;94(2):157-62.
8. Suga H, Sugaya M, Toyama T, Sumida H, Fujita H, Kogure A, Igarashi A, Sato S: A

case of mycosis fungoides with large cell transformation associated with infliximab treatment. *Acta Dermato-Venereol.* 2014; 94(2):233-4.

9. Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, Amano M, Ishida S, Watanabe D, Tani M, Ihn H, Aoi J, Iwatsuki K: Phase II study of intravenous interferon-γ in Japanese patients with mycosis fungoides. *J Dermatol.* 2014;41(1): 50-6.
10. Miyagaki T, Sugaya M: Immunological milieu in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Dermatol.* 2014;41(1):11-8.
11. Nakao M, Sugaya M, Suga H, Kawaguchi M, Morimura S, Kai H, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S: Serum autotaxin levels correlate with pruritus in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1745-7.
12. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Kawaguchi M, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S: The role of IL-32 in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2014;134(5): 1428-35.
13. Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: Serum levels of mannose-binding lectin in systemic sclerosis: a possible contribution to the initiation of skin sclerosis in the diffuse cutaneous subtype. *Eur J Dermatol.* 2014;24(1):123-5.
14. Suga H, Sugaya M, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S: TLR4, rather than TLR2, regulates wound healing through TGF-β and CCL5 expression. *J Dermatol Sci.* 2014;73(2):117-24.
15. Morimura S, Sugaya M, Kai H, Miyagaki T, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Murakami T, Sato S: Depsipeptide and roxithromycin induce apoptosis of lymphoma cells by blocking ERK activation. *J Dermatol.* 2014;41(1):57-62.
16. Masui Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T: Serum resistin levels: a possible correlation with pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2014;34(8):1165-70.
17. Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Takahashi T, Noda S, Taniguchi T, Toyama T, Aozasa N, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T: Fli1 deficiency contributes to the suppression of endothelial CXCL5 expression in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(4):331-8.
18. Kimura T, Hamazaki TS, Sugaya M, Fukuda S, Chan T, Tamura-Nakano M, Sato S, Okochi H: Cilostazol Improves Lymphatic Function by Inducing Proliferation and Stabilization of Lymphatic Endothelial Cells. *J Dermatol Sci.* 2014;74(2):150-8.
19. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K: Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88150.
20. Saeki H, Hayashi M, Hirota T, Nakagawa H, Ishiuji Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Tamari M: Genetic polymorphism in the

TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci.* 2014;73(3):264-5.

21. Sugaya M, Suga H, Miyagaki T, Fujita H, Sato S: Eosinophilic pustular folliculitis associated with Sezary syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(4):536-8.
22. Saigusa R, Sugaya M, Sunaga S, Sumida H, Suga H, Fujita H, Yoshimi A, Sunaga S, Sato S: CD8+ aggressive lymphoma in a human T-cell leukaemia virus type-1 carrier. *J Dermatol.* 2014;41(5):443-4.
23. Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human alpha2(I) collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2014;74(3):251-9.
24. Sumida H, Yanagida K, Kita Y, Abe J, Matsushima K, Nakamura M, Ishii S, Sato S, Shimizu T: Interplay between CXCR2 and BLT1 facilitates neutrophil infiltration and resultant keratinocyte activation in a murine model of imiquimod-induced psoriasis. *J Immunol.* 2014;192(9):4361-9.
25. Sumida H, Asano Y, Tamaki Z, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Noda S, Akamata K, Miyazaki M, Kuwano Y, Yanaba K, Sato S: Successful experience of rituximab therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with concomitant systemic lupus erythematosus. *J Dermatol.* 2014; 41(5):418-20.
26. Bhattacharyya S, Tamaki Z, Wang W, Hinchcliff M, Hoover M, Getsios S, White ES, Varga J: FibronectinEDA promotes chronic cutaneous fibrosis through toll-like receptor signaling. *Sci Transl Med.* 2014; 6(232):232ra50.
27. Takahashi T, Asano Y, Sunaga R, Ichimura Y, Taniguchi T, Yamamoto M, Tamaki Z, Takekoshi T, Mitsui H, Sugaya M, Ohse T, Sato S: Successful use of intravenous cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in a patient with systemic sclerosis on hemodialysis. *J Dermatol.* 2014;41(6):533-5.
28. Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Toyama T, Sato S: Bosentan reverses the pro-fibrotic phenotype of systemic sclerosis dermal fibroblasts via increasing DNA binding ability of transcription factor Fli1. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R86.
29. Yamada D, Kadono T, Masui Y, Yanaba K, Sato S: ß7 integrin controls mast cell recruitment, whereas αE integrin modulates the number and function of CD8+ T cells in immune complex-mediated tissue injury. *J Immunol.* 2014;192(9):4112-21.
30. Aasano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S: Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fascitis. *J Dermatol.* 2014; 41(8):746-8.
31. Ohmatsu H, Humme D, Gulati N, Gonzalez J, Möbs M, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, Mitsui H, Guttman-Yassky E, Sterry W, Kruger JG: Interleukin-32 is progressively expressed in Mycosis Fungoides independent of helper T-cell 2 and helper T-cell 9 polarization. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(9):890-900.
32. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, Kawaguchi M, Takahashi N, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, and Sato S: Skin Barrier Dysfunction and Relatively Low Antimicrobial Peptide Expression in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(16):4339-48.

33. Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Kagami S, Mitsui H, Sato S: Late-onset anaphylactic reactions following intravenous cyclophosphamide pulse in a patient with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *J Dermatol.* 2014 ;41(10):912-4.
34. Kimura T, Sugaya M, Suga H, Morimura S, Kai H, Kagami S, Yanaba K, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S: TARC and I-TAC are sensitive markers reflecting pruritus in atopic dermatitis. *Acta Derm-Venereol.* 2014;94(3):331-2.
35. Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sugita M, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Yanaba K, Sato S: Histological features of localized scleroderma 'En coup de sabre': a study of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1805-10.
36. Miyagawa T, Sugaya M, Okada A, Asano Y, Kadono T, Sato S: Neutrophil-rich anaplastic large cell lymphoma expressing interleukin-8. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94(6):741-2.
37. Morimura S, Sugaya M, Suga H, Miyagaki T, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S: TOX expression in different subtypes of cutaneous lymphoma. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(9):843-9.
38. Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujiu K, Manabe I, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tsuruta D, Trojanowska M, Nagai R, Sato S: Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis. *Nat Commun.* 2014 Dec 12;5:5797 .

# 形成外科学

**教授**

光嶋勲

**講師**

吉村浩太郎

**特任講師**

飯田拓也、成島三長

**助教**

山下修二、富岡容子、山本匠、原尚子、田代絢介

**ホームページ** http://www.h.u-tokyo.ac.jp/plastic/english/index.html

## 沿革と組織の概要

形成外科学教室の現在の構成は、教授１名、講師１名、特任講師２名、助教５名、特任臨床医（医員）６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。

卒後教育では、初期研修２年間の後、後期研修として形成外科全般のトレーニングを行い、卒後6年間で形成外科認定医の資格が取得できるよう指導を行っている。また海外からの見学者を積極的に受け入れており、2013年は中国、イギリス、アメリカ、韓国、タイ、スペイン、ベルギー、台湾、カナダ、インド、オーストラリア等から合計31名を受け入れている。

## 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(2013)

1. Hara H, Mihara M, Seki Y, Todokoro T, Iida T, Koshima I. Comparison of indocyanine green lymphographic findings with the conditions of collecting lymphatic vessels of limbs in patients with lymphedema Plast Reconstr Surg. 2013 Dec;132(6):1612-8.
2. Kisu I, Mihara M, Banno K, Umene K, Araki J, Hara H, Suganuma N, Aoki D. Risks for donors in uterus transplantation. Reprod Sci. 2013 Dec;20(12):1406-15
3. Hara H, Mihara M, Seki Y, Koshima I. Lymphoedema caused by idiopathic lymphatic thrombus. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Dec;66(12):1780-3.
4. Mihara M, Hara H, Araki J, Narushima M, Iida T, Koshima I. Treatment of hand lymphedema with free flap transfer and lymphangiogenesis analysis after hand replantation using indocyanine green (ICG) lymphography and histological analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Nov; 66(11):e338-40
5. Todokoro T, Furniss D, Oda K, Kawana K, Narushima M, Mihara M, Kikuchi K, Hara H, Yano T, Koshima I. Effective treatment of pelvic lymphocele by lymphaticovenular anastomosis. Gynecol Oncol. 2013 Feb;128 (2):209-14
6. Doi K, Tanaka S, Iida H, Eto H, Kato H, Aoi N, Kuno S, Hirohi T, Yoshimura K. Stromal vascular fraction isolated from lipo-aspirates using an automated processing system: bench and bed analysis J Tissue Eng Regen Med. 2013; 7(11): 864-70
7. Yamamoto T, Narushima M, Yoshimatsu H, Yamamoto N, Oka A, Seki Y, Todokoro T, Iida T, Koshima I. Indocyanine green velocity: lymph transportation capacity deterioration with progression of lymphedema. Ann Plast Surg. 2013 Nov;71(5):591-4. doi: 10.1097/SAP.0b013e318255168a.
8. Yamamoto T, Yoshimatsu H, Narushima M, Yamamoto N, Koshima I. Split intravascular stents for side-to-end lymphaticovenular anastomosis. Ann Plast Surg. 2013 Nov;71(5):538-40. doi: 10.1097/SAP.0b013e318250f0a0.
9. Iida T, Narushima M, Yoshimatsu H, Yamamoto T, Araki J, Koshima I. A free vascularised iliac bone flap based on superficial circumflex iliac perforators for head and neck reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Nov;66(11): 1596-9. doi: 10.1016/j.bjps.2013.03.031.

Epub 2013 Apr 19.

10. Narushima M, Iida T, Kadono T, Hara H, Yamamoto Y, Todokoro T, Mihara M, Koshima I. Free concha flap for sensitive nasal reconstruction using the infraorbital artery and nerve as a recipient vessel and a recipient nerve. Microsurgery. 2013 May; 33(4):311-4. doi: 10.1002/micr.22091. Epub 2013 Apr 9.
11. Yamamoto T, Yoshimatsu H, Yamamoto N, Narushima M, Iida T, Koshima I. Side-to-end Lymphaticovenular anastomosis through temporary lymphatic expansion. LoS One. 2013;8(3):e59523. doi: 10.1371/journal.pone.0059523. Epub 2013 Mar 25.
12. Yamamoto T, Yamamoto N, Azuma S, Todokoro T, Koshima I. Handy thermography for bedside evaluation of pressure ulcer. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Jul;66(7):e205-6. doi: 10.1016/j.bjps.2013.02.005. Epub 2013 Mar 6. No abstract available
13. Azuma S, Yamamoto T, Koshima I. Donor-site lymphatic function after microvascular lymph node transfer should be followed using indocyanine green lymphography. Plast Reconstr Surg. 2013 Mar;131(3):443e-4e. doi: 10.1097/PRS.0b013e31827c7194. No abstract available.
14. Tashiro K, Mihara M, Todokoro T, Narushima M, Yamamoto T, Iida T, Araki J, Iwamoto T, Koshima I. Christmas tree background for supermicrosurgical anastomosis with the presence of a vertical interval. J Reconstr Microsurg. 2013 Mar; 29(3):205-8. doi: 10.1055/s-0032-1331145. Epub 2013 Jan 2. No abstract available.
15. Yamamoto T, Yamamoto N, Yoshimatsu H, Narushima M, Koshima I. LEC score: a judgment tool for indication of indocyanine green lymphography. Ann Plast Surg. 2013 Feb;70(2):227-30. doi: 10.1097/SAP.0b013e3182380861.
16. Yamamoto T, Yoshimatsu H, Narushima M, Seki Y, Yamamoto N, Shim TW, Koshima I. A modified side-to-end lymphaticovenular anastomosis. Microsurgery. 2013 Feb;33(2): 130-3. doi: 10.1002/micr.22040. Epub 2012 Sep 14.
17. Iida T, Mihara M, Yoshimatsu H, Narushima M, Koshima I. Reconstruction of the external auditory canal using a super-thin superficial circumflex iliac perforator flap after tumour resection. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Mar; 66(3):430-3. doi: 10.1016/j.bjps.2012.08.005. Epub 2012 Sep 10
18. Iida T, Mihara M, Narushima M, Todokoro T, Hara H, Yoshimatu H, Koshima I, Kadono T. Dynamic reconstruction of full-thickness abdominal wall defects using free innervated vastus lateralis muscle flap combined with free anterolateral thigh flap. Ann Plast Surg. 2013 Mar;70(3):331-4. doi: 10.1097/SAP.0b013e3182321b64.
19. Yamamoto T, Yamamoto N, Hara H, Mihara M, Narushima M, Koshima I. Upper extremity lymphedema index: a simple method for severity evaluation of upper extremity lymphedema. Ann Plast Surg. 2013 Jan;70(1):47-9. doi: 10.1097/SAP.0b013e3182275d23.
20. Eto H, Ishimine H, Kinoshita K, Watanabe-Susaki K, Kato H, Doi K, Kuno S, Kurisaki A, Yoshimura K. Characterization of human adipose tissue-resident hematopoietic cell populations reveals a novel macrophage subpopulation with CD34 expression and mesenchymal multipotency. Stem Cell Dev 22: 985-997, 2013.
21. Inoue K, Yoshimura K. Isolation and characterization of human hair follicle epithelial cells. Methods Mol Biol 946: 411-

421, 2013.
22. Mashiko T, Mori H, Kato H, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, Kunimatsu A, Ohtomo K, Yoshimura K. Semi-permanent volumization by an absorbable filler: Onlay injection technique to the bone. Plast Reconstr Surg Glob Open 1: e4, 2013.
23. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Domonici M, Katz AJ, March KL, Redl H, Rubin JP, Yoshimura K, Gimble JM. Stromal cells from the adipose tissue derived stromal vascular fraction (SVF) and culture expanded adipose-derived stromal/stem cells (ASC): a joint statement of IFATS and ISCT. Cytotherapy 15: 641-648, 2013.
24. Inoue K, Yoshimura K. Skin stem cells. Methods Mol Biol 989: 305-313, 2013.
25. Yang S, Eto H, Kato H, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, Ma H, Tsai CH, Chou WT, Yoshimura K. Comparative characterization of stromal vascular cells derived from three types of vascular wall and adipose tissue. Tissue Eng Part A 19:2724-2734, 2013.
26. Ishimine H, Yamakawa N, Sasao M, Tadokoro M, Kami D, Komazaki S, Tokuhara M, Takada H, Ito Y, Kuno S, Yoshimura K, Umezawa A, Ohgushi H, Asashima M, Kurisaki A. N-Cadherin is a prospective cell surface marker of human mesenchymal stem cells that have high ability for cardiomyocyte differentiation. Biochem Biophys Res Commun 438: 753-759, 2013

# 口腔外科学

**教授**

髙戸　毅

**准教授**

須佐美隆史、星　和人

**講師**

小笠原徹、西條英人、大久保和美、阿部雅修

**助教**

安部貴大、末永英之、井口隆人、波田野典子
菅野勇樹、杉山　円、稲木涼子

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

## 沿革と組織の概要

口腔外科学教室は、本邦における最初の歯科学講座として、明治 35 年に創設され、これまで日本の口腔外科の進歩に大きな役割を果たしてきました。現在、講座名は東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座（口腔外科学分野）、病院の診療科名は顎口腔外科・歯科矯正歯科と称しています。顎口腔外科・歯科矯正歯科は、医学部附属病院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的疾患や“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髙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治療にあたっています。

顎口腔外科部門は、智歯（親知らず）抜歯を始

め、口、歯、顎に関連した外科手術を中心に、口腔関連の炎症や腫瘍の管理なども行っており、歯科矯正歯科部門では、著しい顎骨変形を持つ患者の咬合改善、顎の成長のコントロール(矯正歯科)、また、腫瘍や外傷による歯・顎骨欠損部を、入れ歯やデンタルインプラント（人工歯根）を用いて補う治療を行っております（補綴歯科)。

また月曜日午後の専門外来では、顎口腔外科医、矯正歯科医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

原著


1. Abe M, Mori Y, Inaki R, Ohata Y, Abe T, Saijo H, Ohkubo K, Hoshi K, Takato T. A case of odontogenic infection by Streptococcus constellatus leading to systemic infection in a Cogan's syndrome patient. Case Reports in Dentistry, 2014; 2014:793174.
2. Abe M, Mori Y, Kanno Y, Hoshi K, Saijo H, Abe T, Ohkubo K, Takato T. A case of pleomorphic adenoma of the parotid gland with multiple local recurrences through facial to cervical region. Open Journal of Stomatology, 2014; 4: 441-445.
3. Mori Y, Kanazawa S, Asawa Y, Sakamoto T, Inaki R, Okubo K, Nagata S, Komura M, Takato T, Hoshi K. Regenerative cartilage made by fusion of cartilage elements derived from chondrocyte sheets prepared in temperature-responsive culture dishes. J Hard Tissue Biol. 2014;23: 101-110.
4. 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. 2014 Jan;26(1):30-34.
5. Uchiho T, Uzuka K, Suenaga H, Morita T. Quartz force sensor and facing spiral coils for noncontact detection. Jpn J Appl Phys. 2014 Jan;53(7S):07KD09.
6. Kawase-Koga Y, Mori Y, Saijo H, Hoshi K, Takato T. Reconstruction of a complex midface defect from excision of a squamous cell carcinoma, according to regional aesthetic units. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 Feb;117(2): e97-e101.
7. Komura M, Komura H, Konishi K, Ishimaru T, Hoshi K, Takato T, Tabata Y,Iwanaka T. Promotion of tracheal cartilage growth by intra-tracheal injection of basic fibroblast growth factor (b-FGF). J Pediatr Surg. 2014 Feb;49(2):296-300.
8. Hayashida C, Ito J, Nakayachi M, Okayasu M, Ohyama Y, Hakeda Y, Sato T.Osteocytes produce interferon-ß as a negative regulator of osteoclastogenesis. J Biol Chem. 2014 Apr 18;289(16):11545-55.
9. Kawase-Koga Y, Saijo H, Hoshi K, Takato T, Mori Y. Surgical management of odontogenic myxoma: a case report and review of the literature. BMC Res Notes.2014 Apr 5;7:214.
10. Ohkubo K, Susami T, Inokuchi T, Okayasu M, Takahashi N, Uwatoko K, Uchino N, Suenaga H, Koga Y, Saijo H, Mori Y, Takato T. Incisor inclination after presurgical orthodontic treatment in patients with mandibular prognathism. Jpn J Jaw Deform. 2014 Apr; 24(1):16-26.
11. Wang J, Suenaga H, Hoshi K, Yang L, Kobayashi E, Sakuma I, Liao H. Augmented reality navigation with automatic marker-free image registration using 3D image overlay for dental surgery. IEEE Trans Biomed Eng. 2014 Apr;61(4): 1295-1304.
12. Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Macrophage-inducing fasl on chondrocytes forms immune privilege in cartilage tissue engineering, enhancing in vivo

regeneration. Stem Cells. 2014 May;32(5): 1208-19.
13. Kanke K, Masaki H, Saito T, Komiyama Y, Hojo H, Nakauchi H, Lichtler AC, Takato T, Chung UI, Ohba S. Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into osteoblasts using four small molecules under serum-free and feeder-free conditions. Stem Cell Reports. 2014 May 2(6):751-60.
14. Mishima K, Kitoh H, Haga N, Nakashima Y, Kamizono J, Katagiri T, Susami T, Matsushita M, Ishiguro N. Radiographic characteristics of the hand and cervical spine in fibrodysplasia ossificans progressiva. Intractable Rare Dis Res. 2014 May;3(2):46-51.
15. Hikiji H, Tomizuka K, Taguchi T, Koyama H, Chikazu D, Mori Y, Takato T. An in vivo murine model for screening cranial bone regenerative materials: testing of a novel synthetic collagen gel. J Mater Sci Mater Med. 2014 Jun;25(6):1531-8.
16. Suenaga H, Unami M, Hoshi K, Mori Y, Takato T. Ectopic complex odontoma of the nasal cavity: A rare case. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2014 Jul;26(3):347-350.
17. Mori Y, Takato T, Hoshi K, Kanno Y, Sugiyama M, Ohkubo K, Saijo H. Correction of upturned nasal tip with a costal cartilage graft in bilateral cleft lip patients. J Craniofac Surg. 2014 Sep;25(5): e443-5.
18. Susami T, Okayasu M, Inokuchi T, Ohkubo K, Uchino N, Uwatoko K, Takahashi-Ichikawa N, Nagahama K, Takato T. Maxillary protraction in patients with cleft lip and palate in mixed dentition: cephalometric evaluation after completion of growth. Cleft Palate Craniofac J. 2014 Sep;51(5):514-24.
19. Kitaura Y, Hojo H, Komiyama Y, Takato T, Chung UI, Ohba S. Gli1 haploinsufficiency leads to decreased bone mass with an uncoupling of bone metabolism in adult mice. PLoS One. 2014 Oct 14;9(10): e109597.
20. Kamimura W, Koyama H, Miyata T, Takato T. Sugar-based crosslinker forms a stable atelocollagen hydrogel that is a favorable microenvironment for 3D cell culture. J Biomed Mater Res A. 2014 Dec;102(12): 4309-16.
21. Mikoya T, Shibukawa T, Susami T, Sato Y, Tengan T, Katashima H, Oyama A, Matsuzawa Y, Ito Y, Funayama E. Dental Arch Relationship Outcomes in One- and Two-Stage Palatoplasty for Japanese Patients With Complete Unilateral Cleft Lip and Palate. Cleft Palate Craniofac J. 2014 May 22. (in press)
22. Inaki R, Igarashi M, Abe M, Saijo H, Hoshi K, Takato T. A case of infective endocarditis by Streptococcus mutans bacteremia induced by asymptomatic chronic dental caries in a wisdom tooth. Oral Science in Japan. (in press)
23. Suenaga H, Saijo H, Hoshi K, Mori Y, Takato T. Diclofenac sodium induced Stevens-Johnson Syndrome in a hospitalized patient during treatment of splenic injury and mandibular fracture. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. (in press)
24. Wang J, Suenaga H, Liao H, Hoshi K, Yang L, Kobayashi E, Sakuma I. Real-time computer-generated integral imaging and 3D image calibration for augmented reality surgical navigation. Comput Med Imaging Graph. (in press)
25. 前島伸一郎，杉山円：上顎両側遊離端欠損の左右側を 1 ピース法と 2 ピース法を応用し咬合機能を回復した 1 例，日本先進インプラント医療学会誌　第 5 巻, 2014, 238-240
26. 西條英人，杉山円，菅野勇樹，髙戸毅：高度な瘢痕組織および骨欠損を有する片側性唇顎

口蓋裂症例に対しインプラント治療を施行した 1 例, 日本顎顔面インプラント学会雑誌（印刷中）

27. 杉山円，森良之，末永英之，西條英人，小笠原徹，星和人：非ホジキンリンパ腫の完全寛解後に口蓋粘表皮癌を発症した異時性重複癌の 1 例，日本口腔外科学会雑誌（印刷中）

総説

1. Takato T, Mori Y, Fujihara Y, Asawa Y, Nishizawa S, Kanazawa S, Ogasawara T, Saijo H, Abe T, Abe M, Suenaga H, Kanno Y, Sugiyama M, Hoshi K. Preclinical and clinical research on bone and cartilage regenerative medicine in oral and maxillofacial region. Oral Sci Int. 2014 May;11(2):45-51.
2. 髙戸毅，藤原夕子，星和人：歯科口腔外科と再生医療． 耳鼻咽喉科･頭頸部外科 第 86 巻 6 号, 2014, 450-456
3. 西條英人，杉山円，菅野勇樹，髙戸毅：再結晶化 HA コーティングインプラントの可能性. 日本先進インプラント医療学会雑誌 第 5 巻 1 号, 2014, 64-68
4. 髙戸毅，藤原夕子，星和人，小笠原徹，西條英人，安部貴大，阿部雅修，末永英之，菅野勇樹，杉山円，森良之：顎顔面領域における骨・軟骨再生に関する基礎および臨床研究, 日本口腔科学会雑誌 第 63 巻 2 号, 2014, 207-215
5. 髙戸 毅，藤原夕子，菅野勇樹，西條英人，星 和人：【組織プリント】カスタムメイド型人工骨の開発と顎顔面領域への臨床応用．人工臓器 第 44 巻 1 号 （印刷中）
6. 髙戸毅，藤原夕子，星和人：口唇口蓋裂鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発. 日本臨牀 （印刷中）
7. 髙戸毅，藤原夕子，星和人：骨再生医療による顎顔面形態の再建． 顎顔面補綴 第 37 巻 2 号 （印刷中）

＜新聞掲載＞

1. 波田野典子，髙戸毅：歯の「いま」は 能代山本の皆さんへ 24 歯周病の予防と治療，北羽新報，2014 年 4 月，北羽新報社，秋田
2. 髙戸毅：3D プリンターでゴッホの耳 ※記事内で 3D プリンターを用いた耳の軟骨再生について紹介. 2014 年 9 月 15 日，朝日新聞 朝刊 ザ・テクノロジー
3. 髙戸毅：動き出す再生医療③ 軟骨を培養、耳や鼻修復へ．2014 年 9 月 25 日，読売新聞夕刊
4. 髙戸毅：豚たんぱく質で筋肉戻る．2014 年 11 月 20 日，読売新聞 朝刊 医療ルネサンス
5. 髙戸毅：再生医療の製品化 加速 安全性確保など 2 法施行．2014 年 11 月 26 日，朝日新聞 朝刊
6. 髙戸毅：3D プリンター駆使、皮膚・関節を量産東大病院チームと富士フイルム開発．2015 年 1 月 3 日，産経新聞 朝刊

# 整形外科学

**教授**
田中　栄
**准教授**
河野　博隆
**講座専任講師**
門野　夕峰、筑田　博隆
**講師**
大島　寧、安井　哲郎
**特任講師（病院）**
武冨　修治
**助教**
乾　洋、森崎　裕、小林　寛、田中　健之、谷口　優樹、小俣　康徳、
早川　謙太郎、松林　嘉孝、福島　成欣、山神　良太、尾市　健、
毛利　貫人、菅原　留奈、大木　孝裕

**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 27 年 3 月現在の教職員は、教授 1 名、准教授 1 名、講座専任講師 2 名、講師 2 名、特任講師 1 名、助教 14 名、特任研究員 2 名、特任臨床医 4 名、病院診療医 1 名、専門研修医 8 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、本年度から新しいカリキュラムとなった新クリニカルクラークシップに準拠し、学生が 3 週間に渡って各診療グループの一員として活動する参加型の臨床実習を導入した。整形外科実習の手引を作成配布し、学生のためのカンファランスを行って重要な疾患の診断学、治療学の習得を促している。学部 4 年生に対するエレクティブクリニカルクラークシップでは学生を病棟のチームに配属し、手術を含めた入院患者診療、救急外傷医療に参加させ、より実践的な実習体制とした。また、学部 4 年生に対して形成外科、リハビリテーション科と合同で臨床統合講義を行った。大学院学生は、講座内、学内の寄付講座や関連講座、学外に国内外留学者がおり、研究に従事している。

平成 26 年度は 16 名のスーパーローテーターが当科で初期研修を行った。プライマリーケアとしての運動器診療の修得を目標とし、一般的な疾病の担当をする体制とした。専門研修医の研修は関係病院との 1 年間の研修プログラムの下、医学部附属病院において整形外科学の初期研修を行うとともに、救急医学講座との連携により救急医療の研修も行った。系統的に重要な運動器疾患についての参加型講義を、年間を通して週 1 回行った。

学会認定医資格取得前の医師の教育は、専門外来診療カンファランスおよびリサーチカンファランスへの参加によって行い、認定医資格取得者の教育は、個別指導のほか、専門的なテーマを取り上げている教室の研究会および研修会によって行った。

保健学科学生の教育は、看護コースの臨床実習の一部を担当した。主として病棟で行っており、看護師長はじめ看護職員が直接の指導にあたった。

## 診　療

平成 26 年度の外来患者は延 37,886 人、初診患者 1,960 人であった。

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

病棟入院患者数は概ね 55-65 床の間で推移している。全入院患者に関して週 3 回の病棟カンファランスを開催し、診断・治療計画・経過について検討・討議を行っている。平成 26 年度の入院手術件数は 1,299 件で、脊椎手術 254 件（うち頸椎疾患手術 76 件、胸椎疾患手術 16 件、腰椎疾患手術 110 件、側湾症関連 25 件、内視鏡視などの低侵襲手術 56 件）、関節リウマチ手術 65 件、股節手術 130 件、膝関節手術 241 件（うちナビゲーション使用 ACL 手術 40 件、ナビゲーション使用人工関節手術 50 件、人工膝関節単顆置換術 20 件）、手の外科 255 件、足の外科 75 件、骨・軟部腫瘍 100 件、外傷 174 件であった。

特色ある治療法としては、三次元画像表示によるナビゲーションシステムを用いた脊椎・関節手術、棘突起縦割法脊柱管拡大術、棘突起還納型腰椎椎弓形成術、脊椎内視鏡手術、変形性股関節症に対する寛骨臼回転骨切り術、膝十字靭帯損傷の 3 次元画像ナビゲーションを使用した解剖学的再建術、骨軟部悪性腫瘍に対する集学的治療、高度な関節破壊をきたした関節リウマチ患者に対する人工関節置換術などを行なっている。また、研究から発展した臨床応用として新しい人工股関節の

治験を行い、現在販売されている。一方、検査法としては、3 次元 CT および 3 次元造型モデルを用いた術前手術計画、有限要素法を用いた骨強度予測を行っている。このうち、三次元再構成画像による股関節疾患の診断と治療、ナビゲーションシステムを用いた膝関節再建手術、定量的 CT を用いた有限要素法による骨強度予測評価、実物大立体臓器モデルによる手術支援、骨軟部腫瘍のキメラ遺伝子の分子病理診断、は先進医療の認可を受けている。

## 研　究

最先端の生物学的および工学的手法を駆使して、各種運動器疾患の病態解明および治療における世界的な業績をあげている。特に、骨・軟骨の分子生物学的研究では、世界をリードする存在となっている。本講座を中心に 5 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、臨床運動器医学講座（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、ヒトゲノム疫学を、運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座（22 世紀医療センター）は腰痛などの計量心理学的研究、診断・治療・予防ツールの開発、関節機能再建学講座はバイオマテリアル工学を担当している。

当教室では以前より骨代謝学に対しての研究を積極的に行っており、特に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、平成 26 年度は、Notch-Hes1 シグナルが関節軟骨の維持と変性を制御するメカニズムについて解明、報告した。また口腔外科や工学部と共同で iPS 細胞を用いた軟骨再生医療研究も行っている。

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。

学外の施設においても、国内外の複数の一流研究施設に大学院生を研究生として派遣しており、頻繁に学術的交流を行っている。国立病院機構などとともに関節リウマチに関するコホート研究（Ninja）に参加しているほか、各診療グループ

が骨軟部肉腫治療研究会（JMOG）などの多施設共同研究体制における臨床研究を遂行している。

## 出版物等


1. Nakamura H, Nakashima T, Hayashi M, Izawa N, Yasui T, Aburatani H, Tanaka S, Takayanagi H. Global epigenomic analysis indicates protocadherin-7 activates osteoclastogenesis by promoting cell-cell fusion. Biochem Biophys Res Commun. 2014 Dec 12; 455(3-4): 305-311.
2. Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Sanada T, Tanaka S. Twice cutting method reduces tibial cutting error in unicompartmental knee arthroplasty. Knee. 2014 Dec 7; pii: S0968-0160(14)00283-X.
3. Hayakawa K, Okazaki R, Morioka K, Nakamura K, Tanaka S, Ogata T. Lipopolysaccharide preconditioning facilitates M2 activation of resident microglia after spinal cord injury. J Neurosci Res. 2014 Dec; 92(12):1647-1658.
4. Omata Y, Hagiwara F, Nishino J, Matsudaira K, Kadono Y, Juji T, Mori T, Nakayama H, Nagase Y, Hirose J, Yasui T, Matsumoto T, Matsui T, Tohma S, Tanaka S. Vertebral fractures affect functional status in postmenopausal rheumatoid arthritis patients. J Bone Miner Metab. 2014 Nov; 32(6):725-731.
5. Nakajima K, Taketomi S, Inui H, Nakamura K, Sanada T, Tanaka S. Missed Medial Malleolar Fracture Associated With Achilles Tendon Rupture: A Case Report and Literature Review. J Foot Ankle Surg. 2014 Nov 1; pii: S1067-2516(14)00456-6.
6. Oshima Y, Takeshita K, Inanami H, Takano Y, Koga H, Iwahori T, Baba S, Tanaka S. Cervical microendoscopic interlaminar decompression through a midline approach in patients with cervical myelopathy: a technical note. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2014 Nov; 75(6): 474-478.
7. Sugita S, Chikuda H, Takeshita K, Seichi A, Tanaka S. Progression of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine following posterior decompression and stabilization. J Neurosurg Spine. 2014 Nov; 21(5): 773-777.
8. Tsuda Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Kawano H, Tanaka S. Effects of fondaparinux on pulmonary embolism following hemiarthroplasty for femoral neck fracture: a retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. J Orthop Sci. 2014 Nov; 19(6): 991-996.
9. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: the ROAD study. Mod Rheumatol. 2014 Nov;24(6):966-973.
10. Ogura K, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Tanaka S, Kawano H. Nomogram predicting severe adverse events after musculoskeletal tumor surgery: analysis of a national administrative database. Ann Surg Oncol. 2014 Oct; 21(11): 3564-3571.
11. Chikuda H, Ohya J, Horiguchi H, Takeshita K, Fushimi K, Tanaka S, Yasunaga H. Ischemic stroke after cervical spine injury: analysis of 11,005 patients using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. Spine J. 2014 Oct 1; 14(10): 2275-2280.
12. Taketomi S, Inui H, Sanada T, Nakamura K, Yamagami R, Masuda H, Tanaka S, Nakagawa T. Remnant-preserving anterior cruciate ligament reconstruction using a three-dimensional fluoroscopic navigation

system. Knee Surg Relat Res. 2014 Sep; 26(3): 168-76.
13. Taketomi S, Inui H, Nakamura K, Hirota J, Sanada T, Masuda H, Takeda H, Tanaka S, Nakagawa T. Clinical outcome of anatomic double-bundle ACL reconstruction and 3D CT model-based validation of femoral socket aperture position. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 Sep; 22(9): 2194-201.
14. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Hashimoto M, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K. Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafting and vitamin E blending for high wear resistance and oxidative stability of orthopedic bearings. Biomaterials. 2014 Aug;35(25):6677-86.
15. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. Geriatr Gerontol Int. 2014 Jul;14(3):695-701.
16. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, Watanabe K, Osakabe T, Shiraki M, Fukunaga M. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jul; 99(7): 2599-607.
17. Muraki S, Yoshimura N, Akune T, Tanaka S, Takahashi I, Fujiwara S. Prevalence, incidence and progression of lumbar spondylosis by gender and age strata. Mod Rheumatol. 2014 Jul; 24(4): 657-61.
18. Sugita S, Chikuda H, Kadono Y, Ohtsu H, Takeshita K, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. Clinical characteristics of rheumatoid arthritis patients undergoing cervical spine surgery: an analysis of National Database of Rheumatic Diseases in Japan. BMC Musculoskelet Disord. 2014 Jun 13; 15: 203.
19. Taketomi S, Inui H, Sanada T, Yamagami R, Tanaka S, Nakagawa T. Eccentric femoral tunnel widening in anatomic anterior cruciate ligament reconstruction. Arthroscopy. 2014 Jun;30(6):701-9.
20. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N. Does osteophytosis at the knee predict health-related quality of life decline? A 3-year follow-up of the ROAD study. Clin Rheumatol. 2014 May 30. [Epub ahead of print]
21. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N. Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. J Orthop Sci. 2014 May;19(3):489-96.
22. Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K, Horiguchi H, Kawaguchi H, Ohe K, Fushimi K, Tanaka S. Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. Emerg Med J. 2014 Mar; 31(3): 201-6.
23. Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga K, Hashimoto M, Tanaka S, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, Takatori Y.

Grafting of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on polyethylene liner in artificial hip joints reduces production of wear particles. Grafting of poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on polyethylene liner in artificial hip joints reduces production of wear particles. J Mech Behav Biomed Mater. 2014 Mar; 31: 100-106.

24. Nakamoto H, Oshima Y, Takeshita K, Chikuda H, Ono T, Taniguchi Y, Tanaka S. Usefulness of QuickDASH in patients with cervical laminoplasty.J Orthop Sci. 2014 Mar;19(2):218-222.
25. Kawata M, Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Nakagawa T, Tanaka S. Recurrent hemarthrosis after total knee arthroplasty caused by the impingement of a remnant lateral meniscus: a case report. Knee. 2014 Mar;21(2):617-619.
26. Muraki S, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N. Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study. Mod Rheumatol. 2014 Mar; 24(2): 236-242.
27. Hirose J, Masuda H, Tokuyama N, Omata Y, Matsumoto T, Yasui T, Kadono Y, Hennighausen L, Tanaka S. Bone resorption is regulated by cell-autonomous negative feedback loop of Stat5-Dusp axis in the osteoclast. J Exp Med. 2014 Jan 13; 211(1): 153-163.
28. Mori Y, Chung UI, Tanaka S, Saito T. Determination of differential gene expression profiles in superficial and deeper zones of mature rat articular cartilage using RNA sequencing of laser microdissected tissue specimens. Biomed Res. 2014; 35(4): 263-270
29. Mori Y, Mori D, Chung UI, Tanaka S, Heierhorst J, Buchou T, Baudier J, Kawaguchi H, Saito T. S100A1 and S100B are dispensable for endochondral ossification during skeletal development. Biomed Res. 2014; 35(4): 243-250.
30. Masuda H, Hirose J, Omata Y, Tokuyama N, Yasui T, Kadono Y, Miyazaki T, Tanaka S. Anti-apoptotic Bcl-2 family member Mcl-1 regulates cell viability and bone-resorbing activity of osteoclasts. Bone. 2014 Jan; 58: 1-10.
31. Matsumoto T, Kadono Y, Nishino J, Nakamura K, Tanaka S, Yasui T. Midterm results of resection arthroplasty for forefoot deformities in patients with rheumatoid arthritis and the risk factors associated with patient dissatisfaction. J Foot Ankle Surg. 2014 Jan-Feb; 53(1): 41-46.
32. Okada K, Fukai A, Mori D, Hosaka Y, Yano F, Chung UI, Kawaguchi H, Tanaka S, Ikeda T, Saito T. Identification of SCAN domain zinc-finger gene ZNF449 as a novel factor of chondrogenesis. PLoS One. 2014 Dec 29; 9(12): e115169.
33. Fujiwara S, Hoshikawa S, Ueno T, Hirata M, Saito T, Ikeda T, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Ogata T. SOX10 transactivates S100B to suppress Schwann cell proliferation and to promote myelination. PLoS One. 2014 Dec 23;9(12): e115400.

# 眼科学

**教授**

相原一

**准教授**

加藤　聡、永原　幸、山上　聡

**講師**

蕪城俊克、臼井智彦、柳　靖雄、間山千尋

**助教**

野田康雄、朝岡　亮、小畑　亮、村田博史、白矢智靖、平澤裕代、井上達也、澤村裕正、上田高志、大友一義、外山　琢、荒木章之、田中理恵

**ホームページ**　http://www.todaiganka.jp/

## 沿革と組織の概要

1871 年（明治 4 年）8 月、プロシアよりレオポルド・ミュルレル（外科）、テオドール・ホフマン（内科）が着任。ミュルレルが眼科学を兼任したことにより東大眼科開講となる。以来、梅錦之丞、河本重次郎、石原忍、庄司義治、中島實、萩原朗、鹿野信一、三島済一、増田寛次郎、新家眞、天野史郎らが東京大学眼科学教室の教授を歴任してきた。東京大学眼科学教室は臨床科として眼科学講座、附属病院角膜移植部からなり、その構成は教授 1、准教授 3、講師 4、助教 13、特任臨床医 8、専門研修医 9、大学院生 7、留学生 2、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、黄斑、斜視、糖尿病、神経眼科、腫瘍、涙道）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 26 年の新来患者数は 2611 名、再来患者数延べ 52267 名であった。

病床数は 44 床で平成 26 年入院患者数は延べ 15626 名、中央手術室における手術件数は 2191 件であった。病棟は木曜朝スタッフ回診、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、老齢化社会に向かっての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、クルズスを実施した。

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 5 回主催した。卒後教育の充実、教室内外との交流をはかった。研修期間内における研修の補足、充実をはかっている。

## 研　究

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

1) レーザースペックルによる虹彩、眼底血流動態解析法の開発
2) 正常緑内障の病態研究
3) 緑内障に対する薬物効果の検討
4) 緑内障（特に正常眼圧緑内障）早期診断法、臨床病態像の解明
5) ティッシュ・エンジニアリングによるバイオ再生角膜作成
6) 角膜血管新生、瘢痕に対するメカニズム解明と新しい治療法開発
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ーを用いたマイボーム腺関連疾患の解析
9) 培養角膜上皮シートを用いた点眼薬の安全性の検討
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, Chen YN, Uchida S, Nakayama M, Araie M: Hyperbaric pressure and increased susceptibility to glutamate toxicity in retinal ganglion cells in vitro. Mol Vis 20:606-15, 2014
2. Aizawa N, Nitta F, Kunikata H, Sugiyama T, Ikeda T, Araie M, Nakazawa T. Laser speckle and hydrogen gas clearance measurements of optic nerve circulation in albino and pigmented rabbits with or without optic disc atrophy. Invest

Ophthalmol Vis Sci. 55:7991-6, 2014
3. Aoyama Y, Murata H, Tahara M, Yanagisawa M, Hirasawa K, Mayama C, Asaoka R: A method to measure visual field sensitivity at the edges of glaucomatous scotomata. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55: 2584-91, 2014
4. Araie M, Saito H, Tomidokoro A, Murata H, Iwase A. Relationship between macular inner retinal layer thickness and corresponding retinal sensitivity in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:7199-205, 2014
5. Asaoka R, Iwase A, Tsutsumi T, Saito H, Otani S, Miyata K, Murata H, Mayama C, Araie M: Combining multiple HRT parameters using the 'Random Forests' method improves the diagnostic accuracy of glaucoma in emmetropic and highly myopic eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:2482-90, 2014
6. Asaoka R: Mapping glaucoma patients' 30-2 and 10-2 visual fields reveals clusters of test points damaged in the 10-2 grid that are not sampled in the sparse 30-2 grid. PLoS One. 9:e98525, 2014
7. Asaoka R, Iwase A, Hirasawa K, Murata H, Araie M: Identifying "preperimetric" glaucoma in standard automated perimetry visual fields. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55: 7814-20, 2014
8. Arai Y, Sato Y, Yoshida A, Kawashima H, Kaburaki T, Gomi H: Bilateral endogenous Candida albicans subretinal abscess with suspected mixed bacterial infection. Clin Ophthalmol. 21:2151-4, 2014
9. Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, Shirakawa R, Tokoro H, Amano S. Objective image analysis of the meibomian gland area. Br J Ophthalmol. 98:746-55, 2014
10. Fujishiro T, Kawasaki H, Aihara M, Saeki T, Ymagishi R, Atarashi T, Mayama C, Araie M. Establishment of an experimental ferret ocular hypertension model for the analysis of central visual pathway damage. Sci Rep. 13:6501, 2014
11. Hiraoka T, Miyata K, Nakamura Y, Ogata M, Okamoto F, Oshika T. Influence of cycloplegia with topical cyclopentolate on higher-order aberrations in myopic children. Eye (Lond). 28:581-6, 2014.
12. Hirasawa K, Murata H, Hirasawa H, Mayama C, Asaoka R: Clustering visual field test points based on rates of progression to improve the prediction of future damage. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:7681-5, 2014
13. Hirasawa H, Murata H, Mayama C, Asaoka R: Validating the sumi quality of life questionnaire with rasch analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:5776-82, 2014
14. Hirasawa H, Murata H, Mayama C, Araie M, Asaoka R: Evaluation of various machine learning methods to predict vision-related quality of life from visual field data and visual acuity in patients with glaucoma. Br J Ophthalmol. 98:1230-5, 2014
15. Ishiyama Y, Murata H, Mayama C, Asaoka R: An objective evaluation of gaze tracking in Humphrey perimetry and the relation with the reproducibility of visual fields: a pilot study in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:8149-52, 2014
16. Iwase A, Suzuki Y, Araie M; Tajimi Study Group. Characteristics of undiagnosed primary open-angle glaucoma: the Tajimi Study. Ophthalmic Epidemiol. 21:39-44, 2014
17. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N: Behçet's disease

ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. Jpn J Ophthalmol. 58:120-30, 2014
18. Kimakura M, Usui T, Yokoo S, Nakagawa S, Yamagami S, Amano S: Toxicity of topical antifungal agents to stratified human cultivated corneal epithelial sheets. J Ocul Pharmacol Ther. 30:810-4, 2014
19. Kimoto M, Shima N, Yamaguchi M, Hiraoka Y, Amano S, Yamagami S: Development of a bioengineered corneal endothelial cell sheet to fit the corneal curvature. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55: 2337-43, 2014
20. Mataki N, Murata H, Sawada A, Yamamoto T, Shigeeda T, Araie M. Visual Field Progressive Rate in Normal Tension Glaucoma Before and After Trabeculectomy: A Subfield-Based Analysis. Asia Pac J Ophthalmol. 3:263-6, 2014
21. Mayama C, Tsutsumi T, Saito H, Asaoka R, Tomidokoro A, Iwase A, Otani S, Miyata K, Araie M: Glaucoma-induced optic disc morphometric changes and glaucoma diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph II in highly myopic eyes. PLoS One. 9:e86417, 2014
22. Mayama C: Calcium channels and their blockers in intraocular pressure and glaucoma. Eur J Pharmacol. 739:96-105, 2014
23. Minami K, Maruyama Y, Honbo M, Matsunaga J, Miyata K. In vitro examination of surface light scattering in hydrophobic acrylic intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 40:652-6, 2014
24. Mori N, Fukano Y, Arita R, Shirakawa R, Kawazu K, Nakamura M, Amano S: Rapid identification of fatty acids and (O-acyl)-ω-hydroxy fatty acids in human meibum by liquid chromatography /high-resolution mass spectrometry. J Chromatogr A. 1347:129-36, 2014
25. Mori Y, Nejima R, Masuda A, Maruyama Y, Minami K, Miyata K, Amano S: Effect of diquafosol tetrasodium eye drop for persistent dry eye after laser in situ keratomileusis. Cornea. 33:659-62, 2014
26. Murata H, Araie M, Asaoka R: A new approach to measure visual field progression in glaucoma patients using variational bayes linear regression. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:8386-92, 2014
27. Nomura Y, Takahashi H, Tan X, Fujimura S, Obata R, Yanagi Y: Effects of vitreomacular adhesion on ranibizumab treatment in Japanese patients with age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol. 58:443-7, 2014
28. Obata R, Yanagi Y: Quantitative analysis of cone photoreceptor distribution and its relationship with axial length, age, and early age-related macular degeneration. PLoS One. 9:e91873, 2014
29. Ohkubo S, Higashide T, Udagawa S, Sugiyama K, Hangai M, Yoshimura N, Mayama C, Tomidokoro A, Araie M, Iwase A, Fujimura T: Focal relationship between structure and function within the central 10 degrees in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:5269-77, 2014
30. Okamoto M, Sugisaki K, Murata H, Hirasawa H, Mayama C, Asaoka R: Impact of better and worse eye damage on quality of life in advanced glaucoma. Sci Rep. 4: 4144, 2014
31. Ohtomo K, Ueta T, Fukuda R, Usui T, Miyai T, Shirakawa R, Amano S, Nagahara M. Tear meniscus volume changes in dacryocystorhinostomy evaluated with quantitative measurement using anterior segment optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:2057-61,

2014
32. Omodaka K, Murata T, Sato S, Takahashi M, Tatewaki Y, Nagasaka T, Doi H, Araie M, Takahashi S, Nakazawa T. Correlation of magnetic resonance imaging optic nerve parameters to optical coherence tomography and the visual field in glaucoma. Clin Experiment Ophthalmol. 42:360-8, 2014
33. Sakata R, Shirato S, Miyata K, Aihara M: Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus on treatment with a tafluprost ophthalmic solution. Jpn J Ophthalmol. 58:212-7, 2014
34. Sawamura H, Aihara M, Araie M: Juvenile onset of ocular hypertension associated with de novo nail-patellar syndrome. J Glaucoma. 23:e122-5, 2014
35. Shiraya T, Kato S, Shigeeda T, Yamaguchi T, Kaiya T: Comparison of burn size after retinal photocoagulation by conventional and high-power short-duration methods. Acta Ophthalmol. 92:e585-6, 2014
36. Shoji T, Kuroda H, Suzuki M, Baba M, Hangai M, Araie M, Yoneya S. Correlation between lamina cribrosa tilt angles, myopia and glaucoma using OCT with a wide bandwidth femtosecond mode-locked laser. PLoS One. 9:e116305, 2014
37. Takamoto M, Araie M. Genetics of primary open angle glaucoma. Jpn J Ophthalmol. 58:1-15, 2014
38. Taketani Y, Yamagishi R, Fujishiro T, Igarashi M, Sakata R, Aihara M: Activation of the prostanoid FP receptor inhibits adipogenesis leading to deepening of the upper eyelid sulcus in prostaglandin –associated periorbitopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:1269-76, 2014
39. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, Maruyama K, Nakai K, Hijioka K, Shibuya E, Komae K, Hori J, Ohguro N, Sonoda KH, Mizuki N, Okada AA, Ishibashi T, Goto H, Mochizuki M: Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. Ophthalmology. 121:1877-84, 2014
40. Tanaka R, Obata R, Sawamura H, Ohtomo K, Kaburaki T: Temporal changes in a giant macular hole formed secondary to toxoplasmic retinochoroiditis. Can J Ophthalmol. 49:e115-8, 2014
41. Terao R, Yuda K, Kure K, Inoue T, Ohtsu H, Yanagi Y: Effect of vitreomacular adhesion on antivascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Jpn J Ophthalmol. 58:139-45, 2014
42. Toyama T, Honda N, Usui T, Amano S: New graft inserter for descemet stripping automated endothelial keratoplasty. Cornea. 33:432-5, 2014
43. Yamagishi R, Aihara M: Neuroprotective effect of astaxanthin against rat retinal ganglion cell death under various stresses that induce apoptosis and necrosis. Mol Vis. 20:1796-805, 2014
44. Yamaguchi M, Shima N, Kimoto M, Ebihara N, Murakami A, Yamagami S: Markers for Distinguishing Cultured Human Corneal Endothelial Cells from Corneal Stromal Myofibroblasts. Curr Eye Res. 29:1-7, 2014
45. Yamamoto S, Sawaguchi S, Iwase A, Yamamoto T, Abe H, Tomita G, Tomidokoro A, Araie M. Primary open-angle glaucoma in a population associated with high prevalence of primary angle-closure glaucoma: the Kumejima Study. Ophthalmology. 12:1558-65, 2014
46. Yamamoto T, Sawada A, Mayama C, Araie M, Ohkubo S, Sugiyama K, Kuwayama Y: The 5-year incidence of bleb-related

infection and its risk factors after filtering surgeries with adjunctive mitomycin C: collaborative bleb-related infection incidence and treatment study 2. Ophthalmology. 2014 121:1001-6, 2014

47. Yoshida J, Oshikata-Miyazaki A, Yokoo S, Yamagami S, Takezawa T, Amano S: Development and evaluation of porcine atelocollagen vitrigel membrane with a spherical curve and transplantable artificial corneal endothelial grafts. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:4975-81, 2014
48. Yoshida T, Iwase A, Hirasawa H, Murata H, Mayama C, Araie M, Asaoka R: Discriminating between glaucoma and normal eyes using optical coherence tomography and the 'Random Forests' classifier. PLoS One. 9:e106117, 2014

# 耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学）

**教授**

山岨達也

**准教授**

朝蔭孝宏、岩﨑真一

**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、安藤瑞生

**助教**

江上直也、松本有、樫尾明憲、齊藤祐毅、藤本千里、菊田周、西嶌大宣、上羽瑠美、小村豪

**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、特任講師 2、助教 9、特任臨床医 2、病院診療医 2、後期研修医 10、大学院生 15 である。外来は新外来棟 3 階、病室は新病棟 10 階北ウィング、医局と研究室は南研究棟 2 階と旧外科病棟 5 階にある。脳神経医学専攻の認知言語学講座の第 4 部門として協力講座の感覚運動神経科学分野を持ち、助手 1 名が所属している。3 号館に無響室、南研究棟 1 階に研究室を持つ。

## 診　療

月曜日から金曜日まで一般および専門外来を行っている。専門外来には、腫瘍、難聴、中耳炎、小児難聴、人工内耳、めまい、顔面神経、鼻、音声言語、気管食道、ABR、補聴器の外来がある。

病棟は新病棟 10 階北ウィングにあり、病床数は 44、手術は毎週月曜日 2 列、水曜日 3 列、金曜日 2 列で行われる。耳手術は月・金、腫瘍は月・水、鼻副鼻腔は水、音声、気管食道は金曜日である。

入院患者の診療は、手術は各専門コースの責任者のもとに研修医と医員が受け持ち、シニアの助手が担当している。毎週火曜日午前に術前検討会、木曜日早朝に手術報告会、火曜日午前の准教授回診、木曜日午前に教授回診が行われている。入院患者の内訳は、中耳疾患、人工内耳、頭頸部悪性腫瘍、鼻副鼻腔疾患、咽頭、扁桃疾患、音声･障害、喉頭疾患、気管・食道などの手術症例が大部分を占めるが、悪性腫瘍の放射線・化学療法や急性の難聴やめまいの保存的治療例も含まれる。当領域の患者の特色は、生命的予後と機能的予後の両面の配慮を要することにあり、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、300 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、M3～4 の Clinical clerkship を担当している。現在、系統講義は 11 コマで、耳科学、聴覚医学、平衡神経科学、鼻科学、口腔・咽頭科学、喉頭科学、音声言語医学、気管食道科学、頭頸部腫瘍外科学について行っている。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ランスなど、いきいきとした内容で行われている。他に M1～M2 の特別実習であるフリークォーター、研究室配属では耳鼻咽喉科学は人気があり、聴覚や嗅覚の基礎を中心に約 2 名の教育を行っている。M3～4 のクリニカルクラークシップでは毎月 3～6 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、火曜早朝の術前検討会、木曜早朝の手術報告会、夕方の抄読会、医局集談会、各コース・専門外来・研究グループごとのカンファランスや抄読会を行っている。

## 研　究

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 ゲノム解析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、老化に関する研究
13) 嗅覚生理・嗅覚障害の発症機序と治療
14) 後鼻神経切断術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

23) 好酸球性副鼻腔炎の病態生理解明に関する研究

## 出版物等


1. Abe S, Nagano M, Nishio SY, Kumakawa K, Usami S: High-frequency involved hearing loss caused by novel mitochondrial DNA mutation in 16S ribosomal RNA gene. Otol Neurotol. 35:1087-90, 2014
2. Amemiya K, Yumoto Y, Karino S, Ishizu T, Yamasoba T: Distinct neural mechanisms of tonal processing between musicians and non-musicians. Clinical Neurophysiology 125:738-747, 2014
3. Baba S, Kondo K, Kanaya K, Suzukawa K, Ushio M, Urata S, Asakage T, Kakigi A, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T : Expression of IL-33 and its receptor ST2 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Laryngoscope. 124:E115-22, 2014
4. Baba S, Kondo K, Toma-Hirano M, Kanaya K, Suzukawa K, Ushio M, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T: Local increase of IgE and class switch recombination to IgE in nasal polyps in chronic rhinosinusitis. Clinical and Experimental Allergy 44:701-12, 2014
5. Baba S, Takizawa K, Yamada C, Monobe H. A submucosal esophageal fish bone foreign body surgically removed using intraoperative ultrasonography. Am J Otolaryngol. 35:268-70,2014
6. Ebihara Y, Iwai M, Akashi K, Ito T, Omura G, Saito Y, Yoshida M, Ando M, Asakage T, Yamasoba T, Murakami Y: High Incidence of Null-Type Mutations of the TP53 Gene in Japanese Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Journal of Cancer Therapy 5:664-671, 2014
7. Egami N, Kakigi A, Takeda T, Takeda S, Nishioka R, Hyodo M, Yamasoba T: Type 1 Allergy-Induced Endolymphatic Hydrops and the Suppressive Effect of H1-Receptor Antagonist (Olopatadine Hydrochloride). Otol Neurotol. 35:e104-9, 2014
8. Fujimaki Y, Tsunoda K, Ishimoto SI, Okada K, Kinoshita M, Igaki H, Terahara A, Asakage T, Yamasoba T: Non-invasive objective evaluation of radiotherapy-induced dry mouth. J Oral Pathol Med 43: 97-102,2014
9. Fujimoto C, Kamogashira T, Kinoshita M, Egami N, Sugasawa K, Demura S, Yamasoba T, Iwasaki S. Power Spectral Analysis of Postural Sway During Foam Posturography in Patients With Peripheral Vestibular Dysfunction. Otology Neurotology 35:e317-23, 2014
10. Fujimoto C, Egami N, Kinoshita M, Sugasawa K, Yamasoba T, Iwasaki S : Postural stability in vestibular neuritis: Age, disease duration and residual vestibular function. Laryngoscope. 124:974-979, 2014
11. Fujimoto C, Yamasoba T. Oxidative stresses and mitochondrial dysfunction in age-related hearing loss. Oxid Med Cell Longev. 582849 epub, 2014
12. Ge Z, Chen Q, Osada K, Liu X, Tockary TA, Uchida S, Dirisala A, Ishii T, Nomoto T, Toh K, Matsumoto Y, Oba M, Kano MR, Itaka K, Kataoka K Targeted gene delivery by polyplex micelles with crowded PEG palisade and cRGD moiety for systemic treatment of pancreatic tumors. Biomaterials 35(10): 3416-26,2014
13. Hidekane Yoshimura, Satoshi Iwasaki, Shin-ya Nishio1, Kozo Kumakawa, Tetsuya Tono, Yumiko Kobayashi, Hiroaki Sato, Kyoko Nagai, Kotaro Ishikawa, Tetsuo Ikezono, Yasushi Naito, Kunihiro Fukushima: Massively parallel DNA sequencing facilitates diagnosis of patients with Usher syndrome type 1PLoS ONE. 9(3)

e90688 Published: March 11, 2014
14. Ichikawa K, Kashio A, Mori H, Ochi A, Karino S, Sakamoto T, Kakigi A, Yamasoba T: A New Computed Tomography Method to Identify Meningitis-Related Cochlear Ossification and Fibrosis before Cochlear Implantation. Otolaryngology Head and Neck Surgery 150: 646-653,2014
15. Inoue A, Iwasaki S, Fujimoto C, Nakajima T, Yamasoba T: Developmental changes in the protective effect of exogenous brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 against ototoxic drugs in cultured rat vestibular ganglion neurons. Cell and Tissue Research 356:299-308, 2014
16. Suzuki S, Enokida T, Kobayashi T, Yajima Y, Ishiki H, Izumi K, Endo K, Tahara M. Evaluation of the impact of a flowchart-type leaflet for cancer inpatients. SAGE Open Medicine 2: 1-7,2014
17. Iwasaki S, Kinoshita M: In response to the letter to the editor: A step further in vestibular testing for patients with vestibular schwannoma. Otol Neurotol 35: 935,2014
18. Iwasaki S, Yamamoto Y, Togo F, Kinoshita M, Yoshifuji Y, Fujimoto C, Yamasoba T: Noisy vestibular stimulation improves body balance in bilateral vestibulopathy. Neurology 82:969-975,2014
19. Iwasaki S, Yamasoba T. Dizziness and Imbalance in the Elderly: Age-related Decline in the Vestibular System. Aging Dis. 6:38-47, 2014
20. Kanaya K, Kondo K, Suzukawa K, Sakamoto T, Kikuta S, Okada K, Yamasoba T: Innate immune responses and neuro-epithelial degeneration and regeneration in the mouse olfactory mucosa induced by intranasal administration of Poly(I:C). Cell and Tissue Research 357:279-99, 2014
21. Kikkawa YS, Nakagawa T, Ying L, Tabata Y, Tsubouchi H, Ido A, Ito J: Growth factor-eluting cochlear implant electrode: impact on residual auditory function, insertional trauma, and fibrosis. J Transl Med. 12:280, 2014
22. Kikkawa YS, Nakagawa T, Taniguchi M, Ito J: Hydrogen protects auditory hair cells from cisplatin-induced free radicals. Neurosci Lett. 579:125-9, 2014
23. Kim HJ, Ishii T, Zheng M, Watanabe S, Toh K, Matsumoto Y, Nishiyama N, Miyata K, Kataoka K: Multifunctional polyion complex micelle featuring enhanced stability, targetability, and endosome escapability for systemic siRNA delivery to subcutaneous model of lung cancer. Drug Delivery and Translational Research 4:50-60,2014
24. Kim HJ, Takemoto H, Yi Y, Zheng M, Maeda Y, Chaya H, Hayashi K, Mi P, Pittella F, Christie RJ, Toh K, Matsumoto Y, Nishiyama N, Miyata K, Kataoka K: Precise Engineering of siRNA Delivery Vehicles to Tumors Using Polyion Complexes and Gold Nanoparticles,ACS Nano 8: 8979-91,2014
25. Kobayashi K, Saito Y, Omura G, Ando M, Sakamoto T, Yamasoba T, Asakage T: Clinical Features of Human Papilloma Virus-Related Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of an Unknown Primary Site. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 76:137-146, 2014
26. Kohno M, Shinogami M, Yoneyama H, Nagata O, Sora S, Sato H: Prognosis of tinnitus after acoustic neuroma surgery--surgical management of postoperative tinnitus. World Neurosurg. 81:357-67,2014
27. Kondo K, Kanaya K, Baba S, Yamasoba T: Mumps, cervical zoster, and facial paralysis: coincidence or association?", Case Rep Otolaryngol 289687,2014
28. Nomura T, Makizumi Y, Yoshida T, Yamasoba T: The Relationship between the

Efficacy of Tonsillectomy and Renal Pathology in the Patients with IgA Nephropathy. Int J Otolaryngol: 45612,2014

29. Nomoto T, Fukushima S, Kumagai M, Machitani K, Arnida, Matsumoto Y, Oba M, Miyata K, Osada K, Nishiyama N, Kataoka K: Three-layered polyplex micelle as a multifunctional nanocarrier platform for light-induced systemic gene transfer. Nat Commun,5,3545,2014
30. Nuhn L, Gietzen S, Mohr K, Fischer K, Toh K, Miyata K, Matsumoto Y, Kataoka K, Schmidt M, Zentel R: Aggregation Behavior of Cationic Nanohydrogel Particles in Human Blood Serum, Biomacromolecules 15:1526-33,2014
31. Ohki M, Shinogami M: Allergic sensitization to perennial allergens in adults and children sensitized to Japanese cedar or Japanese cypress pollen in Japan. Int J Otolaryngol 10,2014
32. Ohki M, Takeuchi N: Recovery of motor neuron excitability after facial nerve impairment in rats. Neuroreport 25:458-463, 2014
33. Ochi A, Yamasoba T, Furukawa S. Factors that account for inter-individual variability of lateralization performance revealed by correlations of performance among multiple psychoacoustical tasks. Frontier in Neuroscience 8:27, 2014
34. Oe Y, Christie RJ, Naito M, Low SA, Fukushima S, Toh K, Miura Y, Matsumoto Y, Nishiyama N, Miyata K, Kataoka K: Actively-targeted polyion complex micelles stabilized by cholesterol and disulfide cross-linking for systemic delivery of siRNA to solid tumors. Biomaterials 35:7887-95, 2014
35. Ogawa K, Kondoh K, Kanaya K, Ochi A, Sakamoto T, Yamasoba T: Bilateral cervical fistulas from heterotopic salivary gland tissues. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 76:336-41,2014
36. Oguri G, Nakajima T, Yamamoto Y, Takano N, Tanaka T, Kikuchi H, Morita T, Nakamura F, Yamasoba T, Komuro I: Expression and functional roles of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) in human cardiac fibroblasts. Effects of methylglyoxal on human cardiac fibroblast: Roles of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channels. AJP-Heart and Circulatory Physiology. 307:H1339-52, 2014
37. Omura G, Yuki Saito , Mizuo Ando , Kenya Kobayashi , Yasuhiro Ebihara , Tatsuya Yamasoba , Takahiro Asakage : Salvage surgery for local residual or recurrent pharyngeal cancer after radiotherapy or chemoradiotherapy. The Laryngscope 124. 2075-2080, 2014
38. Saito Y, Ebihara Y, Ushiku T, Omura G, Kobayashi K, Ando M, Sakamoto T, Fukayama M, Yamasoba T, Asakage T: Negative human papillomavirus status and excessive alcohol consumption are significant risk factors for second primary malignancies in Japanese patients with oropharyngeal carcinoma. Jpn J Clin Oncol 44:564-9,2014
39. Sakamoto T, Kikuta S, Urata S, Yasuhara K, Kikkawa YS, Yamasoba T. Conductive Hearing Loss with Present Acoustic Reflex: A Case Report. Open Journal of Clinical Diagnostics 4, 177-181, 2014
40. Sasaki T, Miyata R, Hatai Y, Makita K, Tsunoda K.: Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease. Acta Otolaryngol. 134: 437-40,2014
41. Sommer DE, Tokuda IT, Peterson SD, Sakakibara K, Imagawa H, Yamauchi A, Nito T, Yamasoba T, Tayama N. Estimation of inferior-superior vocal fold kinematics

from high-speed stereo endoscopic data in vivo. J Acoust Soc Am. 136:3290, 2014

42. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yamasoba T: Impact of systemic steroids on posttonsillectomy bleeding: analysis of 61?430 patients using a national inpatient database in Japan. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 140: 906-910, 2014
43. Synatschke CV, Nomoto T, Cabral H, Fortsch M, Toh K, Matsumoto Y, Miyazaki K, Hanisch A, Schacher FH, Kishimura A, Nishiyama N, Muller AH, Kataoka K: Multicompartment micelles with adjustable poly(ethylene glycol) shell for efficient in vivo photodynamic therapy. ACS Nano 8: 1161-72,2014
44. Takashi Sakamoto, Yayoi S. Kikkawa, Shu Kikuta, Makoto Kinoshita, Rumi Ueha, Keigo Suzukawa, Akinori Kashio, Akinobu Kakigi, Ken Ito, Mitsuya Suzuki, Tatsuya Yamasoba: Favorable Prognostic Factors for Long-term Postoperative Hearing Results After Canal Tympanoplasty for Congenital Aural Stenosis. Otol Neurotol 35: 966-971, 2014.
45. Takayuki Nakagawa, Kozo Kumakawa, Shin-Ichi Usami, Naohito Hato, Keiji Tabuchi, Mariko Takahashi, Keizo Fujiwara, Akira Sasaki, Shizuo Komune, Tatsunori Sakamoto, Norio Yamamoto, Shiro Tanaka, Harue Tada, Michio Yamamoto,Atsushi Yonezawa, Toshiko Ito-Ihara, Takafumi Ikeda, Akira Shimizu, Yasuhiko Tabata, Juichi Ito: A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. BMC Medicine 11:219, 2014
46. Tsutsumi T, Ikeda T, Kikuchi S: Periodic alternating nystagmus caused by a medullary lesion in acute disseminated encephalomyelitis. Otol Neurotol 35:861-865, 2014
47. Tsunoda M, Tsunoda K: Patient-controlled taping for the treatment of ingrown toenails. Ann Family Med. 12(6): 553-5,2014
48. Tsunoda K, Morita Y, Saito M, Yabe T, Tsunoda A: Continuous involuntary tut-tutting. Annals of Internal Medicine 160(10):739,2014
49. Uchida S, Itaka K, Nomoto T, Endo T, Matsumoto Y, Ishii T, Kataoka K: An injectable spheroid system with genetic modification for cell transplantation therapy. Biomaterials 35: 2499-506,2014
50. Ueha R, Mukherjee S, Ueha S, Nagata D.E. A, Sakamoto T, Kondo K, Yamasoba T, Lukacs N, Kunkel S: Viral disruption of olfactory progenitors is exacerbated in allergic mice, International Immuno-pharmacology, 22(1) 242-7,2014
51. Urata S, Kashio A, Sakamoto T, Kakigi A, Yamasoba T. Novel repair of stapedial footplate defect associated with recurrent meningitis. Otology and Neurotology. 35: 1592-5, 2014
52. Urata S, Ishimoto S,Kikuta S, Ichinose H, Takeuchi S. Preliminary Study of the Safety of Seasonal Allergic Rhinitis Treatment in Railway Personnel. J Otol Rhinol 3, 2014
53. Watanabe K, Kimura Y, Obara T: Gas in the retropharyngeal space: decending necrotising mediastinitis, Lancet 384: 1952, 2014
54. Watanabe K, Nakaya M: Displaced dental material,Acta Otorrinolaringol Esp,65,269-270,2014
55. Watanabe K: Two earholes. N Z Med J. 127: 79-80, 2014
56. Wu H, Cabral H, Toh K, Mi P, Chen YC, Matsumoto Y, Yamada N, Liu X, Kinoh H, Miura Y, Kano MR, Nishihara H, Nishiyama N, Kataoka K: Polymeric micelles loaded

with platinum anticancer drugs target preangiogenic micrometastatic niches associated with inflammation,J Control Release,189,1-10,2014

57. Yamauchi A, Imagawa H, Yokonishi H, Nito T, Yamasoba T, Sakakibara K, Tayama N: Characteristics of Vocal Fold Vibrations in Vocally Healthy Subjects: Analysis with Multi-line Kymography,J Speech Lang Hear Res 57: 648-657,2014
58. Yamauchi A, Imagawa H, Yokonishi H, Ueha R, Nito T, Yamasoba T, Sakakibara K, Tayama N: Vocal Fold Atrophy in a Japanese Tertiary Medical Institute: Status Quo of the Most Aged Country. J Voice 28: 231-236,2014
59. Yamauchi A, Yokonishi H, Imagawa H, Sakakibara K, Nito T, Tayama N, Yamasoba T: Age- and Gender-Related Difference of Vocal Fold Vibration and Glottal Configuration in Normal Speakers: Analysis With Glottal Area Waveform. J Voice 28: 525-531,2014
60. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H.:Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. Leukemia 28: 426-428, 2014
61. Yasuda T, 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. Scandinavian Journal of Medicene and Science in Sports. 24:799-806, 2014
62. Yasuda T, Fukumura K, Sato Y, Yamasoba T, Nakajima T. Effects of detraining after blood flow restricted low-intensity training on muscle size and strength in older adults. Aging Clinical and Experimental Research 26:561-4, 2014
63. Yen HC, Cabral H, Mi P, Toh K, Matsumoto Y, Liu X, Koori H, Kim A, Miyazaki K, Miura Y, Nishiyama N, Kataoka K: Light-Induced Cytosolic Activation of Reduction-Sensitive Camptothecin-Loaded Polymeric Micelles for Spatiotemporally Controlled in Vivo Chemotherapy. ACS Nano 8:11591-602,2014
64. Yoshida M, Kamiya M, Yamasoba T, Urano Y: A highly sensitive, cell-membrane-permeable fluorescent probe for glutathione. Bioorganic & Medical Chemistry Letters 24: 4363-4366,2014
65. Yoshihara S, Kondo K, Ochi A: Diffuse large B-cell lymphoma in the sphenoid sinus mimicking fibrous dysplasia in CT and MRI. BMJ Case Rep, 2014 Jul 4,2014
66. Yoshihara S, Nakaya M, Ichikawa T. T-cell lymphoblastic lymphoma in a child presenting as rapid thyroid enlargement. Case Rep Otolaryngol. 368590 , 2014
67. Yoshihara S, Kondo K, Kanaya K, Suzukawa K, Baba S, Toma , Hirano M, Kikuta S, Iwasaki Y, Fujio K, Yamasoba T: Tumour necrosis factor inhibitor-associated sinusitis. Rhinology 52: 246-251,2014
68. Yoshihara S, Asakage T, Saito Y, Nito T, Shimizu J, Tsuji S, Yamasoba T: Laryngeal Cancer in a Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Otol Rhinol 2014, 3:3

# 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をもつ診療科ではなく、日常生活活動を制限する障害を標的とした横断的な診療科である。チームを構成する各種医療職（メディカルスタッフ）の養成という使命も持っている。

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 16 名が入学し、12 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ので、研究は学内外の関連施設の協力により遂行してきた。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。

リハビリテーション科は病棟を運営していない。診療活動は中央診療施設のリハビリテーション部と一体であり、教育と研究に関しても同様である。

## 診　療

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

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

設基準認可を受け、更に 2007 年 11 月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。2009 年度にはリハビリテーション部内で勤務する言語聴覚士が赴任し、言語療法や摂食嚥下障害に対する治療を行っている。2010 年度にはがん患者リハビリテーションの施設基準も取得している。

年間の新患数は入院・外来合わせて約 4,000 人で、入院患者の約 25～30％に相当する 250～300 人程度を常時担当し、リハビリテーション治療を行っている。外来通院でのリハビリテーション対象は 1 日約 30 人である。入院患者へのサービスのニーズ拡大に対応することを優先するため、外来通院患者数の比率は減少傾向にある。臨床各科からの依頼に応じて入院患者の診療を行うのが主であり、ほぼ全科から依頼がある。診療件数の多い主な診療科は、整形外科、精神科、循環器内科、心臓外科、神経内科、脳神経外科、小児科などである。

近年の東大病院の対象患者の特徴は、重症疾患が多く、安静臥床による運動障害が目立つことである。悪性腫瘍を有する患者も増加し、全体の 20％を超えている。肢体不自由だけでなく、呼吸・循環など全身の医学的管理と運動量コントロールを必要とする例が大半を占める。訓練開始時にはリハビリテーション部まで来られない患者も多く、各セラピストが病棟に出張する例が増加している。毎朝、前日の新患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 4 名が専門的に担当している。精神科作業療法室は主として入院患者の治療を分担している。また、精神科デイホスピタルは精神科より移籍した医師を中心に、精神科の医師スタッフ等と連携して外来でのデイケアを施行している。デイケアでは主として統合失調症を有する人々が約 40 名登録されている。彼らはメンバーと呼ばれ、月曜から金曜まで来院し、さまざまな活動に参加している。

鍼灸は東洋の伝統的治療手技であり、東大病院でも過去数十年来にわたり実施してきた。2005 年 4 月からは自由診療として外来診療を行っている。

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（クリニカルクラークシップ）、等を行っている。系統講義は、リハ医学総論、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、荏原病院等）の協力により、4 週間のエレクティブ・クリニカルクラークシップを実施している。さらに、メディカルスタッフの学生教育として、年間 20 名以上の長期臨床実習生を受け入れ指導を行っている。

医師卒後臨床教育としては、全国に先駆けてリハビリテーション部を発足させた当時は他大学からの研修希望者を多く受け入れていたが、近年は私学を中心として他大学にリハビリテーション医学講座が増えてきたこともあり、入局者は一時減

少していた。しかし 2012 年度以降、増加している。初期研修は、卒後初期 2 年間の臨床研修義務化に伴い、2 年目のローテート研修医十数名を受け入れ指導している。後期研修希望者に対しては、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、2014 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) Zhang Y, Haga N: Skeletal complications in congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case series of 14 patients and review of articles published in Japanese. J Orthop Sci 19: 827-831, 2014
(2) Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura K, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T: Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex. Orphanet J Rare Dis 9: 125, 2014
(3) Goto M, Takedani H, Haga N, Kubota M, Ishiyama M, Ito S, Nitta O: Self-monitoring has potential for home exercise programs in patients with hemophilia. Haemophilia 20: e121-127, 2014
(4) Inokuchi H, Yasunaga H, Nakahara Y, Horiguchi H, Ogata N, Fujitani J, Matsuda S, Fushimi K, Haga N: Effect of rehabilitation on mortality of patients with Guillain-Barre syndrome: a propensity-matched analysis using a nationwide database. Eur J Phys Rehabil Med 50: 439-446, 2014
(5) Mishima K, Kitoh H, Haga N, Nakashima Y, Kamizono J, Katagiri T, Susami T, Matsushita M, Ishiguro N: Radiographic characteristics of the hand and cervical spine in fibrodysplasia ossificans progressiva. Intractable Rare Dis Res 3: 46-51, 2014
(6) Haga N, Kubota M, Miwa Z: Hereditary sensory and autonomic neuropathy types IV and V in Japan. Pediatr Int 57: 30-36, 2015
(7) Inokuchi H, Tojima M, Mano H, Ishikawa Y, Ogata N, Haga N: Neck range of motion measurements using a new three-dimensional motion analysis system: validity and repeatability. Eur Spine J, published online

# 麻酔学

**教授**

山田芳嗣

**准教授**

内田寛治、住谷昌彦

**講師**

折井　亮、張　京浩、伊藤伸子、小松孝美、坊垣昌彦

**助教**

岸田謙一、森　芳映、鈴木愛枝、室屋充明、蜷川　純、河村　岳、朝元雅明、長友香苗、玉井悠歩、牛尾倫子、田代友里子、水枝谷一仁、荒木裕子、加藤敦子、平岩卓真、廣瀬佳代、笠原　諭

**ホームページ**　http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/aprc_md/index.html
http://www.anes.umin.ne.jp/

## 沿革と組織の概要

当麻酔学教室は 1952 年に設置された本邦最古の麻酔学教室である。2014 年 10 月 1 日現在の構成員は教授山田芳嗣、准教授内田寛治、住谷昌彦、講師折井亮、張京浩、伊藤伸子、小松孝美、坊垣昌彦、特任講師（病院）森芳映、助教岸田謙一他 16 名、特任臨床医 4 名、専門研修医が計 10 名、大学院生 9 名である。外来は外来棟 2 階および中央診療棟 3 階、病棟は A 棟 6 階北、医局と研究室は東研究棟および中央棟南にある。

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

手術治療を受ける患者に対する麻酔・全身管理業務、急性・慢性の疼痛患者に対する治療業務、がん患者の緩和ケア業務を担当している。

東大病院での手術件数は上昇傾向にあり、平成 19 年 1 月に中央診療棟 2 の手術室が使用可能となって手術室数が 23 と倍増した結果、年間手術件数は現在 12000 件を超え、麻酔科管理症例数も 8500 件程度となっている。近年、合併症を多く持つ患者や高齢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、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、肺移植も行われるようになっている。これら臓器移植のレシピエントは、末期臓器不全患者であり、麻酔管理上の難度は最高の群に属する。こうした難度の高い患者が増加している状況で、全ての手術治療を受ける患者には、丁寧な術前の状態評価を行い、患者状態を術前に最適化した上で、適切な術中管理計画のもと、安全に手術が施行されることで、良好な術後回復に寄与できると考えている。また手術中に発生する緊急事態にも迅速に対応出来る物的人的準備を整えて臨んでいる。特に重症患者の術前評価をより的確に行い、効果的に術前の対応を行うため、術前コンサルト外来を月曜日～金曜日の午後に開設している。ま

た東大病院での周術期管理をより効率的に、適切に行う組織として試験運用を開始している周術期管理センターに参加してシステム作りを行っている。さらに術後に集中治療を必要とする患者が入室する第二 ICU での診療を救急部・集中治療部と協力して担当しており、術後の安全な患者管理に寄与している。

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、痛みの感覚的要素だけでなく生物心理社会的要素にも着目し、痛みに関連する複数の診療科と連携しながら、神経学的評価・精神医学的評価など集学的な痛みの評価・治療を行っている。

2014 年度 4 月から 2015 年 3 月までの外来患者数はおよそ 10000 人であった。そのうち、初診患者は約 400 人である。現在の病床数は 3 床である。麻酔科入院患者は約 30 人であり、他科入院患者の疼痛管理は、約 100 人であった。また、術前コンサルト数は約 1600 人であった。

この他に、緩和ケア診療部では緩和ケアチームによる集学的緩和ケアの提供に加え、がん治療機関である当院の特徴に応じたがん治療に伴う慢性疼痛に対する「がん治療期の痛み」外来を開設したほか、支持療法期～進行期のがん性疼痛に対するセカンドオピニオン外来を新たに開設した。

## 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（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、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。クリニカルクラークシップの内容は、①手術麻酔実習、②ペインクリニック実習、③クルズスで構成されている。手術麻酔実習では、術前診察・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・薬理学の基礎知識を臨床の現場で学習することを目的としている。ペインクリニック実習では、様々な難治性疼痛の成因ならびに薬物療法、神経ブロック療法、運動療法、認知行動療法を中心とした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、1～3 ヶ月期間で、初期研修医のローテーションを受け入れている。麻酔管理を含む、術前・術中・術後管理のトレーニングを行い、救急・蘇生の基本的技術と知識を修得してもらっている。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) α2 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障害性疼痛の成立における脊髄グリア細胞の役割
10) 脊髄鎮痛機構
11) 末梢性及び中枢性掻痒メカニズムの検討
12) 臨床疼痛患者の疼痛重症化および鎮痛薬感受性に関する遺伝子多型解析
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
18) がん化学療法による神経系合併症の解明

## 出版物等

(1) Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushima K, Matsuda S, Yamada Y. Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. Rheumatology 2014; 53: 1186-93

(2) Nakamura M, Uchida K, Akahane M, Watanabe Y, Ohtomo K, Yamada Y. Effects on Gastric Emptying and Carbohydrate Loading of an Oral Nutritional Supplement and an Oral Rehydration Solution: A Crossover Study with Magnetic Resonance Imaging. Anesthesia and Analgesia. 2014 Jun;118(6):1268-73.

(3) Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized Serum GM-CSF Autoantibody Testing for the Routine Clinical Diagnosis of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. Journal of Immunological Methods. 2014 Jan; 402(1-2):57-70

(4) Uchida K, Yasunaga H, Sumitani M, Horiguchi H, Fushimi K, Yamada Y. Effects of Remifentanil on In-hospital Mortality and Length of Stay Following Clipping of Intracranial Aneurysm: A Propensity Score Matched Analysis. Journal of Neurosurgical Anesthesiology. 2014 Oct;26(4): 291-8.

(5) Sumitani M, Misaki M, Kumagaya S, Ogata T, Yamada Y, Miyauchi S. Dissociation in accessing space and number representation in pathologic pain patients. Brain and Cognition 2014; 90: 151-6

(6) Kusakabe Y, Uchida K, Hiruma T, Suzuki Y, Totsu T, Suzuki T, Carey BC, Yamada Y, Trapnell BC. A standardized blood test for the routine clinical diagnosis of impaired GM-CSF signaling using flow cytometry. J Immunol Methods. 2014 Nov;413:1-11.

(7) Sumitani M, Ueda H, Hozumi J, Inoue R, Kogure T, Ogata T, Yamada Y. Minocycline does not decrease intensity of neuropathic pain, but improves its affective dimension. J Pain Palliat Care Pharmacother 2014 (in press)

(8) Obuchi M, Sumitani M, Shin M, Ishii K, Kogure T, Miyauchi S, Yamada Y. Spinal cord stimulation ameliorates neuropathic

pain-related sleep disorders: a case series. Neuromodulation 2014 (in press)

(9) Sumitani M, Misaki M, Kumagaya S, Yozu A, Otake Y, Osumi M, Miyauchi S. Internally-represented space and its mirror-reveresed image of the visuospatial representation: a possible association. Medical Hypotheses 2014 (in press)

(10) Suka M, Odajima T, Okamoto M, Sumitani M, Nakayama T, Sugimori H. Reading comprehension of health checkup reports and health literacy in Japanese people. Environmental Health and Preventive Medicine 2014; 19: 295-306

(11) Nakamura M, Nishiwaki Y, Sumitani M, Ushida T, Yamashita T, Konno S, Taguchi T, Toyama Y. Investigation of chronic musculoskeletal pain (third report): with special reference to the importance of neuropathic pain and psychogenic pain. J Orthop Sci 2014; 19: 667-75

(12) Kogure T, Sumitani M, Suka M, Ishikawa H, Odajima T, Igarashi A, Kusama M, Okamoto M, Sugimori H, Kawahara K. Validity and Reliability of the Japanese version of the Newest Vital Sign: a preliminary study. Plos One 2014; 9: e94582

(13) Nakagaki K, Nunomura Y, Uchida K, Nakata K, Tazawa R. Up-Regulation of Cluster of Differentiation (CD) 11b Expression on the Surface of Canine Granulocytes with Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF). Journal of Veterinary Medical Science. 2014 Aug;76(8):1173-6.

# 救急医学

**教授**

矢作直樹

**准教授**

中島勧・橘田要一

**講師**

石井健・軍神正隆・松原全宏・土井研人・上田吉宏

**助教**

松瀬信二、宮本英明、伊藤麗、長友香苗、服部素子、田翔太、浅田敏文、園生智弘、松田浩美、出口智基、笠井太郎、大矢周一郎、川崎浩一郎、平山一郎、東園和哉

**特任臨床医**

小宮山雄介、小林宏彰、前田明倫、富田慶一、岩井聡、中込圭一郎、小丸陽平、堀川ジョーンズ香織、福田直到、山口敦美、

**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 M 2 に系統講義と BLS、M 4 に臨床講義と ACLS 及び救急車同乗実習を行なっている。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 2 ICU 24 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 1 ICU、第 2 ICU、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 2 ICU 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 1 ICU や第 2 ICU 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 では臨床統合講議において、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 ラーンイングを実施し、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や盲腸結紮穿刺腹膜炎による敗血症モデル、ヒストン投与による 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に加え、我が国における最大級の規模を有する DPC データベースを用いた臨床疫学研究を行っており、院外心肺停止症例に

対する医療経済学的解析などについて国際一流誌に論文発表を行っている。

## 出版物等


1. Doi K, Noiri E, Nangaku M, Yahagi N, Jayakumar C, Ramesh G: Repulsive guidance cue semaphorin 3A in urine predicts the progression of acute kidney injury in adult patients from a mixed intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 29 (1):73-80, 2014
2. Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Noiri E: Postoperative Polymyxin B Hemoperfusion and Mortality in Patients with Abdominal Septic Shock: A Propensity-Matched Analysis. *Crit Care Med* Dec20, 2013. [Epub ahead of print], 2014; 42 (5): 1187-1193.
3. Inokuchi R, Ishida T, Maeda J, Nakajima S, Yahagi N, Matsumoto A: Anaero-biospirillum succiniciproducens- induced bacteremia in a healthy man. *Am J Emer Med* 2014 Jul;32(7):812. e1-3. doi: 10.1016/ j.ajem. 2013.12.028. Epub 2013 Dec 18.
4. Qian K, Ando T, Nakamura K, Liao H, Kobayashi E, Yahagi N, Sakuma I: Ultrasound imaging method for internal jugular vein measurement and estimation of circulating blood volume. *Int J Comput Assist Radiol Surg* Mar;9 (2):231-9, 2014. doi: 10.1007/s11548-013- 0921-8. Epub 2013 Jul 18.
5. Nakamura K, Inokuchi R, Doi K, Fukuda T, Tokunaga K, Nakajima S, Noiri E, Yahagi N: Septic ketoacidosis. *Int Med* 53 (10): 1071-3, 2014
6. Fukuda T, Ohashi N, Nishida M, Gunshin M, Doi K, Matsubara T, Nakajima S, Yahagi N: Application of cerebral oxygen saturation to prediction of the futility of resuscitation for out-of- hospital cardio-pulmonary arrest patients: a single-center, observational study. Can cerebral regional oxygen saturation predict the futility of CPR? *Am J Emer Med* 2014 Mar 5. pii: S0735-6757(14)00131-4. doi: 10.1016/j.ajem.2014. 02.039. [Epub ahead of print]
7. Fukuda T, Ohashi N, Matsubara T, Doi K, Gunshin M, Ishii T, Kitsuta Y, Nakajima S, Yahagi N: Applicability of the prehospital termination of resuscitation rule in an area dense with hospitals I Tokyo: a single-center, retrospective, observational study. Is the pre hospital TOR rule applicable in Tokyo? *Am J Emer Med* 32:144-9, 2014
8. Inokuchi R, Nakajima S, Yahagi N, Sato H: Current policies on informed consent in Japan constitute a formidable barrier to emergency research. *Resuscitation* 85(2): e27, 2014
9. Doi K, Ishizu T, Tsukamoto-Sumida M, Hiruma T, Yamashita T, Ogasawara E, Hamasaki Y, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E: The high-mobility group protein B1–Toll-like receptor 4 pathway contributes to the acute lung injury induced by bilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2014 Aug; 86 (2): 316-26. doi: 10.1038/ki.2014.62. Epub 2014 Mar 19.
10. Inokuchi R, Wada T, Ohta F, Sonoo T, Aoki Y, Asada T, Hiruma T, Shinohara K, Nakajima S, Yahagi N: Retropharyngeal tendonitis. *Ann Emerg Med* 63: 86, 2014
11. Tsukamoto-Sumida M, Doi K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E: Perioperative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin measurement in left ventricular assist device implantation surgery. *Circ J* 78 (8): 1891-1899, 2014. Epub 2014 Jun 13.

12. Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, Matsubara T, Nakajima S, Horiguchi H, Fushimi K, Yahagi N: Relationship between hospital volume and early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Int J Stroke* 2015 Jan;10(1):73-8. doi: 10.1111/ijs.12311. Epub 2014 Jul 18.
13. Inokuchi R, Sato H, Nakamura K, Aoki Y, Shinohara K, Gunshin M, Matsubara T, Kitsuta Y, Yahagi N, Nakajima S: Motivations and barriers to implementing electronic health records and ED information systems in Japan. *Am J Emer Med* 2014 Jul;32(7):725-30. doi: 10.1016/j.ajem.2014.03.035. Epub 2014 Mar 28.
14. Inokuchi R, Manabe H, Ohta F, Nakamura K, Nakajima S, Yahagi N: Granulocyte colony-stimulating factor- producing lung cancer and acute respiratory distress syndrome. *Clin Resp J* 2014 Jan 24. doi: 10.1111/crj.12111. [Epub ahead of print].
15. Kawakami Y, Inokuchi R, Tanji M, Ito F, Kumada Y, Matsuse S, Yahagi N, Shinohara K: Coronary artery dissection after blunt trauma without abnormal ECG findings. *Am J Emer Med* 2014 Sep; 32(9): 1157. e5-6. doi: 10.1016/j.ajem.2014.02.046. Epub 2014 Mar 5.
16. Yamamoto M, Inokuchi R, Doi K, Yahagi N: An anterior chest wall abscess penetrating the pleural cavity. *Intensive Care Med* 2014 May;40(5): 736-7. doi: 10.1007/s00134-014-3249-0. Epub 2014 Feb 25.
17. Sonoo T, Ohshima K, Kobayashi H, Asada T, Hiruma T, Doi K, Gunshin M, Murakawa T, Anraku M, Nakajima S, Nakajima J, Yahagi N: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) treated successfully by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a nearly drowned patient. *J Artif Organs* 2014 Sep; 17 (3): 281-284. doi: 10.1007/s10047-014-0776-y. Epub 2014 Jun 12.
18. Fukuda T, Ohashi N, Doi K, Matsubara T, Kitsuta Y, Nakajima S, Yahagi N: Impact of seasonal temperature environment on the neurological prognosis of out-of- hospital cardiac arrest: a nationwide, population-based cohort study. *J Crit Care* 2014; 29: 840-847.
19. Inokuchi R, Fukuda T, Yahagi N, Nakamura K: Severe hepatic portal venous gas that was spontaneously resolved within a day. *Intensive Care Med* 2014 Sep; 40(9):1369. doi: 10.1007/ s00134-014-3390-9. Epub 2014 Jul 15.
20. Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Nakajima S, Yahagi N: Effects of Edaravone on Early Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *J Neurol Sci* 2014 Oct 15; 345 (1-2): 106-111. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.018. Epub 2014 Jul 16.
21. Nagai H, Maeda H, Kuroda R, Komori M, Nakajima M, Nara A, Ito-Tsujimura T, Shintani-Ishida K, Yahagi N, Yoshida K. Lethal pulmonary air embolism caused by the removal of a double-lumen hemodialysis catheter. *Am J Forensic Med Pathol*. 2014 Dec;35(4):237-8. doi: 10.1097/PAF.0b013e318288b1ee.
22. Yamashita T, Doi K, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E: Evaluation of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase- 2 in acute kidney injury: a prospective observational study. *Crit Care* 18:716, 2014.
23. Fukuda T, Matsubara T, Doi K, Fukuda-Ohashi N, Yahagi N: Predictors of

favorable and poor prognosis in unwitnessed out-of-hospital cardiac arrest with a non-shockable initial rhythm. *Int J Cardiol* 2014 Oct 20;176(3):910-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.057. Epub 2014 Aug 17.

24. Inokuchi R, Aoki A, Aoki Y, Yahagi N: Inhaled furosemide effectiveness for acute asthma exacerbations: A meta- analysis. *Crit Care* 2014 Nov 24; 18 (6): 621. doi: 10.1186/s13054-014-0621-y.
25. Hiruma T, Asada T, Yamamoto M, Inokuchi R, Matsubara T, Ishii T, Tsukamoto M, Isshiki R, Mayumi K, Noiri E, Nangaku M, Yahagi N, Doi K: Mortality prediction by acute kidney injury biomarkers in comparison with serum creatinine. *Biomarkers* 2014 Dec; 19(8):646-51. doi:10.3109/1354750X.2014.968209. Epub 2014 Oct 1.
26. Yamamoto M, Inokuchi R, Nakamura K, Yahagi N: Psoriatic erythroderma-induced septicemia causing Janeway lesions. *BMJ Case Rep* 2014 Dec 12;2014. pii: bcr 2014207587. doi: 10.1136/bcr-2014-207587.

# 精神保健学

**教授**

川上憲人

**准教授**

島津明人

**ホームページ** http://plaza.umin.ac.jp/heart/

## 沿革と組織の概要

東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻精神保健学分野の前身は 1957（昭和 32）年に医学部衛生看護学科に開設された臨床医学看護学第四講座である。その後、1965（昭和 40）年の衛生看護学科から保健学科への改組に伴い東京大学医学部保健学科精神衛生学教室となった。精神衛生学教室という名称での活動が長く続いていたが、1992（平成 4）年 4 月、保健学科が健康科学・看護学科に移行すると同時に精神衛生・看護学教室となった。そして大学院重点化構想に基づく大学院講座制への移行に伴い、1996（平成 8）年 4 月に精神衛生・看護学教室は組織上、東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻健康科学講座精神保健学分野および看護学講座精神看護学分野の２つの分野となった。しかし 1996（平成 8）の大学院講座化以降も精神保健学分野の教授が精神看護学の教授を兼任しており、教室は教職員も院生も精神保健学分野と精神看護学分野が一体となって活動している。また、学部教育は従来の学部講座の担当を引き継いでいるため、医学部健康総合科学科での教育活動は精神衛生・看護学教室として、あたっている。2007 年から精神保健学分野は公共健康医学専攻（専門職学位課程）の一分野となり「公衆衛生の精神保健学」の教育、研究を担当している。

精神保健学分野は、教授 1、准教授 1、特任助教 1、特任研究員 1、大学院生 12（博士課程 7、修士課程 5）、客員研究員、研究生等によって構成されている。

当分野のミッションは、精神看護学分野との協力体制のもとに、国際的、学際的な視点から、精神保健学に関する国内・国際リーダーとなる研究者・実践家を教育すること、および幅広いテーマに関する研究を推進することである。

## 教　育

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

学部の講義は精神衛生・看護学教室の教員及び非常勤講師全員によって行われている。学部での講義は、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 26 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（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、同僚間の相互尊重を高める介入プログラム（CREW））に関しても積極的に取り組んでいる。当分野の研究テーマとしてはさらに、精神障がいを持つ人々の社会復帰とリカバリーの推進、自殺予防、災害精神保健、国際精神保健などがある。これらの研究の多くは国内外の機関や大学の研究者たちとの共同研究で行われている。

## 出版物等（2014.1-12 月）


1. Bakker AB, Shimazu A, Demerouti E, Shimada K, Kawakami N. Work engagement versus workaholism: a test of the spillover-crossover model. J Business Psychology 2014; 29: 63-80.
2. Chiba R, Miyamoto Y, Kawakami N, Harada N. Effectiveness of a program to facilitate recovery for people with long-term mental illness in Japan. Nursing Health Sciences, 2014; 16(3), 277-283.
3. Curhan KB, Sims T, Markus HR, Kitayama S, Karasawa M, Kawakami N, Love GD, Coe CL, Miyamoto Y, Ryff CD. Just how bad negative affect is for your health depends on culture. Psychol Sci. 2014; 25(12): 2277-80.
4. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S & Kasai K. Effects on an internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) program in Manga format on improving subthreshold depressive symptoms among healthy workers: A randomized controlled trial. PLoS ONE. 2014; 9(5): e97167.
5. Inoue A, Kawakami N, Shimomitsu T, Tsutsumi A, Haratani T, Yoshikawa T, Shimazu A, Odagiri Y. Development of a short questionnaire to measure an extended set of job demands, job resources, and positive health outcomes: the New Brief Job Stress Questionnaire. Ind Health 2014; 52(3): 175-89.
6. Inoue A, Kawakami N, Tsutsumi A, Shimazu A, Miyaki K, Takahashi M, Kurioka S, Eguchi H, Tsuchiya M, Enta K, Kosugi Y, Sakata T, Totsuzaki T. Association of jobdemands with work engagement of Japanese employees: comparison of challenges with hindrances (J-HOPE). PLoS ONE 2014; 9(3): e91583.
7. Kan C, Kawakami N, Karasawa M, Love GD, Coe CL, Miyamoto Y, et al. Psychological resources as mediators of the association between social class and health: comparative findings from Japan and the USA. Int J Behav Med 2014; 21(1): 53-65.
8. Kawakami N, Tsuchiya M, Umeda M, Koenen KC, Kessler RC; World Mental Health Survey Japan. Trauma and

posttraumatic stress disorder in Japan: Results from the World Mental Health Japan Survey. J Psychiatr Res. 2014; 53:157-65.

9. Kayama, M., Akiyama, T., Ohashi, A., Horikoshi, N., Kido, Y., Murakata, T., & Kawakami, N. Experiences of municipal public health nurses following Japan's earthquake, tsunami, and nuclear disaster. Public Health Nursing. 2014; 31: 517-25.
10. Kessler RC, Rose S, Koenen KC, Karam EG, Stang PE, Stein DJ, Heeringa SG, Hill ED, Liberzon I, McLaughlin KA, McLean SA, Pennell BE, Petukhova M, Rosellini AJ, Ruscio AM, Shahly V, Shalev AY, Silove D, Zaslavsky AM, Angermeyer MC, Bromet EJ, de Almeida JM, de Girolamo G, de Jonge P, Demyttenaere K, Florescu SE, Gureje O, Haro JM, Hinkov H, Kawakami N, Kovess-Masfety V, Lee S, Medina-Mora ME, Murphy SD, Navarro-Mateu F, Piazza M, Posada-Villa J, Scott K, Torres Y, Carmen Viana M. How well can post-traumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys. World Psychiatry. 2014; 13(3):265-74.
11. Kodaka M, Matsumoto T, Katsumata Y, Akazawa M, Tachimori H, Kawakami N, Eguchi N, Shirakawa N, Takeshima T. Suicide risk among individuals with sleep disturbances in Japan: a case-control psychological autopsy study. Sleep Med. 2014; 15(4):430-5.
12. 窪田和巳, 島津明人, 川上憲人. 日本人労働者におけるワーカホリズムおよびワーク・エンゲイジメントとリカバリー経験との関連.行動医学研究 2014; 20 (2): 69–76.
13. Kubota K, Shimazu A, Kawakami N, Takahashi M. Workaholism and sleep quality among Japanese employees: a prospective cohort study, Int J Behav Med 2014; 21(1), 66-76.
14. Kurioka S, Horie S, Inoue A, Mafune K, Tsuda Y, Otsuji Y. Risk of progression to hypertension in non-hypertensive Japanese workers aged 20-64 years. J Hypertens 2014; 32(2): 236-44.
15. Niitsu T, Takaoka K, Uemura S, Kono A, Saito A, Kawakami N, Nakazato M, Shimizu E. The psychological impact of a dual-disaster caused by earthquakes and radioactive contamination in Ichinoseki after the Great East Japan Earthquake. BMC Res Notes. 2014; 7(1):307.
16. Ochi M, Fujiwara T, Mizuki R, Kawakami N. Association of socioeconomic status in childhood with major depression and generalized anxiety disorder: results from the World Mental Health Japan survey 2002-2006. BMC Public Health. 2014; 14(1): 359.
17. Panthee B, Shimazu A, Kawakami N. Validation of Nepalese version of Utrecht Work Engagement Scale. J Occup Health. 2014; 56, 421-429.
18. Qiao H, Schaufeli WB, Taris TW, Hessen D, Hakanen J, Salanova M, Shimazu A. “East is East and West is West and never the twain shall meet” work engagement and workaholism across eastern and western cultures. J Behav Social Sci.2014; 1, 6-24.
19. Scott KM, Al-Hamzawi AO, Andrade LH, Borges G, Caldas-de-Almeida JM, Fiestas F, Gureje O, Hu C, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Levinson D, Lim CC, Navarro-Mateu F, Okoliyski M, Posada-Villa J, Torres Y, Williams DR, Zakhozha V, Kessler RC. Associations between subjective social status and DSM-IV mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. JAMA Psychiatry. 2014; 71(12):1400-8.
20. Shimazu A, de Jonge J, Kubota K, Kawakami N. Psychological detachment from work during off-job time: Predictive role of work and non-work factors in Japanese employees.

Ind Health 2014; 52(2):141-6.
21. Song Y, Miyaki K, Suzuki T, Sasaki Y, Tsutsumi A, Kawakami N, Shimazu A, Takahashi M, Inoue A, Kan C, Kurioka S, Shimbo T. Altered DNA methylation status of human brain derived neurotrophis factor gene could be useful as biomarker of depression. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2014; 165B(4): 357-64.
22. Stein DJ, McLaughlin KA, Koenen KC, Atwoli L, Friedman MJ, Hill ED, Maercker A, Petukhova M, Shahly V, van Ommeren M, Alonso J, Borges G, de Girolamo G, de Jonge P, Demyttenaere K, Florescu S, Karam EG, Kawakami N, Matschinger H, Okoliyski M, Posada-Villa J, Scott KM, Viana MC, Kessler RC. DSM-5 and ICD-11 definitions of posttraumatic stress disorder: investigating "narrow" and "broad" approaches. Depress Anxiety. 2014; 31(6):494-505.
23. Suzuki T, Miyaki K, Sasaki Y, Song Y, Tsutsumi A, Kawakami N, Shimazu A, Takahashi M, Inoue A, Kurioka S, Shimbo T. Optimal cutoff values of WHO-HPQ presenteeism scores by ROC analysis for preventing mental sickness absence in Japanese prospective cohort. PLoS One. 2014; 9(10): e111191.
24. Takagaki K, Okamoto Y, Jinnin R, Mori A, Nishiyama Y, Yamamura T, Takebayashi Y, Ogata A, Okamoto Y, Miyake Y, Shimoda H, Kawakami N, Yamawaki S. Behavioral characteristics of subthreshold depression. J Affect Disord. 2014; 168: 472-5.
25. Takahashi M, Tsutsumi A, Kurioka S, Inoue A, Shimazu A, Kosugi Y, Kawakami N. Occupational and socioeconomic differences in actigraphically measured sleep. J Sleep Res 2014; 23(4): 458-62.
26. 津野香奈美, 大島 一輝, 窪田和巳, 川上憲人. 東日本大震災 6 カ月後における関東地方の自治体職員のレジリエンスと心的外傷後ストレス症状との関連. 産業衛生学雑誌. 2014; 56: 245-258.
27. Umanodan R, Shimazu A, Minami M, Kawakami N. Evaluation of a computer-based stress management training program for workers' psychological well-being and work performance: a cluster randomized controlled trial. Ind Health 2014;52(6): 480-91.
28. Umeda M, Kawakami N. Cross-cultural measurement equivalence of the Japanese version of Revised Conflict Tactics Scales Short Form (J-CTS2SF) among Japanese men and women. Psychiatry Clin Neurosci. 2014; 68(11): 804-11.
29. Yokoyama Y, Otsuka K, Kawakami N, Kobayashi S, Ogawa A, Tannno K, Onoda T, Yaegashi Y, Sakata K. Mental health and related factors after the Great East Japan earthquake and tsunami. PLoS One. 2014; 9(7): e102497.

# 生物統計学／疫学・予防保健学

**教授**
松山裕
**助教授**
大庭幸治
**助教**
柏原康佑、篠崎智大
**特任助教**
原田亜紀子

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

## 沿革と組織の概要

平成 27 年 3 月 31 日現在の構成員は、教授 1(松山裕)、准教授 1（大庭幸治)、助教 2（柏原康佑、篠崎智大)、特任助教 1（原田亜紀子)、大学院生 13、事務補佐 1、研究生 4、非常勤講師 9 である。

## 教育

平成 4 年度から、疫学・生物統計学に関してわが国では唯一といえる学部から体系化された教育コースが実現している。この一連のコースとして担当する講義は、疫学・生物統計学、統計情報処理実習、応用数理、疫学研究の計画と解析・同実習、医学データ解析・同実習であり、他に医学科における統計学（M0)、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が目標である。疫学研究の計画と解析（選択）では、臨床試験、栄養疫学、環境疫学も含む疫学方法論をやや上級のレベルで講義している。同実習は、卒論生を対象として、現在進行中のプロジェクトに関する紹介と討議を行っている。医学データ解析・同実習(選択)では、統計パッケージ SAS を用い、医学研究で頻用される統計手法の講義と実習を行っている。応用数理（選択）は、線形代数・数理統計という生物統計学の基本の講義と演習である。

大学院生に対しては、生物統計学特論 I・II、疫学・予防保健学特論 I・II を開講している。これらは主に、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 JMP 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 26 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3人、7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) time-to-event データの解析や因果推論などの医学データ解析の方法論、(3) 胃がんを主な対象とした個票データに基づく国際的メタアナリシス事業への参加、(4) 動脈硬化を主な対象疾患とした（前向きメタアナリシスによる）大規模疫学研究のコーディネーションとデータ解析、(5) QOL 調査票や評価尺度の信頼性・妥当性の研究、およびこれらを用いた実証的研究、(6) 医療技術の経済的評価に関する研究に分けられる。

平成 13 年度に当教室の教官（当時）が中心となり、研究者主導の疫学・臨床試験を支援することを主な目的として設立された NPO 法人・日本臨床研究支援ユニットでは、日本各地で実施されている地域コホート研究をデータ標準化のもとに統合する日本動脈硬化縦断研究（JALS；約 12 万人を追跡）、乳がん・肝細胞がん・膵がん・糖尿病・慢性腎臓病などの大規模臨床研究のデータセンターを担当し、教員・大学院生もこれら実践研究に参加している。

当研究室では、基礎･臨床あるいは予防を問わず、医学研究の統計的側面に関し多くの研究指導･研究協力を他研究室および学外の研究者に対して行っている。指導･協力の形態もデータ解析から、より本質的な研究計画立案に重みが移行しつつある。生物統計学の分野は、わが国では欧米に比べ極端な人材不足であり、また生物統計学の重要性が研究者に浸透するにつれ、これらコンサルテーションの需要はますます増えている。東京大学附属病院・臨床研究支援センターと協力しながら、東京大学附属病院に関係する臨床研究の研究計画策定・統計解析の支援も行っている。

## 出版物等

1. Kitai S, Kudo M, Izumi N, Kaneko S, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, Takayama T, Nakashima O, Kadoya M, Matsuyama Y, Matsunaga T. Validation of three staging systems for hepatocellular carcinoma (JIS score, biomarker-combined JIS score and BCLC system) in 4,649 cases from a Japanese nationwide survey. Digestive diseases. 2014; 32(6):717-724.
2. Otsuka M, Yokoi H, Matsuyama Y, Hayashi Y, Shiode N, Masaoka Y, Okimoto T, Tamekiyo H, Kawase T, Yamane K, Kagawa Y, Nakamura M, Muramatsu T, Nanto S; J-DESsERT investigators. Comparison of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with moderate renal insufficiency: results from the J-DESsERT trial. Cardiovascular Revascularization Medicine 2014; 15: 323-328.
3. Taguri M, Matsuyama Y, Ohashi Y. Model selection criterion for causal parameters in structural mean models based on a

quasi-likelihood. Biometrics 2014; 70(3): 721–730.

4. Isotani S, Shimoyama H, Yokota I, China T, Hisasue SI, Ide H, Muto S, Yamaguchi R, Ukimura O, Horie S. Feasibility and accuracy of computational robot-assisted partial nephrectomy planning by virtual partial nephrectomy analysis. Int J Urol. 2015: [Epub ahead of print]
5. Isotani S, Shimoyama H, Yokota I, Noma Y, Kitamura K, China T, Saito K, Hisasue SI, Ide H, Muto S, Yamaguchi R, Ukimura O, Gill IS, Horie S. Novel prediction model of renal function after nephrectomy from automated renal volumetry with preoperative multidetector computed tomography (MDCT). Clin Exp Nephrol [epub a head of print]
6. Kitamura K, Muto S, Yokota I, Hoshimoto K, Kaminaga T, Noguchi T, Sugiura S, Ide H, Yamaguchi R, Furui S, Horie S. Feasibility of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in the detection of cancer distribution: histopathological correlation with prostatectomy specimens. Prostate Int 2014; 2:188-95.
7. Kuramitsu S, Hiromasa T, Enomoto S, Shinozaki T, Iwabuchi M, Mazaki T, Domei T, Yamaji K, Soga Y, Hyodo M, Shirai S, Ando K. Incidence and clinical impact of stent fracture after the PROMUS element platinum chromium everolimus-eluting stent implantation. JACC Cardiovasc Interv. (in press).
8. Arai Y, Aoyama T, Inaba Y, Okabe H, Ihaya T, Kichikawa K, Ohashi Y, Sakamoto J, Oba K, Saji S. Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study). Asia Pac J Clin Oncol 2015;11:41-8.
9. Inokuchi K, Kumagai T, Matsuki E, Ohashi K, Shinagawa A, Hatta Y, Takeuchi J, Yoshida C, Wakita H, Kozai Y, Shirasugi Y, Fujisawa S, Iwase O, Yano S, Okamoto S, Oba K, Sakamoto J, Sakamaki H. Efficacy of Molecular Response at 1 or 3 Months after the Initiation of Dasatinib Treatment Can Predict an Improved Response to Dasatinib in Imatinib-Resistant or Imatinib-Intolerant Japanese Patients with Chronic Myelogenous Leukemia during the Chronic Phase. J Clin Exp Hematop 2014; 54:197-204.
10. Fujita H, Hatanaka Y, Sutoh Y, Suzuki Y, Oba K, Hatanaka KC, Mitsuhashi T, Otsuka N, Fugo K, Kasahara M, Matsuno Y. Immunohistochemical Validation and Expression Profiling of NKG2D Ligands in a Wide Spectrum of Human Epithelial Neoplasms. J Histochem Cytochem 2014 Dec 3.
11. Eguchi K, Honda M, Kataoka T, Mukouyama T, Tsuneto S, Sakamoto J, Oba K, Saji S. Efficacy of corticosteroids for cancer-related fatigue: A pilot randomized placebo-controlled trial of advanced cancer patients. Palliat Support Care 2014; 2014 Nov 5:1-8.
12. Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Mizumachi T, Kano S, Furusawa J, Iizuka S, Hoshino K, Hatanaka K, Oba K, Fukuda S. The potential diagnostic role of the number of ultrasonographic characteristics for patients with thyroid nodules evaluated as Bethesda I-V. Front Oncol 2014; 4:261.
13. Kuwatani M, Kawakami H, Hayashi T, Eto K, Yamato H, Onodera M, Naruse H, Oba K. Effect of antispasmodic drugs on endoscopic ultrasound/endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: A multicenter randomized controlled trial. Endoscopic Ultrasound 2014; 3: 167-73.

14. Tsunedomi R, Hazama S, Fujita Y, Okayama N, Kanekiyo S, Inoue Y, Yoshino S, Yamasaki T, Suehiro Y, Oba K, Mishima H, Sakamoto J, Hamamoto Y, Oka M. A novel system for predicting the toxicity of irinotecan based on statistical pattern recognition with UGT1A genotypes. Int J Clin Oncol 2014; 45: 1381-90.
15. Kamiya K, Sakakibara M, Asakawa N, Yamada S, Yoshitani T, Iwano H, Komatsu H, Naya M, Chiba S, Yamada S, Manabe O, Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Oba K, Tsutsui H. Cardiac Magnetic Resonance Performs Better in the Detection of Functionally Significant Coronary Artery Stenosis Compared to Single-Photon Emission Computed Tomography and Dobutamine Stress Echocardiography. Circ J 2014; 78:2468-76.
16. Aihara T, Yokota I, Hozumi Y, Aogi K, Iwata H, Tamura M, Fukuuchi A, Makino H, Kim R, Andoh M, Tsugawa K, Ohno S, Yamaguchi T, Ohashi Y, Watanabe T, Takatsuka Y, Mukai H. Anastrozole versus tamoxifen as adjuvant therapy for Japanese postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer: efficacy results of long-term follow-up data from the N-SAS BC 03 trial. Breast Cancer Res Treat. 2014; 148: 337-43.
17. Igarashi A, Ishibashi T, Shinozaki T, Yamamoto-Mitani N. Combinations of long-term care insurance services and associated factors in Japan: a classification tree model. BMC Health Serv Res. 2014; 14: 382.
18. Sugimoto T, Shinozaki T, Naruse T, Miyamoto Y. Who was concerned about radiation, food safety, and natural disasters after the great East Japan earthquake and Fukushima catastrophe? A nationwide cross-sectional survey in 2012. PLoS ONE. 2014; 9: e106377.
19. Kuramitsu S, Sonoda S, Yokoi H, Nishizaki Y, Shinozaki T, Iwabuchi M, Domei T, Inoue K, Hyodo M, Shirai S, Ando K, Nobuyoshi M. Long-term coronary arterial response to biodegradable polymer biolimus-eluting stents in comparison with durable polymer sirolimus-eluting stents and bare-metal stents: Five-year follow-up optical coherence tomography study. Atherosclerosis. 2014; 237(1): 23-29.
20. Sugimoto T, Umeda M, Shinozaki T, Naruse T, Miyamoto Y. Sources of perceived social support associated with reduced psychological distress at one year after the Great East Japan Earthquake: A nationwide cross-sectional survey in 2012. Psychiatry Clin Neurosci. Publish online.
21. Takao T, Matsuyama Y, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Time-to-effect relationships between systolic blood pressure and the risks of nephropathy and retinopathy in patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes and its Complications 2014; 28(5): 674-678.
22. Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes and Its Complications 2014; 28(4): 494-499.
23. Kashiwabara K, Matsuyama Y, Ohashi Y. A Bayesian stopping rule for sequential monitoring of serious adverse events. Therapeutic Innovation and Regulatory Science 2014; 48: 444-452.
24. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S, Kasai K. Effects of an Internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) program in Manga format on improving subthreshold depressive symptoms among healthy workers: a

randomized controlled trial. PLoS One 2014; 9(5): e97167.

25. Nitta T, Mitsuhashi T, Hatanaka Y, Miyamoto M, Oba K, Tsuchikawa T, Suzuki Y, Hatanaka KC, Hirano S, Matsuno Y. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition-related markers in extrahepatic cholangiocarcinoma: comprehensive immunohistochemical study using a tissue microarray. Br J Cancer 2014;111: 1363-72.
26. Hirano D, Fujinaga S, Shinozaki T, Endo A, Watanabe T, Murakami H, Ida H. Optimal urinary protein-to-creatinine ratio as a renal biopsy criterion in children with asymptomatic proteinuria. Clin Nephrol. 2014;82(2):115-21.
27. Shinozaki T, Matsuyama Y, Ohashi Y. Estimation of controlled direct effects in time-varying treatments using structural nested mean models: application to a primary prevention trial for coronary events with pravastatin. Stat Med. 2014;33 (18):3214-28.
28. Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure predicts development and progression of diabetic nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes and its Complications 2014; 28(2): 185-190
29. Aramaki O, Takayama T, Higaki T, Nakayama H, Ohkubo T, Midorikawa Y, Moriguchi M, Matsuyama Y. Decreased blood loss reduces postoperative complications in resection for hepatocellular carcinoma. Journal of Hepato-biliary Pancreatic Sciences 2014; 21(8): 585-591.
30. Oba M, Hasegawa K, Matsuyama Y, Shindoh J, Mise Y, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a potential surrogate endpoint for time to surgical failure. Annals of Surgical Oncology 2014; 21(6): 1817-1824.
31. Naito S, Imamura H, Tukada A, Matsuyama Y, Yoshimoto J, Sugo H, Ishizaki Y, Kawasaki S. Postoperative recurrence pattern and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma, with particular reference to the hepatitis viral infection status. Liver International 2014; 34(5): 802-813.
32. Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Makuuchi M; for the Liver Cancer Study Group of Japan. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: An analysis of 1160 cases from a nationwide survey. Annals of Surgery 2014; 259(3): 532-542.
33. Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M; Liver Cancer Study Group of Japan. Nationwide study of 4741 patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma with special reference to the therapeutic impact. Annals of Surgery 2014; 259(2): 336-345.
34. Hasegawa K, Makuuchi M, Kokudo N, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y. Impact of histologically confirmed lymph node metastases on patient survival after surgical resection for hepatocellular carcinoma: Report of a Japanese nationwide survey. Annals of Surgery 2014; 259(1): 166-170.
35. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M,

Yoshino S, Takahashi M, Takiguchi N, Tanabe K, Takahashi N, Imamura H, Tatsumoto N, Hara A, Nishikawa K, Fukushima R, Nozaki I, Kojima H, Miyashita Y, Oba K, Buyse M, Morita S, Sakamoto J. Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15: 886-93

36. Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Oba K, Kondo M, Mukai M, Yanai M, Fukasawa Y, Atsumi T. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. Lupus 2014; 23:1124-32.
37. Fujimoto S, Kondo T, Yamamoto H, Yokoyama N, Tarutani Y, Takamura K, Urabe Y, Konno K, Nishizaki Y, Shinozaki T, Kihara Y, Daida H, Isshiki T, Takase S. Development of new risk score for pre-test probability of obstructive coronary artery disease based on coronary CT angiography. Heart Vessels. 2014, published online ahead of print.
38. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2014 Apr 24.
39. Katakami N, Kunikane H, Takeda K, Takayama K, Sawa T, Saito H, Harada M, Yokota S, Ando K, Saito Y, Yokota I, Ohashi Y, Eguchi K. Prospective study on the incidence of bone metastasis (BM) and skeletal-related events (SREs) in patients (pts) with stage IIIB and IV lung cancer - CSP-HOR 13. J Thorac Oncol. 2014; 9:231-8.
40. Nishizaki Y, Shimada K, Tani S, Ogawa T, Ando J, Takahashi M, Yamamoto M, Shinozaki T, Miyauchi K, Nagao K, Hirayama A, Yoshimura M, Komuro I, Nagai R, Daida H. Significance of imbalance in the ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2014;113(3):441-5.
41. Nakai Y, Inoue T, Toda H, Toyomaki A, Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Kameyama R, Hayashishita Y, Wakatsuki Y, Oba K, Tanabe H, Kusumi I. The influence of childhood abuse, adult stressful life events and temperaments on depressive symptoms in the nonclinical general adult population. J Affect Disord 2014; 158: 101-7.
42. Maeda H, Hazama S, Shavkat A, Okamoto K, Oba K, Sakamoto J, Takahashi K, Oka M, Nakamura D, Tsunedomi R, Okayama N, Mishima H, Kobayashi M. Differences in UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 Polymorphisms between Uzbek and Japanese Populations. Mol Diagn Ther 2014; 18: 333-42.
43. Iwamoto S, Hazama S, Kato T, Miyake Y, Fukunaga M, Matsuda C, Bando H, Sakamoto J, Oba K, Mishima H. Multicenter phase II study of second-line cetuximab plus folinic acid/5-fluorouracil/ irinotecan (FOLFIRI) in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the FLIER study. Anticancer Res 2014; 34: 1967-73.
44. Cho H, Yoshikawa T, Oba MS, Hirabayashi N, Shirai J, Aoyama T, Hayashi T, Yamada T, Oba K, Morita S, Sakamoto J, Tsuburaya A. Matched pair analysis to examine the effects of a planned preoperative exercise program in early gastric cancer patients with metabolic syndrome to reduce

operative risk: The adjuvant exercise for general elective surgery (AEGES) study group. Ann Surg Oncol 2014; 21: 2044-50.

45. Kumagai T, Matsuki E, Inokuchi K, Ohashi K, Shinagawa A, Takeuchi J, Yoshida C, Okamoto S, Wakita H, Kozai Y, Shirasugi Y, Fujisawa S, Iwase O, Yano S, Nishiwaki K, Oba K, Sakamoto J, Sakamaki H. Relative increase in lymphocytes from as early as one month predicts improved response to dasatinib in chronic-phase chronic myelogenous leukemia. Int J Hematol 2014; 99: 41-52.
46. Fukudome I, Kobayashi M, Dabanaka K, Maeda H, Okamoto K, Okabayashi T, Baba R, Kumagai N, Oba K, Fujita M, Hanazaki K. Diamine oxidase as a marker of intestinal mucosal injury and the effect of soluble dietary fiber on gastrointestinal tract toxicity after intravenous 5-fluorouracil treatment in rats. Med Mol Morphol 2014;47:100-7.
47. Koseki N, Kaiho M, Kikuta H, Oba K, Togashi T, Ariga T, Ishiguro N. Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A(H3N2) and B in the 2011-2012 season. Influenza and Other Respiratory Viruses 2014;8:151-8.
48. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer 2014;17:26-33.

# 医療倫理学／健康増進科学

**教授**

赤林 朗

**准教授**

李 廷秀

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学教室である。

旧保健管理学教室は、1967 年に設立され、1974 年に田中恒男博士が最初の主任教授として着任した。田中教授は日本の地域健康管理システムの開発に大きく貢献し、地域健康管理に関する保健管理システムとデータ管理システムの理論に関する多数の論文を発表するとともに、健康総合科学科の前身である保健学科の設立から携わった。

1985 年に、郡司篤晃博士が二代目教授として着任した。郡司教授は、大きく二つの研究プロジェクトを担当した。一つ目は、身体活動と不活動の健康影響に関する国際研究、二つ目は保健管理システムに関する研究で、特に保健経済と保健管理の質に関する研究である。

1996 年に、保健管理学教室は健康増進科学分野と旧保健経済学分野の二つの分野に分離された。両分野は大学院医学系研究科に設立された。1996 年から健康増進科学分野は川久保清博士が助教授として担当し、1998 年に保健経済学分野の教授として小林康毅博士が着任した。小林教授は主に日本の医療政策に関する研究を行った。

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

2002 年からは、現在の主任教授である赤林朗博士が小林教授の後任として着任し、保健経済学分野は医療倫理学分野となった。健康増進科学分野は、川久保清助教授の転任に伴い、2007 年より李廷秀准教授が担当するようになった。

医療倫理学・健康増進科学分野の平成 26 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 7 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、修士課程 2 人、健康増進科学分野の博士課程 4 人（外国人 1 人）、修士課程 0 人である。

## 教育

学部教育：医療倫理学・健康増進科学分野が平成 26 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、高知大学医学部（医療コミュニケーション学・漢方医学)、帝京大学大学院公衆衛生学研究科（医療倫理学)、千葉大学文学部（経済倫理学)、京都外語大学（生命の成り立ち)、神田外語大学（自然科学概論 I、II)、学習院大学哲学科（哲学 C)、慶應義塾大学商学部（倫理学 I、II)、神奈川大学経済学部（社会経済学 I、II)、関東学院大学（近代経済学史）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.cbel.jp/)。

主な研究テーマ

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

健康増進科学分野

健康増進科学分野では、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対効果分析
(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) 地域の物理的・社会的環境が健康・健康関連行動格差に及ぼす影響
(8) 幼児の生活習慣と家族形態の関連
(9) こどもと母親との生活習慣の類似性
(10) 生活習慣変容が生活習慣病の発症・解消に及ぼす影響
(11) 女性のライフコース疫学
(12) 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
(13) 健診受診行動の関連要因に関する研究
(14) 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
(15) 雇用形態が主観的健康感に及ぼす影響

## 出版物等


1. Chen AZ, Hayashi K, Lee JS, Takagi H, Ideno Y, Suzuki S. Associations between lifestyle patterns and working women's characteristics: Analyses from the Japan Nurses' Health Study. The Kitakanto Medical Journal (in press)
2. Fujita M, Hayashi Y, Tashiro S, Takashima K, Nakazawa E, Akabayashi A. Handling incidental findings in neuroimaging research in Japan: current state of research facilities and attitudes of investigators and the general population. Health Research Policy and Systems 2014;12(1): 58.
3. Kobayashi A, Miyazaki Y, Lee JS, Matsumura Y, Suzuki R, Hayashi K. Evaluation of a short-form of the food frequency questionnaire for Japanese working women. The Kitakanto Medical Journal (in press)
4. Mori K, Tamate S. Pasinetti after Sen: Toward a Capability Approach to Structural Dynamics of Consumption. Metroeconomica. 2014; 65(4): 690-716.
5. Tajima M, Lee JS, Watanabe E, Park JS, Tsuchiya R, Fukahori A, Mori K, Kawakubo K. Association between the changes of twelve lifestyle behaviors and the development of metabolic syndrome during one year among workers in the Tokyo metropolitan area. Cir J 2014;78(5):1152-1159.
6. Takimoto Y, Yoshiuchi K, Ishizawa T, Yamamoto Y, Akabayashi A. Autonomic dysfunction responses to head-up tilt in anorexia nervosa. Clin Auton Res 2014;24(4): 175-81.
7. Tamate S. External Norms and Systematically Observed Norms. Japanese Economic Review (in press)
8. Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Lee JS, Suzuki S. Risk profiles for endometriosis in Japanese women- Results from a repeated survey of self reports. Journal of Epidemiology (in press)
9. 玉手 慎太郎. 本質的自然資本とベーシック・ニーズ：環境問題における２つの役割. 社会と倫理 2014; 29:21-35.
10. 玉手 慎太郎. 規範理論への根本的批判としてのマルクス疎外論の可能性：松井暁『自由主義と

社会主義の規範理論』とロールズ正義論との比較から．季刊経済理論 2014; 51(3):65-70.
11. 中澤 栄輔，瀧本 禎之．患者・家族へのがん告知をどう行うか―医療倫理学の立場から．消化器の臨床 2014;17(3):210–213.
12. 山本 圭一郎，田代 志門．再生医療の臨床研究と倫理 ～「医療革新」は研究か診療か～．医薬ジャーナル 2014; 50(8):87-90.
13. 大関 令奈．終末期の急変対応における，心肺蘇生と形式的心肺蘇生の議論．週刊医学界新聞 2014;3104:3.
14. 瀧本 禎之．心身医学で知っておきたい臨床倫理の基礎と実践（第 2 回）臨床倫理の実践 医療倫理の基本四原則．心身医学 2014;54(4):371-372.
15. 瀧本 禎之．心身医学で知っておきたい臨床倫理の基礎と実践（第 3 回）臨床倫理の実践 手続き的正義．心身医学 2014;54(7):703-704.
16. 瀧本 禎之．心身医学で知っておきたい臨床倫理の基礎と実践（第 4 回）臨床倫理の実践 ケースを検討する．心身医学 2014;54(10):945-947.
17. 瀧本 禎之．心身医学で知っておきたい臨床倫理の基礎と実践（第 5 回）臨床倫理の実践のために 原則論で倫理的ジレンマをとらえる．心身医学 2014;54(12):1124-1126.
18. 瀧本 禎之．【臨床倫理・コンプライアンスと Patient First】生命倫理を臨床現場に導入するには何が必要か？何が問題か？ 消化器の臨床 2014;17(3):201-204.
19. 瀧本 禎之，金井 良晃，海津 未希子．エシックスの知恵袋（第 1 回）その患者さんの意向、真に受けちゃってもいいのかな？ 緩和ケア 2014;24(6):482-485.
20. 成田 和信，山本 圭一郎，小畑 俊太郎．第 13 回国際功利主義学会横浜大会報告．イギリス哲学研究 2015;38.

# 看護管理学／看護体系・機能学

**教授**

真田弘美

**助教**

池田真理、竹原君江、齋藤凡、駒形和典

**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。

本年は、老年看護学教室の真田弘美が当教室の教授を兼担し、教室業務を運営した。

## ・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・演習：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、各種の現場で活躍する看護職を講師として招聘し、看護の多様な活躍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、ヘルスアセスメントに必要なフィジカルエグザミネーションなど、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。患者の反応の理解、看護過程の展開などについても事例を通した講義およびグループ演習を行う。つづいて行われる基礎看護学実習では、看護外来の見学および入院患者 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、学内演習で搬送法、包帯法、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(2 単位)および看護体系・機能学Ⅰ（2 単位）を開講している。

看護管理学特論Ⅰでは医療をめぐる社会経済環境の変化と看護政策・行政の動向、および、それらに対処する看護管理の方法論について講義と演習を通じて学んでいる。

看護体系・機能学特論Ⅰでは、看護における高度実践とその支援技術の基盤について学ぶとともに，看護業務の専門性と法的責任がどのように規定されているのかを講義を通して学んでいる.

これらに加えて老年看護学教室と共同の週１回の教室セミナーを行い、教室員（大学院生・教員）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た。

**・研究**

**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、慢性疾患患者の自己管理支援に関する研究、外来および高齢者施設における看護ケア提供に関する研究、看護ケア技術の開発に関する研究、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た。

## 出版物等


1. Otsuka-Ono H, Sato I, Ikeda M, Kamibeppu K. Premenstrual Distress among Japanese High School Students: Self-Care Strategies and Associated Physical and Psychosocial Factors. Women and Health. 2014 (in press)
2. Ikeda M, Nishigaki K, Kida M, Setoyama A, Kobayashi K, Kamibeppu K. The development and feasibility study of Maternal Mental Health Promotion Program (MMHPP) for women during their pregnancy. Open Journal of Nursing, 2014 (in press)
3. Ikeda M, Hayashi M, Kamibeppu K. The relationship between attachment style and postpartum depression. Attachment and Human Development. 2014. DOI:10.1080/14616734.2014.941884 (Epub ahead)
4. Sanada H, Nakagami G, Takehara K, Goto T, Ishii N, Yoshida S, Ryu M, Tsunemi Y. Antifungal Effect of Non-Woven Textiles Containing Polyhexamethylene Biguanide with Sophorolipid: A Potential Method for Tinea Pedis Prevention. Healthcare. 2014; 2:183-191.
5. Miura Y, Takehara K, Nakagami G, Amemiya A, Kanazawa T, Kimura N, Kishi C, Koyano Y, Tamai N, Nakamura T, Kawashima M, Tsunemi Y, Sanada H. Screening for tinea unguium by thermography in older adults with subungual hyperkeratosis. Geriatr Gerontol Int. 2014. DOI: 10.1111/ggi.12380. (Epub ahead)
6. Tsunemi Y, Takehara K, Miura Y, Nakagami G, Sanada H, Kawashima M. Screening for tinea unguium by dermatophyte test strip. Br J Dermatol. 2014;170 (2):328-331.

# 家族看護学

**教授**

上別府圭子

**助教**

佐藤伊織、福澤利江子、網谷・マリー・レイチェル

**ホームページ** http://www.fn.m.u-tokyo.ac.jp/

## 沿革と組織の概要

家族看護学講座は、平成 4 年度に新設され、平成 26 年度の構成員は、教授 1、非常勤講師 6、助教 3、大学院博士課程 9、修士課程 15、研究生 2、客員研究員 22、事務職員 3 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）産後うつの重症化予防、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 25 年度からは厚生労働省科学研究費補助金「病児・病後児保育の実態把握と質向上に関する研究」において、保育所における看護職配置の在り方に関する研究を分担し、特に当年度にはガイドラインの作成および慢性疾患児の保育と看護に関する研究を行なっている。

また、「小児がん経験者の晩期合併症の実態」、

「小児がん経験者の復学支援」に関する研究は、平成 16〜18 年度文部科学省科学研究費補助金による研究から引き続き、厚生労働省がん助成金研究班として、全国の小児がん研究者や患者・家族支援団体と協力しながら研究を進めている。さらに発達段階（小児・成人）や疾患の有無を問わず、さまざまな人の QOL 向上を目指した研究に取り組んで来た経験から、平成 24 年 4 月より「QOL 研究センター」を設立し、さらに組織的な QOL 研究の計画・実施と知の蓄積、統合、発信を行っている。

平成 23 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に開催し、近隣の看護系大学や医療機関、教職員との連携をもとに家族看護の実践に関する理解を深め、家族看護学の臨床・研究の質の向上および家族看護学の確立をめざしている。

## 出版物等


1. Ozono S, Ishida Y, Honda M, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, Kamibeppu K, Kakee N, Horibe K. General health status and late effects among adolescent and young adult survivors of childhood cancer in Japan. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2014; 44(10): 932-940.
2. Taguchi R, Sakamoto N, Sato I, Kamibeppu K. A study of posttraumatic stress symptoms among young adults in Japan: correlates and effects on mental health and quality of life. Journal of Health and Human Ecology. 2014; 80(6): 245-259.
3. Ikeda M, Hayashi M, Kamibeppu K. The relationship between attachment style and postpartum depression. Attachment & Human Development. 2014; 16(6): 557-572.
4. Ikeda M, Nishigaki K, Kida M, Setoyama A, Kobayashi K, Kamibeppu K. The development and implementation of the maternal mental health promotion program for expectant mothers. Open Journal of Nursing. 2014; 13(4): 971-979.
5. Kaneko M*, Sato I*, Soejima T, Kamibeppu K. Health-related quality of life in young adults in education, employment, or training: development of the Japanese version of Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales Young Adult Version. Quality of Life Research. 2014; 23(7): 2121-2131. (*The first two authors contributed equally to this work.)
6. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. Quality of Life Research. 2014; 23(4): 1059-1068.
7. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Impact of late effects on health-related quality of life in survivors from pediatric brain tumors: motility disturbance of limb(s), seizure, ocular/visual impairment, endocrine abnormality, and higher brain dysfunction. Cancer Nursing™: An International Journal for Cancer Care. 2014; 37(6): E1-E14.
8. Fukuzawa RK*, Kodate N*. Maternity services in Japan: a comparative perspective. University of Tokyo Journal of Law and Politics. 2014; 11: 129-158. (*The first two authors contributed equally to this

work.)
9. Morishita M, Kamibeppu K. Quality of life and satisfaction with care among family caregivers of patients with recurrent or metastasized digestive cancer requiring palliative care. Supportive Care in Cancer. 2014; 22(10): 2687-2696.
10. Soejima T, Murayama S, Toju K, Sato I, Hiraga K, Takeda T, Kamibeppu K. Recognition of childhood cancer and support for chilhood cancer survivors in elementary and junior high school teacher. The Journal of Child Health. 2014; 73(5): 697-705.11.
11. Matsubara Y, Murayama S, Namiki Y, Kamibeppu K. The expertise of nurses and the problems the nurses identify about infection control at nursery schools. The Journal of Child Health. 2014; 73(6): 826-835.
12. Kibi S, Ikeda M, Kamibeppu K. Study on life education for children in Japan: focus on education conducted by medical or health care professionals. Journal of Japanese Society of Child Health Nursing. 2014; 23(3): 70-76.
13. Ando A, Kurihara K, Kawai N, Hiraoka Y, Sato N, Ishii N, Yamaguchi K. A research on the very low birth weight children's development (10): The relationships between the intellectual-development of 9 years-old and the background factors. Reports of Studies of Japan Child and Family Research Institute. 2014; 50: 247-252.
14. Nishigaki K, Kuroki H, Fujioka H, Kamibeppu K. Relevant factors of primary caregiver's demands of respite care for severely disabled children at home. The Journal of Child Health. 2014; 73(3): 475-483.

# 地域看護学／行政看護学

**准教授**

永田智子

**助教**

成瀬昂、蔭山正子、御子柴直子、飯坂 真司（老年看護学と兼任）

**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が新設されたことにより、行政看護学分野も兼ねている。さらに、平成 26 年度から修士課程での保健師教育コースが開設され、本分野がコースの責任教室となっている。

平成 26 年度の構成員は、准教授 1 名、助教 4 名、大学院生 15 名（うち修士 7 名、博士 8 名）である。他に非常勤講師 8 名、客員研究員 10 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）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。

2）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。

3）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。

4）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。

5）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。また、看護職が活躍する様々な場において見学実習を行い、健康に関連する多様な資源について知見を深めると共に、個人・家族・集団を対象とした保健指導の実際に

触れ、そのスキルを体験的に学ぶ。

大学院生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（8 単位）

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。

4）支援技術論Ⅰ（保健師教育科目，2 単位）

地域住民への個別指導・集団指導を行う際の知識と技術を習得することを目的とし、基盤となる理論を学ぶ。

5）支援技術論Ⅱ（保健師教育科目, 2 単位）

地域住民への個別指導・集団指導を行う際の知識と技術を習得することを目的とし、ライフステージ別・健康課題別に健康問題の根拠法令、支援システム、具体的な活動を学ぶ。

6）公衆衛生看護学Ⅰ（保健師教育科目, 2 単位）

公衆衛生看護学の歴史、世界の動向、基盤となる概念を学ぶ。地域診断の演習を行う。

7）公衆衛生看護学Ⅱ（保健師教育科目, 2 単位）

公衆衛生看護学の倫理、基盤となる概念、産業保健活動を学ぶ。

8）公衆衛生看護学Ⅲ（保健師教育科目, 2 単位）

保健師実習に向けた準備を行う。実習地域の地域診断の他、健康教育や保健指導などの準備をする。

9）行政看護学特論（保健師教育科目, 2 単位）

公衆衛生看護実践に関わる健康政策を倫理的思考で議論する能力、事業化および施策化能力、リーダーシップを養うことを目的とする。公共哲学、施策化、リーダーシップについて学ぶ。

10）公衆衛生看護学実習Ⅰ（保健師教育科目，1 単位）

対象者の個別支援もしくは特定の公衆衛生看護管理活動に着目し、継続的な活動展開を学ぶ。また，産業保健・学校保健など、保健所以外の場における保健師の役割・活動を学ぶ。

11）公衆衛生看護学実習Ⅱ（保健師教育科目，4 単位）

公衆衛生看護活動が展開されている場で実践に参加、もしくは見学することによって、地域の特性を踏まえて健康課題をとらえ、地域で生活する人々の健康を守るしくみや活動展開を学ぶ。さらに、地域ケアシステムの構築や施策化などの公衆衛生看護管理能力を養うとともに、情報収集・分析の過程で公衆衛生看護学の実践的研究能力を養う。

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、

病院への退院支援システム導入の効果測定、支援方策の標準化に向けた支援内容の分析、外来における在宅療養支援の調査研究などを行っている。

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、子どもの事故予防や、子どもを持つ家庭における外出環境に関して研究している。

4) 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などの「サービスニーズ」研究、終末期の療養場所に関する現状調査やニーズに応じた介入方法の開発等を行う「終末期療養への支援」研究がある。

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, Chie Teramoto, Reiko Okamoto, Keiko Koide, Masumi Nishida, Ruriko Suzuki, Michie Nomura, Toshiko Tada, Emiko Kishi, Yoko Sakai, Noriko Jojima, Emiko Kusano, Saori Iwamoto, Miki Saito, Sachiyo Murashima. The tsunami's impact on mortality in a town severely damaged by the 2011 Great East Japan Earthquake. Disasters, 38(2), 111-122, 2014.

(2) Mahiro Sakai, Takashi Naruse, Satoko Nagata. Work Engagement and Attitudes toward Caring for Dying Patients and the Families among Home Visiting Nurses. International Journal of Palliative Nursing, 20(7), 343-348, 2014.

(3) Mahiro Sakai, Midori Mizui, Takashi Naruse, Satoko Nagata. Attendance at End-of-Life Care Seminars and Related Factors among Home Visiting Nurses. Clinical Nurisng Studies, 2(3), 116-126, 2014.

(4) Satoko Nagata, Kaoru Ogawa, Atsuko Taguchi, Takashi Naruse, Sachiyo Murashima, Joan Kathy Magilvy. Promoting the use of visiting nurse services for patients discharged from hospital: Evaluation of a Japanese municipality's model project. Home Health Care Management & Practice, 27, 47-53, 2015.

(5) Naoko Mikoshiba, Noriko Yamamoto-Mitani, Kazuki Sato, Yoshinari Asaoka, Takafumi Ohki, Misato Ohata, Mitsunori Miyashita. Validation of the Japanese version of HFS-14, a disease-specific quality of life scale for patients suffering from hand-foot syndrome. Support Care Cancer, (DOI: 10.1007/s00520-015-2638-4), 2015 Feb. 8. (Epub ahead of print).

(6) Mahiro Sakai, Hiroki Yanase, Atsuko Taguchi, Takashi Naruse, Satoko Nagata. Community residents' confidence in spending end-of-life at home: a cross sectional study. Japanese Journal of Health and Human Ecology, 81(4), 2015(in press).

(7) Chie Teramoto, Atsushi Matsunaga, Satoko Nagata. Cross-sectional study of social support and psychological distress among displaced earthquake survivors in Japan. Japan Journal of Nursing Science, (DOI: 10.1111/jjns.12071), 2015 Mar 4. (Epub ahead of print).

(8) Chie Teramoto, Satoko Nagata, Reiko Okamoto, Ruriko Suzuki, Emiko Kishi, Michie Nomura, Noriko Jojima, Masumi Nishida, Keiko Koide, Emiko Kusano, Saori Iwamoto, Sachiyo Murashima. Identifying Residents' Health Issues Six Weeks after the Great East Japan Earthquake. Public Health Nursing, (DOI: 10.1111/phn.122012015), 2015 MAY 28. (Epub ahead of print).

(9) Hiroshige Matsumoto, Takashi Naruse, Mahiro Sakai, Satoko Nagata. Who prefers to age in place? Cross-sectional survey of middle-aged people in Japan. Geriatrics & Gerontology International, (DOI: 10.1111/ggi.125032015), 2015 May 15. (Epub ahead of print).

(10) 蔭山正子, 横山恵子, 中村由嘉子, 大嶋巌. 精神障がいの家族ピア教育プログラムの普及：「家族による家族学習会」のケーススタディ. 日本公衆衛生雑誌, 61(5), 221-232, 2014.

(11) 蔭山正子, 横山恵子, 中村由嘉子, 小林清香, 仁科雄介, 大島巌. 精神障がい者家族ピア教育プログラムの採用に関連する要因：「家族による家族学習会」の普及研究. 日本公衆衛生雑誌, 61(10), 625-636, 2014.

(12) 蔭山正子. 精神障がい者家族会の組織発展と家族ピア教育プログラム「家族による家族学習会」との関連. 日本公衆衛生看護学会誌, 3(1), 31-39, 2014.

(13) 蔭山正子, 横山恵子, 中村由嘉子, 小林清香. 精神障がい者家族会の家族ピア教育プログラムの継続意向に関連する要因. 日本地域看護学会誌, 17(2), 36-44, 2014.

(14) 成瀬昂, 阪井万裕, 永田智子. Relational coordination 尺度日本語版の信頼性・妥当性の検討. 日本公衆衛生雑誌, 61(9), 565-573, 2014.

(15) 蔭山正子, 大島巌, 中村由嘉子, 横山恵子, 小林清香. 精神障がい者家族ピア教育プログラムの実施プロトコル遵守に関する尺度開発：フィデリティ尺度. 日本公衆衛生雑誌, 62(4), 198-208, 2015.

(16) 蔭山正子, 横山恵子, 小林清香, 中村由嘉子. 精神障がいの家族ピア教育プログラムの質的評価―プログラム事後の自由記載の分析―. 日本看護科学会誌, 35, 43-52, 2015.

# 成人看護学／緩和ケア看護学

**教授**
山本則子
**講師**
高井ゆかり
**助教**
鈴木美穂
五十嵐歩
**がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン特任助教**
山花令子

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

## 沿革と組織の概要

成人保健・看護学教室は、平成 4 年の保健学科から健康科学・看護学科への改組に伴う看護学講座の拡充により、それまでの成人保健学教室の伝統を引き継いで設けられた、50 年近くの歴史を持つ教室である。平成 9 年の大学院重点化以降、成人看護学分野とターミナルケア看護学分野という 2 分野構成となり、平成 18 年度からターミナルケア看護学分野は緩和ケア看護学分野と名称が変更になった。平成 24 年度より山本が教授として教室運営を担当している。

## 教育

学部教育では、成人看護学に関する講義・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、自立した研究者・研究利用者の育成を目指し、個々の大学院学生の臨床経験に基づく関心を大切にした研究教育を行っている。すなわち、成人慢性期および高齢者への看護実践に関連したテーマを学生自身の問題意識をもとに選び、臨床上の問題意識をリサーチ･クエスチョンに落とし込み、研究計画を立てて研究を実践する。研究課題の着想からリサーチクエスチョン、研究方法の選択に至る思考過程の展開と、各自の研究者としての問題意識の確立を研究者育成の要として重視している。

研究としては、今後の日本社会の変化を見据え、看護学の発展と看護実践の質の向上に資する研究を、実践現場と共に展開する。日本文化に根付いた看護を学問的に探求し日本の看護学を確立することを目指したい。

## 研究

教員はそれぞれの関心に基づき、成人慢性期・高齢期における看護に関するいくつかの領域で研究を実施している。

1）長期ケア(long-term care)看護の質管理・向上

療養病床・施設・在宅ケアなどでの看護実践は、たとえ疾患があってもなるべく快適な生活を不自由なく送ることが目的であり、疾患からの回復を

目指す急性期病院におけるケアとは異なるパラダイムを持つ。このような長期ケア（long-term care）の看護はこれまで日本においてあまり注目されてこず、質管理・向上のための取り組みも進んでいない。当教室では、医療療養病床と訪問看護ステーションを主な対象として、ケアの質管理・向上に関わる多角的な研究的取り組みを行っている。

一つめの視点は、長期ケアに携わる実践者（看護師・介護職者）と研究者との協働によるケアの質向上のための介入枠組みの開発である。医療療養病床や訪問看護ステーションの看護職と共に、現場の通常の実践活動が改善にむかう仕組みを持続可能な形で導入する工夫をしている。

二つめの視点は、長期ケアの質を評価する指標の開発である。長期ケアに求められるデータセットと連動させる形で開発している。

急性期病院よりも研修等の教育機会が限られる医療療養病床や訪問看護ステーションの場で、対象の多様なニーズに応える看護の質保証・改善は、今後ますます重要性が高まる領域である。

2）現場発の看護学を構築するための事例研究方法の検討

実践の学問である看護学を現場での実践から帰納的に開発する方法として、事例研究方法論の開発を実施している。事例研究は現場において長く行われてきているが、事例研究が看護学の構築に資するようにするために必要な看護研究のプロトコール化を目指している。

3）慢性的な疼痛のケア方法の標準化・普及

高齢者において慢性疼痛は頻度の高い状況であり、慢性的な疼痛へのケア方法の開発、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把握とともに、実務者のために学習教材を作成し、現場における疼痛ケアの質向上をめざしたい。

そのほか、慢性期・高齢期を中心として、回復期からターミナルの時期に渡る非常に幅広い期間における看護について検討を重ねている。この期間において看護を要する人々がどのような状態にあるのかの理解に資する研究や、それらの人々に対する効果的・効率的な看護ケアについての研究を行なっている。

研究方法としては、従来の統計的手法を用いた研究とともに、個別の患者・看護師の経験を理解するための概念化・理論化を目指した質的研究手法も多用している。

以下に挙げた研究領域は、今年度特に焦点を当ててとりくんできたものである。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。

A） 長期療養施設における慢性痛ケアの質向上のための教育プログラム開発

本プロジェクトでは、長期療養施設における慢性痛ケアの質向上を目指し、日本の長期療養施設における慢性痛ケアのプロトコール化、長期療養施設における慢性痛ケアの実践を阻害する各種要因の明確化と対応策の探索的整理、長期療養施設の看護師を対象とする慢性痛ケアに関する教育プログラムの開発・試行等を行う計画である。

平成 26 年度は特に、実践現場の様々な職種からの意見を聞き取り、ケアの質向上のための取り組みのあり方、直面している課題とその解決を阻害する要因、外部から支援できる内容等についての把握を進めた。成果は日本老年看護学会学術集会、International Association of Geriatrics and Gerontology 2015 Conference 等で発表済・発表予定であり、論文として投稿中・投稿準備中である。

B） 疼痛を持つ高齢者への看護システムの構築

疼痛管理、特に慢性痛や認知症高齢者の体の痛

みへの看護システム構築に向け研究を行っている。平成 26 年度は、慢性痛ケアのガイドラインを構築し、ウェブサイトにアップした。慢性痛のある高齢者による痛みへの認識やセルフケアの実態を明らかにするために、グランデッド・セオリー・アプローチを用い、その解明を試みている。

C) 地域包括ケアにおける高齢者支援システムの検討

我が国の高齢社会において、地域全体で高齢者の生活を支える仕組みを確立することが喫緊の課題である。その一方策として地域における公的サービスの適切性の評価が必要であり、要介護高齢者が介護保険サービスをどのような組み合わせで利用しており、どのような要因が関連しているのかを検討してきている。今後、利用されるサービスの組み合わせによる効果についても評価を進めていく予定である。

また地域包括ケアにおいては、民間サービス等の地域の資源を活用することが求められる。我々は、地域に多数存在するコンビニエンスストアを高齢者支援の拠点として活用できる可能性を考えた。その初めの段階として、コンビニエンスストアによる高齢者支援の実態調査を行っている。

## 出版物等


1. Kawakami A, Tanaka M, Nishigaki M, Yoshimura N, Suzuki R, Maeda S, Kunisaki R, Yamamoto-Mitani N. A screening instrument to identify ulcerative colitis patients with the high possibility of current non-adherence to aminosalicylate medication based on the Health Belief Model: a cross-sectional study. BMC Gastroenterol. 2014 Dec 19;14: 220. doi: 10.1186/s12876-014-0220-z.
2. Fukui S, Yamamoto-Mitani N, Fujita J. Five types of home-visit nursing agencies in Japan based on characteristics of service delivery: cluster analysis of three nationwide surveys. BMC Health Serv Res. 2014 Dec 20; 14:644. doi: 10.1186/s12913-014-0644-8.
3. Igarashi A, Ishibashi T, Shinozaki T, Yamamoto-Mitani N. Combinations of long-term care insurance services and associated factors in Japan: a classification tree model. BMC Health Serv Res. 2014 Sep 10;14:382. doi: 10. 1186/1472-6963-14-382.
4. Yamamoto-Mitani N, Igarashi A, Watanabe M, Suzuki M. Factors of “good collaboration” in home-based end-of-life care: a questionnaire survey of Japanese homecare nurses, home helpers, and care managers. Care Manag J. 2014 Sep 10;14:382. doi: 10.1186/1472-6963-14-382.
5. Sato K, Inoue Y, Umeda M, Ishigamori I, Igarashi A, Togashi S, Harada K, Miyashita M, Sakuma Y, Oki J, Yoshihara R, Eguchi K. A Japanese Region-wide Survey of the Knowledge, Difficulties and Self-reported Palliative Care Practices Among Nurses. Jpn J Clin Oncol. 2014 Aug;44(8):718-28. doi: 10.1093/jjco/hyu075.
6. Takai, Y., Abe, A., Torimoto-Sasai, Y., Okamoto, Y., Kamiyama, M. & Yamamoto-Mitani, N. Compliance of urinary continence care for Japanese residents on short-stay respite services, Int J Urol Nurs, 2014 Jul; 8 (2): 90-6. (journal article - research, tables/charts) ISSN: 1749-7701
7. Fujimori M, Shirai Y, Asai M, Kubota K, Katsumata N, Uchitomi Y. Effect of communication skills training program for oncologists based on patient preferences for communication when receiving bad news: a randomized control trial. J Clin Oncol. 2014 Jul 10; 32(20):2166-72. doi:10.1200/JCO.2013.51. 2756.

8. Fujimori M, Shirai Y, Asai M, Kubota K, Katsumata N, Uchitomi Y. Development and preliminary evaluation of communication skills training program for oncologists based on patient preferences for communicating bad news. Palliat Support Care. 2014 Oct;12(5): 379-86. doi: 10.1017/S147895151300031X.
9. Takai Y, Yamamoto-Mitani N, & Ko A. Prevalence of and factors related to pain among elderly Japanese residents in long-term healthcare facilities. Geriatr Gerontol Int, 2014 Apr;14(2):481-9. doi: 10.1111/ggi. 12094.
10. Takai, Y., Yamamoto-Mitani, N., Abe Y. & Suzuki, M. Literature review of pain management for people with chronic pain, Jpn J Nurs Sci. 2014 Nov 19. doi: 10.1111/jjns.12065.
11. Takai, Y., Yamamoto-Mitani, N., Ko, A., & Heilemann, M.V. Differences in pain measures by Mini-Mental State Examination scores of residents in aged care facilities: Examining the usability of the Abbey Pain Scale- Japanese version, Pain ManagNurs. 2014 Mar;15(1):236-45. doi: 10.1016/j.pmn.2012.09.004.
12. 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 Manag Nurs. 2014 Jun;15(2):439-48. doi: 10.1016/j.pmn.2012.02.003.
13. Igarashi A, Miyashita M, Morita T, Akizuki N, Akiyama M, Shirahige Y, Eguchi K. A population-based survey on perceptions of opioid treatment and palliative care units: OPTIM Study. Am J Hosp Palliat Med. 2014 Mar; 31(2):155-60. doi: 10.1177/10499091134 81260.
14. Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Ko A. Prevalence of and factors related to pain among elderly Japanese residents in long-term healthcare facilities. Geriat Gerontol Int. 2014 Apr;14(2): 481-9. doi: 10.1111/ggi. 12094.
15. Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Ko A, Heilemann MV. Differences in pain measures by Mini-Mental State Examination scores of residents in aged care facilities: examining the usability of the Abbey Pain Scale- Japanese version. Pain Manag Nurs. 2014 Mar;15(1): 236-45. doi: 10.1016/j.pmn. 2012.09.004.

# 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://midwifery.m.u-tokyo.ac.jp/

## 沿革と組織の概要

母性看護学・助産学分野は、平成 14 年に設置された。平成 26 年度の構成員は、准教授 1 名、講師 1 名、助教 1 名、大学院生 15 名（修士課程 8 名、博士課程 7 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。

大学院教育では、母性看護学・助産学特論Ⅰ、Ⅱ、同演習Ⅰ、Ⅱを行っている。また今年度より修士課程において、助産師教育コース（国家試験受験資格付与）を開講し、助産学の講義 11 単位、実習 11 単位の計 22 単位を担当している。

## 研　究

当分野は、周産期における母子の健康だけでなく、女性の生涯を通じた健康づくりに焦点を当てて研究に取り組んでいる。現在の主な研究プロジェクトは以下の通りである。

1. 保健指導のエビデンスの創出

1）妊娠中の母体の栄養・体重管理

母体体重、体組成、栄養素の測定、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調査している。

2）妊娠中の運動効果

エビデンスに基づく妊娠期の運動指導を目的に、健康な妊婦を対象に運動介入を行い、精神的・身体的な効果の検証を行っている。

3）妊婦の日常生活習慣と酸化ストレスとの関連

妊娠中の酸化ストレスについて、適切に評価できる生化学的パラメーターを探索し、日常生活習慣との関連を調べ、適切な保健指導を考察するための基礎資料を得ることを目的としている。

4）効果的な新生児の皮膚トラブル予防法の開発

新生児皮膚トラブルの予防のため、生後早期での保湿に重点を置いたスキンケアの介入を実施し、皮膚バリア機能改善への効果を検討している。

2. 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) 骨盤底筋体操プログラムの効果検証

超音波エコーによるバイオフィードバック法を用いた骨盤底筋体操の効果を無作為化比較試験で検証している。

3) 産後女性のボディイメージと食事摂取との関連

産後女性を対象とし、体重やボディイメージ、食事摂取との関連について調査している。

3. 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）の日本語版の開発と検証を行い、妊産婦の心理社会的要因について検討し、妊娠期からの出産準備支援の一助とする。

2) パートナーからの暴力（IPV: Intimate partner violence）とその関連要因

妊娠期のパートナーからの暴力（IPV: Intimate partner violence）とうつ症状、愛着障害との関連を調査している。

## 出版物等


1. Haruna, M., Matsuzaki, M., Ota, E., Shiraishi, M., Hanada, N., & Mori, R. (2014). Guided Imagery for Treating Hypertension in Pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group,* doi: 10.1002/14651858.CD011337.
2. Matsuzaki, M., Haruna, M., Nakayama, K., Shiraishi, M., Ota, E., Murayama, R., Murashima S., Yeo, S. (2014). Adapting the Pregnancy Physical Activity Questionnaire for Japanese Pregnant Women. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing,* 1, 107-16.
3. Matsuzaki, M., Haruna, M., Ota, E., Murayama, R., Yamaguchi, T., Shioji, I., Sasaki, S., Yamaguchi, T., Murashima, S. (2014). Effects of lifestyle factors on urinary oxidative stress and serum antioxidant markers in pregnant Japanese women: A cohort study. *Bioscience trends,* 8(3), 176-84. ·
4. Shiraishi, M., Matsuzaki, M., Yatsuki, Y., Murayama, R., Severinsson, E., & Haruna, M. (2015). Associations of dietary intake and plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid with prenatal depressive symptoms in Japan. *Nurs Health Sci,* 17(2), 257-62.
5. Shiraishi, M., Haruna, M., Matsuzaki, M., Murayama, R., & Sasaki, S. (2015). The biomarker-based validity of a brief-type diet history questionnaire for estimating eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid intakes in pregnant Japanese women. *Asia Pac J Clin Nutr,* 24(2), 316-22.
6. Shiraishi, M., Haruna, M., Matsuzaki, M., & Murayama, R. (2014). Demographic and lifestyle factors associated with vitamin D status in pregnant Japanese women. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology,* 60 (6), 420-8.
7. Shiraishi, M., Haruna, M., Matsuzaki, M., Ota E, Murayama R, Sasaki S, Yeo S, Murashima S. (2014). Relationship between plasma total homocysteine level and dietary caffeine and vitamin B6 intakes in pregnant women. *Nurs Health Sci*, 16(2), 164-70.
8. Kita, S., Minatani, M., Hikita, N., Matsuzaki, M., Shiraishi, M., & Haruna, M. (2015). A Systematic Review of the Physical, Mental, Social, and Economic Problems of Immigrant Women in the Perinatal Period in Japan. *Journal of Immigrant and Monirty Health* (in press).
9. Takegata, M., Haruna, M., Matsuzaki, M.,

Shiraishi, M., Okano, Y., & Severinsson, E. (2014). Antenatal fear of childbirth and sense of coherence among healthy pregnant women in Japan: A cross-sectional study. *Archieves of Women's Mental Health,* 17(5), 403-409.

10. Takegata, M., Kitamura, T., Haruna, M., Sakanashi, K., & Tanaka, T. (2014). Childbirth as a trauma: Psychometric properties of the Impact of Event Scale in Japanese mothers of neonates. *Psychology and Behavioral Sciences*, 3(2), 46-50.
11. Yonezawa, K., Haruna, M., Shiraishi, M., Matsuzaki, M., & Sanada, H. (2014). Relationship Between Skin Barrier Function in Early Neonates and Diaper Dermatitis During the First Month of Life: A Prospective Observational Study. *Pediatric Dermatology,* 31(6), 692-97.
12. Ohashi, Y., Kitamura, T., Kita, S., Haruna, M., Sakanashi, K., & Tanaka, T. (2014). Mothers' Bonding Attitudes towards Infants: Impact of Demographics, Psychological Attributes, and Satisfaction with Usual Clinicalcare during Pregnancy. *International Journal of Nursing and Health Science,* 1(3), 16-21.
13. Kitamura, T., Ohashi, Y., Minatani, M., Haruna, M., Murakami, M., & Goto, Y. (2014). Emotionality Activity Sociability and Impulsivity (EASI) Survey: Psychometric properties and assessment biases of the Japanese version, *Psychology and Behavioral Sciences,* 3(4), 113-20.

# 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 1996（平成 8）年の大学院講座化以降も精神保健学分野の教授が精神看護学の教授を兼任しており、教室は教職員も院生も精神保健学分野と精神看護学分野が一体となって活動している。また、学部教育は従来の学部講座の担当を引き継いでいるため、医学部健康総合科学科での教育活動は精神衛生･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 11(博士課程 5､修士課程 6)､非常勤講師、客員研究員等によって構成されている。

当分野のミッションは、精神保健学分野との協力体制のもとに、国際的、学際的な視点から、精神看護学に関する国内・国際リーダーとなる研究者・実践かを教育すること、および幅広いテーマに関する研究を推進することである。

## 教育

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

## 研究

当分野の教員および大学院生は、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や物質依存を有する人の精神健康、ピアサポート、精神疾患を有する人の地域生活支援（精神科訪問看護、地域での包括支援等）、隔離や拘束などの行動制限最小化、スティグマ、ソーシャルインクルージョン、災害精神保健看護などに取り組んでいる。

## 出版物等


1. Bakker AB, Shimazu A, Demerouti E, Shimada K, Kawakami N. Work engagement versus workaholism: A test of the spillover-crossover model. J Business Psychology 2014; 29: 63-80.
2. Chiba R, Miyamoto Y, Funakoshi A. The concept of "benefit finding" for people at different stages of recovery from mental illness; a Japanese study. J Ment Health, 23(1), 20-24, 2014.
3. Chiba R, Miyamoto Y, Kawakami N, Harada N. Effectiveness of a program to facilitate recovery for people with long-term mental illness in Japan. Nursing Health Sciences, 2014; 16(3), 277-283.
4. Curhan KB, Sims T, Markus HR, Kitayama S, Karasawa M, Kawakami N, Love GD, Coe CL, Miyamoto Y, Ryff CD. Just How Bad Negative Affect Is for Your Health Depends on Culture. Psychol Sci. 2014; 25(12): 2277-80.
5. Funakoshi A, Miyamoto Y. Significant factors in family difficulties for fathers and mothers who use support services for children with hikikomori. Psychiatry Clin Neurosci. 2014; 69(4): 210-9.
6. 引土絵未, 松本俊彦, 和田清, 谷渕由布子, 高野歩, 今村扶美, 川地拓, 若林朝子, 加藤隆. いわゆる「脱法ドラッグ」使用障害患者の集団薬物再乱用防止プログラム（SMARPP）への治療反応性―覚せい剤使用障害患者との比較. 日本アルコール・薬物医学会雑誌. 2014；49（6）：318-329.
7. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S & Kasai K. Effects on an internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) program in Manga format on improving subthreshold depressive symptoms among healthy workers: A randomized controlled trial. PLoS ONE. 2014; 9(5): e97167.
8. Inoue A, Kawakami N, Shimomitsu T, Tsutsumi A, Haratani T, Yoshikawa T, Shimazu A, Odagiri Y. Development of a short questionnaire to measure an extended set of job demands, job resources, and positive health outcomes: the New Brief Job Stress Questionnaire. Ind Health 2014; 52(3): 175-89.
9. Inoue A, Kawakami N, Tsutsumi A, Shimazu A, Miyaki K, Takahashi M, Kurioka S,Eguchi H, Tsuchiya M, Enta K,

Kosugi Y, Sakata T, Totsuzaki T. Association of jobdemands with work engagement of Japanese employees: comparison of challenges with hindrances (J-HOPE). PLoS ONE 2014; 9(3): e91583.

10. Kan C, Kawakami N, Karasawa M, Love GD, Coe CL, Miyamoto Y, et al. Psychological resources as mediators of the association between social class and health: comparative findings from Japan and the USA. Int J Behav Med. 2014;21(1):53-65.
11. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014; 13;384(9947): 980-1004.
12. Kayama, M., Akiyama, T., Ohashi, A., Horikoshi, N., Kido, Y., Murakata, T., & Kawakami, N. Experiences of municipal public health nurses following Japan's earthquake, tsunami, and nuclear disaster. Public Health Nursing. 2014; 31(6):517-25.
13. Kayama M, Kido Y, Setoya N, Tsunoda A, Matsunaga A, Kikkawa T, Fukuda T, Noguchi M, Mishina K, Nishio M, Ito J. Community outreach for patients who have difficulties in maintaining contact with mental health services: longitudinal retrospective study of the Japanese outreach model project. BMC psychiatry. 2014; 14(1), 311.
14. Kawakami N, Tsuchiya M, Umeda M, Koenen KC, Kessler RC; World Mental Health Survey Japan. Trauma and post-traumatic stress disorder in Japan: Results from the World Mental Health Japan Survey. J Psychiatr Res. 2014;53:157-65.
15. Kessler RC, Rose S, Koenen KC, Karam EG, Stang PE, Stein DJ, Heeringa SG, Hill ED, Liberzon I, McLaughlin KA, McLean SA, Pennell BE, Petukhova M, Rosellini AJ, Ruscio AM, Shahly V, Shalev AY, Silove D, Zaslavsky AM, Angermeyer MC, Bromet EJ, de Almeida JM, de Girolamo G, de Jonge P, Demyttenaere K, Florescu SE, Gureje O, Haro JM, Hinkov H, Kawakami N, Kovess-Masfety V, Lee S, Medina-Mora ME, Murphy SD, Navarro-Mateu F, Piazza M, Posada-Villa J, Scott K, Torres Y, Carmen Viana M. How well can post-traumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys. World Psychiatry. 2014;13(3):265-74.
16. 小市理恵子, 宮本有紀, 岡崎祐士. 外来通院している統合失調症患者の Early Signs Scale (ESS)日本語版自己記入式尺度の信頼性および妥当性：睡眠に関連した下位尺度 Anxiety の一考察. 不眠研究. 2014: 45-56.
17. Kodaka M, Matsumoto T, Katsumata Y, Akazawa M, Tachimori H, Kawakami N, Eguchi N, Shirakawa N, Takeshima T. Suicide risk among individuals with sleep disturbances in Japan: a case-control psychological autopsy study. Sleep Med. 2014; 15(4):430-5.
18. 近藤千春, 高野歩, 松本俊彦. SMARPP の実践における課題の明確化のための実態調査. 病院・地域精神医学. 2014；57 (1)：64-66.
19. 窪田和巳, 島津明人, 川上憲人. 日本人労働者におけるワーカホリズムおよびワーク・エンゲイジメントとリカバリー経験との関連. 行動医学研究　2014; 20 (2): 69–76.
20. Kubota K, Shimazu A, Kawakami N, Takahashi M. Workaholism and sleep quality among Japanese employees: A prospective cohort study, Int J Behav Med 2014; 21(1), 66-76.
21. Matsumoto T, Tachimori H, Tanibuchi Y, Takano A, Wada K. Clinical features of patients with designer-drug-related disorder in Japan: a comparison with patients

with methamphetamine- and hypnotic/anxiolytic-related disorders.Psychiatry Clin Neurosci. 2014;68(5):374-82.

22. Miyamoto Y, Koichi R, Akiyama M, Takamura S. Social support and health-related quality of life among mental health service users in Japan. SOJ Psychol. 2014; 1(4): 1-8.
23. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014 13;384(9947): 1005-70.
24. Niitsu T, Takaoka K, Uemura S, Kono A, Saito A, Kawakami N, Nakazato M, Shimizu E. The psychological impact of a dual-disaster caused by earthquakes and radioactive contamination in Ichinoseki after the Great East Japan Earthquake. BMC Res Notes. 2014; 7(1):307.
25. Ochi M, Fujiwara T, Mizuki R, Kawakami N. Association of socioeconomic status in childhood with major depression and generalized anxiety disorder: results from the World Mental Health Japan survey 2002-2006. BMC Public Health. 2014;14(1): 359.
26. Panthee B, Shimazu A, Kawakami N. Validation of Nepalese Version of Utrecht Work Engagement Scale. J Occup Health. 2014 Sep 11. 56, 421-429.
27. Scott KM, Al-Hamzawi AO, Andrade LH, Borges G, Caldas-de-Almeida JM, Fiestas F, Gureje O, Hu C, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Levinson D, Lim CC, Navarro-Mateu F, Okoliyski M, Posada-Villa J, Torres Y, Williams DR, Zakhozha V, Kessler RC. Associations between subjective social status and DSM-IV mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. JAMA Psychiatry. 2014; 71(12): 1400-8.
28. Shimazu A, de Jonge J, Kubota K, Kawakami N. Psychological detachment from work during off-job time: Predictive role of work and non-work factors in Japanese employees. Ind Health. 2014; 52: 141-146.
29. Song Y, Miyaki K, Suzuki T, Sasaki Y, Tsutsumi A, Kawakami N, Shimazu A, Takahashi M, Inoue A, Kan C, Kurioka S, Shimbo T. Altered DNA methylation status of human brain derived neurotrophis factor gene could be useful as biomarker of depression. Am J Med Genet B Neuro-psychiatr Genet. 2014; 165B(4): 357-64.
30. Stein DJ, McLaughlin KA, Koenen KC, Atwoli L, Friedman MJ, Hill ED, Maercker A, Petukhova M, Shahly V, van Ommeren M, Alonso J, Borges G, de Girolamo G, de Jonge P, Demyttenaere K, Florescu S, Karam EG, Kawakami N, Matschinger H, Okoliyski M, Posada-Villa J, Scott KM, Viana MC, Kessler RC. DSM-5 and ICD-11 definitions of posttraumatic stress disorder: investigating "narrow" and "broad" approaches. Depress Anxiety. 2014;31(6): 494-505.
31. Suzuki T, Miyaki K, Sasaki Y, Song Y, Tsutsumi A, Kawakami N, Shimazu A, Takahashi M, Inoue A, Kurioka S, Shimbo T. Optimal cutoff values of WHO-HPQ presenteeism scores by ROC analysis for preventing mental sickness absence in Japanese prospective cohort. PLoS One. 2014; 9(10): e111191.
32. Sugimoto T, Shinozaki T, Naruse T, Miyamoto Y. Who Was Concerned about Radiation, Food Safety, and Natural Disasters after the Great East Japan Earthquake and Fukushima Catastrophe? A Nationwide Cross-Sectional Survey in

2012. PLoS One. 2014;9(9):e106377.
33. Takagaki K, Okamoto Y, Jinnin R, Mori A, Nishiyama Y, Yamamura T, Takebayashi Y, Ogata A, Okamoto Y, Miyake Y, Shimoda H, Kawakami N, Yamawaki S. Behavioral characteristics of subthreshold depression. J Affect Disord. 2014; 168: 472-5.
34. Takahashi M, Tsutsumi A, Kurioka S, Inoue A, Shimazu A, Kosugi Y, Kawakami N. Occupational and socioeconomic differences in actigraphically measured sleep. J Sleep Res 2014; 23(4): 458-62.
35. 高野歩, 川上憲人, 宮本有紀, 松本俊彦. 物質使用障害患者に対する認知行動療法プログラムを提供する医療従事者の態度の変化. 日本アルコール・薬物医学会雑誌. 2014; 49(1): 28-38
36. 津野香奈美, 大島 一輝, 窪田和巳, 川上憲人. 東日本大震災 6 カ月後における関東地方の自治体職員のレジリエンスと心的外傷後ストレス症状との関連. 産業衛生学雑誌. 2014; 56: 245-258.
37. Umanodan R, Shimazu A, Minami M, Kawakami N. Evaluation of a computer-based stress management training program for workers' psychological well-being and work performance: A cluster randomized controlled trial. Ind Health 2014;52(6): 480-91..
38. Umeda M, Kawakami N. Cross-cultural measurement equivalence of the Japanese version of Revised Conflict Tactics Scales Short Form (J-CTS2SF) among Japanese men and women. Psychiatry Clin Neurosci. 2 2014; 68(11): 804-11.
39. Yokoyama Y, Otsuka K, Kawakami N, Kobayashi S, Ogawa A, Tannno K, Onoda T, Yaegashi Y, Sakata K. Mental health and related factors after the Great East Japan earthquake and tsunami. PLoS One. 2014; 9(7): e102497.

# 老年看護学／創傷看護学

**教授**
真田弘美
**講師**
仲上豪二朗
**特任講師**
峰松健夫
**助教**
玉井奈緒、飯坂真司
**特任助教**
池田真一、藪中幸一

**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 26 年度構成員は、教授 1、講師 1、特任講師 1、助教 2、特任助教 2、特任研究員 1、学部非常勤講師 2、大学院非常勤講師 7、大学院生 17（修士 7、博士後期 10）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となる理論を学ぶ」である。平成 26 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老年症候群と看護（歩行障害、排尿障害、栄養障害、褥瘡、認知症）、⑤これからの高齢者の看護（バイオロジカルナーシング、みまもり工学、看護工学）であった。

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 26 年度の主な内容は、①加齢に伴う身体の変化、②加齢と認知症、③加齢と骨粗鬆症、④加齢と呼吸器疾患、⑤加齢と腎臓・高血圧・脳卒中、⑥加齢と循環器疾患、⑦高齢者の薬物療法、⑧高齢者の摂食・嚥下障害、⑨高齢者の栄養管理、⑩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，2 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 26 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 26 年度の実績は以下の通りである（1 題）。

“焦電人感センサによる独居高齢者の宅内行動のモニタリングデータと健康状態の関連”

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・工学・臨床の論文を抄読し、批判的吟味を行った。

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 26 年度の主な内容は、①サルコペニアの原因と対策、②褥瘡の栄養管理、加齢による代謝変動と廃用、③生体力学シミュレーションによる次世代型予測医療、④若年認知症者と介護家族へのケア、⑤医療を支える食のあり方とイノベーション、⑥生活工学、⑦スキンテアであった。

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 26 年度の主な内容は、①皮膚および創傷治癒の基礎、②褥瘡の基礎と看護学の取組み、③臨床看護研究の基礎、④工学研究の基礎、⑤分子細胞生物学研究の基礎であった。

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 26 年度の主な内容は、①WOC の創傷ケア アドバンスト創傷ケアの取り組み、②皮膚科学からの皮膚解剖生理と創傷の基礎、③体圧分散寝具の基礎と応用・残された課題、④足潰瘍の予防と管理、⑤看護学領域における超音波検査の基礎と応用、⑥皮膚に対する看護薬剤学の理論と実践、⑦高齢者の栄養アセスメントであった。

5）修士論文

平成 26 年度の実績は以下の通りである（4 題）。

“Nerve growth factor and S100A8/A9 in exudate from venous leg ulcers are associated with wound pain status”

“Is thrombus with subcutaneous edema detected by ultrasonography related to peripheral intravenous catheter failure?”

“Telogen elongation in the hair cycle of ob/ob mice”

“Microclimate is an independent risk factor for development of intraoperatively acquired pressure ulcers in the park-bench position: a prospective observational study”

6）博士論文

平成 26 年度の実績は以下の通りである（1 題）。

“肥満の皮膚における真皮コラーゲン密度に対するヘムオキシゲナーゼ 1 プロモーター領域 GT 繰り返し配列の関与”

## 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ト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。

平成 26 年度は、看護学が対応すべき臨床上の課題のメカニズムを基礎的に検討し（バイオロジー)、明らかになったターゲットに介入する機器開発を行い（エンジニアリング)、さらにその技術・システムを臨床で評価し、さらに新しい課題を抽出する（ナーシングトランスレーショナルリサーチ）研究ダイアグラムである「看護理工学：バイオエンジニアリングナーシング」をさらに普及するため、日本学術振興会基盤研究（A）の助成の下、看護理工学入門セミナーを開催し、学内外の多くの看護学研究者、臨床看護師にこの研究方法論を教授した。この入門セミナー参加者の中から希望者に対して、看護理工学ハンズオンセミナーを行い、より高度な研究手法を少人数制でレクチャーした。さらには、英文図書である「Bioengineering Nursing: New Horizons of Nursing Research」を平成26年4月に刊行した。この内容を本邦の研究者に広めるべく、日本語の教科書を編纂執筆しており、平成 27 年度中に刊行される予定である。

国際的な活動として、現在 University of California, Los Angeles (CA), Florida University (FL), Curtin University (Australia), The University of Nottingham (UK)との国際共同研究が進行中である。また、平成 26 年度現在、引き続き世界創傷治癒連合会議（WUWHS）Secretary、国際リンパ浮腫フレームワーク（ILF）International Board of Directors を務めている。

以下、当教室で平成 26 年度に実施された主な具体的な研究テーマを挙げる。

1．動物実験・基礎的研究
- 細菌および宿主遺伝子発現に着目した新たな創傷感染症コントロール手法の開発
- 創傷滲出液を用いた新たな創評価法の検討
- スキンブロッティング法による皮膚の生理機能推定方法の確立
- 糖尿病モデル動物の創傷治癒に関する研究
- 皮膚浸軟のメカニズムに関する研究
- スカルプケアサイエンスに関する研究

2．看護工学的研究
- 体圧センサ内蔵自動制御マットレスの開発
- エコー、サーモグラフィによる創傷および前駆病変の非侵襲的診断法の確立
- 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
- 褥瘡の新規アセスメント手法の開発
- 創部疼痛の客観的アセスメント手法の開発
- 糖尿病性足病変（潰瘍、胼胝、亀裂、爪白癬など）の実態調査とその要因探索
- 癌化学療法による頭皮機能の変化の把握
- リンパ浮腫の実態調査とその国際比較（ILF との共同研究）
- スキンテア再発予防技術の開発
- エコーを用いた不顕性誤嚥同定方法の開発
- 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。

・第 16 回日本褥瘡学会学術集会　大浦賞
終末期がん患者における癌性創傷が疑われる非定型的褥瘡の創面ブロッティング法を用いた非侵襲的アセスメント. 褥瘡学会誌. 2014;16(2):154-158
・第 16 回日本褥瘡学会学術集会　大浦賞
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.
・第 23 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会　学術論文奨励賞
パウチを用いた新しい男性用尿失禁ケア用具の開発と評価. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌. 2013;17(1):11-22.
・第 15 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会(SI2014)　優秀講演賞
“独居高齢者の居宅見守り人感センサデータと認知機能・ロコモーション機能”
・第 2 回看護理工学学会学術集会　優秀演題賞
“超音波検査を用いた開口力に関連する筋の評価方法の提案”
“超音波検査装置を用いた末梢静脈点滴による血管内腔変化の観察”
・EPUAP2014- 17th Annual Meeting of the European Pressure Ulcer Advisory Panel Best Student Presentation Award
“Development of biomarkers for the Wound Fluid RT-PCR method to detect critically colonized and infected wounds”
・第 23 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会　会長賞
“日本語版 Intermittent Self-catheterization Questionnaire (J-ISC-Q) の妥当性・信頼性の検証”
“肥満皮膚における皮膚の機械的脆弱性に対する遺伝子多型の関与–真皮コラーゲン密度と Heme oxygenase-1 遺伝子 GT 反復配列の解析–”
“サーモグラフィ画像を用いた静脈性下肢潰瘍に起因する痛みの客観的評価”
・The 20th Conference of Australian Wound Management Association New Investigator Award: Science & Technology 2014, May.
“Wound blotting: a two-dimensional tool for assessing exudate proteins on the wound bed”
“Skin blotting: a novel technique for assessing physiological skin conditions”
・The 20th Conference of Australian Wound Management Association Best Poster Award: Science & Technology 2014, May.
“Variations in the healing course of diabetic foot ulcers based on the Kobe classification”
・第 3 回 「明日の象徴」
仲上豪二朗講師

## 出版物等

1. Sanada H, Mori T (Edit). Bioengineering Nursing: New Horizons of Nursing Research. Nova Science Pub Inc. 2014 Apr.
2. Sanada H. Expert commentary: pressure ulcers in the surgical patient. Wounds Int. 2014;5(4):19.
3. Yonezawa K, Haruna M, Shiraishi M, Matsuzaki M, Sanada H. Relationship between skin barrier function in early neonates and diaper dermatitis during the first month of life: A prospective observational study. Pediatric Dermatology. 2014;31(6):692-697.
4. Yabunaka K, Konishi H, Nakagami G, Matsuo J, Noguchi A, Sanada H. Videofluoroscopy-guided balloon dilatation for treatment of severe pharyngeal dysphagia. Diagn Interv Radiol. 2014. doi:10.5152/dir.2014.14146

5. Arias S, Rogeli P, Cardiel E, Sanada H, Mori T, Noguchi H, Nakagami G. Assessment of three alternating pressure sequences applied to a dynamic cushion to relieve pressure on seating areas. Revista mexicana de ingenieria biomedica. 2014;35(3):253-262.
6. Sanada H, Nakagami G, Koyano Y, Iizaka S, Sugama J. Incidence of skin tears in the extremities among elderly patients at a long-term medical facility in Japan: A prospective cohort study. Geriatr Gerontol Int. 2014. doi: 10.1111/ggi.12405.
7. Ichikawa-Shigeta Y, Sanada H, Konya C, Yusuf S, Supriadi, Sugama J. Risk Assessment tool for incontinence-associated dermatitis in elderly patients combining tissue tolerance and perineal environment predictors: a prospective clinical study. Chronic Wound Care Management and Research. 2014;1:41-47.
8. Tokunaga-Nakawatase Y, Nishigaki M, Taru C, Miyawaki I, Nishida J, Kosaka S, Sanada H, Kazuma K. Computer-supported indirect-form lifestyle-modification support program using Lifestyle Intervention Support Software for Diabetes Prevention (LISS-DP) for people with a family history of type 2 diabetes in a medical checkup setting: a randomized controlled trial. Prim Care Diabetes. 2014;8(3):207-214.
9. Miura Y, Takehara K, Nakagami G, Amemiya A, Kanazawa T, Kimura N, Kishi C, Koyano Y, Tamai N, Nakamura T, Kawashima M, Tsunemi Y, Sanada H. Screening for tinea unguium by thermography in older adults with subungual hyperkeratosis. Geriatr Gerontol Int. 2014;14. doi: 10.1111/ggi.12380.
10. Matsumoto M, Ibuki A, Minematsu T, Sugama J, Horii M, Ogai K, Nishizawa T, Dai M, Sato A, Fujimoto Y, Okuwa M, Nakagami G, Nakatani T, Sanada H. Structural changes in dermal collagen and oxidative stress levels in the skin of Japanese overweight males. Int J Cosmet Sci. 2014;36(5):477-484.
11. Goto T, Naito A, Tamai N, Nakagami G, Mo M, Sanada H. Objective evaluation for venous leg ulcer-related nociceptive pain using thermography. Chronic Wound Care Management and Research. 2014;1:23-30.
12. Takano M, Noguchi H, Oe M, Sanada H, Mori T. Development and evaluation of a system to assess the effect of footwear on the in shoe plantar pressure and shear during gait. ROBOMECH Journal. 2014;1:4. doi:10.1186/s40648-014-0004-9.
13. Kanazawa T, Nakagami G, Minematsu T, Yamane T, Huang L, Mugita Y, Noguchi H, Mori T, Sanada H. Biological responses of three-dimensional cultured fibroblasts by sustained compressive loading include apoptosis and survival activity. PLoS One. 2014;9(8):e104676.
14. Iuchi T, Nakajima Y, Fukuda M, Matsuo J, Okamoto H, Sanada H, Sugama J. Using an extreme bony prominence anatomical model to examine the influence of bed sheet materials and bed making methods on the distribution of pressure on the support surface. J Tissue Viability. 2014;23(2):60-68.
15. Amemiya A, Noguchi H, Oe M, Ohashi Y, Ueki K, Kadowaki T, Mori T, Sanada H. Elevated plantar pressure in diabetic patients and its relationship with their gait features. Gait Posture. 2014:40(3);408-414.
16. Yotsu RR, Pham NM, Oe M, Nagase T, Sanada H, Hara H, Fukuda S, Fujitani J, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Noda M, Tamaki T. Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: Neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type. J Diabetes Complications. 2014. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.03.013.

17. Minematsu T, Horii M, Oe M, Sugama J, Mugita Y, Huang L, Nakagami G, Sanada H. Skin blotting: a noninvasive technique for evaluating physiological skin status. Adv Skin Wound Care. 2014 Jun;27(6):272-279.
18. Kato A, Fukazawa Y, Sanada H, Mori T. Extraction of food-related onomatopoeia from food reviews and its application to restaurant search. JACIII. 2014;18(3):418-428.
19. Miura Y, Nakagami G, Yabunaka K, Tohara H, Murayama R, Noguchi H, Mori T, Sanada H. Method for detecting aspiration based on image prosessing-assisted B-mode video ultranonography. Journal of Nursing Science Engineering. 2014;1(1):12-20.
20. Iizaka S, Koyanagi H, Sasaki S, Sekine R, Konya C, Sugama J, Sanada H. Nutrition-related status and granulation tissue colour of pressure ulcers evaluated by digital image analysis in older patients. J Wound Care. 2014;23(4):198-206.
21. Miura Y, Nakagami G, Yabunaka K, Tohara H, Murayama R, Noguchi H, Mori T, Sanada H. Method for detection of aspiration based on B-mode video ultrasonography. Radiol Phys Technol. 2014. doi: 10.1007/s12194-014-0264-3.
22. Sanada H, Nakagami G, Takehara K, Goto T, Ishii N, Yoshida S, Ryu M, Tsunemi Y. Antifungal effect of non-woven textiles containing polyhexamethylene biguanide with sophorolipid: A potential method for tinea pedis prevention. Healthcare. 2014;2: 183-191.
23. Koyano Y, Nakagami G, Iizaka S, Minematsu T, Noguchi H, Tamai N, Mugita Y, Kitamura A, Tabata K, Abe M, Murayama R, Sugama J, Sanada H. Exploring the prevalence of skin tears and skin properties related to skin tears in elderly patients at a long-term medical facility in Japan. Int Wound J. 2014. doi: 10.1111/iwj.12251.
24. Iizaka S, Asada M, Koyanagi H, Sasaki S, Naito A, Konya C, Sanada H. The reliability and validity of color indicators using digital image analysis of peristomal skin photographs: Results of a preliminary prospective clinical study, Ostomy Wound Manage. 2014;60(3):12-29.
25. Matsumoto M, Matsuo J, Dai M, Nishizawa T, Matsui K, Ichikawa Y, Okuwa M, Sugama J, Sanada H. Influence of differences in washing methods on skin texture. Int J Cosmet Sci. 2014. doi: 10.1111/ics.12114.
26. Noguchi H, Handa M, Fukui R, Shimosaka M, Mori T, Sato T, Sanada H. Measurement of dense static point cloud and online behavior recognition using horizontal LIDAR and pan rotation of vertical LIDAR with mirrors, SICE JCMSI. 2014;7(1):12-20.
27. Ichikawa-Shigeta Y, Sugama J, Sanada H, Nakatani T, Konya C, Nakagami G, Minematsu T, Yusuf S, Mugita Y. Physiological and appearance characteristics of skin maceration in elderly women with incontinence. J Wound Care. 2014;23(1):18-30.
28. Miura Y, Nakagami G, Tohara H, Murayama R, Noguchi H, Mori T, Sanada H. B-mode video ultrasonography for detecting aspiration: two case studies. Journal of Society of Nursing Practice. 2014;27(1):42-49.
29. Kitamura A, Nakagami G, Yoshida M, Noguchi H, Nishijima Y, Minematsu T, Naito A, Sugawara J, Shibayama H, Takahashi K, Hakuta A, Umemoto J, Terada N, Segawa R, Mori T, Sanada H. Visualization of tumor necrosis factor-α distributions within pressure ulcer tissue using the wound blotting method: a case report and discussion. WOUNDS. 2014;26(11):323-329.

# 国際保健政策学

**教授**

渋谷　健司

**特任教授**

井上　真奈美

**准教授**

西浦　博

**助教**

ギルモー・スチュアート，中岡　慎治

**特任助教**

齋藤英子、山崎繭加、スミス・アン、阿部サラ

**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。2015 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］、准教授［西浦博］、助教［ギルモー・スチュアート、中岡慎治］、特任助教［齋藤英子、山崎繭加、スミス・アン、阿部サラ］、研究員 1 名、非常勤講師 10 名、博士課程学生 8 名、修士課程学生 12 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、放射線被爆
- 保健医療制度のパフォーマンスの評価
  国内医療政策改革、医療技術評価と費用効果分析、保健医療に置ける格差の分析、保健システムのインプット（財政や人材）及びアウトプット分析、インパクト評価
- 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、グローバルアントレプレナー育成推進事業「東京大学グローバルイノベーション人材育成促進事業」を通して、グローバル・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経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。

2014 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。

- Innovations in global health
- Global health policy
- Global health governance
- Social determinants of health
- Universal health coverage
- Global health diplomacy
- Quantifying health outcomes
- Using GBD to inform policies
- Old and new challenges in global health
- Comparative risk assessment
- Health system performance assessment
- Health service quality
- Monitoring and evaluation
- Financing health systems

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（A）、主任研究者

渋谷健司、食品安全行政における政策立案と政策評価手法等に関する研究、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、エビデンスに基づく日本の保健医療制度の実証的分析研究、厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関

する研究事業、主任研究者

渋谷健司、持続可能かつ公平なユニバーサル・ヘルス・カバレッジ（ＵＨＣ）の実現と我が国の国際貢献に関する研究、厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業、主任研究者

渋谷健司、グローバルアントレプレナー育成促進事業「東京大学グローバルイノベーション人材育成促進事業」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、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)、主任研究者

井上真奈美、新たな食生活評価システムの大規模疫学研究への導入と活用に関する研究、文科省科研費、基盤研究(Ｂ)、分担研究者

西浦博、一般財団法人　医療経済研究・社会保険福祉協会助成金、主任研究者

西浦博、科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化、戦略的創造研究推進事業　２６_２８政府系受託、主任研究者

西浦博、科学技術イノベーション対策のための科学研究開発プログラム ー感染症対策における数理モデルを活用した政策形成プロセスの実現ー政策実装のための数理モデルの定式化と適用、戦略的創造研究推進事業、２６_２８政府系受託、主任研究者

西浦博、数理モデルを利用した予防接種の最適化研究、科学研究費助成事業科学研究費補助金挑戦的萌芽研究、主任研究者

西浦博、公益財団法人　大和証券助成金、主任研究者

西浦博、財団法人　東京医学会、主任研究者

西浦博、公益財団法人　パブリックヘルスリサーチセンター科学研究助成金、主任研究者

西浦博、公益財団法人　黒住医学研究振興財団助成金、主任研究者

西浦博、発病情報に基づく感染動態の定量化、科学研究費助成事業科学研究費補助金若手研究 (A)、主任研究者

西浦博、発生動向を理解するためのＨＩＶ感染者数の推定手法の開発、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究推進事業、主任研究者

西浦博、感染症対策における政策判断のための数理モデル研究基盤の構築と発展(定量化研究)、政府系委託費　感染症実用化研究事業、主任研究者

中岡慎治、皮膚炎を標的とした免疫応答ダイナミクスのマルチスケールモデリング. 文科省科研費、若手研究（B)、主任研究者
中岡慎治、出芽酵母の人工進化系構築　―生命の適応的機能創出をデザインする―. 文科省科研費、基盤研究(C)（特設分野研究)、主任研究者

中岡慎治、マルチスケールモデルを用いた効果的な抗ウイルス治療戦略開発のための理論構築. 文科省科研費、基盤研究(C)（特設分野研究)、分担研究者

## 出版物等


1. Svensson T, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Ikeda A, Kawamura N, Mimura M, Tsugane S. The association between complete and partial non-response to psychosocial questions and suicide: the JPHC Study. The European Journal of Public Health. 2014; 25(3):424-30.
2. Tsubokura M, Kato S, Nomura S, Morita T, Sugimoto A, Gilmour S Kami M, Oikawa T, Kanazawa Y. Absence of Internal Radiation Contamination by Radioactive Cesium among Children Affected by the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Disaster. Health Physics. 2015;108(1): 39-43.
3. Nakayama R, Koyanagi A, Stickley A, Kondo T, Gilmour S, Arenliu A, Shibuya K. Social networks and mental health in post-conflict Mitrovica, Kosova. BMC Public Health. 2014;14:1169
4. Kim J, Shin S, Han K, Lee K, Kim J, Choi Y, Kim D, Nam G, Yeo H, Lee H, Ko B. Relationship between socioeconomic status and anemia prevalence in adolescent girls based on the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. European Journal of Clinical Nutrition. 2014; 68(2): 253-258.
5. Chowell G, Nishiura H. Transmission dynamics and control of Ebola virus disease (EVD): a review. *BMC Medicine*. 2014; 12: 196
6. Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Diabetes mellitus and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2014;44(10):986-99.
7. Nishiura H, Chowell G. Early transmission dynamics of Ebola virus disease (EVD), West Africa, March to August 2014. Eurosurveillance. 2014;19(36): pii=20894.
8. Miki Y, Inoue M, Ikeda A, Sawada N, Nakaya T, Shimazu T, Iwasaki M, Yamaji T, Sasazuki S, Shibuya K, Tsugane S; JPHC Study Group. Neighborhood deprivation and risk of cancer incidence, mortality and survival: results from a population-based cohort study in Japan. PLoS One. 2014;9(9): e106729.
9. Weiderpass E, Sandin S, Lof M, Oh JK, Inoue M, Shimazu T, Tsugane S, Adami HO. Endometrial cancer in relation to coffee, tea, and caffeine consumption: a prospective cohort study among middle-aged women in Sweden. Nutrition and Cancer. 2014;66(7): 1132-43
10. Honjo K, Iso H, Inoue M, Sawada N, Tsugane S; JPHC Study Group. Socioeconomic status inconsistency and risk of stroke among Japanese middle-aged women. Stroke. 2014; 45(9): 2592-8. Mizumoto K, Ejima K, Yamamoto T, Nishiura H. On the risk of severe dengue during secondary infection: a systematic review coupled with mathematical modeling.

Journal of vector borne diseases. 2014;51(3): 153-164.
11. Cowling B, Ip DK, Fang VJ, Suntarattiwong P, Olsen S, Levy J, Uyeki T, Leung G, Peiris J, Chotpitayasunondh T, Nishiura H, Simmerman J. Modes of transmission of influenza B virus in households. PLOS ONE. 2014;9(9):e108850.
12. Tanimoto T, Kami M, Shibuya K. Misconduct: Japan to learn from biomedical cases. Nature. 2014; 512: 371.
13. Saito E, Gilmour S, Rahman MM, Gautam GS, Shreshta PK, Shibuya K. Incidence of and illnesses associated with catastrophic household expenditure on health in Nepal: a cross-sectional survey. Bulletin of the World Health Organization. 2014; 92:760-767.
14. Moreno R, Nababan H, Ota E,Wariki W, Ezoe S, Gilmour S, Shibuya K. Structural and community-level interventions for increasing condom use to prevent transmission of HIV and other sexually transmitted infections. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;7:CD003363.
15. Murray C, Ortblad K, Guinovart C, Lim S, Wolstock T, et al. Global, regional and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014; 384(9947):1005-70.
16. Shin S, Park E, Sun D, You T, Hwang S, Paik H, Joung H. Development and Evaluation of a Web-based Computer-Assisted Personal Interview System (CAPIS) for Open-ended Dietary Assessments among Koreans. Clinical Nutrition Research. 2014; 3: 115-125
17. Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Meat consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2014;44(7): 641-50.
18. Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, et al. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: A pooled analysis of four cohort studies. Annals of Oncology. 2014; 25(6): 1228-33.
19. Tsubokura M, Kato S, Nomura S, Gilmour S, Nihei M, Sakuma Y, Oikawa T, Kanazawa Y, Kami M, Hayano R. Reduction of high levels of internal radio-contamination by dietary intervention in residents of areas affected by the Fukushima Daiichi nuclear plant disaster: a case series. PLOS ONE. 2014; 9(6):e100302.
20. Nakaya T, Honjo K, Hanibuchi T, Ikeda A, Iso H, Inoue M, Sawada N, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Associations of all-cause mortality with census-based neighbourhood deprivation and population density in Japan: a multilevel survival analysis. PLoS One. 2014;9(6):e97802.
21. Shibuya K, Gilmour S, Oshima A. Time to reconsider thyroid cancer screening in Fukushima. The Lancet. 2014; 383(9932): 1883-1884.
22. Gilmour S, Liao Y, Bilano V, Shibuya K. Burden of disease in Japan: Using national and subnational data to inform local health policy. Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2014; 47(3): 136-143
23. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014; 384 (9945):766 - 781.

24. Nishiura H, Ejima K, Mizumoto K, Nakaoka S, Inaba H, Imoto S, Yamaguchi R, Saito MM. Cost-effective length and timing of school closure during an influenza pandemic depend on the severity. Theoretical Biology and Medical Modelling. 2014;11:5.
25. Wang H, Liddell CA, Coates MM, Mooney MD, Levitz CE, Schumacher AE, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014; 384(9945):766-781.
26. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014; 384(9947):980-1004.
27. Sakurai-Komada N, Iso H, Koike KA, Ikeda A, Umesawa M, Ikehara S, et al. Association between chlamydophila pneumoniae infection and risk of coronary heart disease for Japanese: The JPHC study. Atherosclerosis. 2014;233(2):338-342
28. Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, Kokubo Y, Saito I, Yatsuya H, et al. Rice consumption is not associated with risk of cardiovascular disease morbidity or mortality in Japanese men and women: a large population-based, prospective cohort study. American Journal of Clinical Nutrition. 2014; 100(1): 199-207.
29. Yamauchi T, Inagaki M, Yonemoto N, Iwasaki M, Inoue M, Akechi T, Iso H, Tsugane S, on behalf of the JPHC Study Group. Death by suicide and other externally caused injuries following a cancer diagnosis: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. Psychooncology. 2014; 23(9):1034-1041.
30. Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S. Alcohol and smoking and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: The Japan Public Health Center-based prospective study. International Journal of Cancer. 2014;134(4):971-8.
31. Zheng W, McLerran DF, Rolland BA, Fu Z, Boffetta P, He J, et al. Burden of total and cause-specific mortality related to tobacco smoking among adults aged >=45 years in Asia: a pooled analysis of 21 cohorts. PLoS Medicine. 2014;11(4):e1001631.
32. Ejima K, Aihara K, Nishiura H. Probabilistic differential diagnosis of Middle East respiratory syndrome (MERS) using the time from immigration to illness onset among imported cases. Journal of Theoretical Biology. 2014;346:47-53.
33. Ueno R, Nishiura H. Letter to the editor: Diagnosis of a single imported dengue case who had travelled to Japan – how serious is it for travellers? Eurosurveillance. 2014. 19 (8):pii=20715.

# 国際地域保健学

**教授**
神馬征峰
**講師**
安岡潤子
**助教**
名西恵子
柴沼晃
**特任助教**
菊地君与
**特任研究員**
大川純代

**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）、ソムアッツ・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。2014 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、特任研究員 1 名、非常勤講師 11 名、博士課程 19 名、修士課程 15 名、研究生 1 名、客員研究員 34 名である。全学生の約 51％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、国際ガイドラインを作成した。

また WHO の保健人材ガイドライン作成やアジア太平洋保健人材連盟の活動に貢献した。ガーナでは JICA、ガーナ保健省と協力して、母子保健研究を実施した。

## 教育

教育活動の主な目的は、以下の２つである。

(1) 現場の実践者の活動がわかる研究者の育成

(2) 研究のわかる実践者の育成

大学院教育カリキュラムは大きく「国際地域保健学特論」「国際地域保健学演習」「国際地域保健学実習」からなっている。いずれもコミュニティ・ヘルスに力点を置いている。カリ キュラム以外の教育活動として、修士論文の作成、博士論文の作成支援に力をいれており、国際ジャーナルへの投稿を促している。純粋培養の研究者とならないように、できる限りフィールド体験をし、フィールドからの学びが得られるような支援もしている。外国人留学生が多いので講義、実習、討議はすべて英語で実施している。また、保健医療のバックグランドを持たない学生も多いため、基本的な入門事項から専門的内容まで広くカバー出来るように工夫している。

大学院外でも、海外からきた JICA 研修員への教育、他大学での国際保健学の講義等を数多く実施している。

## 研究

研究活動の主な目的は、以下の２つである。

(1) グローバルにもローカルにも社会的インパクトのある研究の推進

(2) 内発的発展に貢献しうる研究の推進

本教室では、できる限りコミュニティレベルでの１次収集データをもとに研究成果を示すようにしている。そのためのフィールドワークを重視している。同時にその成果の政策や実践活動への貢献を目指している。大学単独としてというよりは、途上国や欧米の諸機関、国際機関、JICA、NGO などと協力して研究を行っている。途上国の研究がメインではあるが、日本国内の研究活動も行っている。現在の研究課題の重点は以下の通りである。(1) 健康、栄養と開発, (2) 健康、人権と人間の安全保障, (3) 生態学と感染症, (4) ヘルスプロモーション, (5) 災害と健康, (6) 世界の保健人材, (7) 母子保健

対象となる国・地域としては、ネパール、ミヤンマー（ビルマ）、タイ、バングラデシュ、ベトナム、ラオス、カンボジア、インドネシア、ガーナ、タンザニア、ケニア、ザンビア、ペルーなどがあげられる。

## 出版物等


1. 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 Provid AIDS Care. 2014 May-Jun;13(3): 214-22.
2. Kikuchi K, Poudel KC, Muganda J, Sato T, Mutabazi V, Muhayimpundu R, Majyambere A, Nyonsenga SP, Sase E, Jimba M. What makes orphans in Kigali, Rwanda, non-adherent to antiretroviral therapy? Perspectives of their caregivers. J Int AIDS Soc. 2014 Dec 3;17(1):19310.
3. Miyaguchi M, Yasuoka J, Poudyal AK, Silwal RC, Jimba M. Female community health volunteers service utilization for childhood illness- improving quality of health services only is not enough: a cross-sectional study in mid-western region, Nepal. BMC Health Serv Res. 2014 Sep 11; 14:383.
4. Matsumoto-Takahashi EL, Tongol-Rivera P,

Villacorte EA, Angluben RU, Yasuoka J, Kano S, Jimba M. Determining the impact of community awareness-raising activities on the prevention of malaria transmission in Palawan, the Philippines. Parasitol Int. 2014 Jun;63(3):519-26.

5. Sunguya BF, Ong KI, Dhakal S, Mlunde LB, Shibanuma A, Yasuoka J, Jimba M. Strong nutrition governance is a key to addressing nutrition transition in low and middle-income countries: review of countries' nutrition policies. Nutr J. 2014 Jun 27;13: 65.
6. Poudel KC, Palmer PH, Jimba M, Mizoue T, Kobayashi J, Poudel-Tandukar K. Coinfection with hepatitis C virus among HIV-positive people in the Kathmandu Valley, Nepal. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2014 May-Jun;13(3):277-83.
7. Sunguya BF, Poudel KC, Mlunde LB, Urassa DP, Yasuoka J, Jimba M. Poor nutrition status and associated feeding practices among HIV-positive children in a food secure region in Tanzania: a call for tailored nutrition training. PLoS One. 2014 May 20;9(5):e98308.
8. Nanishi K, Jimba M. Reliability and Validity of the Japanese Version of the Iowa Infant Feeding Attitude Scale: A Longitudinal Study. J Hum Lact. 2014 May 13;30(3):346-352.
9. Sunguya BF, Hinthong W, Jimba M, Yasuoka J. Interprofessional education for whom? --challenges and lessons learned from its implementation in developed countries and their application to developing countries: a systematic review. PLoS One. 2014 May 8;9(5):e96724.
10. Yoshikawa K, Shakya TM, Poudel KC, Jimba M. Acceptance of wife beating and its association with physical violence towards women in Nepal: a cross-sectional study using couple's data. PLoS One. 2014 Apr 21; 9(4):e95829.
11. Yasuoka J, Jimba M, Levins R. Application of loop analysis for evaluation of malaria control interventions. Malar J. 2014 Apr 9; 13:140.
12. Saito J, Keosada N, Tomokawa S, Akiyama T, Kaewviset S, Nonaka D, Waikugul J, Kobayashi J, Souvanvixay M, Jimba M. Factors influencing the National School Health Policy implementation in Lao PDR: a multi-level case study. Health Promot Int. 2014 Apr 2.
13. Amiya RM, Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Pandey BD, Jimba M. Perceived family support, depression, and suicidal ideation among people living with HIV/AIDS: a cross-sectional study in the Kathmandu Valley, Nepal. PLoS One. 2014 Mar 6;9(3): e90959.
14. Jimba M. Power of community health in implementing the universal health insurance system in Japan. Japan Med Assoc J. 2014 Feb 1;57(1):10-4.
15. Tashiro M, Yasuoka J, Poudel KC, Noto H, Masuo M, Jimba M. Acculturation factors and metabolic syndrome among Japanese-Brazilian men in Japan: a cross-sectional descriptive study. J Immigr Minor Health. 2014 Feb;16(1):68-76.
16. Otsuka K, Taguri M, Dennis CL, Wakutani K, Awano M, Yamaguchi T, Jimba M. Effectiveness of a breastfeeding self-efficacy intervention: do hospital practices make a difference? Matern Child Health J. 2014 Jan;18(1):296-306.
17. Phoutthakeo P, Otsuka K, Ito C, Sayamoungkhoun P, Kounnavong S, Jimba M. Cross-border promotion of formula milk in Lao People's Democratic Republic. J Paediatr Child Health. 2014 Jan;50(1):51-6.

# 人類遺伝学

**教授**
徳永勝士
**准教授**
馬淵昭彦
**助教**
宮川　卓、人見祐基
**特任助教**
澤井裕美

**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26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3、大学院生8、実験・事務補佐員8名のほか、本学の臨床各科の医員2名を研究のため受け入れている。

## 教育

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

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

## 研究

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病メカニズムの解明に貢献するばかりでなく、これらの疾患の早期予防、新たな治療法の開発にも貢献できると考えられる。

2）骨関節疾患を対象とした感受性遺伝子探索研究

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

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

3）各種複合疾患の遺伝要因の探索

単一塩基多型（SNP）を解析するための独自のマルチプレックス解析技術を開発するとともに、先端的な大規模ゲノムワイド多型解析システムを確立した。これを用いて、糖尿病、高血圧などの生活習慣病、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. Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, and Kasai K: Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. Neurolimage. 85 Pt1: 508-517, 2014.
2. Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JK, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, and Mizokami M: New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. PLoS ONE 9(2): e86449, 2014.
3. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM,

Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Bridges SL Jr, Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M; RACI consortium; GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature 506(7488): 376-381, 2014.

4. Yang JO, Hwang S, Kim WY, Park SJ, Kim SC, Park K, Lee B; HUGO Pan-Asian SNP Consortium: Identification of ethnically specific genetic variations in Pan-Asian ethnos. Genomics Inform. 12(1) 42-47, 2014.
5. Nishino J, Sugiyama M, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, and Mano S. The interaction of a single nucleotide polymorphism with age on response to interferon-α and ribavirin therapy in female patients with hepatitis C infection. J. Med. Virol. 86(7): 1130-1133, 2014.
6. Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Hayashida C, Abe S, Tokunaga K, Masuzaki H, and Yoshiura KI. Genome-wide association study of HPV-associated cervical cancer in Japanese women. J. Med. Virol. 86(7): 1153-1158, 2014.
7. Aiba Y, Harada K, Komori A, Ito M, Shimoda S, Nakamura H, Nagaoka S, Abiru S, Migita K, Ishibashi H, Nakanuma Y, Nishida N, Kawashima M, Tokunaga K, Yatsuhashi H, and Nakamura M. Systemic and local expression levels of TNF-like ligand 1A and its decoy receptor 3 are increased in primary biliary cirrhosis. Liver Int. 34(5): 679-688, 2014.
8. Takezawa Y, Kato K, Oota H, Caulfied T, Fujimoto A, Honda S, Kamatani N, Kawamura S, Kimura R, Matsumae H, Saito A, Savage P, Seguchi N, Shimizu K, Terao S, Yamaguchi-Kabata Y, Yasukouchi A, Yoneda M, and Tokunaga K. Human genetic research, race, ethnicity and the labeling of populations: recommendations based on an interdisciplinary workshop in Japan. BMC Medical Ethics 15(1): e33, 2014.
9. Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, Tokunaga K, Saito Y, Sawai H, Miyadera H, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Nagato M, Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Ikezawa Z, and Kinoshita S. Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. Sci. Rep. 4: e4862, 2014.
10. Yamasaki M, Miyagawa T, Toyoda H, Khor SS, Koike A, Nitta A, Akiyama K, Sasaki T, Honda M, and Tokunaga K. Genome-wide analysis of CNV (copy number variation) and their associations with narcolepsy in a Japanese population. J. Hum. Genet. 59(5): 235-240, 2014.

11. Srilohasin P, Chaiprasert A, Tokunaga K, Nishida N, and Prammananan T. A novel DNA chip based on modified DigiTag2 assay for high throughput species identification and genotyping of Mycobacterium tuberculosis complex. J. Clin. Microbiol. 52(6): 1962-1968, 2014.
12. Ueta M, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Kim MK, Yoon K-C, Seo KY, Joo C-K, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Shamaila A, Lee HS, Yoon S, Sotozono C, Gomes JAP, Tokunaga K, and Kinoshita S. Trans-ethnic study confirmed independent associations of *HLA-A*02:06* and *HLA-B*44:03* with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. Sci. Rep. 4: e5981, 2014.
13. Oda K, Uto H, Kumagai K, Ido A, Kusumoto K, Shimoda K, Hayashi K, Stuver SO, Tanaka Y, Nishida N, Tokunaga K, and Tsubouchi H. Impact of a single nucleotide polymorphism upstream of the IL28B gene in patients positive for anti-HCV antibody in an HCV hyperendemic area in Japan. J. Med. Virol. 86(11): 1877-1885, 2014.
14. Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, Warabi E, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Hirohata S, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Okamoto A, Kono H, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, and Tsuchiya N. Association of functional polymorphisms in interferon regulatory factor 2 (IRF2) with susceptibility to systemic lupus erythematosus: a case-control association study. PLoS ONE 9(10): e109764, 2014.
15. Awata T, Yamashita H, Kurihara S, Morita-Ohkubo T, Miyashita Y, Katayama S, Mori K, Yoneya S, Kohda M, Okazaki Y, Maruyama T, Shimada A, Yasuda K, Nishida N, Tokunaga K, and Koike A. A genome-wide association study for diabetic retinopathy in a Japanese population: potential association with a long intergenic non-coding RNA. PLoS ONE 9(11): e111715, 2014.
16. Srilohasin P, Chaiprasert A, Tokunaga K, Nishida N, Prammananan T, Smittipat N, Mahasirimongkol S, Chaiyasirinroje B, Yanai H, and Palittapongarnpimh P. Genetic Diversity and Dynamic Distribution of Mycobacterium tuberculosis Isolates Causing Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis in Thailand. J. Clin. Microbiol. 52(12): 4267- 4274, 2014.

# 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 11、大学院生 9(うち外国人留学生 3 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、(8) 健康総合科学概論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) 発達障害の病態・治療に関する神経薬理学的研究。自閉症、注意欠陥・多動性障害のモデル動物を用いた行動解析と薬物治療のトランスレーショナルリサーチ

(3) 先天異常症候群、とくに結節性硬化症、Noonan 症候群、Ellis-van Creveld 症候群など細胞内シグナル伝達異常に起因する疾患の臨床遺伝学的研究

(4) 小児の難治性てんかん・発達障害に関する遺伝子工学的研究。West 症候群・Rett 症候群の原因遺伝子のモデル動物作成と分子標的の解明

(5) 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

(6) 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

(7) 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

(8) 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、ノロウイィルス、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. Akamatsu T, Dai H, Mizuguchi M, Goto Y, Oka A, Itoh M. LOX-1 is a novel therapeutic target in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. American Journal of Pathology 2014; 184(6): 1843-1852.
2. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Aranami T, Yamamura T. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica. Neurology 2014; 82(15): 1302-1306.
3. Chaimongkol N, Khamrin P, Malasao R, Thongprachum A, Kongsricharoern T, Ukarapol N, Ushijima H, Maneekarn N. Molecular characterization of norovirus variants and genetic diversity of noroviruses and sapoviruses in Thailand. Journal of Medical Virology 2014; 86(7): 1210-1218.
4. Chan-It W, Thongprachum A, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Genetic analysis and homology modeling of capsid protein of norovirus GII.14. Journal of Medical Virology 2014; 86(2): 329-324.
5. Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M, Morishima T, Ohnishi K, Kawamura N, Kitayama H, Ashida A, Kaname S, Taneichi H, Tang J, Ohnishi M; Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome. Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. Clinical and Experimental Nephrology 2014; 18(8): 525-557.
6. Khamrin P, Thongprachum A, Okitsu S, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Comparison of three rapid tests for

detection of norovirus in stool samples of acute gastroenteritis pediatric patients. Journal of Tropical Pediatrics 2014; 60(6): 481-483.
7. Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Miyake S, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T. Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2014; 20(10): 1371-1380.
8. Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, Kalesaran AF, Takanashi S, Shimizu H, Maneekarn N, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H. Molecular characterization and sequence analysis of the 2B region of Aichivirus C strains in Japan and Thailand. Infection, Genetics and Evolution 2014; 26C: 89-94.
9. Takanashi JI, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida YI, Miyawaki T, Okabe N, Sata T, Mizuguchi M. Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 *E coli* O111 outbreak in Japan. Neurology 2014; 82(7): 564-572.
10. Takanashi S, Saif LJ, Hughes JH, Meulia T, Jung K, Scheuer KA, Wang Q. Failure of propagation of human norovirus in intestinal epithelial cells with microvilli grown in three-dimensional cultures. Archives of Virology 159(2): 257-266, 2014.
11. Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, Kurane I, Saijo M, Lim CK: A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. Biologicals. 2014; 42(1): 42-47.
12. Thongprachum A, Chan-It W, Khamrin P, Saparpakorn P, Okitsu S, Takanashi S, Mizuguchi M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Molecular epidemiology of norovirus associated with gastroenteritis and emergence of norovirus GII.4 variant 2012 in Japanese pediatric patients. Infection, Genetics and Evolution 2014; 23: 65-73.
13. Tran DN, Nguyen TQ, Nguyen TA, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Human bocavirus in children with acute respiratory infections in Vietnam. Journal of Medical Virology 2014; 86(6): 988-994.
14. Tran DN, Nguyen TQN, Okitsu S, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Epidemiology of rubella epidemic in Vietnam. Clinical Virology 2014; 42(1): 35-46.
15. Ushijima H, Nishimura S, Thongprachum A, Shimizu-Onda Y, Tran DN, Pham NT, Takanashi S, Dey SK, Okitsu S, Yamazaki W, Mizuguchi M, Hayakawa S. Sensitive and rapid detection of campylobacter species from stools of children with diarrhea in Japan by the loop-mediated isothermal amplification method. Japanese Journal of Infectious Diseases 2014; 67(5): 374-378.
16. Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, Nishimura S, Kalesaran AF, Takanashi S, Shimizu H, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection and molecular characterization of human cosavirus in a pediatric patient with acute gastroenteritis, Japan. Infection, Genetics and Evolution 2014; 28C: 125-129.
17. Yazawa S, Yokobori T, Ueta G, Ide M, Altan B, Thongprachum A, Nishimura T, Nakajima T, Kominato Y, Asao T, Saniabadi AR, Furukawa K, Kuwano H, Le Pendu J, Ushijima H. Blood group substances as potential therapeutic agents for the prevention and treatment of infection with noroviruses proving novel binding patterns in human tissues. PLoS One 2014; 9(2): e89071.

# 人類生態学

**教授**
渡辺知保
**准教授**
梅﨑昌裕
**助教**
清水　華、小西　祥子
**特任助教**
安本晋也（GRENE）、井上陽介（UEHAS）

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

## 沿革と組織の概要

2014 年度は、教授渡辺、准教授梅﨑、助教清水、小西の体制で教室運営をおこなった。特任助教安本、特任助教井上はそれぞれ GRENE プロジェエクト、UEHAS プログラムの業務を担当した。学振の特別研究員 Ng も教室の活動に貢献した。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 IR3S、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、人間-生態系の概念について講義し、「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、国際保健学専攻（SIH）として 2 つの教育プログラムを担当してきた。1 つ目は、本年度で終了したグローバル 30 事業で、国際保健分野の基礎研究手段に関する履修科目を提供した。2 つ目は、大学の世界展開力強化事業（文部科学省）に採択された「アジア都市環境保健学際コンソーシアム（UEHAS）」（代表：滝沢教授・都市工）で工学系研究科都市工学専攻と協同して、ASEAN 諸国の 6 つの大学と連携し、単位互換を

内含する大学院レベルの教育プログラムを提供した。SIH 側のプログラムの調整を当分野が担った。

## 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. 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：

バングラデシュのヒ素汚染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し、ヒ素への曝露が母体と新生児の免疫系に与える影響の差を認め、引き続きこの集団のフォローアップを行った。

ネパール低地において、複数の重金属類への曝露と生育環境とが乳幼児の神経発達に及ぼす影響について検討を行い、報告した。

2. 生業転換と適応戦略：

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、住民の生活は大きく変容しつつある。政策生態学の視点にたち、この変容の実態を捉える試みを中国ならびにパプアニューギニアにおいて実施した。

3. メチル水銀摂取が多い集団におけるセレンの役割：

メチル水銀は主として海産物から摂取されるが、魚介類を多量に摂食することは、健康に対し正負の影響を与えると考えられ、定量的なリスクが難しい一面がある。魚を多食する地域において国立水俣病総合研究センターとの協力のもとに、セレン栄養状態の評価をその存在形態を含めて検討し、水銀摂取により体内のセレンの動員があることを示唆する結果を得た。この集団では高い水源摂取にかかわらず神経症状がないことを報告しており、この観察との関連が課題となる。

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ている。

６．地球環境情報統融合プログラム（DIAS）を用いた地球観測データの健康科学領域への利用：

「グリーン・ネットワーク・オブ・エクセレンス - 環境情報分野（GRENE-ei)」事業の一環として進行中の本プロジェクトでは、DIAS で保存もしくは修正された様々な地球観測データを多様な科学分野（いわゆる社会的便益領域）に活用している。健康分野では、様々な方法で集積された環境データを健康事象のデータと組み合わせて新たな知見を得ることを目的として、大気（温度・大

気汚染）・水（洪水後の感染症）・感染症（住血吸虫症、マラリア、デング）のそれぞれについてトピックを設け、内外諸機関と協力して研究を進めている。

7．高温と大気汚染の健康影響予測に向けた縮小シミュレーションモデルの利用：

気候変動とりわけ地球温暖化や、大気汚染とりわけ国境を越えて長期に及ぶ汚染の健康リスクについて関心が高まっている。気候変動適応戦略イニシアチブ気候変動適応研究推進プログラム（RECCA）（文部科学省）に採択された「大気環境物質のためのシームレス同化システム構築とその応用（SALSA）」（代表：中島教授・大気海洋研）事業の下で、本分野は国立環境研究所と共同で、高温と大気汚染（主に PM2.5）による健康影響の将来予測を担うプロジェクトを遂行した。今年度は、大気汚染による花粉症症状の修飾について解析し、報告した。

## 出版物等


1. Inoue Y., Umezaki M., Jiang H., Li D., Du J., Jin Y., Yang B., Li B., Li Y., Watanabe C. (2014) Urinary Concentrations of Toxic and Essential Trace Elements among Rural Residents in Hainan Island, China. International Journal of Environmental Research and Public Health. 11(12): 13047-13064
2. Parajuli RP., Fujiwara T., Umezaki M., Furusawa H., Watanabe C. (2014) Home environment and prenatal exposure to lead, arsenic and zinc on the neurodevelopment of six-month-old infants living in Chitwan Valley, Nepal. Neurotoxicology and Teratology. 41: 89-95.
3. Konishi S., Ng CFS., Stickley A., Nishihata S., Shinsugi C., Ueda K., Takami A., Watanabe C. (2014) Particulate matter modifies the association between airborne pollen and daily medical consultations for pollinosis in Tokyo. Science of the Total Environment. 499: 125-132.
4. Konishi S., Nishihama Y., Iida A., Yoshinaga J., Imai H. (2014) The association of antimüllerian hormone levels with menstrual cycle type and dysmenorrhea in young asymptomatic women. Fertility and Sterility. 102: 1439-1443.
5. Yoshida M., Honda A., Watanabe C., Satoh M., Yasutake A. (2014) Neurobehavioral changes in response to alterations in gene expression profiles in the brains of mice exposed to low and high levels of mercury vapor during postnatal development. Journal of Toxicological Sciences. 39: 561-570.
6. Stickley A., Koyanagi A., Koposov R., Schwab-Stone M., Ruchkin V. (2014) Loneliness and health risk behaviours among Russian and U.S. adolescents: a cross-sectional study. BMC Public Health. 14:366.
7. Nakamura M., Hachiya N., Murata K., Nakanishi I., Kondo T., Yasutake A., Miyamoto K., Ser PH., Omi S., Furusawa H., Watanabe C., Usuki F., Sakamoto M. (2014) Methylmercury exposure and neurological outcomes in Taiji residents accustomed to consuming whale meat. Environment International. 68: 25–32.
8. Hoshikawa K., Umezaki M. (2014) Effect of terrain-induced shade removal using global DEM datasets on land-cover classification. International Journal of Remote Sensing. 35: 1331-1355.
9. Yasumoto S., Jones A., and Shimizu C. (2014) Longitudinal trends in equity of park accessibility in Yokohama, Japan: An investigation of the role of causal

mechanisms. Environment and Planning A. 6(3): 682-699.

10. Murphy A., Roberts B., Ploubidis GB., Stickley A., McKee M. (2014) Using multi-level data to estimate the effect of an 'alcogenic' environment on hazardous alcohol consumption in the former Soviet Union. Health & Place. 27: 205-211.
11. Parajuli RP., Fujiwara T., Umezaki M., Watanabe C. (2014) Impact of caste on the neurodevelopment of young children from birth to 36 months of age: A birth cohort study in Chitwan Valley, Nepal. BMC Pediatrics. 14: 56.
12. Hamamatsu Y., Inoue Y., Watanabe C., Umezaki, M. (2014) Impact of the 2011 earthquake on marriage, births and the secondary sex ratio in Japan. Journal of Biosocial Science. 46: 830-841.
13. Kosaka S., Umezaki M., Ishikawa M., Watanabe C. (2014) Physical activity and the neighborhood environment in a heavy snowfall area in Japan: The role of "Gangi-dori". Landscape and Urban Planning 123: 124-133.
14. Konishi S. (2014) High fertility and high out-migration rates in the Kingdom of Tonga: features of demographic transition in a MIRAB society. Japanese Journal of Health and Human Ecology (in press, in Japanese)
15. Parajuli RP., Fujiwara T., Umezaki M., Konishi S., Takane E., Maharjan M., Tachibana K., Jiang HW., Pahari K., Watanabe C. (2014) Prevalence and risk factors of Soil-transmitted helminth (STH) infection in Nepal. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 108: 228-236
16. Konishi S., Parajuli RP., Takane E., Maharjan M., Tachibana K., Jiang HW., Pahari K., Inoue Y., Umezaki M., Watanabe C. (2014) Significant sex difference in the association between C-reactive protein concentration and anthropometry among 13- to 19-year olds, but not 6- to 12-year olds in Nepal. American Journal of Physical Anthropology. 154: 42-51.
17. Parajuli RP., Fujiwara T., Umezaki M., Furusawa H., Watanabe C. (2014) Home environment and prenatal exposure to lead, arsenic and zinc on the neurodevelopment of six-month-old infants living in Chitwan Valley, Nepal. Neurotoxicology and Teratology (2014)
18. Ng CFS., Ueda K., Takeuchi A., Nitta H., Konishi S., Bagrowicz R., Watanabe C. (2014) Socio-geographic variation in the effects of heat and cold temperature on daily mortality in Japan. Journal of Epidemiology 24(1): 15-24.
19. Inoue Y., Yazawa A., Li D., Du J., Jin Y., Chen Y., Watanabe C., Umezaki M. (2014) Epstein-Barr virus titer and its association with the domain scores from the World Health Organization's Quality of Life Questionnaire: Findings from rural Hainan province, China. American Journal of Human Biology 26(1): 51-55.
20. Yazawa A., Inoue Y., Li D., Du J., JIN Y., Chen Y., Nishitani M., Watanabe C., Umezaki M. (2014) Impact of Lifestyle Changes on Stress in a Modernizing Rural Population in Hainan Island, China. American Journal of Human Biology 26(1): 36-42.

# 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（佐藤恵春、畑　昌幸、坂本寛和、エマニュエル・バログン）、受託研究員 1 名、秘書（長井由美子）と大学院生（博士課程 8 名、修士課程 8 名）、卒業研究生 1 名および客員研究員 10 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

医学部の健康総合科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、基礎生命科学、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・嫌気の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

在する事を見い出し、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。

## 出版物等


1. Anemia amelioration by lactose infusion during trypanosomosis could be associated with erythrocytes membrane de-galactosylation. Baloguna, E. O., Balogund, J. A. B., Yusufe, S., Inuwaa, H. M., Ndamsf, I. S., Sheridang, P., Inaoka, D. K., Shiba, T., Harada, S., Kita, K., Esievoh, K. A. N. and Nok. A. J. (2014) Vet. Parasitol. 199, 259-263
2. Prevalencia de la infección por Trypanosoma cruzi en niños de 5 a 15 años de edad en localidades rurales de El Salvador, 2008-2009. (Prevalence of Trypanosoma cruzi infection among children aged 5-15 years old in rural area, El Salvador 2008-2009). Sasagawa E, Romero JE, Gavidia ME, Hernández MA, Corado EY, Cuyuch BL, Nakagawa J, Misago C, Kita K, Cedillos RA. (2014) Minerva Revista en línea CIC-UES. 4, 24-32
3. Probing the ubiquinol-binding site of recombinant *Sauromatum guttatum* alternative oxidase expressed in *E. coli* membranes through site-directed mutagenesis. Young, L., May, B., Pendlebury-Watt, A., Shearman, J., Elliott, C. Albury, M. S., Shiba, T., Inaoka, D. K., Harada, S., Kita, K. and. Moore, A. L. (2014) Biochim Biophys. Acta (Bioenergetics), 1837, 1219-1225
4. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in blood donors in El Salvador between 2001 and 2011. Sasagawa E, Guevara de Aguilar AV, Hernández de Ramírez MA, Romero Chévez JE, Nakagawa J, Cedillos RA, Misago C, Kita K. (2014) J Infect Dev Ctries. 13, 1029-1036
5. New members of the *Plasmodium* 6-Cys

family have distinct and critical roles in liver stage development. Annoura, T., van Schaijk, B.C.L., Ploemen, I.H.J., Sajid, M., Lin, J., Vos, M.W., Dinmohamed, A.G., Inaoka, D.K., van Gemert, G., Chevalley-Maurel, S., Kiełbasa, S.M., Scheltinga, F., Franke-Fayard, B.M.D., Klop, O., Herman, C.C., Kita, K., Gego, A., Franetich, J., Mazier, D., Hoffman, S.L., Janse, C.J., Sauerwein R.W. and Khan, S.M. (2014) FASEB J. 28, 2158-2170

6. Acute Chagas disease in El Salvador 2000-2012 -need for survailance and control. Sasagawa E, de Aguilar AV, de Ramírez MA, Chévez JE, Nakagawa J, Cedillos RA, Kita K. (2014) Mem Inst Oswaldo Cruz. 109, 256-258
7. Molecular basis for the reverse reaction of African human trypanosomes glycerol kinase. Balogun, E. O., Inaoka, D. K., Shiba, T., Kido, Y., Tsuge, C., Nara, T., Aoki, T., Honma, T., Tanaka, A., Inoue, M., Matsuoka, S., Michels, P. A.M., Kita, K. and Harada, S. (2014) Molecular Microbiol., 94, 1315-1329
8. *Arabidopsis thaliana* mitochondrial EF-G1 functions in two different translation steps. Suematsu T, Watanabe O, Kita K, Yokobori S, Watanabe Y. (2014) J. Biochem. 155, 107-114
9. Losing the stem-loop structure from metazoan mitochondrial tRNAs and co-evolution of interacting factors. (2014) Watanabe Y, Suematsu T, Ohtsuki T. Front. Genet. 5, 109

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

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

社会予防疫学教室では、その中でも、個人ならびに集団の健康を支える上で欠かせない「栄養」の問題を中心的な研究課題として取り上げ、それを疫学的手法で研究する、「栄養疫学研究」を主に行っており、この分野ではわが国の中心的な役割を果たしています。

現在の組織は教授 1、(助教 1 ) となっています。

## 教育

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

・疫学研究と実践
・予防保健の実践と評価

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

また、学部教育においては、健康総合科学科における教育や、医学科における公衆衛生教育の一部も担当しています。

## 研究

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

であり、研究数のみならず、関連する疾患の種類が多いのも特徴のひとつです。

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

## 出版物等


1. Fukumoto A, Asakura K, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. Within-and between-individual variation in energy and nutrient intake in Japanese adults: effect of age and sex difference on group size and number of records required for adequate dietary assessment. J Epidemiol 2013; 23(3): 178-86.
2. Goto M, Morita A, Goto A, Deura K, Sasaki S, Aiba N,Shimbo T, Terauchi Y, Miyachi M, Noda M, Watanabe S, for the SCOP Study Group. Reduction in adiposity, ß-cell function, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors: a prospective study among Japanese with obesity. PLoS One 2013; 8(3): e57964.
3. Tanaka E, Yatsuya H, Uemura M, Murata C, Otsuka R, Toyoshima H, Tamakoshi K, Sasaki S, Kawaguchi L, Aoyama A. Associations of protein, fat, and carbohydrate intakes with insomnia symptoms among middle-aged Japanese workers. J Epidemiol 2013; 23(2): 132-8.
4. Takezawa J, Yamada K, Miyachi M, Morita A, Aiba N, Sasaki S, Watanabe S. Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese women. Minor homozygotes are light eaters, do not prefer protein or fat, and apparently have a poor appetite. Appetite 2013; 63: 105-11.
5. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Fish and fat intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: Baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. J Psychiatr Res 2013; 47(5): 572-8.
6. Miyajima I, Kawaguchi T, Fukami A, Nagao Y, Adachi H, Sasaki S, Imaizumi T, Sata M. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area. J Gastroenterol 2013; 48(1): 93-100.
7. Goto A, Morita A,Goto M, Sasaki S, Miyachi M, Aiba N, Kato M, Terauchi Y, Noda M, Watanabe S, for the Saku cohort Study Group. Validity of diabetes self-reports in the Saku Diabetes Study. J Epidemiol 2013; 23(4): 295-300.
8. Sasaki S. Dietary reference intakes for Japanese 2010: Basic theories for the development. J Nutr Sci Vitaminol 2013; 59: S9-S17.
9. Sasaki S. Dietary reference intakes for Japanese 2010: Basic concepts for application J Nutr Sci Vitaminol 2013; 59: S18-S25.
10. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Okubo H, Murakami K, Miyamoto K, Hosoi Y, Murata K, Kayama F. Age-relevant renal effects of cadmium exposure through consumption of home-harvested rice in female Japanese farmers. Environ Int 2013; 56: 1-9.
11. Murakami K, Sasaki S, Uenishi K,Japan Dietetic Students Study for Nutrition and Biomarkers Group. Serum adiponectin concentration in relation to macronutrient and food intake in young Japanese women. Nutrition 2013; 29(11-12): 1315-20.
12. Hiratsuka C, Fukuwatari T, Sano M, Saito K, Sasaki S, Shibata K. Supplementing healthy women with up to 5.0 g/d of L-Tryptophan has no adverse effects. J Nutr 2013; 143(6): 859-66.

13. Suga H, Murakami K, Sasaki S. Development of an amino acid composition database and estimation of amino acid intake in Japanese adults. Asia Pac J Clin Nutr 2013; 22: 188-99.
14. Kato M, Goto A, Tanaka T, Sasaki S, Igata A, Noda M. Effects of walking on medical cost: A quantitative evaluation by simulation focusing on diabetes. J Diabetes Investig 2013; 4(6): 667-72.
15. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. Validity of a diet history questionnaire estimating beta-carotene, vitamin C and alpha-tocopherol intakes in Japanese pregnant women. Int J Food Sci Nutr 2013; 64(6): 694-9.
16. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Hirota Y. Infant feeding practices and risk of dental caries in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study. Pediatric Dentistry 2013; 35: 267-71.
17. Murakami K, Sasaki S, Uenishi K; Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. Higher intake of vitamin B-6 and dairy products and lower intake of green and oolong tea are independently associated with lower serum homocysteine concentration in young Japanese women. Nutr Res 2013; 33(8): 653-60.
18. Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. MDR1 C3435T polymorphism and interaction with environmental factors in risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. Drug Metab Pharmacokinet. 2013; 28: 138-43.
19. Kaino W, Daimon M, Sasaki S, Karasawa S, Takase K, Tada K, Wada K, Kameda W, Susa S, Oizumi T, Fukao A, Kubota I, Kayama T, Kato T. Lower physical activity is a risk factor for a clustering of metabolic risk factors in non-obese and obese Japanese subjects: The Takahata study. Endocr J 2013; 60: 617-28.
20. Sakurai M, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Yoshita K, Sasaki S, Nagasawa S, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y and Nakagawa H. Family history of diabetes, lifestyle factors, and the 7-year incident risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women. Journal of Diabetes Investigation 2013; 4: 261-8.
21. Shibata K, Fukuwatari T, Sasaki S, Sano M, Suzuki K, Hiratsuka C, Aoki A, Nagai C. Urinary excretion levels of water-soluble vitamins in pregnant and lactating women in Japan. J Nutr Sci Vitaminol 2013; 59: 178-86.
22. Yaguchi-Tanaka Y, Kawagoshi Y, Sasaki S, Fukao A. Cross-Sectional Study of Possible Association between Rapid Eating and High Body Fat Rates among Female Japanese College Students. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2013; 59: 243-9.
23. Hara M, Yakushiji Y, Nannri H, Sasaki S, Noguchi T, Nishiyama M, Hirotsu T, Nakajima J, Hara H. Joint effect of hypertension and lifestyle-related risk factors on the risk of brain microbleeds in healthy individuals. Hypertens Res 2013; 36: 789-94.
24. Shibata K, Fukuwatari T, Sasaki S. Nutritional Status of Water-soluble Vitamins Did not Differ According to Intake Levels of Wheat and Wheat Alternatives and Rice and Rice Alternatives as a Staple Food in Pregnant Japanese Women. Nutrition and Metabolic Insights 2013; 6: 51-7.
25. Shibata K, Tachiki A, Mukaeda K, Fukuwatari T, Sasaki S, Jinno Y. Changes in Plasma Pyridoxal 5'-Phosphate Concen-

tration during Pregnancy Stages in Japanese Women. J Nutr Sci Vitaminol 2013; 59: 343-6.
26. Shin MN, Lee KH, Lee HS, Sasaki S, Oh HY, Lyu ES, Kim MK. Maternal and grandmaternal obesity and environmental factors as determinants of daughter's obesity. Nutr Res Pract 2013; 7: 400-8.
27. Kobayashi S, Asakura K, Suga H, Sasaki S. High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study Nutr J 2013; 12: 164-73.
28. Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, Idewaki Y, Joudai T, Hirakawa Y, Uchida K, Sasaki S, Nakamura U, Kitazono T. Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. Nutr J 2013; 12: 159.
29. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Maternal fat intake during pregnancy and wheeze and eczema in Japanese infants: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. Ann Epidemiol 2013; 23(11): 674-80.
30. Ilmiawati C, Ogawa M, Sasaki S, Watanabe T, Kayama F. Urinary arsenic excretion profiles and associated dietary in Japanese women from a coastal area in Chiba Prefecture. Jichi Medical University Journal 2013; 36: 1-11.

# 臨床疫学・経済学

**教授**

康永秀生

**助教**

松居宏樹

**ホームページ** http://www.heer.m.u-tokyo.ac.jp/

## 沿革と組織の概要

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

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

## 教　育

公共健康医学専攻公共健康医学修士課程では、臨床医学概論、臨床疫学講義、臨床疫学演習、保健医療経済学講義、医療技術評価額演習、および医療経営学演習を担当している。

臨床医学概論は非医師の学生を対象とした臨床医学の導入である。臨床疫学講義では、初等～中等レベルの疫学の体系として、研究デザインやバイアス・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。

保健医療経済学講義では、ミクロ経済学をベースとした医療経済学の基礎を講義し、経済学的な観点から保健･医療について考察することを学ぶ。

臨床疫学・経済学演習では、学生は自らの研究課題を選択し、それにそって実際の研究プロトコールを作成し、それを発表、相互に評価・講評することを段階的に体験する。

医療技術評価演習では、費用対効果分析や意思決定分析など、学生自らが分析技術の習得するために様々な事例研究を行う。

医療経営学演習では、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ードによる実践的ディスカッションを展開する。

2014 年度は、公共健康医学専攻（修士課程）の課題研究生 5 名の指導にあたった。

## 研　究

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

本分野では、日本独自の患者分類システム（Patient Classification System）として知られ

る Diagnosis Procedure Combination（DPC）を用いた大規模データベースを用いた臨床疫学・医療経済学・医療政策学への応用研究を展開している。DPC の標準様式を用いて収集された詳細かつ世界的に見てもユニークなプロセスデータによって、わが国の急性期病院における診療の内容について実証的な分析が可能となりつつある。また既存のデータ（たとえば患者調査）と DPC データを組み合わせた、新たな分析を展開しつつある。

## 出版物等


1. Chikuda H **Yasunaga H**, Takeshita K, Horiguchi H, Kawaguchi H, Ohe K, Fushimi K, Tanaka S. Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: A propensity matched analysis using a nationwide administrative database. *Emergency Medicine Journal* 2014;31(3):201-6
2. Chikuda H **Yasunaga H**, Takeshita K, Horiguchi H, Kawaguchi H, Fushimi K, Tanaka S. Ischemic Stroke after Cervical Spine Injury: Analysis of 11,005 Patients Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Spine Journal* 2014 14(10):2275-80.
3. Hamada T, **Yasunaga H,** Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Fushimi K, Koike K. Impact of hospital volume on outcomes in acute pancreatitis: a study using a nationwide administrative database. *J Gastroenterol* 2014;49:148-55.
4. Hamada T, Nakai Y, **Yasunaga H**, Isayama H, Matsui H, Takahara N, Sasaki T, Takagi K, Watanabe T, Yagioka H, Kogure H, Arizumi T, Yamamoto N, Ito Y, Hirano K, Tsujino T, Tada M, Koike K. Prognostic nomogram for nonresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine-based chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2014;110(8):1943-9.
5. Hamada T, **Yasunaga H**, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K, Koike K. Severe bleeding and perforation are rare complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic masses: An analysis of 3,090 patients from 212 hospitals. *Gut and Liver* 2014;8(2):215-8.
6. Hasegawa W, Yamauchi Y, **Yasunaga H**, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, Nagase T. Factors affecting mortality following emergency admission for chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;14:151.
7. Inokuchi H, **Yasunaga H,** Nakahara Y, Horiguchi H, Ogata N, Fujitani J, Matsuda S, Fushimi K, Haga N. Effect of Rehabilitation on Mortality of Patients with Guillain-Barre Syndrome: A Propensity-matched Analysis Using a Nationwide Database. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014;50(4):439-46
8. Isogai T, **Yasunaga H,** Matsui H, Tanaka H, Ueda T, Horiguchi H, Fushimi K. Out-of-hospital versus in-hospital Takotsubo cardiomyopathy: analysis of 3719 patients in the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *International Journal of Cardiology* 2014;176(2):413-7.
9. Iwagami M, **Yasunaga H**, Doi K, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Noiri E. Postoperative Polymyxin B Hemoperfusion and Mortality in Patients with Abdominal Septic Shock: A Propensity-Matched Analysis. *Crit Care Med* 2014;42(5):1187-93
10. Kumamaru H, Tsugawa Y, Horiguchi H, Kumamaru KK, Hashimoto H, **Yasunaga H**. Association between Hospital Case Volume and Mortality in Non-elderly Pneumonia

Patients Stratified by Severity: a Retrospective Cohort Study. *BMC Health Services Research* 2014 ;14:302

11. Lee SL, Hashimoto H, Kohro T, Horiguchi H, Koide D, Komuro I, Fushimi K, Yamazaki T, **Yasunaga H.** Influence of Municipality-Level Mean Income on Access to Aortic Valve Surgery: A Cross-Sectional Observational Study under Japan's Universal Health-Care Coverage. *Plos One* 2014 ;9(10):e111071
12. Michihata N, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Comparison between Enteral Nutrition and Intravenous Hyper-alimentation in Patients with Eating Disorders: Results from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 2014 ;19(4):473-8
13. Ogura K, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Fushimi K, Tanaka S, Kawano H. Nomogram Predicting Severe Adverse Events after Musculoskeletal Tumor Surgery: Analysis of a National Administrative Database. *Annals of Surgical Oncology* 2014;21(11):3564-71
14. Ogura K, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Fushimi K, Kawano H. What Is the Effect of Advanced Age and Comorbidity on Postoperative Morbidity and Mortality After Musculoskeletal Tumor Surgery? *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2014 ;472(12):3971-8
15. Sako A, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Fushimi K, Yanai H, Uemura N. Prevalence and In-hospital Mortality of Gastrostomy and Jejunostomy in Japan: A Retrospective Study Using a National Administrative Database. Gastrointestinal Endoscopy 2014;80:88-96.
16. Sato M, Tateishi R, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Yoshida H, Matsuda S, Fushimi K, Koike K. Acute liver disease in Japan – a nationwide analysis of the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Gastroenterol* 2014;49(3):547-54
17. Sugihara T, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K, Kattan M, Homma Y. Does mechanical bowel preparation ameliorate damage from rectal injury in radical prostatectomy? Analysis of 151 rectal injury cases. *Int J Urol* 2014;21(6): 566-70
18. Sugihara T, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Fushimi K, Dalton J, Schold J, Kattan M, Homma Y. Performance comparisons in major uro-oncological surgeries between the United States and Japan. *Int J Urol* 2014 ;21(11):1145-50
19. Sugihara T, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Matsui H, Nishimatsu H, Nakagawa T, Fushimi K, Kattan MW, Homma Y. Comparison of Perioperative Outcomes Including Severe Bladder Injury Between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population-Based Comparison. *Journal of Urology* 2014;192(5):1355-9.
20. Sugihara T, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Matsui H, Fujimura T, Nishimatsu H, Fukuhara H, Kume H, Changhong Y, Kattan MW, Fushimi K, Homma Y. Robot-assisted versus other types of radical prostatectomy: population-based safety and cost comparison in Japan, 2012–2013. *Cancer Science* 2014 ;105(11):1421-6
21. Sugihara T, Yu C, Kattan MW, **Yasunaga H**, Ihara H, Onozawa M, Hinotsu S, Akaza H. Long-Term Survival in Extremely Advanced Prostate Cancer Patients Diagnosed with Prostate Specific Antigen over 500 ng/mL. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2014 ;44(12):1227-32.

22. Sugihara T, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Fujimura T, Fushimi K, Yu C, Kattan M, Homma Y. Factors Affecting the Choice of Ureterostomy, Ileal Conduit and Continent Reservoir after Radical Cystectomy: Japanese Series. *Int J Clin Oncol* 2014; 19(6):1098-104
23. Sumitani M, **Yasunaga H**, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushimi K, Matsuda S, Yamada Y. Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Rheumatology* 2014;53(7):1186-93
24. Suzuki S, **Yasunaga H**, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yamasoba T. Impact of Systemic Steroids on Posttonsillectomy Bleeding: Analysis of 61430 Patients using a National Inpatient Database in Japan. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2014;140(10):906-10.
25. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thrombosis Haemost* 2014;12(9):1470-9
26. Taguchi M, Kubo T, Yamamoto M, Muramatsu K, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Fujimori K, Matsuda S, Fushimi K, Harada M. Body Mass Index Influences the Outcome of Acute Pancreatitis: An Analysis Based on the Japanese Administrative Database. *Pancreas* 2014 ;43(6):863-6.
27. Takagi T, Sugihara T, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Fushimi K, Kattan MW, Homma Y, Tanabe K. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population-based analysis of perioperative outcomes according to clinical stage. *Int J Urol* 2014 ;21(8):770-5.
28. Tsuda Y, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Fushimi K, Kawano H, Tanaka S. Effects of Fondaparinux on Pulmonary Embolism following Hemiarthroplasty for Femoral Neck Fracture: a Retrospective Observational Study Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *J Orthop Sci* 2014 ;19(6):991-6.
29. Uchida K, **Yasunaga H**, Sumitani M, Horiguchi H, Fushimi K, Yamada Y. Effects of Remifentanil on In-hospital Mortality and Length of Stay Following Clipping of Intracranial Aneurysm: A Propensity Score Matched Analysis. *J Neurosurg Anesth* 2014 ;26(4):291-8.
30. Uehara K, **Yasunaga H**, Morizaki Y, Horiguchi H, Fushimi K, Tanaka S. Necrotising soft-tissue infections of the upper limb: risk factors for amputation and death. *Bone Joint J* 2014;96-B(11):1530-4.
31. Uematsu H, Hashimoto H, Iwamoto T, Horiguchi H, **Yasunaga H**. Impact of guideline-concordant microbiological testing on outcomes of pneumonia. *Int J Quality Health Care* 2014;26(1):100-7.
32. Wada T, **Yasunaga H**, Inokuchi R, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Nakajima S, Yahagi N. Effects of Edaravone on Early Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Journal of the Neurological Sciences* 2014; 345(1-2):106-11.
33. Yamamoto H, Hashimoto H, Nakamura Horiguchi H, **Yasunaga H.** Relationship between hospital volume and hemorrhagic complication after percutaneous renal biopsy: results from the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Clinical and Experimental*

*Nephrology* 2014 epub

34. Yamauchi Y, Hasegawa W, **Yasunaga H**, Sunohara M, Jo T, Takami K, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014 Dec 9;9:1337-46.
35. Yoshioka R, **Yasunaga H**, Hasegawa K, Horiguchi H, Fushimi K, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Kokudo N. Hospital volume affects in-hospital mortality, length of stay, and total costs after pancreatic-oduodenectomy: Analysis of data from 10,652 patients from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Brit J Surg* 2014;101(5):523-9.

# 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演習を行っている。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. 患者市民の立場からみた医療者との関係
4. 医療者のコミュニケーション教育
5. 個人の行動変容を促すコミュニケーション
6. 集団の行動変容を促すコミュニケーション
7. 医療コミュニケーションの評価と実証研究
8. ソーシャルマーケティング入門
9. メディアコミュニケーション(1)：テレビ
10. メディアコミュニケーション(2)：新聞
11. メディアコミュニケーション(3)：インターネット
12. エンターテイメント・エデュケーション
13. ヘルスキャンペーン

[医療コミュニケーション学演習]

1. 対人コミュニケーション演習（1)：コーチング
2. 対人コミュニケーション演習（2)：接遇
3. 対人コミュニケーション演習（3)：MBTI
4. メディアコミュニケーション演習（1)：マ

ス・コミュニケーション演習
5. メディアコミュニケーション演習（2）：インターネットコミュニケーション演習

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市民、患者に広く伝えるために必要な「情報」と「コミュニケーション」に関する知識と技術に関する研究を行なっている。

(2) 患者－医療者間コミュニケーションに関する研究

患者－医療者間のコミュニケーションは、効果的な医療のための基盤である。実際の診療や模擬診療場面における患者-医療者間コミュニケーションの分析を行い、患者アウトカムにどのような影響を持つのか、患者および医療者の属性によってどのような影響を受けているのかなどを検討している。また、医療コミュニケーションの分析手法として欧米を中心に広く使用されている Roter Interaction Analysis System（RIAS）の普及を目指した研修も行っている。

(3) ヘルスリテラシーに関する研究

マスメディアによる報道やインターネットの急速な普及に伴い、健康や医療に関する様々な情報が一般市民にも利用可能になる一方、必ずしも質の保証されていない情報も多く流布するようになった。このような中、「健康の維持･増進のために情報にアクセスし、理解、活用する動機や能力を決定する認知的、社会的スキル」として、ヘルスリ

テラシーという概念が注目を集めている。日本の社会的文脈に沿ったヘルスリテラシーの測定尺度を開発し、それが患者および医療者のコミュニケーションや健康行動などにどのように影響するか分析を行っている。

(4) UMIN に関するもの

UMIN で開発・運用されている多くの情報システムが研究の対象となっており、先進的なもの・学術的に特徴のあるものについて、論文・学会発表等を行っている。他の分野の研究者との共同作業によって構築されているシステムも多い。

(5) 臨床・疫学研究のための情報システム

臨床・疫学研究のための情報システムの開発・運用の研究を行ってきた。最近では、CDISC 等の治験の電子化・標準化への取り組みを中心に行っている。UMIN においても、この成果を生かして、インターネット医学研究データセンターの運用を行っている。

(6) 情報ネットワークのセキュリティに関する研究

全国の医療機関を VPN で結ぶ、医療 VPN、Web メールを用いた暗号電子メールの運用等の研究を行っている。UMIN の運用の上でもセキュリティは非常に重要な要素であり、研究成果を UMIN 運営に役立てている。

## 出版物等


1. Okuhara T., Ishikawa H., Okada H., Kiuchi T. Identification of gain- and loss-framed cancer screening messages that appeared in municipal newsletters in Japan. BMC Research Notes. 2014; 7(1): 896.
2. Ishikawa H., Eto M., Kitamura K., Kiuchi T. Resident physicians' attitudes and confidence in communicating with patients: a pilot study at a Japanese university hospital. Patient Education & Counseling. 2014; 96(3): 361-6.
3. Kogure T., Sumitani M., Suka M., Ishikawa H., Odajima T., Igarashi A., Kusama M., Okamoto M., Sugimori H., Kawahara K. Validity and reliability of the Japanese version of the newest vital sign: a preliminary study. PLoS One. 2014; 9(4): e94582.
4. Sakakibara K., Ishikawa H., Yamazaki Y. Participative climate as a key for creating health workplaces. 183-202. In: Biron C. Burke RJ., Cooper CL. Creating healthy workplaces: Stress reduction, improved well-being, and organizational effectiveness. Gower Publishing, London, 2014.
5. 千葉吉輝、木内貴弘.CDISC 標準の概要と実装の留意点：PHARMSTAGE 2014; 5: 4-8.
6. 石川ひろの． 特集：医学教育研究はじめの一歩：3. 先行研究に学び、活用する．医学教育 2014; 45(5): 338-342.
7. 上野治香、山崎喜比古、石川ひろの．日本の慢性疾患患者を対象とした服薬アドヒアランス尺度の信頼性及び妥当性の検討．日本健康教育学会誌 2014; 22(1): 13-29.

# 保健社会行動学／健康教育・社会学

**教授**

橋本英樹（保健社会行動学）

**准教授**

近藤尚己（健康教育・社会学）

**講師**

**助教**

高田未里、高木大資

**ホームページ** http://webpark1166.sakura.ne.jp/

## 沿革と組織の概要

当分野は、故宮坂忠夫名誉教授を初代とする保健社会学講座を前身とし、わが国医学部における医療社会学・行動科学研究部門として最も早期に創設されたもののひとつである。第２代教授である故園田恭一教授は、社会学者としての独自の視点からこれを発展させ、わが国における保健社会学の確立に多大な貢献を果たした。さらに第３代教授である川田智恵子教授は、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

2014 年度は大学院では公共健康医学専攻専門職大学院において 5 コース、学部教育では健康総合科学科において 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 I, II：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。II では、より実践的に社会的健康決定要因を取り上げ、演習方式を採用している。

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。
3) 健康社会学：健康の医療モデルと社会モデルを対比させ、健康の社会的決定要因について取り上げるほか、医師の社会化、慢性患者の疾患世界の理解、文化と健康など、医療・健康をとりまく社会学モデルについて講義した。
4) 医療経営学演習：臨床疫学・経済学分野と共同で医療機関の経営の基本となるミッション・ビジョンに基づく財務意思決定、戦略意思決定などを実例に基づくケースメソードを用いてディスカッションした。

学部教育については、講義「健康社会学」、「健康教育（職域、地域）」、「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。

日本福祉大学などと共同で、高齢者の大規模社会疫学調査である JAGES（Japan Gerongological Evaluation Study）について、近藤が事務局を務め、全国 30 以上の自治体が参加し、20 万人規模のデータが集積され、社会参加・連携と高齢者の健康との関連が明らかにされつつある。

## 出版物等

1. Lee SL, Hashimoto H, Kohro T, Horiguchi H, Koide D, Komuro I, Fushimi K, Yamazaki T, Yasunaga H. Influence of Municipality-Level Mean Income on Access to Aortic Valve Surgery: A Cross-Sectional Observational Study under Japan's Universal Health-Care Coverage. PLoS 2014 Oct 31;9(10):e111071. doi: 10.1371/journal.pone.0111071.
2. Kato A, Takada M, Hashimoto H. Reliability and validity of the Japanese version of the Self-Stigma Scale in patients

with type 2 diabetes. Health Qual Life Outcomes. 2014 Dec 12;12(1):179.
3. Tokunaga M, Hashimoto H, Tamiya N. A gap in formal long-term care use related to characteristics of caregivers and households, under the public universal system in Japan: 2001-2010. Health Policy. 2014 Nov 6. pii: S0168-8510(14)00279-6. doi: 10.1016/j.healthpol.2014.10.015.
4. Takagi D, Kondo N, Takada M, Hashimoto H. Differences in spousal influence on smoking cessation by gender and education among Japanese couples. BMC Public Health. 2014 Nov 19;14:1184. doi: 10.1186/1471-2458-14-1184.
5. Murakami K, Aida J, Ohkubo T, Hashimoto H. Income-related inequalities in preventive and curative dental care use among working-age Japanese adults in urban areas: a cross-sectional study. BMC Oral Health. 2014 Sep 19;14:117. doi: 10.1186/1472-6831-14-117.
6. Nishiura C, Hashimoto H. Sleep duration and weight gain: reconsideration by panel data analysis. J Epidemiol. 2014;24(5):404-9. Epub 2014 Aug 2. PubMed PMID: 25088695; PubMed Central PMCID: PMC4150012.
7. Kumamaru H, Tsugawa Y, Horiguchi H, Kumamaru KK, Hashimoto H, Yasunaga H. Association between hospital case volume and mortality in non-elderly pneumonia patients stratified by severity: a retrospective cohort study. BMC Health Serv Res. 2014 Jul 12;14:302. doi: 10.1186/1472-6963-14-302.
8. Ueda M, Kondo N, Takada M, Hashimoto H. Maternal work conditions, socioeconomic and educational status, and vaccination of children: a community-based household survey in Japan. Prev Med. 2014 Sep;66:17-21. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.05.018.
9. Yamamoto H, Hashimoto H, Nakamura M, Horiguchi H, Yasunaga H. Relationship between hospital volume and hemorrhagic complication after percutaneous renal biopsy: results from the Japanese diagnosis procedure combination database. Clin Exp Nephrol. 2014 May 31. [Epub ahead of print] l
10. Miyata H, Gotoh M, Hashimoto H, Motomura N, Murakami A, Tomotaki A, Hirahara N, Ono M, Ko C, Iwanaka T. Challenges and prospects of a clinical database linked to the board certification system. Surg Today. 2014 Nov;44(11):1991-9. doi: 10.1007/s00595-013-0802-3. Epub 2014 May 23.
11. Takada M, Kondo N, Hashimoto H; J-SHINE Data Management Committee. Japanese study on stratification, health, income, and neighborhood: study protocol and profiles of participants. J Epidemiol. 2014;24(4):334-44. Epub 2014 May 10.
12. Tanaka H, Toyonaga T, Hashimoto H. Functional and occupational characteristics predictive of a return to work within 18 months after stroke in Japan: implications for rehabilitation. Int Arch Occup Environ Health. 2014 May;87(4):445-53. doi: 10.1007/s00420-013-0883-8.
13. Kondo N. What Has Made Japan Healthy? -Contributions of local and governmental health policies-. JMAJ (Japan Medical Association Journal). 2014 January-February;57(No.1):24-7.
14. Yoko A, Iku S, Naoki K, Salina S, Futaba K. Handwashing and microbial contamination on the palms of preschool children in Kathmandu, Nepal. Journal of International Health. 2014;29(2):69-74.
15. Tabuchi T, Fujiwara T, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H, Ozaki K, et al. Maternal and paternal indoor or outdoor

smoking and the risk of asthma in their children: A nationwide prospective birth cohort study. Drug Alcohol Depend. 2014 Feb 1;147:103-8.
16. Saito M, Kondo K, Kondo N, Abe A, Ojima T, Suzuki K, et al. Relative Deprivation, Poverty, and Subjective Health: JAGES Cross-Sectional Study. PLoS ONE. 2014; 9(10):e111169.
17. Odonkor CA, Hurst PV, Kondo N, Makary MA, Pronovost PJ. Beyond the Hospital Gates: Elucidating the Interactive Association of Social Support, Depressive Symptoms, and Physical Function with 30-Day Readmissions. Am J Phys Med Rehabil. 2014 Oct 8.
18. Odonkor CA, Hurst P, Kondo N, Makary MA, Pronovost PJ. Halting the Revolving Door: How a Focus on Patient- and Community-Level Risks May Help Curb Readmissions After Surgery. Am J Med Qual. 2014 August 7, 2014.
19. Koyama S, Aida J, Kawachi I, Kondo N, Subramanian SV, Ito K, et al. Social Support Improves Mental Health among the Victims Relocated to Temporary Housing following the Great East Japan Earthquake and Tsunami. Tohoku J Exp Med. 2014;234:241-7.
20. Kondo N, Rostila M, Yngwe MA. Rising inequality in mortality among working-age men and women in Sweden, 1990-2007: a national registry-based repeated cohort study. J Epidemiol Community Health. 2014;doi: 10.1136/jech-2013-203619.
21. Jwa SC, Fujiwara T, Kondo N. Latent protective effects of breastfeeding on late childhood overweight and obesity: A nationwide prospective study. Obesity. 2014:n/a-n/a.
22. Hirai H, Kondo N, Sasaki R, Iwamuro S, Masuno K, Ohtsuka R, et al. Distance to retail stores and risk of being homebound among older adults in a city severely affected by the 2011 Great East Japan Earthquake. Age Ageing. 2014 October 14, 2014;First published online.
23. Hashimoto M, Suetsugi T, Ichikawa Y, Sunada K, Nishida K, Kondo N, et al. Assessing the relationship between inundation and diarrhoeal cases by flood simulations in low-income communities of Dhaka City, Bangladesh. Hydrological Research Letters. 2014;8(3):96-102.
24. Aihara Y, Oh-oka K, Kondo N, Sharma J, Shrestha NC, Ishimaru K, et al. Residential Area, Birth Order, and Dietary Habit May Influence TSLP Levels in Colostrum: Comparative Study between Japan and Nepal. Allergology International. 2014;63:283-5.
25. Aihara Y, Oh-oka K, Kondo N, Sharma J, Ishimaru K, Hara M, et al. Comparison of colostrum TGF-β2 levels between lactating women in Japan and Nepal. Asian Pac J Allergy Immunol. 2014;32(2):epub ahead of print.
26. 斉藤雅茂, 近藤克則, 近藤尚己, 尾島俊之, 鈴木佳代, 阿部彩. 高齢者における相対的剥奪の割合と諸特性～JAGES プロジェクト横断調査より～. 季刊　社会保障研究. 2014;50(3):309-23.
27. 和田有理, 村田千代栄, 飛来寛, 近藤尚己, 近藤克則, 上田一博, et al. AGES プロジェクトのデータを用いた GDS5 の予測的妥当性に関する検討-要介護認定、死亡、健康寿命の損失のリスク評価を通して-. 厚生の指標. 2014;61(11):7-12.

# 臨床情報工学

**教授**

小山博史

**助教**

斎藤季

**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きている。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、助教１名。京都大学や国立がん研究センタ-等から世界的に著名な非常勤講師及び客員研究員を招聘し、重責を果たせるよう努めている。

(1) 大学院医学系研究科

公共健康医学専攻では、公共保健・医療分野への情報工学技術の応用（Public Health Informatics）に関する講義と実習を担当し、情報工学技術を応用したに関する実践的知識と技術の習得を目標としている。

また、社会医学専攻医療情報経済学分野を兼担し、医学博士課程（4 年制）を受け持ち、データマイニングや Virtual Reality 技術の応用と評価法の修得を目標とした大学院セミナーや研究発表会を実施している。医科学修士専攻の学生も受け入れており、当教室では医学博士、公衆衛生学修士の学位取得が可能である。

(2) 医学部医学科

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

## 研　究

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

(1) Medical Decision Making：

初期診療ガイドラインの電子的利活用を行う上で必要な医学知識構造化とその応用に関する研究を行っている。

(2) Data Mining & Knowledge Discovery from Databases：

インターネット上に公開されている複数の医学系データベースを仮想的に統合する仮想統合化技術と多様な情報要求に応じた情報処理技術に関する研究開発を行っている。

(3) Biomedical Computer Graphics & Virtual reality：

脳神経外科学教室と共同で本モデルを用いた 3D Interactive Visualization 手法による手術前診断精度の向上や手術への有用性，術者の熟達度の評価に関する研究開発を行っている。

(4) Public Health Informatics (PHI)：

Public Health Informatics の現状について国内の情報化の現状とその課題について調査分析し、欧米との国際比較研究を行っている。

## 出版物等


1. Nakatomi, H, Miyazaki, H, Tanaka, M, Kin, T, Yoshino, M, Oyama, H, Usui M, Moriyama H, Kojima H, Kaga K and Saito, N. (2015). Improved preservation of function during acoustic neuroma surgery. Journal of neurosurgery, 122(1), 24-33.
2. Yoshino, M., Kin, T., Ito, A., Saito, T., Nakagawa, D., Kamada, K., Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H and Saito, N. (2014). Diffusion tensor tractography of normal facial and vestibulocochlear nerves. International journal of computer assisted radiology and surgery, 1-10.
3. Yoshino, M., Kin, T., Saito, T., Nakagawa, D., Nakatomi, H., Kunimatsu, A., Oyama H & Saito, N. (2014). Optimal setting of image bounding box can improve registration accuracy of diffusion tensor tractography. International journal of computer assisted radiology and surgery, 9(2), 333-339.
4. 小山 博史, 金 太一, 中島 義和, 斎藤 季, 齊藤 延人. バイオメディカル融合 3 次元画像処理. 東京大学出版会, 2015. ISBN978-4-13-062411-4, 2015.3.

# 漢方生体防御機能学

**特任教授**
岡部哲郎
**特任助教**
喩 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。また卒後教育として漢方セミナーを定期的に開催し、教育活動を強化しております。また MINKS 放映で全国の医科大学を対象に漢方セミナーを行ってきました。なお本講座は生体防御機能学という観点から漢方医学の研究・教育・臨床研究を科学的に行う目的で設置されたものでありますが、内容をより的確に講座の名称に表現することが必要であるという観点から、第四期、平成 17 年 7 月 16 日には本寄付講座の名称を当初の生体防御機能学講座から漢方生体防御機能学講座に改称し遺伝病の漢方薬による non-genetic therapy を開始しました。

漢方医学は西洋医学と異なる病態認識に基づいており、世界に通用する医学として東西医学を融合するには、単に漢方薬の西洋医学的解釈を目的とした薬理学的研究では不十分であり、この伝統医学独自の病態生理学を科学の言語に翻訳できる本格的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充分にこの任にあたること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法が開発され、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辷り症の漢方治療を行い症状のみならず脊椎の辷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, 緑内障、再生不良性貧血、溶血性貧血、骨髄異形成症候群、シエーグレン症候群、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。

## 発表論文

1. Wieland LS, Manheimer E, Sampson M, Barnabas JP, Bouter LM, Cho K, Lee MS, Li X, Liu J, Moher D, Okabe T, Pienaar ED, Shin BC, Tharyan P, Tsutani K, van der Windt DA, Berman BM. Bibliometric and content analysis of the Cochrane Complementary Medicine Field specialized register of controlled trials. Syst Rev. 2013 Jul 4;2:51. doi: 10.1186/2046-4053-2-51.
2. 岡部哲郎　東洋医学はシステムネットワーク医学である　実験医学　31(5): 828–829, 2013

# 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及び水野由子特任研究員が採用された。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、2014 年度（平成 26 年度）では、37 件の依頼により 6184 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

東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻の「医療情報システム学」において 2014 年（平成 26 年）5 月 9 日に「副作用発見のための医療情報 DB（センチネル事業)」というタイトルで小出特任准教授が医学教育研究棟 13 階第 6 セミナー室にて講義をした。また東京大学医学部健康総合科学科 3 年生対象「薬理・毒性学」において「薬のライフサイクルと調査研究」というタイトルで小出特任准教授が 2014 年（平成 26 年）5 月 27 日に医学部 3 号館 N101 にて講義を行った。そして 2014 年（平成 26 年）10 月 21 日には「医学共通講義 XXXIII」において医学教育研究棟 2 階第 1 セミナー室にて、また 2014 年（平成 26 年）10 月 31 日には東京大学医学部健康総合科学科 3 年生対象「疫学研究の計画と解析」において医学部 3 号館 N101 にて「データベースによる薬剤疫学・薬剤監視」というタイトルで小出特任准教授が講義をした。さらに高梨特任助教が医学部医学科の 5,6 年生を対象としたクリニカルクラークシップ（病棟実習）において、2013 年度（平成 25 年度）から脂質分野の講義を担当している。

また医学部・医学系研究科の教職員及び学生を対象とした倫理セミナーにおいて、小出特任准教授が「臨床研究における個人情報管理」と題して、2014 年（平成 26 年）5 月 16 日、9 月 16 日に講演をした。

そして学内外を対象にメディカルライティング基礎講座を、2014 年（平成 26 年）8 月 26 日と 27 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。

学外に対しては、2014 年（平成 26 年）7 月 3 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」の講義も小出特任准教授が行った。

厚生労働省より小出特任准教授が研究代表者として採択された「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」の 3 年目にあたる 2014 年度（平成 26 年度）は、UMIN 上に構築した e-learning システムの評価を実施した。このように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

厚生労働省医薬食品局が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）とともに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事業を小出特任准教授が厚生労働省からの受託研究として 2014 年度（平成 26 年度）も担い、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。また厚生労働省保険局が管理するナショナルレセプトデータベース（NDB）の第三者利用を検討するワーキングに小出特任准教授がメン

バーとして参加している。

2）医療の質向上のための研究

病院の医療の質・評価部会、国際診療部運営委員会、クリニカルパス委員会および保険委員会のメンバーおよび病院機能評価委員会の副委員長を本講座の小出特任准教授が担当し、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

国際的な医療情報の標準化団体である Health Level 7（HL7）や Clinical Data Interchange Standards Consortium（CDISC）の活動に小出特任准教授が参加して、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やコレステロールエステル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や高中性脂肪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。

インスリン作用減弱時に生じる著しい高中性脂肪血症の原因解明、自然突然変異により生じた新規肥満抵抗性マウスの原因遺伝子の特定などの研究が進行中であり、脂質代謝異常と肥満・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

近年、本邦における循環器疾患の罹患率上昇に伴い、メタボリックシンドローム等を含む動脈硬化性疾患予備群の増加が危惧されている。疾病の予防と早期発見を目指す予防医学に欠かせないのは疫学研究であり、健常人の母集団から臓器領域を越えた均質的な情報を引き出し、包括的な臨床研究を行うことは、新規の病態メカニズムの解明にも繋がりうる。水野特任研究員は、東京大学医学部附属病検診部のデータベース化に携わり、横断研究・後ろ向きコホート研究を多面的に実施してきた。これまでに、早期動脈硬化に関連する「病態の解明」と「生体指標の探索」に関し学会発表や論文投稿を行い、一定の成果が得られている。また現在、発展的試みとして感染と酸化ストレスに着目した研究を遂行中である。

## 出版物等


1. 小出 大介. 医療データベースの RMP への活用. 薬剤疫学. 2014: 19(2):133-41.
2. Lee SL, Hashimoto H, Kohro T, Horiguchi H, Koide D, Komuro I, Fushimi K, Yamazaki T, Yasunaga H. Influence of Municipality-Level Mean Income on Access to Aortic Valve Surgery: A Cross-Sectional Observational Study under Japan's Universal Health-Care Coverage. PLoS One. 2014 Oct 31; 9 (10): e111071. doi: 10.1371/journal.pone.0111071. eCollection 2014.
3. 久保田 潔, 青木 事成, 漆原 尚巳, 鍵村 達夫, 景山 茂, 小出 大介, 古閑 晃, 佐藤 嗣道, 中村 敏明, 中島 研, 畑中 直也, 平河 武, 宮川 功, 望月 眞弓.「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」報告書 よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト. 薬剤疫学. 2014: 19 (1): 57-74.
4. 小出大介: バリデーションの結果を踏まえて. 第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会講演要旨集. 2014: p64.
5. 小出大介: 対象集団とデータベース. 医療薬学フォーラム 2014 講演要旨集. 2014: p137.
6. Lee SL, Daimon M, Kawata T, Kohro T, Kimura K, Nakao T, Koide D, Watanabe M, Yamazaki T, Komuro I. Estimation of right atrial pressure on inferior vena cava ultrasound in asian patients. Circ J. 2014:

78(4): 962-6.
7. 小出 大介: e-learning のコンテンツ　何が必要か. 日本臨床試験研究会 第 5 回学術集会総会プログラム･抄録集. 2014: p28.
8. 小出 大介、山崎 力：職種・レベル別に対応した安全な臨床研究・治験のための e-learning システムの開発. 東大病院先端医療開発フォーラム. 2014: p99.
9. 小出大介: 医療情報データベース分析手法高度化のためのデータ検証（バリデーション）事業平成 26 年度　報告書. 2014.
10. 水野由子、山崎力、小出大介、高梨幹生、小室一成:　ヘリコバクター・ピロリ感染と口腔内病巣の関連に関する検討.　日本人間ドック学会誌 . 2014: 29：484-489.

# ユビキタス予防医学

**特任准教授**

今井　靖（2014 年 12 月～）

鈴木　亨（～2014 年 8 月）

**特任助教**

池田祐一（2014 年 7 月～）

澤城大悟（～2014 年 5 月）

## 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 日より活動を開始した。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）はシオノギ製薬株式会社より御支援を頂いている。前身部門は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であり、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、両講座とも協力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 月より客員准教授、平成 20 年 4 月より平成 26 年 8 月まで特任准教授を務めた。平成 26 年 12 月より今井靖が特任准教授に就任した。教員は特任助教が 1 名であり、平成 23 年 3 月まで相澤健一、平成 23 年 4 月より平成 26 年 5 月まで澤城大悟、平成 26 年 7 月より池田祐一が務めている。

講座設置目的

生活習慣の変化により心血管病は癌とともに増加の一途を辿っている。21 世紀は予防医学の時代とも言われており、心血管病の発症予防・早期発見は現代社会において解決すべき重要な課題の一つである。本講座は、心血管病の発症予防を強力に推進していくために、様々な医療技術、医学研究を統合したトータルな予防医学基盤（ユビキタス予防医学）を構築することを目的としている。そのためには人間ドックによる予防医学の臨床的実践と、疾患予測型バイオマーカーの開発や予防医学的効果のある新規生理活性物質の同定といった基礎的研究をバランスよく行い、予防医学分野において臨床と研究を連動させることが肝要である。またそれらを同時に遂行できる人材を養成することも将来的には不可欠となる。

このような幾つかの異なる分野を統合して行う活動を現有の循環器内科・検診部単体で遂行することは組織的にも経済的にも極めて困難であるため、協力講座である循環器内科、関係講座である検診部と有機的に連携できる本寄附講座の活動が極めて重要となる。

## 研　究

研究面においては疾患予測型バイオマーカーの開発に取り組み、その業績により学内外から大いに注目されてきた。第二期途中より現在進行中の取り組みを継続した上で、心血管病予防効果の期待できる新規生理活性物質を同定するための基盤技術（アッセイ系）の開発、またそれらを用いた天然成分（生体臓器、微生物代謝産物、食品などからの抽出物）や低分子化合物ライブラリーのスクリーニングを開始した。新たな機能を持つ生理活性物質・低分子化合物の発見は研究成果としてインパクトがあるだけでなく、将来的に新規医薬品やサプリメントの開発へと大きく発展する可能性があるため、本探索型研究プロジェクトは予防医学分野においても大変有意義である。

期待される研究成果

（1）疾患予測型バイオマーカーの臨床応用

（2）心血管病予防効果のある新規物質同定のための基盤技術・アッセイ系の開発及びそれら技術・アッセイ系に対する特許申請、論文発表。

（3）心血管病予防効果のある新規生理活性物質・低分子化合物の同定及びそれら新規物質に対する特許申請、論文発表。

（4）上記（3）で同定された新規物質を元にした医薬品、サプリメントの開発及び循環器内科・検診部と連携した臨床研究の推進。

## 診　療

臨床面においては関係講座である検診部に心血管ドックを設置するとともに、心血管ドックにおいて未病段階で発見された動脈硬化に対して早期に薬物治療を導入するための検診後外来を開設し、これにより予防医学を実践するための有機的な連携を実現している。

## 教　育

医学部附属病院臨床ゲノム情報部公開セミナー講義を担当し、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。

また本講座の協力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。

## 競争的研究資金

1. 鈴木謙三記念医科学応用研究財団研究助成金
次世代オーファン GPCR リガンド探索研究
（代表：池田祐一）
2. 東京生化学研究会研究奨励金
GPCR の biased agonism の生理学的意義をあらゆる生体内システムで検証できる研究基盤の開発
（代表：池田祐一）

## 出版物等

**・英文論文**

1. Suzuki T, Eagle KA, Bossone E, Ballotta A, Froehlich JB, Isselbacher EM; Medical management in type B aortic dissection. Ann Cardiothorac Surg. 4: 413-7, 2014.
2. Dean JH, Woznicki EM, O'Gara P, Montgomery DG, Trimarchi S, Myrmel T, Pyeritz RE, Harris KM, Suzuki T, Braverman AC, Hughes GC, Kline-Rogers E, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA, and Bossone E. Cocaine Related Aortic Dissection: Lessons from the International Registry of Acute Aortic Dissection. Am J Med. 5.005, 2014.
3. Hoff E, Eagle T, Pyeritz RE, Ehrlich M, Voehringer M, Bossone E, Hutchison S, Peterson MD, Suzuki T, Greason K, Forteza A, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, and Eagle KA. Pulse pressure and type A acute aortic dissection

in-hospital outcomes (from the International Registry of Acute Aortic Dissection). Am J Cardiol. 113:1255-1259, 2014

**・国内学会**

1. 第5回 Molecular Cardiovascular Conference II（神戸：2014/9/5-6): 池田祐一、熊谷英敏、Amber Skach、佐藤牧人、柳沢正史. 血中グルココルチコイド濃度の概日変動を制御する副腎皮質内パラクラインシグナル系の同定とその生理的な役割
2. 第 46 回日本動脈硬化学会学術総会（東京：2014/7/10-11): Young Faculty Initiative Session：新たなパラダイムへの挑戦. 池田祐一. 血中グルココルチコイド濃度の日内変動を制御する新規パラクラインシグナルの同定とその生理学的意義

# 慢性腎臓病（CKD）病態生理学

**講座主任（特任准教授）**
稲城玲子
**特任助教**
正路久美
**研究員**
本西秀太 （腎臓・内分泌内科）
大学院生
石本 遊 （D3 腎臓・内分泌内科）、 岡田 啓 （D2 腎臓・内分泌内科）
**特任研究員**
Thitinun Anusornvongchai, M.D.
(Department of medicine, Lerdsin Hospital, Bangkok, Thailand)
**技術補佐員**
奥秋郁美

**ホームページ** http://www.todai-ckd.com

## 沿革と組織の概要

日本の慢性腎臓病（CKD）患者数は 1,300 万人を超え、成人 8 人に 1 人が患う新たな国民病として注目されている。なぜ今、そんなに CKD 患者が増えているのか？多くの基礎的・臨床的研究からその理由がわかってきた。大きな理由の一つに糖尿病合併症の一つである糖尿病性腎症が急増（1998 年から透析導入原疾患の一位）していることや、高齢化など社会的要因が挙げられる。腎臓は沈黙の臓器と呼ばれ、自覚症状がないまま糖尿病や加齢によって CKD は進行する。そのように無症状で進行する CKD には多様なリスクが潜んでいることがわかってきた。

その一つに CKD は末期腎不全による血液透析に至るのみならず、生活習慣病（心筋梗塞、動脈硬化）発症・進展のリスクとなることが明らかになってきた。つまり、腎臓は心臓や血管など他の臓器と密接に繋がっており、そのため腎機能が低下すると心臓や血管の機能低下を著明に引き起こす。CKD の進行が他の臓器に悪影響を及ぼすことは、腎臓が全身の健康を保つためにとても重要であることを示している。

さらに老化は CKD 進行を早める要因ともいわれ、その逆に CKD は老化を加速させることも科学的に実証され、老化と CKD の悪循環も昨今の超高齢社会においてますます注目されている。言い換えれば、現代の生活スタイルや超高齢化社会といった社会的背景においては、生活習慣病と老化は CKD と切り離せない密接な関係にあることを念頭に置いて新たな切り口で CKD 病態生理学を研究する必要がある。

将来の活力ある健康長寿社会づくりを目指す上で、高齢者の生活の質（QOL）向上や総医療費の削減は、解決が急がれる重要な課題のひとつである。そこで、CKD 撲滅によって健康長寿社会を築くことを目指し、2013 年 11 月に協和発酵キリン株式会社のご支援のもと CKD 病態生理学講座が新設された。本講座では革新的視点から CKD の病態生理を解明し、より有効な CKD 予防・治療戦略の開発、ひいては高齢者が健康で自立した豊かな生活を送れる高齢健康長寿社会づくりに貢献することを目指すものである。

## 主な研究課題

CKD 病態生理学講座では、東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科（南学正臣教授）との連携のもと、CKD の病態生理に関連する基礎研究や臨床研究を遂行している。

1) 様々なストレス（小胞体ストレス、虚血、糖化ストレス、酸化ストレス）に対する適応シグナルの CKD における破綻機構の解明と、それら成果に基づく新規 CKD 治療戦略の確立
2) 腎臓エリスロポエチン（EPO）産生細胞の CKD 進行に伴う機能的変化と腎性貧血発症進展の機序解明
3) 超高齢社会における腎臓老化と CKD 進展の関連性
4) 糖尿病患者における CKD 増悪因子の同定と、それを標的とした診断・創薬の開発

## 研究助成

**稲城玲子**

日本学術振興会　基盤 C

「虚血・小胞体ストレス応答経路関連 microRNA の腎臓病態生理活性の解明」

日本腎臓財団　腎不全病態研究助成

「microRNA の虚血・小胞体ストレス応答制御機構と腎不全における病因論の解明」

**正路久美**

日本学術振興会　若手研究（スタートアップ）

「低酸素転写調節因子 HIF の新規ターゲット遺伝子 SPAG4 の腎臓での機能解析」

## 受賞

**本西秀太**

第 57 回日本腎臓学会総会　優秀演題賞

第 5 回分子腎臓フォーラム　優秀賞

**Thitinun Anusornvongchai**

第 5 回腎不全研究会　会長賞

## 出版物等

（英文論文）

1) Motonishi S, Nangaku M, Wada T, Ishimoto Y,Ohse T, Matsusaka T, Kubota N, Shimizu A, Kadowaki T, Tobe K, Inagi R. Sirtuin1 maintains actin cytoskeleton by deacetylation of cortactin in injured podocytes. J Am Soc Nephrol. 2014 Nov 25 (in press)
2) Nordquist L, Friederich-Persson M, Fasching A, Liss P, Shoji K, Nangaku M, Hansell P, Palm F. Activation of Hypoxia-Inducible Factors Prevents Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2014 Sep 2 (in press)
3) Kawakami T, Mimura I, Shoji K, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia and fibrosis in chronic kidney disease: crossing at pericytes. Kidney Int Suppl. 2014 Nov;4(1): 107-112. Review.
4) Inagi R, Ishimoto Y, Nangaku M. Proteostasis in endoplasmic reticulum-new mechanisms in kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2014 Jul;10(7):369-78. Review.
5) Inagi R. Glycative stress and glyoxalase in kidney disease and aging. Biochem Soc Trans. 2014 Apr;42(2):457-60.

6) Shoji K, Tanaka T, Nangaku M. Role of hypoxia in progressive chronic kidney disease and implications for therapy. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014 Mar;23(2): 161-8.
7) Jo-Watanabe A, Ohse T, Nishimatsu H, Takahashi M, Ikeda Y, Wada T, Shirakawa J,Nagai R, Miyata T, Nagano T, Hirata Y, Inagi R, Nangaku M. Glyoxalase I reduces glycative and oxidative stress and prevents age-related endothelial dysfunction through modulation of endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. Aging Cell. 2014 Jun; 13(3):519-28.
8) Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. Kidney Int. 2014 Mar; 85(3):641-8.
9) Inagi R, Shoji K, Nangaku M. Oxidative and endoplasmic reticulum (ER) stress in tissue fibrosis. Curr Pathobiol Rep 2013; 1: 283-9.
10) 石本 遊, 稲城玲子. 慢性腎臓病における低酸素・小胞体ストレス応答の分子機序. Annual Review 腎臓 2014. 中外医学社 2014; pp97-104.
11) 平川陽亮, 稲城玲子, 南学正臣. 腎性貧血と腎機能低下：New findings in a moving filed. 腎と透析. 東京医学社 2014;76:247-251.
12) 平川陽亮, 稲城玲子. Proteostasis と腎臓病. 医学の歩み：腎臓病のすべて. 医歯薬出版株式会社 2014; pp970-974.
13) 稲城玲子. 小胞体ストレスによる EPO 産生制御. 全人力・科学力・透析力に基づく透析医学. 医薬ジャーナル社 2014; pp355-358

# 分子構造・動態学

**特任教授**
廣川信隆
**特任助教**
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。

**A) KIF13B はLRP1 のカベオリン依存性エンドサイトーシスを促進する。**

LRP1（LDL Receptor related Protein 1）は LDL や factorVIII といった多種類のリガンドと結合し細胞内に取り込む。しかしどのように LRP1 を介したエンドサイトーシスが制御されているかはほとんど解っていなかった。KIF13B は肝臓で発現が高く、肝細胞の洞様毛細血管側の細胞膜上に局在した。KIF13B 欠損マウスでは血中コレステロールや factorVIII の上昇が観察され、KIF13B 欠損 MEF は LDL の取り込みが減少していた。KIF13B を細胞に発現させるとまず細胞膜上でカベオリンと共局在を示し、その後 LRP1 やカベオリンと共に細胞質内に小胞の形で移動した。従来 KIF13B は hDLG1 と結合することが知られていたが、我々は utrophin も KIF13B と結合することを見出した。KIF13B を介して hDLG1 と utrpophin は結合し、さらに hDLG1 と utrpophin はそれぞれ LRP1 とカベオラと結合した。これらの結合のいずれもが KIF13B による LRP1 のカベオリン依存性エンドサイトーシスに必須であった。この研究により KIF13B が LRP1-hDLG1-KIF13B-utrophin-caveolae 結合を通して LRP1 をカベオラにリクルートし、LRP1 のエンドサイトーシスを促進し、血中コレステロール濃度を制御している事が示された（Kanai et al. 2014）。

**B) KIF12 は、SP1/Hsc70 の発現を制御し、ペルオキシゾーム形成と酸化ストレスをコントロールし、その障害は、II 型糖尿病を起因する。**

KIF12 の生理学的な重要性はほとんど明らかになっていない。マウス KIF12 cDNA クローニングを行い、そのノックアウトマウスを樹立し、その代謝疾患における重要性について解析を行った。

個体レベルでの耐糖能異常の解析ならびに膵臓ベータ細胞の一次培養系を用い細胞生物学的、分子生物学的、ならびに薬理学的解析を行った。

KIF12 ノックアウトマウスは耐糖能異常を示し、これは膵臓ベータ細胞からのインスリン分泌の低下によるものであることが示唆された。そこでベータ細胞のオルガネラ染色により、ペルオキシソームの特異的な障害とその結果としての酸化ストレスの上昇が示された。次に、このペルオキシソームの障害の分子機構を探ったところ、KIF12 が微小管系のスキャフォールドとして転写因子 Sp1 を安定化することによって、その下流の Hsc70 シャペロンの発現を増強することによって、ペルオキシソームへのマトリックス蛋白の導入効率を高め、酸化ストレスをコントロールしていることが示された。ここにおいて、他のグループがそれぞれ独立に発表していた、高脂肪食はベータ細胞において Hnf1Aα/β 転写因子を阻害するという知見と、KIF12 遺伝子が Hnf1Aα/β 転写因子の下流にあるという知見から、高脂肪食が KIF12 遺伝子の発現を阻害している可能性を考え、これを qRT-PCR 法ならびにイムノブロッティング法により証明した。したがって本ノックアウトマウスはベータ細胞の脂肪毒性のモデル系であり Hsc70 誘導薬の teprenone によってこれら脂肪毒性の表現型が治療可能であることを示した。

これらの結果から KIF12 は Sp1/Hsc70/ペルオキシソーム形成それぞれの障害を介した酸化ストレス上昇のトリガーであり、糖尿病の脂肪毒性の新たな分子メカニズムが明らかとなった（Yang et al. 2014）。

**C) X 線結晶解析とクライオ電子顕微鏡により KIF5 と GTP-微小管の結合による相互の構造変**

**化が明らかとなった。**

神経細胞の軸索 vs 樹状突起の方向性輸送の機構として私達は、特定のモーター蛋白のモーター領域がGTP型微小管とGDP型微小管の違いを認識しており軸索には GTP 型微小管が多いことを明らかにした。KIF5 のモーター領域は、この GTP 型微小管により高い親和性を持ち軸索方向に走る。

この構造的基盤を X 線結晶解析と KIF5・微小管複合体のクライオ電子顕微鏡で明らかとした。GTP 微小管と KIF5 双方に構造変化が起こり、特に KIF5 側では、Loop 11 の構造変化が重要な役割を果たしている事が明らかとなりこれは、私達の先の生物物理学・細胞生物学的解析の結果と良く一致した。

**D) KIF16B は、early endosome を樹状突起に特異的に輸送しこれは、KIF16B の”Stalk Inhibition”と名付けた新しいメカニズムによるものである。**

AMPA receptor や NGF receptor 等の局在と機能化には early endosome による樹状突起内での局在化が必須であり、early endosome は、樹状突起内に特異的に極在する。まず KIF16A は、early endosome を樹状突起へ局在化するのに必須である事を示した。KIF16A を欠損すると early endosome の traffic が障害され、early endosome の aggregation が起こり、AMPA receptor や NGF receptor の traffic と機能が障害された。KIF16 部位欠損ミュータントの発現により、KIF16A の 2nd ,3rd coiled- coil domain が critical で軸索内では、この inhibitory domain がモーター領域に結合する事により微小管との結合が障害されカーゴを運べなくなることが明らかになった。樹状突起内では、この Stalk inhibition が解除され early endosome の KIF16A による輸送が可能になるという方向性輸送の新しいメカニズムが明らかになった。

## 発表論文


1. Kanai, Y., D. Wang, and N. Hirokawa. KIF 13b enhances the endocytosis of LRP1 by recruiting LRP1 to caveolae. *J. Cell Biol.* 204: 395-408, 2014.
2. Yang W., Y. Tanaka, M. Bundo, and N. Hirokawa. Antioxidant signaling involving the microtubulemotor KIF12 is an intracellular target of nutrition excess in beta cells. *Dev Cell* 31：202–214, 2014.
3. Morikawa, M., H. Yajima, R. Nitta, S. Inoue, T. Ogura, C. Saito, and N. Hirokawa. X-ray and Cryo-EM structures reveal mutual conformational changes of Kinesin and GTP-state microtubules upon binding. *EMBO J.* 34: 1270-1286, 2015.
4. Farkhondeh, A., S. Niwa, Y. Takei, and N. Hirokawa. Characterizing KIF16B in neurons reveals a novel intramolecular "stalk inhibition" mechanism that regulates its capacity to potentiate the selective somatodendritic localization of early endosomes. *J. Neurosci.* 35 ： 5067–5086, 2015.
5. Hirokawa. N. Introduction to the ECR Special Issue on Molecular Motors. *Exp Cell Res* 334: 1, 2015.
6. Hirokawa, N. and Y. Tanaka. Kinesin superfamily proteins (KIFs): Various functions and their relevance for important phenomena in life and diseases. (Review Article) *Exp Cell Res* 334: 16-25, 2015.

# 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た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 は血管トーヌスの調節や抗動脈硬化に深く関与しているので、この経路が高血圧や動脈硬化の病態と関連しており、また治療のターゲットにもつながる可能性があります。また細胞外のカルシウム濃度に応じて従来のカルシウム指示薬ではとらえられない細胞膜直下のカルシウム動態とカルシウム依存性分子制御との関連（Isshiki M. et al, Circ Res 2004）なども解析しています。

2. 【新規 $Ca^{2+}$調節分子 STIM1 による血管調節と病態の解明】

近年、SOCE 制御には ER $Ca^{2+}$ストア上に存在する STIM1 という分子が重要な役割を果たすことが発見され、当研究室においてもこの STIM1 に着目して内皮細胞における役割を検討しています。

内皮細胞特異的 STIM1 ノックアウトマウスを作成して内皮機能、血圧への影響を解析し、動脈硬化や高血圧に伴う血管障害など病態との関連についての研究が進行しています。

3. 【新規および既知の血管作動性物質の探索及び新たな血管作用メカニズムの解明】

また、我々は新規血管作動物質の探索及び既知物質の新たな作用機構の解明にも興味をもって取り組んでおります。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ヌス測定などにより検討しました（Muto et al. Hypertens Res 2008）。また、選択的アルドステロン拮抗薬であるエプレレノンが eNOS 拮抗分子であるカベオリンの発現抑制を介して内皮機能を改善 することを発表しました（Muto et al. AHA2008）。最近では $H_2S$ の血管機能に与える影響を生理学的・薬理学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

### 国際学会発表

1. Nishimoto, M. Mizuno, R., Isshiki, M. and Fujita T. Stim1 regulates blood pressure via NO production in vascular endothelial cells. The 18th International Vascular Biology Meeting, Apr. 2013, Kyoto
2. Mizuno, R. and Isshiki, M. A high salt diet strengthens chronotropic effects of lymphatic mechanical activities in mice. Vascular Biology Oct 20-24, 2013, Hyannis MA, USA

# 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、アステラス製薬株式会社の出資によって、平成 22 年 7 月 1 日に新設された寄付講座である。平成 25 年 7 月以降は、アステラス製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社、小野薬品工業株式会社、キッセイ薬品工業株式会社、杏林製薬株式会社、大鵬薬品工業株式会社の 6 社からのご賛意を受け、継続設置されている。

「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（continence）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。

さらに、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、多職種の連携による横断的な診療システムの構築に着手している。

## 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、膀胱反射性収縮に同期するが膀胱求心性神経活動に対する L-arginine, β3 作動薬、抗コリン薬の作用[1]、膀胱伸展刺激受容求心性神経活動に対する TRPA1 チャネルの修飾作用[4]、FAAH 阻害薬の抑制作用[7]、抗コリン薬の薬理作用[9]、などについて検討して報告した。また、加齢に伴う膀胱機能障害の病態を多角的に解析するとともに、これらの障害に対する摂取カロリー制限の予防効果について報告した[12]。

## 出版物等


1. Aizawa N, Homma Y, Igawa Y. Effects of L-arginine, mirabegron, and oxybutynin on the primary bladder afferent nerve activities synchronized with reflexic, rhythmic bladder contractions in the rat. Neurourol Urodyn. 2014 Feb 14. doi: 10.1002/nau.22571. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24532414
2. Kamei J, Nishimatsu H, Nakagawa T, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Igawa Y, Kume H, Homma Y. Risk factors for septic shock in acute obstructive pyelonephritis requiring emergency drainage of the upper urinary tract. Int Urol Nephrol. 2014 Mar;46(3):493-97.
3. Igawa Y, Kumano S, Aizawa N, Saito Y, Ito H, Watanabe S, Takahashi N, Tajimi M, Nishimatsu H, Homma Y. Changes in the function and expression of T-type and N-type calcium channels in the rat bladder after bladder outlet obstruction. J Urol. 2014 Apr;191(4):1159-67.
4. Minagawa T, Aizawa N, Igawa Y, Wyndaele JJ. The role of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channel in activation of single unit mechanosensitive bladder afferent activities in the rat. Neurourol Urodyn. 2014 Jun;33(5):544-9.
5. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Ikeda Y, Ohkawa S. A phase III, randomized,double-blind,placebo-controlled study of the ß(3) -adrenoceptor agonist, mirabegron 50 mg once-daily, in Japanese patients with overactive bladder. BJU Int. 2014 Jun;113(6):951-60.
6. Nishimatsu H, Kitamura T, Yamada D, Nomiya A, Niimi A, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Nakagawa T, Enomoto Y, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Improvement of symptoms of aging in males by a preparation LEOPIN ROYAL containing aged garlic extract and other five of natural medicines - comparison with traditional

herbal medicines (Kampo). Aging Male. 2014 Jun;17(2):112-6.
7. Aizawa N, Hedlund P, Füllhase C, Ito H, Homma Y, Igawa Y. Inhibition of peripheral fatty acid amide hydrolase depresses activities of bladder mechanosensitive nerve fibers of the rat. J Urol. 2014 Sep; 192(3):956-63.
8. Iwatsubo E, Suzuki M, Igawa Y, Homma Y. Individually tailored ultrasound-assisted prompted voiding for institutionalized older adults with urinary incontinence. Int J Urol. 2014 Dec;21(12):1253-7.
9. Aizawa N, Ito H, Sugiyama R, Fujimura T, Suzuki M, Fukuhara H, Homma Y, Igawa Y. Selective inhibitory effect of imidafenacin and 5-hydroxymethyl tolterodine on capsaicin-sensitive C-fibers of the primary bladder mechanosensitive afferent nerves in the rat. J Urol. 2014 Sep 11. doi: 10.1016/ j.juro.2014.09.005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25219701.
10. Taguchi S, Fukuhara H, Azuma T, Suzuki M, Fujimura T, Nakagawa T, Ishikawa A, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Ultra-early versus early salvage androgen deprivation therapy for post-prostatectomy biochemical recurrence in pT2-4N0M0 prostate cancer. BMC Urol. 2014 Oct 16;14:81. doi: 10.1186/ 1471-2490-14-81. PubMed PMID: 25323845; PubMed Central PMCID: PMC4203971.
11. Kanatani A, Nakagawa T, Kawai T, Naito A, Sato Y, Yoshida K, Nozaki K, Nagata M, Yamada Y, Azuma T, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Nishimatsu H, Kume H, Igawa Y,Homma Y.Adjuvant chemotherapy is possibly beneficial for locally advanced or node-positive bladder cancer. Clin Genitourin Cancer. 2014 Nov 6. pii: S1558-7673(14)00214-6. doi: 10.1016/j.clgc. 2014. 09.007. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25456839.
12. Ito H, Aizawa N, Fujita Y, Suzuki M, Fukuhara H, Homma Y, Kubota Y, Ito M, Andersson KE, Igawa Y. Long-term caloric restriction in rats may prevent age-related impairment of in vitro bladder function. J Urol. 2014 Nov 11. doi:10.1016/j.juro. 2014. 11.005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25451828.
13. Kakutani S, Fukuhara H, Taguchi S, Nagata M, Niimi A, Hattori M, Miyazaki H, Fujimura T, Nakagawa T, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Combination of docetaxel, ifosfamide and cisplatin (DIP) as a potential salvage chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2014 Nov 25. pii: hyu201. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25425701.

# ゲノム医学

**特任准教授**
崔永林
**特任講師**
河津正人
**特任助教**
高阪真路

**ホームページ** http://mano-lab.umin.jp/genome.html

## 沿革と組織の概要

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）、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。また 2013 年 4 月より協力講座に細胞情報学分野（間野博行教授）が加わった。2014 年 9 月にエーザイ株式会社のサポートにより第 2 期ゲノム医学講座がスタートし、山下義博が細胞情報学分野准教授として転出した。

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、特に細胞情報学分野とは密接な連携を取り、両講座で得られる次世代シークエ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。

## 教育

本学医学部学生の生化学実習を分担して担当した。また医科学博士学生及び修士学生の実験指導を行っている。

## 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

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。我々ら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。

我々ら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。

本年度は EML4-ALK 陽性肺がん細胞のゲノムコピー数異常を解析し、EML4-ALK 陽性肺がんが他の肺がんに比べがん遺伝子･がん抑制遺伝子のコピー数異常が有意に少ないことを明らかにした。

(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 HiSeq2500 および 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。

## 出版物等

1. Nakamura Y, Taniguchi H, Mizoguchi K, Ikeda T, Motoshima K, Yamaguchi H, Nagashima S, Nakatomi K, Soda M, Mano H, Kohno S. “Secondary EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma in a patient previously treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood: a case report” ***Jpn J Clin Oncol*** 44:593-596, 2014.
2. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. “Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation” ***Leukemia*** 28:426-428, 2014.
3. Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. “Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML” ***Nat Commun*** 5:4770, 2014.

# 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おいている。

## 教育

協力講座と共に、大学院生やフリークオ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. Sugawara H, Bundo M, Asai T, Sunaga F, Ueda J, Ishigooka J, Kasai K, Kato T,

Iwamoto K. Effects of quetiapine on DNA methylation in neuroblastoma cells. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2014,56C:117-121.

2. Koike S, Bundo M, Iwamoto K, Suga M, Kuwabara H, Ohashi Y, Shinoda K, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Yamasue H, Kasai K. A snapshot of plasma metabolites in first-episode schizophrenia: A capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry study. Translational Psychiatry 2014,4:e379.
3. Murata Y, Nishioka M, Bundo M, Sunaga F, Kasai K, Iwamoto K. Comprehensive DNA methylation analysis of human neuroblastoma cells treated with blonanserin. Neuroscience Letters 2014, 563:123-128.
4. Kubota-Sakashita M, Iwamoto K, Bundo M, Kato T. A role of ADAR2 and RNA editing of glutamate receptors in mood disorders and schizophrenia. Molecular Brain 2014,7:5.
5. Bundo M, Toyoshima M, Okada Y, Akamatsu W, Ueda J, Nemoto-Miyauchi T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Kato M, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Okano H, Yoshikawa T, Kato T, Iwamoto K. Increased L1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. Neuron 2014,81:306-313.
6. Mehta D, Iwamoto K, Ueda J, Bundo M, Adati N, Kojima T, Kato T. Comprehensive survey of CNVs influencing gene expression in the human brain and its implications for pathophysiology. Neuroscience Research 2014,79:22-33.
7. Iwata A, Nagata K, Hatsuta H, Takuma H, Bundo M, Iwamoto K, Tamaoka K, Murayama S, Saido T, Tsuji S. Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. Human Molecular Genetics 2014,23:648-656.
8. Kato T, Iwamoto K. Comprehensive DNA methylation and hydroxymethylation analysis in the human brain and its implication in mental disorders. Neuropharmacology 2014,80C:133-139.
9. Hayashi-Takagi A, Vawter MP, Iwamoto K. Peripheral biomarkers revisited: integrative profiling of peripheral samples for psychiatric research. Biological Psychiatry 2014,75:920-928

# 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，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 日に設立された株式会社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（当時）の仲介もあり、東京大学情報理工学系研究科知能機械情報専攻から、森武俊准教授を招聘することにより本寄附講座が設立された。

その後、2011 年 5 月 7 日には、学士会館にて設立祝賀パーティが開かれた。パーティでは、株式会社モルテンからは、民秋清史代表取締役社長、健康用品事業本部最高執行責任者梶原隆司取締役を含め関係者の方々、また、本学からは医学部健康総合学科学科長大橋靖雄教授（当時）、情報理工学系研究科土肥健純教授（当時）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。

2012 年より看護学と理工学の融合としての初めての学会である看護理工学会の立ち上げに携わり、2013 年 10 月 5 日の学会設立と同時に行われた第 1 回の学術集会を森武俊特任准教授が大会長として開催し、講座がホスト役として重大な役割を果たした。

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、看護学の研究者として、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。

講座は健康科学・看護学専攻の修士課程・博士課程学生を受け入れており、2013 年度末に 2 名の在籍学生が修士課程を修了している。

## 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、医療機器や計測に関係する電子回路やセンサ技術についての講義ならびに，概念モデルや研究デザインについての講義を行った。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をお招きし、ご講義いただいた。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提供するとともに、学部演習のラボメソ、駒場向け講義「生きることを支える科学」ならびに，全学自由ゼミナール「人を元気にする科学」においても老年看護学分野を補助担当している。また、老年看護学実習についても、吉田美香子特任助教が補助している。

2014 年度は, 連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野に配属された学部 4 年生を指導した。卒業論文テーマは,「焦電人感センサによる独居高齢者の宅内行動のモニタリングデータと健康状態の関連」である。

外部向けの啓発講義・演習として行った老年看護学／創傷看護学教室が主催する第 2 回看護理工学セミナーにおいては、工学に関する講義、エコーを利用した実際の研究についての講義を行った。加えて、アドバンストーコースでは、工学分野で計測によく利用される Labview とよばれるソフトウエアの実習を学外の 4 名の教員向けに実施した。

## 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
・排泄障害の実態・管理に関する臨床研究
・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。

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。また、泌尿器科外来にも参加し，調査も実行している。

大きなプロジェクト参加という観点では、に関するテーマについて、

講座のメインテーマの一つであるみまもり工学に関しては、総務省における「ICT 超高齢社会構想プロジェクト」における研究の中で、センサ技術を利用した見守りサービスを想定し、実際の高齢者宅に設置した見守りセンサデータから収集した活動量や外出時間・回数、就寝時間、起床時刻などと病院受診時における身体や認知についての調査の項目との関連を調べ、活動量と認知機能が関係することをことがわかった。

なお、研究活動の内、下記テーマについて、受賞している。

1. 三浦由佳. 第２回看護理工学会学術集会優秀講演賞.

三浦由佳, 戸原玄, 仲上豪二朗, 野口博史, 熊倉彩乃, 町田奈美, 篠崎裕道, 小林健一郎, 斉藤貴之, 今井悠人, 森武俊, 真田弘美. 超音波検査を用いた開口力に関連する筋の評価方法の提案. 第２回看護理工学学会学術集会プログラム・概要集. 2014. （第２回看護理工学会学術集会, 10 月）

## 出版物等


1. Kishi C, Minematsu T, Huang L, Mugita Y, Kitamura A, Nakagami G, Yamane T, Yoshida M, Noguchi H, Funakubo M, Mori T, Sanada H. Hypoosmotic shock-induced subclinical inflammation of skin in a rat model of disrupted skin barrier function. Biol Res Nurs. 2015;17(2):135-41.
2. Yoshimura M, Nakagami G, Iizaka S, Yoshida M, Uehata Y, Kohno M, Kasuya Y, Mae T, Yamasaki T, Sanada H. Microclimate is an independent risk factor for the development of intraoperatively acquired pressure ulcers in the park-bench position: A prospective observational study. Wound Repair Regen. 2015;
3. 加藤 亜由美, 深澤 佑介, 森 武俊. 五感と関連するオノマトペを用いた意外性の高い飲食店推薦. 人工知能学会論文誌. 2015;30(1):216-228.
4. 山田 案美加, 大江 真琴, 大橋 優美子, 雨宮 歩, 高野 学, 野口 博史, 玉井 奈緒, 西澤 知江, 植木 浩二郎, 門脇 孝, 森 武俊, 真田 弘美. 糖尿病患者の糖尿病用治療靴作製と着用継続に関するプロセス. 看護理工学会誌. 2015;2(1):15-24.
5. Arias S, Rogeli P, Cardiel E, Sanada H, Mori T, Noguchi H, Nakagami G. Assessment of three alternating pressure sequences applied to a dynamic cushion to relieve pressure on seating areas. Revista mexicana de ingenieria biomedica. 2014; 35(3):253-262.
6. Kanazawa T, Nakagami G, Minematsu T, Yamane T, Huang L, Mugita Y, Noguchi H, Mori T, Sanada H. Biological responses of three-dimensional cultured fibroblasts by sustained compressive loading include apoptosis and survival activity. PLoS One. 2014;9(8):e104676.
7. Takano M, Noguchi H, Oe M, Sanada H, Mori T. Development and evaluation of a system to assess the effect of footwear on the in shoe plantar pressure and shear during gait. ROBOMECH Journal. 2014;1(4).
8. Amemiya A, Noguchi H, Oe M, Ohashi Y, Ueki K, Kadowaki T, Mori T, Sanada H. Elevated plantar pressure in diabetic patients and its relationship with their gait features. Gait & Posture. 2014;40(3):408-14.

9. Minematsu T, Horii M, Oe M, Sugama J, Mugita Y, Huang L, Nakagami G, Sanada H. Skin blotting: a noninvasive technique for evaluating physiological skin status. Adv Skin Wound Care. 2014;27(6):272-279.
10. Kato A, Fukazawa Y, Sanada H, Mori T. Extraction of food-related onomatopoeia from food reviews and its application to restaurant search. JACIII. 2014;18(3):418-428.
11. Miura Y, Nakagami G, Yabunaka K, Tohara H, Murayama R, Noguchi H, Mori T, Sanada H. Method for detecting aspiration based on image prosessing-assisted B-mode video ultranonography. Journal of Nursing Science Engineering. 2014;1(1):12-20.
12. Koyano Y, Nakagami G, Iizaka S, Minematsu T, Noguchi H, Tamai N, Mugita Y, Kitamura A, Tabata K, Abe M, Murayama R, Sugama J, Sanada H. Exploring the prevalence of skin tears and skin properties related to skin tears in elderly patients at a long-term medical facility in Japan. Int Wound J. 2014;.
13. Miura Y, Nakagami G, Yabunaka K, Tohara H, Murayama R, Noguchi H, Mori T, Sanada H. Method for detection of aspiration based on B-mode video ultrasonography. Radiol Phys Technol. 2014;.
14. Noguchi H, H, a M, Fukui R, Shimosaka M, Mori T, Sato T, Sanada H. Measurement of dense static point cloud and online behavior recognition using horizontal LIDAR and pan rotation of vertical LIDAR with mirrors. SICE JCMSI. 2014;7(1):12-20.
15. Kitamura A, Nakagmai G, Yoshida M, Noguchi H, Nishijima Y, Minematsu T, Naito A, Sugawara J, Shibayama H, Takahashi K, Hakuta A, Umemoto J, Terada N, Segawa R, Mori T, Sanada H. Visualization of tumor necrosis factor-α distributions within pressure ulcer tissue using the wound blotting method: a case report and discussion. WOUNDS. 2014;26(11):323-329.
16. Miura Y, Nakagami G, Tohara H, Murayama R, Noguchi H, Mori T, Sanada H. B-mode video ultrasonography for detecting aspiration: two case studies. Journal of Society of Nursing Practice. 2014;27(1):42-49.

# ユースメンタルヘルス講座

**特任准教授**
荒木　剛
**特任助教**
八幡憲明
**学術支援専門員**
菊次　彩

**ホームページ**　http://plaza.umin.ac.jp/~youth-mh/

## 沿革と組織の概要

ユースメンタルヘルス講座は、2011 年 5 月に、大塚製薬の寄附により新設された寄附講座である。本学大学院医学系研究科精神医学分野を協力講座とし、特任准教授および特任助教を各 1 名配置している。

ユース（Youth）とは、主に 10 代～20 代の思春期青年期の若者世代をさす言葉である。ユース期（思春期・青年期）は、生物の中で人間だけが持つ「自分が自分であるという意識＝自我機能」が育まれる人間の一生の中で非常に大切な時期であり、何らかの原因で自我の成長が上手くいかない場合には、精神疾患の発症につながると推測される。実際、ユース期の精神疾患の発症は多く見られている。そのため、精神的な健康を生涯にわたって保つためには，ユース期は非常に重要な時期になる。しかし、ユース期は、子どもと大人のはざまの時期に当たり、これまで精神医学の歴史の中で、特別に焦点を当てた研究や実践が行なわれてこなかった。この大切な時期において、からだ（生物学的変化）とこころ（心理的変化）と環境（社会的変化）の全ての要因を鑑みて、支援を行う必要がある。

ユースメンタルヘルス講座では、ユース期のメンタルヘルスについて、これまでの生物学的精神医学と社会精神医学を融合させ、新たな社会精神医学を構築し、支援と人材育成を通じて成果を社会に還元していきたいと考えている。以下に述べる活動は協力講座である精神医学教室との協同によって成り立っている。

## 診療

1）こころのリスク外来

東大病院精神科において行われている精神疾患を発病して間もない人を主に対象として治療をおこなう「こころのリスク外来」にも参加している。本外来の開設時より関わりを持っており、引き続き支援を行っていく

2）啓発事業

都立高校において、高校からの希望に応じて精神科医・コメディカルの派遣を行っている。学生全員に対してわかりやすく講演を行ったり、教員からの相談に応じたりするなど、多彩な活動を続けている。

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。震災後中長期に渡って継続した支援を行っている。震災後の精神医療の体制構築・一般市民への啓発活動など本講座との関連も深く、本講座教員が支援を継続している。

## 教育

協力講座である精神医学教室と共に、各種医学部講義・文学部講義への参画、駒場における全学自由研究ゼミナールへの講師としての参画、大学院生やフリークオ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（Tokyo Teen Cohort）

東京大学のみならず、学外連携組織である東京都精神医学総合研究所・東京都立松沢病院とともに思春期コホート研究の立ち上げに参画している。日本では複数のコホート研究が行われているものの、メンタルヘルスの要素を十分に取り入れたものはなかなかない。特にユース期における一定数の人々を複数年追跡して、どのような要因が精神疾患の発症に結び付くのかなどを明らかにしていきた。

3）早期支援における RCT 研究

精神疾患においても早期支援の重要性が近年注目されるようになってきている。実際に早期支援の効果があるかどうかをみるためには RCT 研究が不可欠であり、現在、その研究を複数の協同研究として行っている。

## 出版物

1. Natsubori T, Inoue H, Abe O, Takano Y, Iwashiro N, Aoki Y, Koike S, Yahata N, Katsura M, Gonoi W, Sasaki H, Takao H, Kasai K. & Yamasue H. Reduced Frontal Glutamate + Glutamine and N-Acetylaspartate Levels in Patients With Chronic Schizophrenia but not in Those at Clinical High Risk for Psychosis or With First-Episode Schizophrenia. Schizophr Bull. 2013 (in press).
2. Nagai T, Tada M, Kirihara K, Yahata N, Hashimoto R, Araki T and Kasai K: Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. Schizophr Res, 2013 DOI 10.1016/j.schres.2013.08.005
3. Saito Y, Suga M, Tochigi M, Abe O, Yahata N, Kawakubo Y, Liu X, Kawamura Y, Sasaki T, Kasai K & Yamasue H: Neural correlate of autistic-like traits and a common allele in the oxytocin receptor gene. Soc Cogn Affect Neurosci. 2013 (in press).
4. Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M & Kasai, K: A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. Neuro-image. 83C, 158-173 (2013).

5. Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K: Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. Neuroimage. 2013 Apr 2. [Epub ahead of print]
6. Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K & Yamasue H: Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. Schizophr Res. 147(2-3), 355-61 (2013).
7. Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoi W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K & Yamasue H: Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information. Soc Cogn Affect Neurosci. 2013 (in press).
8. Nagai T, Tada M, Kirihara K, Araki T, Jinde S and Kasai K: Mismatch negativity as a "translatable" brain marker toward early intervention for psychosis: a review. *Front. Psychiatry* 4:115, 2013 DOI 10.3389/fpsyt.2013.00115
9. Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori T, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gonoi W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nippashi Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya K. J., Kato N, Kasai K & Yamasue H: Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism spectrum disorders. Transl Psychiatry. 2, e178. (2013).
10. Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K: Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions Under Maintained Psychological Stress. Cereb Cortex. 2013 Feb 20. [Epub ahead of print]
11. Araki T, Niznikiewicz M, Kawashima T, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW: Disruption of function-structure coupling in brain regions sub-serving self monitoring in schizophrenia. Schizophr Res 146: 336-343, 2013 DOI 10.1016/j.schres.2013.02.028.
12. Nishioka M, Bundo M, Koike S, Takizawa R, Kakiuchi C, Araki T, Kasai K, Iwamoto K.: Comprehensive DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia. J Hum Genet 58: 91-7, 2013 DOI 10.1038/jhg.2012.140.
13. Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K: A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. Schizophr Res 143: 113-24, 2013 DOI 10.1016/j.schres.2012.11.012.
14. 荒木剛（企画）. 精神疾患の早期支援と保健・予防. 医学のあゆみ 246:281-318, 2013
15. 西村幸香.【精神保健・医療・福祉の今がわかる キーワード 126】（第 3 章）診断・症状トピックス 脳画像診断/近赤外線スペクトロスコピィ（解説/特集）精神科臨床サービス（1883-0463）13 巻 2 号 Page186-187, 2013.
16. 西村幸香. 精神科領域における NIRS の臨床応用（解説）認知神経科学（1344-4298）14

巻 3 号 Page177-183, 2013.
17. 里村嘉弘，滝沢　龍，西村幸香，笠井清登.
【うつ病を「客観的に」診断するとは？－どこからが病気か－】うつ病の診断補助ツールとしての NIRS（解説/特集）精神科（1347-4790）22 巻 3 号 Page250-258, 2013.

# 免疫療法管理学

**特任准教授**
神田浩子
**特任助教**
立石晶子

**ホームページ** http://ryumachi.umin.jp/immu.html

## 沿革と組織の概要

近年、サイトカインや細胞表面分子を標的とした「生物学的製剤」が開発され、種々の自己免疫疾患に対し、大きな成果を上げています。「生物学的製剤」治療が保険適応となっている疾患は、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、ベーチェット病、炎症性腸疾患と多岐にわたります。これらの疾患は、アレルギー・リウマチ内科、皮膚科、整形外科、消化器内科、大腸・肛門外科、眼科でみられています。本講座は、患者数の多い関節リウマチおよび乾癬を主に扱っているアレルギー・リウマチ内科、皮膚科、整形外科が母体となり、製薬会社 6 社（田辺三菱、ブリストル・マイヤー ズ、中外、ヤンセンファーマ、アッヴィー、エーザイ）のご厚意により 2013 年 4 月に設立されました。

現在、関節リウマチに対しては、炎症性サイトカインである TNF-α を抑制するインフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ、エタネルセプト、IL-6 受容体を抑制するトシリズマブ、T 細胞共刺激抑制剤であるアバタセプトの 7 剤が使用可能です。乾癬に対しては、インフリキシマブ、アダリムマブ、IL-12/23 を抑制するウステキヌマブ、そして 2015 年、抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブが使用可能となりました。そして新たに、免疫担当細胞の特定分子を標的とした「低分子化合物」として JAK 阻害剤であるトファシチニブが、2013 年 7 月より、本邦においても使用可能となっております。

「生物学的製剤」や「低分子化合物」は分子標的治療薬と呼ばれ、ぞくぞくと開発されています。また、これら分子標的治療薬の適応疾患や対象症例はますます拡大していくことが予想されます。一方、これらの分子標的治療薬は全ての患者に効果があるわけではなく、効果の程度も様々であり、重大な副作用も少なからず経験します。どのような患者にどの分子標的薬が効くのか、どのような患者にどのような副作用が出現するかなどを予見することは現時点ではほとんど不可能です。そこで、本講座では、各分子標的治療薬による免疫学的変化の解析やバイオマーカーの探索、遺伝子情報の検討を行うことで、個人個人に適した新規治療プロトコールの作成および新規分子標的治療薬の開発の基盤を構築することを目的としています。

## 診療

診療面では、(月)～(金)の午前中に、アレルギー・リウマチ内科外来の中に「バイオ外来」を設け、関節リウマチにて生物学的製剤投与中の患者の臨床的管理を行っています。また、他科で生物学的製剤導入予定の患者に対し、内科的診察や各種検査を行い、導入可能かどうかの判断を行い、

連携を図っております。2014 年秋より、(金)午後に「乾癬性関節炎外来」を設け、診断確定および疾患活動性の評価を臨床的・画像的に行っております。

## 教育

患者に対しては、内科処置室と連携し、生物学的製剤の必要性・効果や合併症・投与方法・費用など、提供しております。病棟や外来スタッフに対する教育は、新たな薬剤の導入にあわせて施行しています。さらに、医学部学生には、BSL・系統講義などを通じて教育を行っています。

## 研究

研究においては，自己免疫疾患の治療薬として重要な生物学的製剤について、免疫への影響、バイオマーカーや遺伝子情報との関連の研究を介して、個人個人の治療法の至適化や新規分子標的治療薬開発の基盤を構築することを目指しています。

## 出版物等


1. 仲地 真一郎, 住友 秀次, 駒井 俊彦, 山口 健介, 花田 徳大, 加藤 里佳, 櫻井 恵一, 土田 優美, 永渕 泰雄, 庄田 宏文, 岡村 僚久, 立石 晶子, 神田 浩子, 藤尾 圭志, 山本 一彦: ヒト CD4+CD25-LAG3+制御性 T 細胞の機能と関節リウマチ患者における解析. 日本臨床免疫学会雑誌 37(4) 336, 2014
2. 永渕 泰雄, 庄田 宏文, 住友 秀次, 仲地 真一郎, 加藤 里佳, 土田 優美, 駒井 俊彦, 立石 晶子, 神田 浩子, 山口 健介, 石垣 和慶, 鈴木 亜香里, 高地 雄太, 藤尾 圭志, 山本 一彦: 関節リウマチ患者における包括的悸臨床免疫解析の試み. 日本臨床免疫学会雑誌 37(4) 336, 2014
3. 神田 浩子：日本内科学会雑誌「リウマチ学：診断と治療の進歩　III.関節リウマチとその類縁疾患　2．類縁疾患　4)RS3PE 症候群」日本内科学会雑誌　103(10)：　2457-64,2014
4. 神田 浩子：「内科疾患　最新治療　明日への指針　（第 3 章）腎臓　膠原病に伴う腎症」内科 113(6) 1151-3, 2014, 南江堂
5. 立石　晶子, 神田　浩子：「膠原病における免疫抑制薬の適応と使い方: アザチオプリン」リウマチ科 51(1) 9-15, 2014, 科学評論社
6. Shoda H, Morita K, Kanda H, Fujio K, Yamamoto K.：An elderly woman with peripheral spondyloarthritis with aortitis. *Mod Rheumatol*. 24(2):353-6, 2014
7. Inoue M, Shoda H, Seri Y, Kubo K, Kanda H, Fujio K, Yamamoto K.: Three cases of lupus nephritis patients with serum interleukin-32γ detection. Lupus23(11): 1187-91, 2014

# 運動器疼痛
# メディカルリサーチ＆マネジメント講座

**特任准教授**
松平浩
**特任助教**
岡敬之

**ホームページ** http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/undouki_toutu.html

## 遠隔と組織の概要

運動器疼痛メディカルリサーチ＆マネジメント講座は 2014 年に、小野薬品工業(株)、昭和薬品化工(株)、日本臓器製薬(株) の 3 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、リハビリテーション科、および麻酔科･痛みセンターを協力講座としている。現在、治療指針が確立されていない多くの運動器疼痛の診断・治療アルゴリズムの体系化を行い、原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

## 講座概要

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

2014 年 4 月、運動器疼痛メディカルリサーチ＆マネジメント講座は、有病率の高い運動器疼痛を熟知し、集学的臨床研究を主導する中核となるべく開講した。

目的の達成のため、当講座では整形外科・脊椎外科、リハビリテーション科、そして麻酔科・痛みセンターと密に連携し、広範囲な疫学的調査をもとに、運動器疼痛の治療方針と予後決定に寄与する危険因子を同定する。また得られた危険因子を元に診断ツール/アルゴリズムと、それに連結した予防・治療プログラムを開発・提案する。上述した活動を通して臨床データの収集と分析を行ない、運動器疼痛を主とする慢性疼痛の診断/予防/治療を体系化する。

## 研究

以下のサブテーマを通じて、運動器疼痛の治療方針と予後決定に寄与する危険因子を探索する。

1）身体、心理社会的要因、さらにはバイオメカニクスを統合したアプローチにより、運動器疼痛の発症・増悪に関する危険因子を同定すること。

2）世界的に推奨されるスクリーニングツールの本邦標準値および妥当性を検証すること。

3）社会的にも大きな問題となる腰痛休職者の脳機能を評価すること。

具体的には以下の方法にて研究を行う。

1）ベースライン時に多面的情報を収集している 4 業種（事務職、看護師、営業、運送業）約 2 千

名のコホートを用い、仕事に支障をきたす腰痛が発症、慢性化したことの危険因子を探索する。
2）心理社会的要因を踏まえた世界的な層化システム the subgrouping for targeted treatment (STarT) back scoring system のスクリーニングツールの日本人標準値を、有病率とともに全国約 5 万人のデータから算出し、そのうち無作為に抽出した腰痛有訴者約 2 千名に対しては半年後に追跡調査も行い、ツールの計量心理学的妥当性検証を行う
3）休職を伴う難治性腰痛約 15 例の治療介入（世界的に推奨度が高い運動と認知行動療法）前後に撮影した脳 FDG-PET 画像を用いて、正常対照群と比較した脳機能の特徴と介入による変化を明らかにする

## 今後の展望

運動器疼痛のうち、最も頻度が多い非特異的腰痛に関し、専門的な運動療法や認知行動療法も含めた運動器疼痛リハビリテーションに精通する臨床家の育成を行う。さらには看護部と連携して臨床および産業衛生の現場で役立つ簡易な腰痛予防ツールを開発し、その有用性を検証する診断するなど治療プログラム、予防ツールについても、さらに研究を進める予定である。

## 出版物等


1. Matsudaira K, Konishi H, Miyoshi K, Isomura T, Inuzuka K. Potential risk factors of persistent low back pain developing from mild low back pain in urban Japanese workers. ***PLos One***, 2014 Ape8; 9(4): e93924
2. Hasegawa T, Katsuhira J, Matsudaira K, Iwakiri K, Maruyama H. Biomechanical Analysis of Low Back Load when Sneezing. ***Gait and Posture*** 40:670-5, 2014
3. Muraki S, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N. Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: The ROAD Study. ***Mod Rheumatol*** 24, 236-242, 2014
4. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD study. ***Mod Rheumatol*** 24:966-973, 2014
5. Hashizume H, Yoshimura N, Nagata K, Miyazaki N, Ishimoto Y, Nishiyama R, Oka H, Yamada H, Yoshida M: Development and evaluation of a video exercise program for locomotive syndrome in the elderly. ***Mod Rheumatol*** 24, 250-257, 2014
6. Yoshimura N, Nagata K, Muraki S, Oka H, Yoshida M, Enyo Y, Kagotani R, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K, Akune T: Prevalence and progression of the radiographic ossification of posterior longitudinal ligament and its associated factors in the Japanese populations: A 3-year follow-up of the ROAD study. ***Osteoporos Int*** 25, 1089-1098, 2014
7. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Incidence of certified needed care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. ***Geriatrics & Gerontology International*** 14, 695-701, 2014
8. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N.

Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. *J Orthop Sci* 19:489-496, 2014

9. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. *Osteoporos Int* 25:1081-1088, 2014
10. Yamada K, Matsudaira K, Takeshita K, Oka H, Hara N, Takagi Y: Prevalence of low back pain as the primary pain site and factors associated with low health-related quality of life in a large Japanese population: a pain-associated cross-sectional epidemiological survey. *Mod Rheumatol* 24, 343-348, 2014
11. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Minamide A, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Takiguchi N, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M. Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 22: 104-110, 2014
12. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nakagawa H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M. The association of combination of disc degeneration, endplate signal change, and Schmorl node with low back pain in a large population study: the Wakayama Spine Study. *Spine J* pii: S1529-9430(14)01758-6. doi: 10.1016/j.spinee.2014.11.012, 2014
13. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M. The prevalence of cervical myelopathy among subjects with narrow cervical spinal canal in a population-based magnetic resonance imaging study: the Wakayama Spine Study. *Spine J* 14:2811-2817, 2014
14. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Omori G, Sudo A, Nishiwaki Y, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K. Prevalence of knee pain, lumbar pain and its coexistence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Metab* 32:524-532, 2014
15. Ohya J, Miyoshi K, Oka H, Matsudaira K, Fukushima M, Nagata K. Optimal measurement for "posterolateral protrusion" of the vertebral artery at the craniovertebral junction using computed tomography angiography. *J Craniovertebr Junction Spine* 5:151-156, 2014
16. Ito H, Takatori Y, Moro T, Oshima H, Oka H, Tanaka S. Total Hip Arthroplasty After Rotational Acetabular Osteotomy. *J Arthroplasty* 2014 Oct 8. pii: S0883-5403 (14)00746-3. doi: 10.1016/j.arth.2014.10. 002, 2014

# 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つとめ、22 世紀医療センター内の各部門や関連する腎臓内分泌内科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のようになります。

- ヒトとモデル動物の解析を通じて、メタボリックシンドロームの疾患感受性遺伝子および新規の関連因子を単離・同定する。

- メタボリックシンドロームに関する臨床疫学的解析を行なう。
- 心血管疾患の新たなリスク診断法を開発する。
- 心血管疾患の新規の予防・治療薬の開発に貢献する。
- 心血管疾患の既存の治療薬の新たな作用機序を探る。

この中で、メタボリックシンドロームに関しては、まず、日本人の疫学データを因子分析により解析した結果から、メタボリックシンドロームに含まれる危険因子の重複には日本人においてもインスリン抵抗性の亢進がもっとも重要である可能性を示しました。

また、メタボリックシンドロームの動物モデルの遺伝解析を通じて、われわれは最近、内臓脂肪蓄積の原因となる新規遺伝子を単離・同定しましたので、以下に詳述致します。

高血圧自然発症ラット（SHR）は、メタボリックシンドロームに関連する高血圧やインスリン抵抗性を遺伝子の面から考える上で有用なモデル動物であります。われわれはこれまでに、SHR には CD36 を欠損する SHR（NCrj）と欠損しない SHR（Izm）が存在し、この 2 系統間には、内臓脂肪重量やインスリン分泌能、腎重量などに関する顕著な差違が存在し、これは CD36 遺伝子変異以外の遺伝的要因によることを報告してきました。そして、この SHR 2 系統間の交配に由来する F2 群を用いた QTL（quantitative trait locus）解析を行った結果、ラット 1 番染色体長腕の D1Wox28 近傍に脂肪組織重量や血圧と有意な連鎖を示す QTL の存在を確認しました。

ついで、QTL 領域内遺伝子のマイクロアレイ解析を含む網羅的スクリーニングの結果、候補領域内中央に位置する SLC22A18 遺伝子に関して、NCrj には存在するが、Izm には認められない遺伝子変異（イントロンのドナースプライス部位の点突然変異）を同定しました。SLC22A18 遺伝子は、もっとも高発現している肝臓や腎臓以外にも、脂肪細胞や膵ラ氏島を含め ubiquitous に発現していますが、その遺伝子産物の生理的機能はほとんど分かっておりません。ただ、その構造上の特徴から物質の膜輸送に関わる蛋白質であると考えられますが、NCrj では変異によって生ずる exon skipping により蛋白の部分欠失が生じ、膜貫通型蛋白の構造に重大な変化が引き起こされるものと予想されます。実際に、SLC22A18 の外因性基質と想定される化合物と単離脂肪細胞とを用いた機能解析実験の結果、変異をもつ SHR の脂肪細胞では SLC22A18 の機能に異常が生じていることを確認しています。

以上の結果から、われわれは、SLC22A18 遺伝子の機能的変化が内臓脂肪蓄積や腎機能障害、あるいは血圧やインスリン分泌能の変化の原因となるとの仮説を立て、それを検証する目的で、培養細胞での過剰発現系と shRNA を用いた発現抑制系の確立、アデノウイルスベクターを用いた *in vivo* での過剰発現実験を行い、また発生工学的手法を用いて当該遺伝子を過剰発現（Tg）あるいは欠損（KO）するマウスの作製を試みております。今後は、それらの表現型の解析を通じて、内臓脂肪蓄積のメカニズムや遺伝的成因の解明へと繋げていきたいと思っております。また、興味深いことに、SLC22A18 の機能は合成化合物などの外因性基質によって調節できる可能性が考えられ、上記の仮説が証明されれば、SLC22A18 を治療標的としたメタボリックシンドロームに対する新規治療薬の開発応用も期待されます。

さらに、SHR の高血圧原因候補遺伝子として同定した KAT-1（kynurenine aminotransferase-1）の欠損マウスを作製し、欠損ホモマウスが 8 週齢以降有意な血圧の上昇を示し、また、空腹時血糖値の上昇とインスリン抵抗性の亢進、および高塩食下における 24 時間尿中カテコラミン分泌の亢進を呈し、さらに、活動度の増加に伴い高脂肪食

による肥満誘発に抵抗性を示すことを確認しました。以上のことから、SLC22A18 と同様、KAT-1 を治療標的としたメタボリックシンドロームの新規治療薬の開発も期待されます。

## 出版物等

1. 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

**特任教授**
垣見和宏
**特任講師**
松下博和

**ホームページ** http://immunoth.umin.jp/

## 沿革と組織の概要

「免疫細胞治療学講座」は、株式会社メディネットからの寄付により 心臓外科・呼吸器外科（高本眞一教授）を親講座として 2004 年 6 月に２２世紀医療センター内に開講した。当初より垣見和宏が特任准教授として着任し、がん治療における免疫細胞治療の役割を明確にすることを目的として、がんに対する免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施している。

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

2006 年 9 月から中央診療棟 2 の 9 階に設置された新しい施設を使用することが可能となり、2007 年 2 月から「がんに対する免疫細胞治療」の外来診療を開始した。施設の設計段階から、「ベンチからベッドサイドへ」の臨床研究を行うために必要な要素として、①基礎研究と前臨床研究を行う研究部門、②細胞調整部門、③がん患者の診療を行う外来診療部門の 3 つの部門を合わせたがんの免疫細胞治療専門講座を作り上げ、トランスレーショナルリサーチを実践するためのモデル講座として活動している。安全で信頼性の高い治療用細胞を供給するために、適切なハード面の構造設備基準に則った施設と、その取り扱いを規制するソフト面の基準に則った、一貫した品質保証システムの構築が不可欠である。免疫細胞治療に用いるために加工された細胞は、各患者本人の自己由来の細胞であるため、現行薬事法への適応は困難であるが、高い倫理観に基づいた自主的な取り組みで GMP に準拠して細胞を調整し、質の高い臨床研究を実施している。現在、倫理委員会で承認されたプロトコールに基づき、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
②γδ（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研究
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**

1. ゲムシタビン（GEM）化学療法と免疫細胞（活性化自己γδT 細胞）治療の併用による膵癌術後補助療法の安全性および有効性の評価
倫理委員会承認番号 1810
UMIN000000931
2. 免疫細胞（活性化自己γδT 細胞）治療を用いた肝内胆管癌・胆道癌に対する術後補助療法の有効性および安全性の評価
倫理委員会承認番号 2177
UMIN000001417
3. 食道癌に対する活性化自己γδT 細胞治療の有効性および安全性に関する研究
倫理委員会承認番号 2120
UMIN000001419
4. 腎細胞がんに対する樹状細胞ワクチン治療の安全性と有効性の評価
倫理委員会承認番号 2492
UMIN000002136
5. 食道癌 StageⅡA（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
倫理委員会承認番号 2759
UMIN000002837
6. 食道癌 StageⅡA（T2N0,T3N0）に対する術後γδT 細胞治療の有効性および安全性の評価
倫理委員会承認番号 2760
UMIN000002839
7. 腹水貯留胃癌に対するγδT 細胞治療
臨床試験審査委員会 P201019-11Z
UMIN000004130
8. 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
臨床試験審査委員会 P2011025-11Z
UMIN000006646
9. 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
臨床試験審査委員会 P2011028-11Z
UMIN000006730
10. 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γδT 細胞治療の併用に関する研究 （DCFγ治療 第Ⅰ相試験）
臨床試験審査委員会 P2012016-11Z
UMIN000008097
11. 標準治療抵抗性の非小細胞肺がんに対するゾレドロン酸誘導γδ T 細胞を用いた免疫細胞治療（高度医療）
臨床試験審査委員会 P2011018-11Z
UMIN000006128
12. 治療抵抗性肝細胞癌に対するγδT 細胞肝動注治療 臨床試験審査委員会 P2012053-11Z
UMIN000011184
13. 分子標的薬時代の転移性腎癌治療における樹状細胞ワクチン併用の安全性と有効性の評価
臨床試験審査委員会 P2014007-11Z
UMIN000014703

## 出版物等

英文論文

1: Sato Y, Shimizu K, Shinga J, Hidaka M, Kawano F, Kakimi K, Yamasaki S, Asakura M, Fujii SI. Characterization of the myeloid-derived suppressor cell subset regulated by NK cells in malignant lymphoma. Oncoimmunology. 2015 Jan 22; 4(3):e995541.eCollection 2015 Mar. PubMed PMID: 25949922; PubMed Central PMCID: PMC4404816.

2: Kakimi K, Matsushita H, Hosoi A, Miyai M, Ohara O. CTLs regulate tumor growth via cytostatic effects rather than cytotoxicity: a

few T cells can influence the growth of many times more tumor cells. Oncoimmunology. 2014 Dec 3;4(3):e970464. eCollection 2015 Mar. PubMed PMID: 25949889; PubMed Central PMCID: PMC4404888.

3: Matsushita H, Enomoto Y, Kume H, Nakagawa T, Fukuhara H, Suzuki M, Fujimura T, Homma Y, Kakimi K. A pilot study of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination combined with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. J Immunother Cancer. 2014 Aug 19;2:30. doi: 10.1186/s40425-014-0030-4. eCollection 2014. PubMed PMID: 25694811; PubMed Central PMCID: PMC4331924.

4: Futami J, Fujiyama H, Kinoshita R, Nonomura H, Honjo T, Tada H, Matsushita H, Abe Y, Kakimi K. Denatured mammalian protein mixtures exhibit unusually high solubility in nucleic acid-free pure water. PLoS One. 2014 Nov 18; 9(11): e113295. doi:10.1371/journal.pone.0113295.eCollection 2014. PubMed PMID: 25405999; PubMed Central PMCID: PMC4236158.

5: Kobayashi T, Kakimi K, Nakayama E, Jimbow K. Antitumor immunity by magnetic nanoparticle-mediated hyperthermia. Nanomedicine (Lond). 2014 Aug;9(11):1715-26. doi: 10.2217/nnm.14.106. Review. PubMed PMID: 25321171.

6: Yamada D, Matsushita H, Azuma T, Nakagawa T, Nagata M, Yamada Y, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y, Kakimi K. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor as a predictor of the response of metastatic renal cell carcinoma to tyrosine kinase inhibitor therapy. Mol Clin Oncol. 2014 Nov;2(6):1023-1027. Epub 2014 Jul 29. PubMed PMID: 25279192; PubMed Central PMCID: PMC 4179789.

7: Matsushita H, Hosoi A, Ueha S, Abe J, Fujieda N, Tomura M, Maekawa R, Matsushima K, Ohara O, Kakimi K. Cytotoxic T lymphocytes block tumor growth both by lytic activity and IFNγ-dependent cell-cycle arrest. Cancer Immunol Res. 2015 Jan;3(1):26-36. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0098. Epub 2014 Aug 15. PubMed PMID: 25127875.

8: Wada I, Matsushita H, Noji S, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Shimizu N, Seto Y, Kakimi K. Intraperitoneal injection of in vitro expanded Vγ9Vδ2 T cells together with zoledronate for the treatment of malignant ascites due to gastric cancer. Cancer Med. 2014 Apr;3(2):362-75. doi: 10.1002/cam4.196. Epub 2014 Feb 7. PubMed PMID: 24515916; PubMed Central PMCID: PMC3987085.

9: Ichimura T, Morikawa T, Kawai T, Nakagawa T, Matsushita H, Kakimi K, Kume H, Ishikawa S, Homma Y, Fukayama M. Prognostic significance of CD204-positive macrophages in upper urinary tract cancer. Ann Surg Oncol. 2014 Jun;21(6):2105-12. doi: 10.1245/s10434-014-3503-2. Epub 2014 Feb 4. PubMed PMID: 24492923.

10: Hosoi A, Matsushita H, Shimizu K, Fujii S, Ueha S, Abe J, Kurachi M, Maekawa R, Matsushima K, Kakimi K. Adoptive cytotoxic T lymphocyte therapy triggers a counter-regulatory immunosuppressive mechanism via recruitment of myeloid-derived suppressor cells. Int J Cancer. 2014 Apr 15; 134(8):1810-22. doi:10.1002/ijc.28506. Epub 2013 Oct 21. PubMed PMID: 24150772.

和文論文

1. 宮井まなみ、垣見和宏
がん免疫治療におけるパラダイムシフト
BioClinica 2015 第 30 巻 第 3 号; 18-21

2. 安元 公正（日本免疫治療学研究会），谷 憲三朗，阿曽沼 元博，垣見 和宏，神垣 隆，北野 滋久，中面 哲也，長村 文孝，山口 佳之，山

中 竹春, 日本免疫治療学研究会免疫治療レギュラトリーサイエンス委員会
日本免疫治療学研究会　がん免疫細胞療法用臨床試験ガイダンス　FDA ガイダンスを踏まえた日本免疫治療学研究会の考え方(解説)
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2014 (1884-6076)4 巻 8 号;665-674

**・学会・講演会発表**

**国際学会**

1. 2014/11/7-9, SITC2014, Washington DC, USA. Kazuhiro Kakimi, Hirokazu Matsushita, Yutaka Enomoto, Tohru Nakagawam, Haruki Kume, Yukio Homma. Autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination combined with Sunitinibfor metastatic renal cell carcinoma.

**国内学会**

1. 2014/7/2第11回東レ先端融合研究シンポジウム、神奈川県鎌倉市（招待講演）垣見和宏
がん免疫治療新時代に向けて
2. 2014/7/18 第69回日本消化器外科学会総会
平野康介、森　和彦、山田和彦、松下博和、垣見和宏、山下裕玄、野村幸世、瀬戸泰之
食道癌に対するDCF療法と活性化自己γδT細胞胞療法の併用による治療効果の検討
3. 2014/7/31　18回日本がん免疫学会総会、愛媛県松山市　原佳織、藤枝奈緒、大平公亮、近藤篤、近藤真、泉謙道、高橋卓也、松下博和、和田郁雄、瀬戸泰之、垣見和宏
γδT細胞を用いたがん免疫細胞治療におけるTIM-3とGalectin-9の相互作用
4. 2014/7/31　第18回日本がん免疫学会総会、愛媛県松山市　垣見和宏、榮川伸吾、磯辺みどり、松下博和、宮井まなみ、細井亮宏、藤枝奈緒、鵜殿平一郎、上中明子、中山睿一
TCRディープシーケンスによるNY-ESO-1特異的T細胞のモニタリング
5. 2014/7/31　第18回日本がん免疫学会総会、愛媛県松山市　長瀬博次、和田尚、西川博嘉、鈴木進、平家勇司、小島隆嗣、垣見和宏、舩越建、飯田真介、石田高司、佐藤永一、鵜殿平一郎、岡美喜男、中山睿一、土岐一郎、上田龍三
制御性T細胞解析方法の標準化に向けた多施設共同研究
6. 2014/8/1　第18回日本がん免疫学会総会、愛媛県松山市　細井亮宏、平野康介、松下博和、瀬戸泰之、前川隆司、垣見和宏
腫瘍内の免疫抑制性環境の制御による腫瘍特異的CTL移入治療の増強
7. 2014/8/1 第18回日本がん免疫学会総会、愛媛県松山市（招待講演）垣見和宏
Development of γδ T cell-based cancer immunotherapy

**・公募科学研究費補助金による研究**

1. 平成24年度　基盤研究（C）
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
研究課題番号：24501329
研究代表者　垣見和宏
研究分担者　松下博和
2. 平成24年度 継続　基盤研究（B）
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
研究課題番号：22300332
研究代表者　中山睿一
研究分担者　垣見和宏
3. 平成24年度 継続　基盤研究（B）
キメラ抗原受容体導入発現γδT細胞による悪性胸膜中皮腫の免疫療法
研究課題番号：24390326
研究代表者　中島　淳
研究分担者　垣見和宏、松下博和
4. 平成24年度　挑戦的萌芽研究
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
研究課題番号：24659625
研究代表者　中島　淳
研究分担者　垣見和宏、松下博和
5. 平成24年度 継続　次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム
4－5.「効果的な複合免疫療法の確立」研究領域

チーム「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」
研究代表者　中山睿一
研究分担者　垣見和宏

**・講座が主催した講演会・研究集会**

1. 市民公開講座
これからの“がん医療”を考えるための公開シンポジウム、患者が知りたい最先端医療　患者が求める物語と対話の医療
主催：これからの“がん医療”を考える患者の会、共催：東京大学医学部附属病院 がん相談支援センター、東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 免疫細胞治療学講座、Cancer Supporter's Station

# 腎疾患総合医療学講座

**特任准教授**
花房規男
**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 31 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，まだまだ腹膜透析が広く行われているとはいえない。しかし，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 10 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，テーラーメー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 4 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

英文原著論文

1. Yamashita T, Doi K, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Evaluation of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in acute

kidney injury: a prospective observational study. Crit Care. 2014 Dec 19;18(6):716.
2. Nakai S, Hanafusa N, …, Tsubakihara Y. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2012). Ther Apher Dial. 2014 Dec;18(6):535-602.
3. Tagawa M, Hamano T, Nishi H, Tsuchida K, Hanafusa N, Fukatsu A, Iseki K, Tsubakihara Y. Mineral Metabolism Markers Are Associated with Myocardial Infarction and Hemorrhagic Stroke but Not Ischemic Stroke in Hemodialysis Patients: A Longitudinal Study. PLoS One. 2014 Dec 10;9(12):e114678.
4. Hamasaki Y, Doi K, Tanaka M, Kume H, Ishibashi Y, Enomoto Y, Fujita T, Homma Y, Nangaku M, Noiri E. Increased peritoneal permeability at peritoneal dialysis initiation is a potential cardiovascular risk in patients using biocompatible peritoneal dialysis solution. BMC Nephrol. 2014 Nov 1;15:173.
5. Hirahashi J, Kawahata K, Arita M, Iwamoto R, Hishikawa K, Honda M, Hamasaki Y, Tanaka M, Okubo K, Kurosawa M, Takase O, Nakakuki M, Saiga K, Suzuki K, Kawachi S, Tojo A, Seki G, Marumo T, Hayashi M, Fujita T. Immunomodulation with eicosapentaenoic acid supports the treatment of autoimmune small-vessel vasculitis. Sci Rep. 2014 Sep 18;4:6406.
6. Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, Nangaku M. Age and anemia management: relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2014 Dec;29(12):2316-26.
7. Sumida M, Doi K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Peri-operative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin measurement in patients who undergo left ventricular assist device implantation surgery. Circ J. 2014; 78(8):1891-9.
8. Hanafusa N, Noiri E, Nangaku M. Vascular access puncture under ultrasound guidance. Ther Apher Dial. 2014 Apr;18(2):213-4.
9. Doi K, Ishizu T, Tsukamoto-Sumida M, Hiruma T, Yamashita T, Ogasawara E, Hamasaki Y, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. The high-mobility group protein B1-Toll-like receptor 4 pathway contributes to the acute lung injury induced by bilateral nephrectomy. Kidney Int. 2014 Aug;86(2): 316-26.
10. 篠原 明成, 花房 規男. 透析患者の高血圧管理 血液透析患者. 腎と透析 2014; 77(4): 619-23.
11. 花房 規男. 維持血液透析ガイドライン 血液透析導入. Clinical Engineering 2014; 25(11): 1069-77.
12. 花房 規男. よくわかる透析療法「再」入門 (number 20) 透析患者の食事療法と運動療法 QOLと予後の双方に関連するポイント. 内科 2014; 114(5): 857-63.
13. 花房 規男. よくわかる透析療法「再」入門 (number 19) 透析患者に対する薬剤投与 主な薬剤の投与法,透析による薬剤の除去. 内科 2014; 114(4): 695-700.
14. 花房 規男. よくわかる透析療法「再」入門 (number 18) 血液透析患者では血液検査はどのように行えばよいか. 内科 2014; 114(3): 515-21.
15. 花房 規男. 高齢腎不全患者の血液透析を再考する ダイアライザや透析時間などの透析条件を中心として. Mebio 2014; 31(11): 4-11.
16. 花房 規男. 腎疾患における LDL アフェレシスの意義. 腎と透析 2014; 77(3): 383-8.
17. 花房 規男. いつ血液透析を導入すればよいのか? 総合的評価と包括的保存期腎不全医療の重要性. 医学のあゆみ 250(13): 1158-63.

18. 花房 規男. アフェレシス療法. 検査と技術 2014; 42(11): 1256-63.
19. 花房 規男. 血液浄化療法の原理(拡散、濾過、吸着). 腎と透析 2014; 76 巻増刊: 91-4.
20. 花房 規男. よくわかる透析療法「再」入門 (number 17) QOL,生命予後と関連する合併症はほかにどのようなものがあるか. 内科 2014; 114(2) 319-23.
21. 浜崎 敬文. 腎代替療法. 内科 2014; 113(6): 1192-5.
22. 齊藤 久さこ, 花房 規男. 腎疾患における低栄養の対策. 内科 113(6): 1202-4.
23. 篠原 明成, 花房 規男. Cre は正常範囲ですので、腎機能は正常です。うっ、見落とし? レジデントノート 2014; 16(6): 1092-7.
24. 花房 規男. よくわかる透析療法「再」入門 (number 16) 透析患者でほかに重要な合併症感染症,悪性腫瘍,消化管出血. 内科 2014; 114(1): 146-50.
25. 花房 規男. 透析導入のタイミングと導入後の注意点. 腎と透析 2014; 76(5): 670-5.
26. 花房 規男. 横紋筋融解症. 腎と透析 2014; 76(4): 617-22.
27. 花房 規男, 吉元 裕介, 玉地 正樹, 安井 正英. 新しい発想に基づく二重濾過血漿交換法の提案. 日本アフェレシス学会雑誌 2014; 33(1): 19-25.
28. 中井 滋, 花房 規男, ..., 椿原 美治, 日本透析医学会統計調査委員会統計解析小委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2012 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会雑誌 2014; 47(1): 1-56.
29. 花房 規男. よくわかる透析療法「再」入門 (number 15) 血液透析患者における糖尿病をどう治療するか. 内科 2014; 113(5): 935-9.
30. 長谷川 毅, ..., 花房 規男, ..., 中元 秀友, 日本透析医学会統計調査委員会腹膜透析レジストリ小委員会. 腹膜透析(PD)レジストリ 2012 年末調査報告. 日本透析医学会雑誌 2014; 47(2): 107-117.
31. 花房 規男. よくわかる透析療法「再」入門 (number 14) 透析患者における低栄養 高齢化した透析患者の予後をいかに改善していくか. 内科 2014; 113(4): 748-53.
32. 花房 規男. よくわかる透析療法「再」入門 (number13) 血液透析患者でみられる貧血 腎性貧血の原因と対策. 内科 2014; 113(3): 555-61.
33. 花房 規男. よくわかる透析療法「再」入門 (number 12) 慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD) 対策はどのようにとるのか. 内科 113(2); 370-6.
34. 花房 規男. よくわかる透析療法「再」入門 慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD) 予後を中心に据えた概念. 内科 2014; 113(1): 147-52.

# 統合的分子代謝疾患科学

**特任助教**

岩部　真人　（～ 平成 26 年 9 月）

岩部　美紀　（平成 26 年 5 月～ 平成 26 年 9 月）

## 沿革と組織の概要

統合的分子代謝疾患科学講座は、現在、大きな社会問題となっている日本における糖尿病患者急増という実態を受け、日本人における遺伝素因と環境因子の相互作用による生活習慣病発症様式を明らかにし、それを予防・診断・治療に役立てることを目的としています。遺伝子多型（SNP）解析などによる「生活習慣病遺伝素因情報」と詳細な食物摂取量の聞き取り調査などからの「生活習慣病環境因子情報」を統合し、遺伝因子・環境因子の総合データベースを作成し、生活習慣病発症リスクの正確な予測法を確立することを目指しています。効果的な糖尿病の一次予防、糖尿病発症様式・病態の分子診断、最適な治療法の提供など、科学的な側面からも、社会的な側面からも大いなる効果が期待できると考えています。糖尿病新規発症者が抑制され、糖尿病治療水準の向上に繋がるものと考えています。

東大病院における患者情報・環境因子情報・遺伝因子情報・発現情報から、薬剤に対する反応性を予測する計算式や、安全性を予測する計算式を立て、開発薬剤の安全・効果的使用を評価できるシステム構築を考えています。

東大病院に代謝疾患関連ヒト組織バンクを設置し、ヒトの肝臓、脂肪組織サンプルからの発現情報や、電子カルテ、SNP の情報、生活習慣を含めた網羅的臨床情報を「統合データベース」とし、実際のヒト疾患における標的分子の validation、SNP・発現情報を考慮した臨床試験システム、環境・遺伝相互作用を考慮した治療薬反応性予測モデルを確立し、標的分子を同定し、候補化合物をスクリーニングし、優れた新薬の創出を目指し、かつ、安全・効果的使用が行われることを最終目標としています。

統合的分子代謝疾患科学講座は、人々の健康と未来の医療に貢献する講座となりうることを目指し、日々、研究・診療活動を行っています。

## 研　究

当研究室は、肥満症に伴うメタボリックシンドローム・糖尿病・心血管疾患等の生活習慣病の病因・病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目標としています。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) Kadowaki T, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M. Adiponectin and its receptors: Implications for reduction of obesity-associated diseases and prolongation of longevity. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2, 8-9 (2014)

(2) Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 1, 15-23 (2014)

# 先端臨床医学開発

**特任准教授**
鈴木淳一
**特任助教**
若山幸示
熊谷英敏

**ホームページ** http://square.umin.ac.jp/sentan/

## 沿革と組織の概要

先端臨床医学開発講座は、2004 年 10 月に、心血管疾患の新しい治療法の開発とそれを臨床応用に発展させることを目的にアンジェスＭＧ株式会社の寄附講座として医学部附属病院 22 世紀医療センター内に開設されました。

高度先進医療を安全かつ確実に医療現場に還元するためには、従来の診療科や研究範囲を超えた大きな枠組みのなかで研究成果を共有することが必要になっています。本講座では、近未来の先進医療に応用しうる、ユニークな病態解析、複合疾患モデル開発、新規治療法を有機的に結びつけ、これらの研究成果を臨床応用すべくトランスレーショナル・リサーチのさらなる充実に力をいれて研究を進めております。

## 研究

本講座では、以下のような基礎および臨床研究を進めています。

基礎研究

・皮下脂肪細胞由来幹細胞を用いた新規動脈硬化治療法の開発
・心臓移植後拒絶の病態解明と治療法の開発
・心不全の病態解明と治療法の開発
・心筋炎の病態解明と治療法の開発
・心筋梗塞の病態解明と治療法の開発
・動脈硬化の病態解明と治療法の開発
・動脈形成術後の病態解明と治療法の開発
・血管新生機序の病態解明と治療法の開発
・慢性腎臓病の病態解明と治療法の開発

臨床研究

・大動脈瘤・解離の発症機序とその治療法の開発
・動脈硬化に対する核酸医薬の効果
・歯周病の心血管疾患に対する影響
・冠動脈 CT による川崎病や先天性心疾患の解析
・睡眠時無呼吸症候群の心血管疾患への影響
・腎機能障害の心血管疾患に対する影響
・人工透析の心血管疾患に対する影響

今後の研究の展望

医学研究の基礎成果と臨床応用を結びつけるために、上記の研究活動を継続して参ります。

## 出版物等

英文原著論文

1. Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. Periodontitis in cardiovascular disease patients with or

without Marfan syndrome -A possible role of *Prevotella intermedia.* **PLoS One.** 9(4): e95521, 2014.

2. Suzuki J, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Shigematsu K, Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Hirata Y, Isobe M. High incidence of periodontitis in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. **Int Heart J.** 55(3); 268-270. 2014.
3. Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. High incidence and severity of periodontitis in Marfan syndrome patients in Japan. **Heart Vessels** 2013 Nov 8. [Epub ahead of print]
4. Suzuki J, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Shigematsu K, Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Hirata Y, Isobe M. Incidence of periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases -A comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia. **Heart Vessels** 2014 Apr 16. [Epub ahead of print]
5. Tada Y, Ogawa M, Watanabe R, Zempo H, Takamura C, Suzuki J, Dan T, Miyata T, Isobe M, Komuro I. Neovascularization induced by hypoxia inducible transcription factor is associated with the improvement of cardiac dysfunction in experimental autoimmune myocarditis. **Expert Opin Investig Drugs.** 23(2):149-62, 2014.
6. Zempo H, Sugita Y, Ogawa M, Watanabe R, Suzuki J, Isobe M. A P2X7 receptor antagonist attenuates experimental autoimmune myocarditis via suppressed myocardial CD4+ T and macrophage infiltration and NADPH oxidase 2/4 expression in mice. **Heart Vessels.** 2014 May 31. [Epub ahead of print]
7. Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. *Porphyromonas gingivalis* promotes neointimal formation after arterial injury through toll-like receptor 2 signaling. **Heart Vessels**. 29(4): 542-9, 2014.
8. Kuma Y, Usumi-Fujita R, Hosomichi J, Oishi S, Maeda H, Nagai H, Shimizu Y, Kaneko S, Shitano C, Suzuki J, Yoshida K, Ono T. Impairment of nasal airway under intermittent hypoxia during growth period in rats. **Arch Oral Biol.** 20;59(11):1139-1145, 2014.
9. Tezuka D, Suzuki J, Isobe M. An oxygen therapy prevents ventricular arrhythmia in patients with diastolic heart failure and sleep apnea. **J Sleep Disorder Ther.** 3: 3, 2014.
10. Tezuka D, Terashima M, Kato Y, Toriihara A, Hirasawa K, Sasaoka T, Yoshikawa S, Maejima Y, Ashikaga T, Suzuki J, Hirao K, Isobe M. Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: application of cardiac MRI and FDG-PET/CT. **J Card Fail.** 2014 Dec 12. pii: S1071-9164(14)01344-X. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.12.004. [Epub ahead of print]
11. Amano J, Akashima T, Terasaki T, Wada Y, Ito-Amano M, Suzuki J, Isobe M. Characteristics of cardiac allograft vasculopathy induced by immunomodulation in the miniature swine. **Ann Thorac Cardiovasc Surg**. 2014 Apr 18. [Epub ahead of print]
12. Kudo-Sakamoto Y, Akazawa H, Ito K, Takano J, Yano M, Yabumoto C, Naito AT, Oka T, Lee JK, Sakata Y, Suzuki J, Saido TC, Komuro I. Calpain-dependent cleavage of N-cadherin is involved in the progression of post-myocardial infarction remodeling. **J Biol Chem.** 289(28): 19408-19419, 2014.

13. Sun A, Zou Y, Wang P, Xu D, Gong H, Wang S, Qin Y, Zhang P, Chen Y, Harada M, Isse T, Kawamoto T, Fan H, Yang P, Akazawa H, Nagai T, Takano H, Ping P, Komuro I, Ge J. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 plays protective roles in heart failure after myocardial infarction via suppression of the cytosolic JNK/p53 pathway in mice. **J Am Heart Assoc.** 3(5): e000779, 2014.
14. Yasui H, Lee JK, Yoshida A, Yokoyama T, Nakanishi H, Miwa K, Naito AT, Oka T, Akazawa H, Nakai J, Miyagawa S, Sawa Y, Sakata Y, Komuro I. Excitation propagation in three-dimensional engineered hearts using decellularized extracellular matrix. **Biomaterials**. 35(27): 7839-50, 2014.
15. Shimamura M, Nakagami H, Osako MK, Kurinami H, Koriyama H, Zhengda P, Tomioka H, Tenma A, Wakayama K, Morishita R. OPG/RANKL/RANK axis is a critical inflammatory signaling system in ischemic brain in mice. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 111(22): 8191-6, 2014.
16. Shimamura M, Taniyama Y, Nakagami H, Katsuragi N, Wakayama K, Koriyama H, Kurinami H, Tenma A, Tomioka H, Morishita R. Long-term expression of periostin during the chronic stage of ischemic stroke in mice. **Hypertens Res.** 37(6): 494-9, 2014.
17. Maejima Y, Sadoshima J. SUMOylation: A novel protein quality control modifier in the heart. **Circ Res**. 115: 686-689, 2014.
18. Maejima Y, Usui S, Zhai P, Takamura M, Kaneko S, Zablocki D, Yokota M, Isobe M, Sadoshima J. MuRF1 negatively regulates pathological cardiac hypertrophy through downregulation of calcineurin A. **Circ Heart Fail**. 7: 479-490, 2014.
19. Ikeda Y, Shirakabe A, Maejima Y, Zhai P, Sciarretta S, Toli J, Nomura M, Mihara K, Egashira K, Ohishi M, Abdellatif M, Sadoshima J. Endogenous Drp1 mediates mitochondrial autophagy and protects the heart against energy stress. **Circ Res.** 2014 Oct 20 [Epub ahead of print]
20. Del Re DP, Matsuda T, Zhai P, Maejima Y, Jain MR, Liu T, Li H, Hsu CP, Sadoshima J. Mst1 promotes cardiac myocyte apoptosis through phosphorylation and inhibition of Bcl-xL. **Mol Cell**. 54: 639-50, 2014.

英文総説

1. Suzuki J, Aoyama N, Influence of periodontitis on abdominal aortic aneurysms. **World J Hypertens.** 4(3): 25-28, 2014.
2. Akazawa H, Komuro I. Dickkopf-3: a stubborn protector of cardiac hypertrophy. **Cardiovasc Res.** 102(1): 6-8, 2014.
3. Oka T, Akazawa H, Naito AT, Komuro I. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure. **Circ Res.** 114(3): 565-71, 2014.

# 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

**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、高齢者、循環器疾患、耳鼻咽喉科疾患（OD）患者などに対して、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

高齢化が急速に進む我が国において、寝たきりの増加や医療費の増加は深刻な問題となっている。サルコペニア予防、治療においてリハビリ、とくに筋力、筋量を増加させるような運動療法は有用である。本講座　設置の目的は、加齢に伴うサルコペニアとともに、心不全、呼吸器疾患、糖尿病、癌などに伴う２次性サルコペニアの予防、治療のための新たな有効なリハビリ法を開発するため、臨床及び基礎的研究を実施することである。とくに、骨格筋に対する低酸素、電気刺激、温熱刺激につき注目しており、加圧トレーニングも局所の低酸素刺激などを応用した方法で、筋力増強、筋肥大において、注目すべきリハビリ、トレーニング法である。そこで、高齢者を中心とした各種疾患の患者さんを対象に、リハビリ、運動療法を実施し、従来のリハビリテーション法の効果と比較することにより、新たな有用なリハビリ法を開発、検証する。さらに、機序の解明のために、動物実験も実施する。とくに、心不全、糖尿病などの病態でみられる筋萎縮の治療への応用の可能性につき、各種モデル動物を使用して検討する。また、無負荷モデルによる研究は、今後、廃用症候群、宇宙での長期滞在に伴う筋萎縮防止対策としても、有用な方法として注目される可能性もあり、その点についても、臨床研究、基礎研究を実施する。血流制限による下肢血液のプーリング作用は、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、起立性調節障害（OD）の改善の可能性もある。これらの効能により、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、各種疾患の筋力トレーニングとしての応用も考えられる。運動の困難な患者などに対しては、電気刺激も極め

て有用である可能性があり、この点も検証していく。

糖尿病、心不全の病態において、サルコペニアは重要な問題である。その機序として、筋タンパク質分解系の促進、合成の抑制など報告されているが詳細は不明である。最近、我々は、ラット血流制限モデルにおいて、血流制限による明らかな筋酸素分圧の低下と刺激後に筋タンパク合成系の活性化をみとめるとともに、同様の刺激でラットを３週間トレーニングすると、前脛骨筋の有意な筋肥大が認めることを確認している。今後、これらの病態における筋萎縮機序の分子機構の解明とあらたな治療法としての有用性につき、実験的にも検証していく予定である。

今後、さまざまな領域で、本法の臨床上の有用性を継続して検討する必要がある。この研究は、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。

一方、心筋を中心とする基礎電気生理（循環器内科基礎電気生理学教室 252 研究室）をはじめ、骨格筋などの興奮性細胞の電気生理学的及び分子生物学的基礎的研究も行っている。こうした検討の応用により、本法の機序の解明をめざしている。

## 出版物等


1) 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.
2) 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 2014, 24(1); 55-61.
3) Madarame H, Kurano M, Fukumura K, Fukuda T, Nakajima T. Hemostatic and inflammatory responses to blood flow-restrcited exercise in patients with ischemic heart diseases: a pilot study. Clin Physiol Funct Imaging. 2013; 33: 11-7.
4) 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):14-19.
5) 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)
6) 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 $Na^+/Ca^{2+}$ exchanger on cell proliferation in human cardiac fibroblasts: Effects of transforming growth factor ß1. Cell Calcium 2013 Sep; 54(3):213-225.
7) 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. 2013 Jul;43(7):481-487.
8) Eshima H, Tanaka Y, Sonobe T, Inagaki T, Nakajima T, Poole DC, Kano Y. In vivo imaging of intracellular $Ca^{2+}$ after muscle contractions and direct $Ca^{2+}$ injection in rat skeletal muscle in diabetes. American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2013 Sep 15;305(6):R610-618.

9) Sahara M, Ikutomi M, Morita T, Minami Y, Nakajima T, Hirata Y, Nagai R, Sata M. Deletion of Angiotensin-converting Enzyme 2 Promotes the Development of Atherosclerosis and Arterial Neointima Formation. Cardiovasc Res. 2013 Nov 4. [Epub ahead of print]
10) Fukuda T, Yasuda T, Fukumura K, Iida H, Morita T, Sato Y, Nakajima T. Low-intensity kaatsu resistance exercise using an lelastic band enhances muscle activation in patients with cardiovascular diseases. Int J KAATSU Training Res 2013; 9: 1-5.
11) Inoue A, Iwasaki S, Fujimori C, Nakajima T, Yamasoba T. Developmental changes in the protective effect of exogenous brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 against ototoxic drugs in cultured rat vestibular ganglion neurons. Cell and Tissue Res (in press)
12) Yasuda T, Fukumura K, Sato Y, Yamasoba T, Nakajima T. Effects of detraining after blood flow restricted low-intensity training on muscle size and strength in older adults. Aging Clinical and Experimental Research (in press)
13) Tsutsumi T, Okamoto Y, Takano NK, Wakatsuki D, Suzuki H, Sezaki T, Iwasawa K, Nakajima T. Time-frequency analysis of the QRS complex in patients with ischemic cardiomyopathy and myocardial infarction. International Jouranal of Cardiology (in press)
14) Yasuda T, Fykumura K, Uchida Y, Koshi H, Iida H, Masamune K, Yamasoba T, Sato Y, Nakajima T. Effects of low-load, elastic band resistance training combined with blood flow restriction on muscle size and arterial stiffness in older adults. Journal of Gerontology: Biological Sciences (in press)
15) 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.
16) 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.
17) 堤健、高野奈美、東祐佳、中島敏明。QRS内異常高周波成分とVLPによる致死性心室性不整脈予知について。心臓　46 (suppl 1): 13-18, 2014.
18) 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.
19) 中島敏明. トッピクス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.
20) 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.
21) 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.
22) 安田智洋、中島敏明。血流制限下のセラバンドトレーニングが高齢者の筋肥大、筋力増強及び安全性に及ぼす影響。第 29 回健康医科学研究助成論文集。平成 24 年度 pp120-127, 2014
23) 南尚賢, 森田敏宏、中島敏明、金田秀昭、生冨公康、井上雅祐、東丸貴信。薬剤溶出性ステント植え込み後の冠動脈内皮機能障害に関する系統的総説。日本血管内治療学会誌 15; 34-40, 2014.

# 健康医科学創造

**特任准教授**
森田啓行
**特任助教**
住田智一

## 沿革と組織の概要

本講座は㈱日立製作所および㈱日立メディコの寄附により平成 17 年 1 月に設立され、本学循環器内科学講座と共同で臨床情報データベースシステムの構築・運用をおこなってきた。平成 20 年 1 月～平成 22 年 12 月は㈱セラバリューズおよび㈱日立製作所の寄附により、平成 23 年 1 月以降はディーブイエックス㈱、㈱ウィン・インターナショナル、田辺三菱製薬㈱の寄附により講座が運営されている。目下運用中の臨床情報データベースシステムを有効活用して質の高い臨床研究を展開し、その成果を社会に発信していくことが本講座の最大の使命と考えている。

本講座は東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センターに所属し、産学連携の最前線として、企業側のノウハウと大学側のリサーチマインドとが融合し最大限のアウトプットが得られるよう活動を行なっている。臨床研究を行なうにあたって最も重要なのは、「その活動拠点が病院にあり、情報交換および人的交流が臨床現場との間で活発に行なわれる」、ということである。本講座は臨床医、リサーチナース、その他のメデイカルスタッフ、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**

平成 24－28 年度文部科学省科学研究費補助金
再生医療の実現化プロジェクト
疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究（小室一成）
研究分担者　森田啓行

個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト（第 3 期）疾患関連遺伝子研究平成 25-29 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（門脇孝）
研究分担者　森田啓行

平成 25－29 年度厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
疾患由来 iPS 細胞を利用した難治性疾患の創薬研究（門脇孝）
研究分担者　森田啓行

## 出版物等

1. Nakayama A, **Morita H**, Miyata T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Komuro I, Nagai R.
   Predictors of mortality after emergency or elective repair of abdominal aortic aneurysm in a Japanese population.
   *Heart Vessels.* 29: 65-70, 2014
2. **Morita H**, Komuro I.
   The metabolic syndrome and *DYRK1B*.
   *New England Journal of Medicine* 371: 785, 2014
3. **Morita H**, Komuro I.
   Somatic mutations in cerebral cortical malformations.
   *New England Journal of Medicine* 371: 2037, 2014
4. コーヒー摂取量と死亡リスク　**森田啓行**
   *Medical Practice* 31 (1):147, 2014
5. 心疾患　中尾倫子, **森田啓行**, 小室一成
   *臨牀と研究* 91 (1): 45-50, 2014
6. 遺伝子から心筋症をみる　**森田啓行**
   *日本内科学会雑誌* 103 (2): 285-292, 2014
7. 血小板機能抑制と心血管イベント抑制
   **森田啓行**
   *Medical Practice* 31 (3):487, 2014
8. 脈圧と心房細動新規発症　**森田啓行**
   *Medical Practice* 31(5):836, 2014
9. ファブリー病患者における血管障害
   **森田啓行**
   *Medical Practice* 31(7):1172, 2014
10. 心房性期外収縮の頻度とリスク因子
    **森田啓行**
    *Medical Practice* 31(8):1347, 2014
11. 栄養素摂取と血圧との相関　**森田啓行**
    *Medical Practice* 31(10):1684, 2014
12. 朝食摂取と冠動脈疾患　**森田啓行**
    *Medical Practice* 31(11):1839, 2014
13. Annual Review 循環器 2014
    新規老化促進因子 C1q による Wnt シグナル活性化と老化関連疾患
    **住田智一**、小室一成 Page 21-28.
14. 補体分子 C1q と循環器疾患、
    **住田智一**、小室一成
    *Vascular Medicine* 10(1):71-76, 2014
15. 心血管老化に対するバイオマーカー:新規老化促進因子としての補体分子 C1q と心血管疾患　**住田智一**、小室一成
    *循環器内科* 76(3):313-318, 2014

# 関節疾患総合研究講座

**特任准教授**
吉村典子

**ホームページ** http://www.h.u-tokyo.ac.jp/center22/index.html

## 沿革と組織の概要

関節疾患総合研究講座は 2005 年に、中外製薬株式会社の寄付金により、22 世紀医療センターに設立された寄付講座で、整形外科学講座およびリハビリテーション医学分野を協力講座としている。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の手法により、運動器疾患の予防法の確立や、原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

## 講座概要

近年、生活習慣病は健康管理の面からも大きな話題として取り上げられてはいるものの、高齢者の健康寿命に大きな影響を与える骨関節疾患への取り組みはまだ十分とはいえない。特に変形性関節症に代表される関節疾患は、痛みや歩行困難のために高齢者の生活機能を低下させ、生活寿命を短縮させている重大な生活習慣病であるにもかかわらず、その発症・進展機序についてはほとんど解明されておらず、治療・予防も対症療法の域を出ていないのが現状である。

2005 年 3 月、関節疾患総合研究講座は、変形性関節症をはじめとする高齢者運動器疾患の病態解明と画期的な治療戦略の開発を目的として開講した。

目的の達成のため、当講座では臨床運動器医学講座と共同で、詳細な臨床情報とゲノム情報の両方を網羅した大規模データベースの作成に着手し、これを基盤として、臨床研究プロジェクト ROAD（ Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability）を開始した。本プロジェクトでは、世界最大規模の住民コホートの前向き追跡調査を 10 年間以上にわたって行う予定である。

## 研　究

### 研究内容

ROAD プロジェクトでは、都市（東京都板橋区）、山村（和歌山県日高川町）、漁村（和歌山県太地町）と、特性の異なる 3 地域にコホートを設置し、2005 年から 2007 年にかけて総数 3,040 人からなるベースライン調査を完了した。本研究への参加数は、変形性関節症のコホート研究では現在世界最大規模である。

ROAD ベースライン調査参加者 3,040 人（男性 1,061 人、女性 1,979 人、平均年齢 70.3 歳）のデータベースから、Kellgren-Lawrence 法 grade 2 以上を OA ありとした場合の膝、腰椎の OA の有病率を検討した。40 歳以上でみると、膝 OA の有病率は全体で男性 42.6%、女性 62.4%であった。一方、腰椎 OA の有病率は 40 歳以上でみた場合、男性 81.5%、女性 65.5%であった。

この有病率を、平成 17 年度の年齢別人口構成に当てはめて、ここから本邦の OA 有病者数（40 歳以上）を推定すると、X 線で診断される膝 OA

の患者数は 2530 万人（男性 860 万人、女性 1670 万人）、腰椎 OA の患者数 3790 万人（男性 1890 万人、女性 1900 万人）となり、従来の試算よりもはるかに多いことがわかった。

### 今後の研究の展望

住民コホートにおいては、2008 年から 2010 年にかけて 3 年目の追跡調査、2012 年から 2013 年にかけての 7 年目の追跡調査をいずれも完了した。2015 年からは、同コホートに 10 年目の追跡調査を実施する予定である。

## 出版物等


1. Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M: Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. Int J Cancer 134: 1445-1457, 2014
2. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, Cummings SR, Diez-Perez A, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer CC, Goltzman D, Hans D, Khaw KT, Krieg MA, Kröger H, Lacroix AZ, Lau E, Leslie WD, Mellström D, Melton LJ 3rd, O'Neill TW, Pasco JA, Prior JC, Reid DM, Rivadeneira F, van Staa T, Yoshimura N, Zillikens MC: A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. J Bone Miner Res 29: 223-233, 2014
3. Yoshimura N, Nagata K, Muraki S, Oka H, Yoshida M, Enyo Y, Kagotani R, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K, Akune T: Prevalence and progression of the radiographic ossification of posterior longitudinal ligament and its associated factors in the Japanese populations: A 3-year follow-up of the ROAD study. Osteoporos Int 25: 1089-1098, 2014
4. Inoue I, Kato J, Tamai H, Iguchi M, Maekita T, Yoshimura N, Ichinose M: Helicobacter pylori -related chronic gastritis as a risk factor for colonic neoplasms. World J Gastroenterol 20: 1485-1492, 2014
5. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Cooper C, McCloskey EV; Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF (Kanis JA, Cooper C, Adachi J, Borgström F, Clark P, Cummings S, Diaz-Curiel M, Dimai HP, Harvey N, Hiligsmann M, Lau E, Lewiecki M, Lips P, Lorenc R, McCloskey E, Ortolani S, Papioannou A, Silverman S, Sosa M, Szulc P, Yoshimura N). Worldwide uptake of FRAX. Arch Osteoporos 9: 166, 2014
6. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: The ROAD Study. Mod Rheumatol 24: 236-242, 2014
7. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. Osteoporos Int 25: 1081-1088, 2014
8. Muraki S, Yoshimura N, Akune T, Takahashi I, Fujiwara S: Prevalence, incidence, and progression of lumbar spondylosis by gender and age strata. Mod Rheumatol 24: 657-661, 2014

9. Hashizume H, Yoshimura N, Nagata K, Miyazaki N, Ishimoto Y, Nishiyama R, Yamada H, Yoshida M: Development and evaluation of a video exercise program for locomotive syndrome in the elderly. Mod Rheumatol 24: 250-257, 2014
10. Nagata K, Yoshida M, Ishimoto Y, Hashizume H, Yamada H, Yoshimura N: Skipping breakfast and less exercise are risk factors for bone loss of Japanese young adults: a 3-year follow-up for medical students. J Bone Miner Metab 32: 420-427, 2014
11. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. Geriatr Gerontol Int 14: 695-701, 2014
12. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. J Orthop Sci 19: 489-496, 2014
13. Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, Shiraki Y, Yoshimura N, Shiraki M: Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. J Bone Miner Metab 32: 514-523, 2014
14. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Nishiwaki Y, Shimizu Y, Yoshida H, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. J Bone Miner Metab 32: 524-532, 2014
15. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Minamide A, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Takiguchi N, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M: Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: the Wakayama Spine Study. Osteoarthritis Cartilage 22: 104-110, 2014
16. . Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD Study. Mod Rheumatol 24(6):966-973, 2014
17. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: The prevalence of cervical myelopathy among subjects with narrow cervical spinal canal in a population-based magnetic resonance imaging study: the Wakayama Spine Study. Spine J 14: 2811-2817, 2014
18. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T: Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and occurrence of musculoskeletal diseases, such as osteoporosis, knee osteoarthritis and lumbar spondylosis: A three-year follow-up of the road study. Osteoporos Int 26:151–161, 2015
19. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Incidence of disability and its associated

factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. J Bone Miner Metab 33: 186-191, 2015

20. Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Hashizume H, Yamada H, Enyo Y, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: The ROAD Study. J Bone Miner Metab 33: 221-229, 2015
21. Teraguchi M, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nakagawa Y, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: The association of combination of disc degeneration, endplate signal change, and Schmorl's node with low back pain in a large population study: the Wakayama Spine Study. Spine J 15:622-628, 2015
22. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among musculoskeletal diseases and metabolic syndrome components: A 3-year follow-up of the ROAD study. Mod Rheumatol 25:38-48, 2015
23. Mure K, Yoshimura N, Hashimoto M, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Takeshita T: Urinary 8-iso-prostaglandin F2a as a marker of metabolic risks in the general Japanese Population: The ROAD Study. Obesity 23,1517-1524, 2015
24. Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Does osteophytosis at the knee predict health-related quality of life decline? A 3-year follow-up of the ROAD study. Clin Rheumatol, in press
25. Muraki S, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Oka H, Yoshimura N: Joint space narrowing, body mass index and knee pain: The ROAD study. Osteoarthritis Cartilage, in press
26. Ogata T, Muranaga S, Ishibashi H, Ohe T, Izumida R, Yoshimura N, Iwaya T, Nakamura K: Development of a screening program to assess motor function in the adult population: A cross-sectional observational study. J Orthop Sci, in press
27. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T: Factors affecting changes in the serum levels of 25-hydroxyvitamin D: A 3-year follow-up of the ROAD study. Osteoporos Int, in press
28. Yoshimura N, Musaki S, Oka H, Tanaka S, Ogata T, Kawaguchi H, Akune T, Nakamura K: Association between new indices in the locomotive syndrome risk test and decline in mobility: third survey of the ROAD study. J Orthop Sci, in press
29. 橋爪洋、吉村典子、石元優々、長田圭司、阿久根徹、山田宏、村木重之、岡敬之、南出晃人、中川幸洋、吉田宗人：実地臨床に役立つ疫学知識 地域住民における頸髄圧迫、腰部脊柱管狭窄の有病率と身体所見との関係.The Wakayama Spine Study. J Spine Research 5: 1271-1275, 2014
30. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、吉村典子：要介護移行に影響を与える運動器障害関連因子の解明. 大規模一般住民集団における縦断調査疫学研究. Osteoporosis Jpn 22: 663-667, 2014
31. 吉村典子：ロコモティブシンドローム.日本臨床「生活習慣病と認知症」72, 730-733, 2014

32. 吉村典子：骨粗鬆症の疫学. Rheumatology Clinical Research 3(1), 4-8, 2014
33. 吉村典子：ロコモティブシンドロームにメタボリックシンドロームは関係するのですか？骨粗鬆症治療 13(1), 83-84, 2014
34. 吉村典子：要介護リスクと運動器機能. ANTI-AGING MEDICINE(アンチ・エイジング医学) 10(3), 344-346 2014
35. 吉村典子：変形性腰椎症の疫学:ROAD スタディより.Clinical Calcium 5, 665-668, 2014
36. 吉村典子：認知症とロコモティブシンドローム. 認知症の最新医療 14(Vol4, No3), 98-102, 2014
37. 吉村典子：変形性膝関節症と認知症. Geriatric Medicine(老年医学) 52(7), 777-779, 2014
38. 中村耕三、吉村典子、阿久根徹、緒方徹、田中栄：高齢者の骨・関節疾患-転倒予防に向けての取り組み-】 超高齢社会におけるロコモティブシンドロームの概念と定義. 日本臨床 72(10), 1715-1720, 2014
39. 長田圭司、吉村典子、村木重之、橋爪洋、石元優々、吉田宗人：【ロコモティブシンドロームの現状と課題】 頸髄圧迫の有所見率とその運動機能との関係　ロコモティブシンドロームの一疾患として. 整形・災害外科 57(11), 1369-1372, 2014
40. 吉村典子：検診からわかる整形外科疾患：ロコモティブ・シンドローム.臨床整形外科 49(10), 853-857, 2014
41. 吉村典子：変形性膝関節症、変形性脊椎症と骨粗鬆症. THE BONE 28(3), 323-326, 2014
42. 吉村典子：わが国における骨粗鬆症の疫学. ロコモティブシンドロームの現状と課題. 整形災害外科 57(11), 1383-1388, 2014
43. 吉村典子：縦断調査による要介護の危険因子. ロコモティブシンドロームの現状と課題. 整形災害外科 57(11), 1405-1407, 2014
44. 吉村典子：高齢者の運動器障害の疫学. 高齢者の骨・関節疾患. 日本臨床　72(10), 1721-1726, 2014
45. 吉村典子：肥満症診療最前線 5.運動器疾患. Modern Physician 35(2), 203-205, 2015
46. 吉村典子：大規模住民調査 ROAD スタディからみたロコモの疫学. 超高齢社会における運動器医療とケア 'ロコモティブシンドローム'. 理学療法 2(1), 11-13, 2015
47. 吉村典子：骨粗鬆症 Q&A 国内の骨粗鬆症の発生に地域差はあるのでしょうか？骨粗鬆症治療 14(1), 85-86, 2015
48. 吉村典子、阿久根徹：サルコペニアとロコモティブシンドロームの関連：The ROAD study. 医学のあゆみ 253(9), 827-830, 2015
49. 吉村典子、阿久根徹：ロコモティブシンドロームの概念と疫学. 疫学.日本医師会雑誌 144 特別号(1), s34-s38, 2015
50. 吉村典子：本邦における変形性関節症の現状. Anti-aging Science 7(2), 88-91, 2015
51. 中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの概念とフレイル、サルコペニアとの関連性. 日本臨床, in press
52. 吉村典子：ロコモティブシンドロームの臨床診断値と有病率. 日本老年医学会雑誌, in press
53. 吉村典子：変形性膝関節症の疫学. 変形性膝関節症の運動療法ガイド−保存的治療から術後リハまで（千田益生編)、pp24-30、日本医事新報社、東京、2014
54. 吉村典子：骨粗鬆症と骨折の疫学：どのくらい患者がいるか？インフォームドコンセントのための図説シリーズ　骨粗鬆症改訂 3 版（杉本利嗣編)、pp15-17、医薬ジャーナル社、大阪、2015
55. 吉村典子：運動器疾患の疫学. 骨ペディア.骨疾患・骨代謝キーワード事典（日本骨代謝学会)、pp269-271、 羊土社、東京、2015
56. 吉村典子：骨粗鬆症の疫学. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（代表折茂肇) 編)、pp4-5、ライフサイエンス出版、東京、2015
57. 吉村典子、阿久根徹：疫学.日本医師会雑誌特別号「ロコモティブシンドロームのすべて」, s34-s38, 診断と治療社、東京、2015

# 医療経営政策学

**特任教授**
小池創一
**特任准教授**
山本隆一
**特任助教**
平松達雄

**ホームページ** http://plaza.umin.ac.jp/hmp/

## 沿革と組織の概要

医療経営政策学講座は、東大病院に設置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。2005 年の開設以来、臨床疫学・臨床経済学・医療政策学・医療経営学の複合的研究基盤を確立し、多施設にわたる診療情報ネットワークを学術活用して､医療の質と効率性の向上をより高い次元で実現するための学際的研究と政策提言を実践している。

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。2013 年末現在、ニッセイ情報テクノロジー株式会社、中外製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社、クレコンリサーチ&コンサルティング株式会社、大塚製薬株式会社の 6 社からご寄付をいただき、研究活動を実施している。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、公共健康医学専攻臨床疫学・経済学講座、および公共健康医学専攻生物統計学分野である。

## 研究

2013 年 5 月より現特任教授、特任准教授が、その後 2014 年 6 月より特任助教が着任した。新体制では以下の活動を中心に行い、医療に関する情報を活用して広く国民の健康に寄与する研究を進めている。

1）国際シンポジウムの開催

2015 年 1 月に、「医療情報の利活用と個人情報保護シンポジウム」を千代田区イイノホールにて開催した。政府が「パーソナルデータの利活用に関する制度改正大綱」を公表し、個人情報保護に関する新たな制度構築にとりかかろうとしているタイミングを踏まえ、行政、医学・法律学の研究者、患者支援団体など、様々な立場の関係者が一同に会し、議論を行うことで、医療情報の利活用と個人情報に関して一層の理解を深めることを目的としたものである。

当日プログラムは以下の通り。

〇基調講演 1　我が国における医療情報の活用と個人情報保護の動向 （大島一博、厚生労働省保険局総務課長）

〇基調講演 2　米国における医療情報の利活用と個人情報保護の現状と課題 （Mr. Niall Brennan, Acting Director, Office of Enterprise Management, Center for Medicare & Medicaid

Services, US Federal government ）

〇パネルディスカッション＜医療情報の利活用と個人情報保護に向けて＞

- 山本隆一　東京大学大学院医学系研究科医療経営政策学講座　特任准教授 「NDB の利活用の促進の現状と課題」
- 康永秀生　東京大学大学院医学系研究科　臨床疫学・経済学講座　教授 「DPC を利用した臨床疫学研究」
- 松田晋哉　産業医科大学医学部公衆衛生学講座　教授「医療情報の分析から見える地域医療とその将来像」
- 樋口範雄　東京大学法学部　教授「日米における医療情報と個人情報保護の法的側面」
- 山口育子　ＮＰＯ法人 ささえあい医療人権センター　理事長「患者の立場から見た医療情報と個人情報保護」

２）公的統計データを活用した医療政策研究

公的統計調査データ活用した医療政策研究は、新規調査の実施に比較して、迅速かつ、より少ない費用で実施できることから、根拠に基づく医療政策の推進に大きく寄与することが期待できる。本講座では、特に、厚生労働省が実施している医師・歯科医師・薬剤師調査、医療施設調査、患者調査を中心に公的統計データの分析を行うことで、初期臨床研修制度の評価、医師の地域別・診療科別分布、医師のキャリアパス、専門医制度に関する医療政策研究を行っている。

３）医療情報の活用と個人情報保護に関する研究

政府が 2010 年 6 月に決定した「新たな情報通信技術戦略」の行程表では、レセプト情報データベースの第三者への提供に加え、DPC データの第三者提供についても提供の仕方やガイドラインの策定に関する検討を行うこととされている。

本講座では、医療情報の活用と個人情報保護に関する研究を進めるとともに、山本が厚生労働省の「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」に座長として、内閣官房のパーソナルデータ検討会には委員として参画するなど、医療政策の研究とともに形成過程にも積極的に関与する活動を展開している。

４）医療情報データベースを用いた医薬品副作用に関する薬剤疫学研究

病院情報システム記録や保険請求等の診療データを集計・解析し医薬品の安全性評価に役立てる研究が各国で近年開始されている。本講座では国による医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET）や東大病院診療録データを活用し、患者さんに起こる有害事象の自動的把握や、それによる医薬品の副作用シグナルの自動検出の研究を進めている。また、さらにもっと広く多くの医療機関の複合データを、患者さんの安心を保ち、かつ研究不正防止の仕組みも備え、しかもそれぞれの医療機関において分析ができるようにする、匿名化された医療情報の新たな共同利用を実現する研究も開始した。

５）そのほか以下の研究も実践している。

①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
②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
③保健医療サービスの経済評価に関する研究
④過労死防止対策など労働衛生の政策評価研究
⑤医療安全に資するシステムの研究
⑥地域医療システムの持続的発展のための研究
⑦AED 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

## 出版物等

1. Matsumoto M, Koike S, Matsubara S, Kashima S, Ide H, Yasunaga H. Selection and concentration of obstetric facilities in Japan: Longitudinal study based on national census data. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Dec 29.
2. Chida K, Morohashi G, Fuji H, Magata F, Fujimura A, Hamada K, Ikarashi D, Yamamoto R. Implementation and evaluation of an efficient secure computation system using 'R' for healthcare statistics. J Am Med Inform Assoc. 2014; 21:326-331.
3. Yasunobu Nohara, Eiko Kai, Partha Pratim Ghosh, Rafiqul Islam, Ashir Ahmed, Masahiro Kuroda, Sozo Inoue, Tatsuo Hiramatsu, Michio Kimura, Shuji Shimizu, Kunihisa Kobayashi, Yukino Baba, Hisashi Kashima, Koji Tsuda, Masashi Sugiyama, Mathieu Blondel, Naonori Ueda, Masaru Kitsuregawa, Naoki Nakashima. Health Checkup and Telemedical Intervention Program for Preventive Medicine in Developing Countries: Verification Study. J Med Internet Res 2015;17:e2.

# 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、渡邊綾、三木聡一郎

**特任研究員**

野村行弘、根本充貴

**ホームページ** http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/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。当講座は特任准教授 3 名と寄付講座教員 5 名、特任研究員 2 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 50 名の職員が存在する。

当講座の研究目的は、下記の通りである。

1) データベース構築：長期にわたる経過観察が可能な受診者を対象として、高度な検査内容からなる健康診断を定期的に施行し、詳細かつ信頼性の高いデータベースを構築する。特に先進的な画像診断機器である FDG-PET、多列 CT 及び 3T-MRI を用いて、全身の微細な初期病変の検出を可能とする体積データを収集する。

2) 大量画像データ処理方法の研究：検査日・種類の異なる画像を 1 つの多次元データとして取り扱うための基本的な画像処理機能を開発する。さらに大量の多次元データの中から微細な異常所見を自動的に検出するアルゴリズムの研究を行う。

3) コホート研究：データベースを経時的に解析し、上記手法により自動的に検出される様々な異常所見の疾病予測における臨床的有用性について検証する。

## 診　療

当講座はコンピュータ画像診断学／予防医学検診部門の診療を担当している。この検診部門では株式会社ハイメディックから委託された検診を行っており、東大病院としては検診受信者の募集を行っていない。検診場所は中央診療棟 2 の 9 階であり、一般的な検診項目に加えて、PET/CT（陽電子断層撮影／コンピュータ断層撮影）や超高磁場の MRI(磁気共鳴画像)、超音波検査やマンモグラフィーを導入している。

## 教　育

現在、コンピュータ画像診断学／予防医学講座としては学生の受け入れを行っていないが、放射線医学講座の大学院生や研修医などの学生教育に協力している。研究テーマとして CAD をはじめとする画像処理の研究、あるいは、検診データを用いた疫学的研究を行う場合には積極的な支援を行っている。

## 研　究

1) 検診データベースの構築：

独自の検診システムを開発し、日常の検診業務の運営や検診データの入力に活用している。この検診システムは現在も改良を重ねている。検診で撮像された画像は病院の PACS に保存されている。研究目的に限って使用される医用画像は検診部門内に設置された独自の PACS に保存されている。

2) 画像処理ソフトウェア開発：

われわれは統合的ソフトウェア開発環境を構築した。このシステムは臨床サイドと研究サイドに分かれており、後者ではデータが匿名化されている。臨床サイドのシステムではソフトウェア開発のための症例登録と、開発されたソフトウェアの臨床応用が行われる。研究サイドではソフトウェアを開発するための典型症例の取出しと、集積された症例によるソフトウェアのテスト環境が整備されている。

3) ソフトウェアの臨床評価と応用、疫学的研究：

検診データベースに基づいた研究が他の様々な専門領域の研究者と共同で行われている。検診データのうち画像に関しては、開発されたソフトウェアを利用して解析されている。

## 出版物等

(1) Yuan LJ, Takenaka K, Uno K, Ebihara A, Sasaki K, Komuro T, Sonoda M, Nagai R. Normal and shear strains of the left ventricle in healthy human subjects measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography. Cardiovasc. Ultrasound 2014 Feb 11;12:7-7120-12-7.

(2) Nishimura S, Nagasaki M, Okudaira S, Aoki J, Ohmori T, Ohkawa R, Nakamura K, Igarashi K, Yamashita H, Eto K, Uno K, Hayashi N, Kadowaki T, Komuro I, Yatomi Y, Nagai R. ENPP2 contributes to adipose tissue expansion in diet-induced obesity. Diabetes 2014 Jun 26.

(3) Takata M, Amiya E, Watanabe M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Uno K, Saito A, Murasawa T, Ono M, Nagai R, Komuro I. Brachial artery diameter has a predictive value in the improvement of flow-mediated dilation after aortic valve replacement for aortic stenosis. Heart Vessels 2014 Feb 5.

(4) Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. Heart Vessels 2014 Jul;29(4):478-485.

(5) Tomizawa N, Kanno S, Maeda E, Akahane M, Torigoe R, Ohtomo K. In reply to: Minimizing the radiation dose in coronary CT angiography using prospective ECG-triggering, low tube voltage and iterative reconstruction technologies. Jpn.J.Radiol. 2014 Sep 25.

(6) Tomizawa N, Kanno S, Maeda E, Akahane M, Torigoe R, Ohtomo K. Minimizing the acquisition phase in coronary CT angiography using the second generation 320-row CT. Jpn.J.Radiol. 2014 Jul;32(7): 391-396.

(7) Kojima T, Imai Y, Tsushima K, Uno K, Fujiu K, Iiri T, Nishimatsu H, Suzuki T, Sugiyama H, Asada K, Nakao T, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R. Temporary dual-chamber pacing can stabilize hemodynamics during noncardiac surgery in a patient with left ventricular hypertrophy and outflow obstruction. J. Cardiothorac.Vasc.Anesth. 2014 Feb;28(1): 124-127.

(8) Ozeki A, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Takata M, Watanabe A, Kawarasaki S,

Nakao T, Watanabe S, Omori K, Yamada N, Tahara Y, Hirata Y, Nagai R. Effect of add-on aliskiren to type 1 angiotensin receptor blocker therapy on endothelial function and autonomic nervous system in hypertensive patients with ischemic heart disease. J. Clin. Hypertens. (Greenwich) 2014 Aug;16(8):591-598.

(9) Goto M, Abe O, Aoki S, Takao H, Hayashi N, Miyati T, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K. Database of normal Japanese gray matter volumes in the default mode network. J.Magn.Reson. Imaging 2014 Jan;39(1):132-142.

(10) Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. Sex dimorphism in the white matter: fractional anisotropy and brain size. J.Magn.Reson. Imaging 2014 Apr;39(4):917-923.

(11) Maeda E, Katsura M, Gonoi W, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtsu H, Ohtomo K. Abnormal signal intensities of the seminal vesicles in a screening population. J.Magn.Reson.Imaging 2014 Jun;39(6): 1426-1430.

(12) Nemoto M, Yeernuer T, Masutani Y, Nomura Y, Hanaoka S, Miki S, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K. Development of automatic visceral fat volume calculation software for CT volume data. J.Obes. 2014;2014:495084.

(13) Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. Mod. Rheumatol. 2014 Jan;24(1):106-111.

(14) Hayakawa YK, Sasaki H, Takao H, Hayashi N, Kunimatsu A, Ohtomo K, Aoki S. Depressive symptoms and neuro-anatomical structures in community-dwelling women: A combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. Neuroimage Clin. 2014 Mar 12;4:481-487.

(15) Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. Effects of study design in multi-scanner voxel-based morphometry studies. Neuroimage 2014 Jan 1;84:133-140.

(16) Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Ohtsu H, Takao H, Miyati T, Matsuda H, Yamashita F, Iwatsubo T, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K. Longitudinal gray-matter volume change in the default-mode network: utility of volume standardized with global gray-matter volume for Alzheimer's disease: a preliminary study. Radiol.Phys.Technol. 2014 Sep 27.

# 臨床運動器医学

**特任准教授**
村木重之

**ホームページ** http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/rinsyo_undouki.html

## 沿革と組織の概要

臨床運動器医学講座は 2005 年に、エーザイ株式会社の寄付金により、22 世紀医療センターに設立された寄付講座で、整形外科学講座および人類遺伝学講座を協力講座としている。同センター内にある関節疾患総合研究講座と共同で、変形性関節症をはじめとする高齢者運動器疾患の大規模統合データベースを構築し、観察疫学とゲノム疫学の手法により、運動器疾患の予防法の確立や、原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

### 講座概要

変形性関節症や変形性脊椎症などの運動器変性疾患は、高齢者の生活機能を低下させ、健康寿命を短縮させる重大な生活習慣病となっているが、その発症・進展機序についてはほとんど解明されていない。また、予防対策をたてる上での基盤となるべき基本疫学データすら確立されておらず、治療も対症療法の域を出ていないのが現状である。国立社会保障・人口問題研究所は、高齢者（65 歳以上）人口は今後も増加し、現在の 2,200 万人から平成 25（2013）年には 3,000 万人を突破、平成 30（2018）年には 3,417 万人に達するとの急速な増加を予想しており、更なる高齢化に伴う運動器疾患や障害、およびこれに要する医療・介護費用は甚大なものになっていくことが予想される。

臨床運動器医学講座では、変形性関節症をはじめとする高齢者運動器疾患に対する予防方法および根本的治療法の開発に向けた基盤研究推進のため、関節疾患総合研究講座と共同で大規模データベースの構築とこれを用いた疫学研究：Research on Osteoarthritis/osteoporosis 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

2013年度には第二次追跡調査が完了した。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と統合し、観察疫学手法を駆使して、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、効果的な予防対策の解明などを順次進めていく予定である。

## 出版物等


1. Muraki S, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N. Association of Dietary Intake with Joint Space Narrowing and Osteophytosis at the Knee in Japanese Men and Women: The ROAD Study Modern Rheum 2014;24:236-42.
2. Muraki S, Yoshimura N, Akune T, Sakae Tanaka, Ikuno Takahashi, Saeko Fujiwara. Prevalence, Incidence, and Progression of Lumbar Spondylosis by Gender and Age Strata Modern Rheum 2014;24:657-61.
3. Yoshimura N, Nagata K, Muraki S, Oka H, Yoshida M, Enyo Y, Kagotani R, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K, Akune T. Prevalence and progression of radiographic ossification of the posterior longitudinal ligament and associated factors in the Japanese population: A 3-year follow-up of the ROAD study Osteoporos Int 2014;25:1089-98
4. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. Geriatr Gerontol Int 2014 14:695-701.
5. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Omori G, Sudo A, Nishiwaki Y, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K. Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The LOCOMO (Longitudinal Cohorts of Motor System Organ) study. J Bone Miner Metab. 2014;32:524-32.
6. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. Osteoporos Int 2014;25:1081-8.
7. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Minamide A, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Takiguchi N, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M. Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: The Wakayama Spine Study Osteoarthritis Cartilage 2014;22:104-10.
8. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD Study Modern Rheum 2014;24:966-73.
9. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Association of physical activities of daily

living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. J Orthop Sci 2014;19:489-96.

10. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K. Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study J Bone Miner Metab. 2015;33:186-91..
11. Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Hashizume H, Yamada H, Enyo Y, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the whole spine and its association with knee osteoarthritis: the ROAD study. J Bone Miner Metab.2015;33:221-9.
12. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M. The prevalence of cervical myelopathy among subjects with narrow cervical spinal canal in a population-based MRI study: The Wakayama Spine Study. Spine J 2014;14:2811-7.
13. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N. Does Osteophytosis at the Knee Predict Health-related Quality of Life Decline? A 3-Year Follow-up of the ROAD Study Clin Rheumatol (in press).
14. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the occurrence of musculoskeletal diseases: A three-year follow-up to the ROAD study Osteoporos Int 2015;26:151-61. .
15. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Mutual associations among musculoskeletal diseases and metabolic syndrome components: A 3-year follow-up of the ROAD study Modern Rheum 2015;25:438-48. .
16. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nakagawa H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M. The association of combination of disc degeneration, endplate signal change, and Schmorl's node with low back pain in a large population study: the Wakayama Spine Study Spine J 2015;15:622-8..
17. Muraki S, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Oka H, Yoshimura N. Joint space narrowing, body mass index, and knee pain: The ROAD study Osteoarthritis Cartilage 2015;23:874-81. .
18. Mure K, Yoshimura N, Hashimoto M, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Takeshita T. Urinary 8-isoprostane as a Biomarker of Metabolic Syndrome Risk in the General Japanese Population: The ROAD Study. Obesity (in press).
19. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T. Factors affecting changes in the serum levels of 25-hydroxyvitamin D: A 3-year follow-up of the ROAD study. Osteoporos Int (in press).
20. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Ogata T, Kawaguchi H, Akune T, Nakamura K. Association between new indices in the locomotive syndrome risk test and decline in mobility: third survey of the ROAD study J Orthop Sci (in press).

21. 村木　重之　自動定量システムを用いた変形性関節症の早期診断法の確立　大和証券ヘルス財団研究業績集 2014;37:36-40
22. 橋爪 洋, 吉村 典子, 石元 優々, 長田 圭司, 阿久根 徹, 山田 宏, 村木 重之, 岡 敬之, 南出 晃人, 中川 幸洋, 吉田 宗人　地域住民における頸髄圧迫、腰部脊柱管狭窄の有病率と身体所見との関係　The Wakayama Spine Study　Journal of Spine Research 2014;5:1271-5.
23. 阿久根 徹 村木 重之、岡 敬之、吉村 典子：要介護移行に影響を与える運動器障害関連因子の解明　大規模一般住民集団における縦断調査疫学研究　Osteoporosis Japan 2014;22(4): 663-667.
24. 村木　重之　検査値読み方事典　総合医学社 2014
25. 村木　重之　糖尿病と転倒リスク　月刊糖尿病　2014;6:20-4
26. 村木　重之　糖尿病と転倒・骨折リスク　ファーマナビゲーターシリーズ　糖尿病と骨代謝編　in press
27. 村木　重之　転倒の疫学　Clinical Calcium 2014;24:679-84
28. 村木　重之　運動とサルコペニア　Clinical Calcium 2014;24:1449-56
29. 長田 圭司, 吉村 典子, 村木 重之, 橋爪 洋, 石元 優々, 吉田 宗人　頸髄圧迫の有所見率とその運動機能との関係　ロコモティブシンドロームの一疾患として　整形・災害外科 2014;57:1369-1372
30. 村木　重之　変形性腰椎症　リスク因子、腰痛・QOL との関連　整形・災害外科 2014;57:1357-1364
31. 村木　重之　変形性膝関節症　リスク因子、膝痛・QOL との関連　整形・災害外科 2014;57:1347-1355
32. 村木　重之　サルコペニアの実態、運動器への影響　整形・災害外科　2015;58:163-171
33. 村木　重之　骨粗鬆症の疫学　Pharma Medica 2015;33:9-12.
34. 村木　重之　変形性膝関節症（ロコモの視点を交えて）　Lococure, in press

# 医療安全管理学（東京海上日動）

**特任教授**
児玉安司
**特任助教**
小川祥子
**特任研究員**
松浦知子（平成 26 年 6 月 30 日まで）、水木麻衣子、瀬川玲子
**学術支援専門職員**
天野良（平成 26 年 6 月 16 日から 11 月 15 日まで）

**ホームページ** http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/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 世紀の終わりころ、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 2011 年 770 件となったが、2014 年において新受件数 877 件、既済件数 792 件（速報値）であり、引き続き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 年から医療安全支援センターに関する厚生労働科学研究（地域医療基盤開発推進研究事業）

を行っている。また、2014 年 10 月からファイザーヘルスリサーチ振興財団 第 23 回（2014 年度） 国際共同研究として「米国における医療安全及び医師再教育制度に関する研究」も行っている。上述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。

## 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の支援を行っている。

## 出版物等

### 論文

1. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント① 医療介護のリスクとは」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 592 号、32-33、2014 年 4 月 1 日
2. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント② 紛争とコミュニケーション・リスク」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 593 号、32-33、2014 年 5 月 1 日
3. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント③ インフォームド・コンセントと患者のリスク認識」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 594 号、32-33、2014 年 6 月 1 日
4. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント④ 個人情報保護法の正しい運用とは」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 595 号、32-33、2014 年 7 月 1 日
5. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント⑤ 守秘義務について考える」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 596 号、32-33、2014 年 8 月 1 日
6. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント⑥ 「リスク」とは何か」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 597 号、32-33、2014 年 9 月 1 日
7. 児玉安司.「社会福祉法人のリスクマネジメント再考」社会福祉法人全国社会福祉協議会全国社会福祉法人経営者協議会『経営協』Vol.372、4-5、2014 年 9 月 1 日
8. 児玉安司. 「J-CLEAR 通信 44　臨床研究における利益相反と近時の課題」日本医事新報社『週刊日本医事新報』No.4715、38-39、2014 年 9 月 6 日
9. 児玉安司. 講演録「医学研究と利益相反」医学系大学倫理委員会連絡会議『メディカルエシックス 48』75-93、2014 年 1 月
10. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント⑦ 終末期医療と法的「リスク」」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 598 号、32-33、2014 年 10 月 1 日
11. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント⑧ 信頼性はどうやって進化していくのか」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 599 号、32-33、2014 年 11 月 1 日
12. 児玉安司.「医療への信頼を再構築するための法政策の課題」医学書院『病院』2014 年 11 月号、854-858、2014 年
13. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント⑨ ルールと倫理と責任と」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 600 号、30-31、2014 年 12 月 1 日
14. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント⑩ 何が証拠になるか」独立行政法人福祉医療機構

『WAM』第 601 号、32-33、2015 年 1 月 1 日
15. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント⑪ 医師は裁判所で何を語るべきか① 近代裁判と当事者主義」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 602 号、32-33、2015 年 2 月 1 日
16. 児玉安司.「医療介護のリスク・マネジメント⑫ 未来の法制度の整備のために」独立行政法人福祉医療機構『WAM』第 603 号、32-33、2015 年 3 月 1 日

著書
1. 「仲裁とADR ADRの実際と展望」仲裁ADR法学会、明治大学法科大学院編 児玉安司ほか著 68-73、商事法務2014年4月14日刊
2. 「消化器病診療(第 2 版)」一般財団法人日本消化器病学会監修、「消化器病診療(第 2 版)」編集委員会編 児玉安司ほか著 460-462、医学書院 2014 年 10 月 31 日刊

学会・講演会発表 (国際学会、国内学会)
(招待講演・シンポジウム)
国内学会
1. 児玉安司.「医療のトラブルとコミュニケーション」第 100 回日本消化器病学会総会 医療パネルディスカッション、パネリスト、2014 年 4 月 26 日
2. 児玉安司.「医事紛争の現状と課題」独立行政法人国立病院機構 院長研修会講演、2014 年 5 月 15 日
3. 児玉安司.「医学研究における利益相反」特定非営利活動法人臨床研究適正評価教育機構講演、2014 年 5 月 24 日
4. 児玉安司.「医事紛争をめぐって」独立行政法人国立病院機構 院長研修会講演、2014 年 5 月 29 日
5. 児玉安司.「医事紛争・医療安全に関する法的基礎知識」一般社団法人日本病院会 医療安全管理者養成講習会、2014 年 6 月 7 日
6. 児玉安司.「The Mid Staffordshire Inquiries に寄せて」平成 26 年度国公私立大学附属病院医療安全セミナー講演、2014 年 7 月 2 日
7. 児玉安司.「医学研究における利益相反」第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会講演、2014 年 7 月 11 日
8. 児玉安司.「医学研究における利益相反」東京慈恵会医科大学臨床試験セミナー講演、2014 年 7 月 28 日
9. 児玉安司.「医事紛争・医療安全に関する法的基礎知識」医療の質・安全学会 医療安全管理者養成研修会 講演、2014 年 8 月 8 日
10. 児玉安司.「医事紛争・医療安全に関する法的基礎知識」公益社団法人日本看護協会 医療安全管理者養成研修会講演、2014 年 9 月 1 日
11. 児玉安司.「臨床研究における利益相反と規制のあり方」一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会 学術大会講演、2014 年 9 月 6 日
12. 児玉安司.「医療訴訟の現状と診療記録の課題」独立行政法人国立病院機構 診療情報管理に関する研修、2014 年 9 月 18 日
13. 児玉安司. 臨床研究における利益相反と規制のあり方」第 63 回東日本整形災害外科学会 学術集会講演教育研修講演、2014 年 9 月 20 日
14. 児玉安司.「法律家からみたリスク・コミュニケーション」一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 医薬品開発業務担当者 特別研修講座、2014 年 10 月 7 日
15. 児玉安司.「医師・歯科医師と法制度」厚生労働省 医師再教育団体研修、2014 年 10 月 18 日
16. 児玉安司.「医療法改正をめぐって」厚生労働省九州厚生局 医療安全に関するワークショップ、2014 年 11 月 5 日
17. 児玉安司.「医事紛争・医療安全に関する法的基礎知識」医療の質・安全学会 医療安全管理者養成研修会 講演、2014 年 11 月 15 日
18. 水木 麻衣子、鈴木 雅子、村瀬 かおり、小川 祥子、瀬川 玲子、松浦 知子、長川 真治、天野 良、児玉 安司 苦情相談事例の利活用に向けて～船橋市医療安全支援センターと医療対話推進者の挑戦を振り返る～・第 9 回医療の質・安全学会総会(2014 年 11 月 22 日－24 日東京)ポスター発表 P7-08. 2014 年 11 月.
19. 瀬川 玲子、水木 麻衣子、松浦 知子、長川 真治、小川 祥子、児玉 安司. 死を迎える患者とその家族への対応－行政に寄せられた苦情から

考察する－. 第 9 回医療の質・安全学会総会（2014 年 11 月 22 日－24 日東京）ポスター発表 R1-06. 2014 年 11 月.

20. 小川 祥子、瀬川 玲子、長川 真治、松浦 知子、水木 麻衣子、児玉 安司. 医療安全支援センターの果たしている役割・効果の把握を目指して（苦情相談対応の評価手法としての質問紙案の作成）. 第 9 回医療の質・安全学会総会（2014 年 11 月 22 日－24 日東京）ポスター発表 R1-02. 2014 年 11 月.
21. 長川 真治、水木 麻衣子、小川 祥子、瀬川 玲子、児玉 安司. 政令指定市及び中核市型医療安全支援センターにおける相談苦情件数と地域保健データとの相関. 第 9 回医療の質・安全学会総会（2014 年 11 月 22 日－24 日東京）ポスター発表 R6-03. 2014 年 11 月.
22. 児玉安司.「裁判は『専門知識』と『常識』を架橋する」日本医事法学会第 44 回研究大会ワークショップ「医事訴訟における専門家の関与のあり方（公募企画）」講演、2014 年 11 月 29 日
23. 児玉安司.「臨床研究に関する制度構築の課題～利益相反と産学連携をめぐって」第 19 回医薬品開発基礎研究会　学術集会シンポジウム、2014 年 11 月 29 日
24. 児玉安司.「臨床研究における利益相反と規制のあり方」第 35 回日本臨床薬理学会学術総会教育講演、2014 年 12 月 6 日
25. 児玉安司.「リスクマネジメント概論Ⅰ」全国社会福祉施設経営者協議会　初級リスクマネジャー養成講座（前期）講演、2014 年 12 月 22 日
26. 児玉安司.「リスクマネジメント概論　上級」全国社会福祉施設経営者協議会　上級リスクマネジャー養成講座講演、2015 年 1 月 12 日
27. 児玉安司.「緊急時の初期対応」全国社会福祉施設経営者協議会　上級リスクマネジャー養成講座講演、2015 年 1 月 14 日
28. 児玉安司.「新たに始まる医療事故調査制度について」弁護士会医療シンポジウム、2015 年 1 月 29 日
29. 児玉安司.「医師は裁判所で何を語るべきか」第 20 回日本脳神経外科救急学会　ランチョンセミナー講演、2015 年 1 月 30 日
30. 児玉安司.「臨床研究における利益相反と規制のあり方」第 45 回日本心臓血管外科学会学術総会講演、2015 年 2 月 17 日
31. 児玉安司.「臨床研究における利益相反と規制のあり方」日本臨床試験学会　第 6 回学術集会総会講演、2015 年 2 月 20 日

国外学会

1. Shoko Ogawa, Reiko Segawa, Tomoko Matsuura, Maiko Mizuki, Yasushi Kodama, Mitigating Miscommunication between Medical Practitioners and Patients. The International Forum on Quality and Safety in Healthcare Japan 2014. Poster presentation IP-01. 24th November, 2014.

# 医療品質評価学

**特任准教授**
宮田裕章
**特任助教**
友滝　愛
**特任研究員**
野川裕記
**特任研究員**
平原憲道
**特任研究員**
大久保淳一
**学術支援専門職員**
高橋 新
**学術支援専門職員**
藤村知恵子
**学術支援員（講座秘書）**
京極七佳

**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附属病院心臓外科・呼吸器外科を協力講座として、2006 年 4 月に発足しました。また、2009 年より同大大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学講座が、2010 年より同大大学院医学系研究科小児外科学講座が協力講座として加わりました。2012 年からは臨床疫学・経済学講座に代わり同大大学院医学系研究科保健社会行動学分野が加わり、現在では 3 講座を中心とした様々な部門の支援の下で運営を行っています。

医療の真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患者の価値を中心に据えることは、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密接な連携の下で研究・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、ハイレベルな（あるいは熟練した）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、何らかの差が生まれるはずです。従って、専門領域を適切に定義し、専門家の関わりやそれによってもたらされる影響を正しく把握することが、医療の質において必要とされる要素です。これは継続的に専門分野別の治療提供体制（structure）や診療過程（process）、治療成績（outcome）を測定し、臨床現場が理解・納得して改善に活用すること（Plan-Do-Study-Act サイクル）により実現されます。このようなパフォーマンス指標を各領域で明らかにし、全体との比較の下で改善に取り組むことにより質が向上することは、医療だけでなく製造業や教育などさまざまな分野で広く実証されています。しかしながら最近まで日本には、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となります。医療品質評価学講座においては、患者のための最善の医療を長期的に提供することができる体制を構築するため、体系的なデータ収集に基づいたアウトカム分析を行っています。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できるだけではなく、インフォームドコンセントなどに利用されることで、患者にとっても治療をよりよく理解するために有用な情報となっています。さらに、データベースに登録された詳細な臨床データを活用し、各種投薬や手術手技、医療機器についての評価を行なう他施設共同研究を実施しています。

データベース事業を通した米国胸部外科学会の医療の質向上への取り組みが、様々な領域における医療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・実践活動となっています。

また、心臓外科領域におけるこれら一連の体系的な活動の理論と手法を基に、現在は内科領域も含めてさらに多くの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、今日では全国約 4100 以上の施設が参加し、一般外科領域において年間約 130 万症例のデータが集積す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. Kobayashi H, Miyata H, Gotoh M, Baba H, Kimura W, Kitagawa Y, Nakagoe T, Shimada M, Tomita N, Sugihara K, Mori M. Risk model for right hemicolectomy based on 19,070 Japanese patients in the National Clinical Database. Journal of Gastroenterology: 2013; July.
2. Kuno T, Numasawa Y, Miyata H, Takahashi T, Sueyoshi K, Ohki T, Negishi K, Kawamura A, Kohsaka S, Fukuda K. Impact of coronary dominance on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. PLOS ONE, 2013;8(8):e72672.
3. Saito A, Miyata H, Motomura N, Ono M, Takamoto S and Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Propensity-matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single internal mammary artery in 7702 cases of isolated coronary artery bypass grafting; European Journal of Cardiothoracic Surgery, Eur J Cardiothorac Surg. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;44(4):711-7.
4. Ohno Y, Maekawa Y, Miyata H, Inoue S, Ishikawa S, Sueyoshi K, Noma S, Kawamura A, Kohsaka S, Fukuda K. Impact of periprocedural bleeding on incidence of contrast- Induced acute kidney injury in patients treated with percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2013;62(14):1260-6.
5. Tokuda Y, Miyata H, Motomura N, Araki Y, Oshima H, Usui A, Takamoto S; The Japan Adult Cardiovascular Database Organization. Outcome of pericardiectomy for constrictive pericarditis in Japan: A nationwide outcome study. Ann Thorac Surg. 2013;96(2):571-6.
6. Kubota H, Miyata H, Motomura N, Ono M, Takamoto S, Harii K, Oura N, Hirabayashi S, Kyo S. Deep sternal wound infection after cardiac surgery. J Cardiothorac Surg. 2013 May 20;8:132.
7. Kaminishi Y, Misawa Y, Kobayashi J, Konishi H, Miyata H, Motomura N, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Patient-prosthesis mismatch in patients with aortic valve replacement. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2013 May; 61(5):274-9.
8. Endo A, Kohsaka S, Miyata H, Kawamura A, Noma S, Suzuki M, Koyama T, Ishikawa S, Momiyama Y, Nakagawa S, Sueyoshi K, Takagi S, Takahashi T, Sato Y, Ogawa S, Fukuda K. Disparity in the application of guideline-based medical therapy after percutaneous coronary intervention: analysis from the Japanese prospective multicenter registry. Am J Cardiovasc Drugs. 2013 Apr; 13(2):103-12.
9. Numasawa Y, Kohsaka S, Miyata H, Kawamura A, Noma S, Suzuki M, Nakagawa S, Momiyama Y, Takahashi T, Sato Y,

Fukuda K. Use of thrombolysis in myocardial infarction risk score to predict bleeding complications in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. Cardiovasc Interv Ther. 2013 Jan 30.

10. Kodaira M, Kawamura A, Miyata H, Noma S, Suzuki M, Ishikawa S, Momiyama Y, Nakagawa S, Sueyoshi K, Takahashi T, Takamoto S, Ogawa S, Sato Y, Kohsaka S, Fukuda K; For JCD-KICS investigators. Door to balloon time: How short is enough under highly accessible nationwide insurance coverage? Analysis from the Japanese multicenter registry. Int J Cardiol. 2013;168 (1):534-6.
11. Numasawa Y, Kohsaka S, Miyata H, Kawamura A, Noma S, Suzuki M, Nakagawa S, Momiyama Y, Sato Y, Fukuda K. Safety of transradial approach for percutaneous coronary intervention in relation to body mass index: A report from a Japanese multicenter registry. Cardiovasc Interv Ther. 2013;28(3):242-9.
12. 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. 2013; 28(6):714-9.
13. 大久保豪, 宮田裕章, 友滝愛, 本村昇, 村上新, 小野稔, 岩中督. 臨床データベースを用いた研究 現状と方法① 臨床データベースを用いた研究の特徴・目的. 胸部外科 2013; 66(4): 325-330.
14. 大久保豪, 宮田裕章, 友滝愛, 本村昇, 村上新, 小野稔, 岩中督. 臨床データベースを用いた研究 現状と方法② 臨床データベースにおけるプロジェクト設計にあたって１．研究目的の設定と対象例および収集項目の検討. 胸部外科 2013; 66(5): 401-405.
15. 大久保豪, 宮田裕章, 友滝愛, 本村昇, 村上新, 小野稔, 岩中督. 臨床データベースを用いた研究 現状と方法③ 臨床データベースにおけるプロジェクト設計にあたって２．研究体制の構築と進捗状況の管理. 胸部外科 2013; 66(6): 485-489.
16. 大久保豪, 宮田裕章, 友滝愛, 本村昇, 村上新, 小野稔, 岩中督. 臨床データベースを用いた研究 現状と方法④ 臨床データベースにおけるプロジェクト設計にあたって３．進捗状況の管理と参加手順. 胸部外科 2013;66(7): 575-579.
17. 友滝愛, 宮田裕章, 大久保豪, 本村昇, 村上新, 小野稔, 岩中督. 臨床データベースを用いた研究 現状と方法⑤ 臨床データベースにおける医療機関での症例登録およびデータ検証. 胸部外科 2013; 66(9): 827-832.
18. 友滝愛, 宮田裕章, 大久保豪, 本村昇, 村上新, 小野稔, 岩中督. 臨床データベースを用いた研究 現状と方法⑥ 臨床データベースの利活用. 胸部外科 2013; 66(10): 919-924.
19. 廣瀬圭一, 村上新, 宮田裕章, 松村剛毅, 小沼武司, 高岡哲弘, 高本眞一. 日本先天性心臓血管外科データベースの現状　これまで、今、そしてこれから. 日本小児循環器学会雑誌 2013;29(1): 11-16.
20. 大久保豪, 宮田裕章, 友滝愛, 本村昇, 村上新, 小野稔, 岩中督. 臨床データベースの活用. CIRCULATION Up-to-Date 2013; 8(3): 288-294.

## 学会発表

1. 宮田 裕章, 大久保 豪, 友滝 愛, 後藤 満一, 小野 稔, 本村 昇, 橋本 英樹, 岩中 督. National Clinical Database における今後の展望. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 2013 年 3 月.
2. 後藤 満一, 宮田 裕章, 杉原 健一, 森 正樹. NCD における消化器外科領域の展開. 第 113

回日本外科学会定期学術集会. 2013 年 3 月.
3. 後藤満一, 宮田裕章. NCD と臨床研究. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 2013 年 3 月.
4. 後藤満一, 宮田裕章. 臨床研究のあり方 NCD と臨床研究. 第 113 回日本外科学会定期学術集会. 2013 年 3 月.
5. Yoshiyuki Tokuda, Hiroaki Miyata, Noboru Motomura, Hideki Oshima, Akihiko Usui, Shinichi Takamoto. OUTCOME OF PERICARDIECTOMY FOR CONSTRICTIVE PERICARDITIS IN JAPAN, THE 21ST ANNUAL MEETING OF THE ASIAN SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY THE 6TH AATS / ASCVTS POSTGRADUATE COURSE, Kobe. 2013/4.
6. 宮田 裕章, 新倉 直樹, 友滝 愛, 大久保 豪, 岩中 督, 後藤 満一, 岩瀬 弘敬, 徳田 裕. NCD 乳癌登録の現状と展望 NCD と連動した臓器がん登録の現状と展望. 第 21 回日本乳癌学会学術総会. 2013 年 6 月.
7. 宮田裕章, 大久保豪, 友滝愛, 香坂俊. NCD におけるレジストリの現状と展望. 第 22 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 J-PCI データマネージャセミナー, 神戸. 2013/7.
8. 岩中 督, 宮田 裕章, 大久保 豪, 友滝 愛. 特別企画 3：National clinical data base (NCD) のデータから見た我が国の消化器外科医療水準と今後の展開. 演題番号：SS-3-7 NCD からみた消化器外科保険医療制度の意義と問題点. 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
9. 木村 理, 宮田 裕章, 後藤 満一, 見城 明, 北川 雄光, 島田 光生, 馬場 秀夫, 冨田 尚裕, 杉原 健一, 森 正樹. 特別企画 3：National clinical data base (NCD) のデータから見た我が国の消化器外科医療水準と今後の展開. 演題番号 ： SS-3-6 膵切除(膵頭十二指腸切除術)-NCD データから見た我が国の現状と今後の展開? 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
10. 宮田 裕章, 大久保豪, 友滝愛, 後藤 満一, 今野 弘之, 橋本英樹, 岩中督, 森正樹. 特別企画 3：National clinical data base (NCD) のデータから見た我が国の消化器外科医療水準と今後の展開. 課題番号：SS-3-1 消化器外科領域における今後の医療水準評価関連分析の展望. 第 68 回日本消化器外科学会総会;2013/7;宮崎.
11. 馬場 秀夫, 渡邊 雅之, 宮田 裕章, 後藤 満一, 杉原 健一, 森 正樹. 特別企画 3：National clinical data base (NCD) のデータから見た我が国の消化器外科医療水準と今後の展開. 演題番号：SS-3-3 胃全摘術?NCD データからみた我が国の現状と今後の展開? 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
12. 冨田 尚裕, 松原 長秀, 外賀 真, 後藤 満一, 宮田 裕章. 特別企画 3：National clinical data base (NCD) のデータから見た我が国の消化器外科医療水準と今後の展開. 演題番号: SS-3-4 低位前方切除術-NCD データからみた我が国の現状と今後の展開-. 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
13. 後藤 満一, 宮田 裕章. 特別企画 3：National clinical data base (NCD) のデータから見た我が国の消化器外科医療水準と今後の展開. 演題番号：SS-3-5 肝切除における治療成績とリスクモデル 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
14. 宮田裕章. 特別講演：地域医療における医療の質評価の可能性. 第 16 回日本病院脳神経外科学会, 2013/7, 福山.
15. 宮田裕章. 特別企画 1) NCD が医療にもたらしたもの、今後もたらすもの. National Clinical Database の胸部外科領域における課題と今後の展望. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会, 2013/10, 仙台.

# 抗加齢医学

**特任教授**
井上聡

**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 年に 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、ロコモーティブ症候群、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、TRIM5α、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、ゲノムワイド統合解析により、UGT1A1、CDH2、APP、FOXP1、ArfGAP3、14-3-3ζ、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系統的に同定し、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、加齢性黄班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、サルコペニアの疾患感受性遺伝子として *PRDM16*、肥満の疾患感受性遺伝子として *SLC25A24* を、また共役因子として FOXP1、RUNX1、CtBP1/2 等を同定し、その役割を明らかにした。

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. Azuma K, Tsukui T, Ikeda K, Shiba S, Nakagawa K, Okano T, Urano T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Ikawa M, Inoue S: Liver-specific γ-glutamyl carboxylase-1 deficient mice display bleeding diathesis and short life span. ***PLoS ONE*** 9, e88643, 2014.
2. Yamaga R, Ikeda K, Boele J, Horie-Inoue K, Takayama K, Urano T, Kaida K, Carninci P, Kawai J, Hayashizaki Y, Ouchi Y, de Hoon M, Inoue S: Systemic identification of estrogen-regulated genes in breast cancer cells through cap analysis of gene expression mapping. ***Biochem Biophys Res Commun*** 447, 531-536, 2014.
3. Urano T, Shiraki M, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S: Large-scale analysis reveals a functional single-nucleotide polymorphism in the 5'-flanking region of PRDM16 gene associated with lean body mass. ***Aging Cell*** 13, 739-743, 2014.
4. Sekiyama K, Waragai M, Akatsu H, Sugama S, Takenouchi T, Takamatsu Y, Fujita M, Sekigawa A, Rockenstein E, Inoue S, La Spada A, Masliah E, Hashimoto M: Disease-Modifying Effect of Adiponectin in Model of α-Synucleinopathie. ***Ann Clin Transl Neurol*** 1, 479-489, 2014.
5. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Takayama K, Sugihara T, Obinata D, Yamada Y, Kumagai J, Kume H, Ouchi Y, Inoue S, Homma Y: Expression of androgen and estrogen signaling components and stem cell markers to predict cancer progression and cancer-specific survival in patients with metastatic prostate cancer. ***Clin Cancer Res*** 20, 4625-4635, 2014.
6. Boele J, Persson H, Shin JW, Ishizu Y, Newie I, Søkilde R, Hawkins SM, Coarfa C, Ikeda K, Takayama K, Horie-Inoue K, Ando Y, Burroughs AM, Sasaki C, Suzuki C, Sakai M,

Aoki S, Ogawa A, Hasegawa A, Lizio M, Kaida K, Teusink B, Carninci P, Suzuki H, Inoue S, Gunaratne P, Rovira C, Hayashizaki Y, de Hoon M: PAPD5-mediated 3' adenylation and subsequent degradation of oncomiR miR-21 is disrupted in proliferative disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 11467-11472, 2014.

7. Urano T, Shiraki M, Saito M, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S: Polymorphism of SLC25A32, the folate transporter gene, is associated with plasma folate levels and bone fractures in Japanese postmenopausal women. *Geriatric Gerontol Int* 14, 942-946, 2014.
8. Obinata D, Ito A, Fujiwara K, Takayama K, Ashikari D, Murata Y, Yamaguchi K, Urano T, Fujimura T, Fukuda N, Soma M, Watanabe T, Nagase H, Inoue S, Takahashi S: Pyrrole-imidazole polyamide targeted to break fusion sites in TMPRSS2 and ERG gene fusion represses prostate tumor growth. *Cancer Sci* 105, 1272-1278, 2014.
9. Maruyama Y, Miyazaki T, Ikeda K, Okumura T, Sato W, Horie-Inoue K, Okamoto K, Takeda S, Inoue S: Short hairpin RNA library-based functional screening identified ribosomal protein L31 that modulates prostate cancer cell growth via p53 pathway. *PLoS ONE* 9, e108743, 2014.
10. Miyazaki T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S: Amyloid precursor protein regulates migration and metalloproteinase gene expression in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 452, 828-833, 2014.
11. Miyazaki T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Kondo T, Takahashi S, Inoue S: EBAG9 modulates host immune defense against tumor formation and metastasis by regulating cytotoxic activity of T lymphocytes. *Oncogenesis* 3, e126, 2014.
12. Takayama K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fujimura T, Takahashi S, Homma Y, Urano T, Aburatani H, Inoue S: Integrative analysis of FOXP1 function reveals a tumor suppressive effect in prostate cancer. *Mol Endocrinol* 28, 2012-2024, 2014.
13. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Homma Y, Inoue S: CtBP2 modulates the androgen receptor to promote prostate cancer progression. *Cancer Res* 74, 6542-6553, 2014.
14. Tsuchihashi T, Mori K, Horie-Inoue K, Okazaki Y, Awata T, Inoue S, Yoneya S: Prognostic phenotypic and genotypic factors associated with photodynamic therapy response in patients with age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 8, 2471-2478, 2014.
15. Shiba S, Ikeda K, Azuma K, Hasegawa T, Amizuka N, Horie-Inoue K, Inoue S: γ-Glutamyl carboxylase in osteoblasts regulates glucose metabolism in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 453, 350-355, 2014.
16. Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S: Analysis of TFRNs Associated with Steroid Hormone-Related Cancers. (2014) *Methods Mol Biol* Vol.1164, *"Transcription Factor Regulatory Networks"*, Springer Science+ Business Media, New York, (pp. 197-209)

# 臨床試験データ管理学

**特任教授**
山口拓洋
**特任助教**
宮路天平
**特任研究員**
大津　洋

**ホームページ**　http://ctdm.umin.jp/

## 沿革と組織の概要

臨床試験データ管理学講座は、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野及び東京大学医学部附属病院（東大病院）臨床試験部（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 月に設立されました。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、また、平成 25 年度からは、3 期目に入り、イーピーエス株式会社、MSD 株式会社、興和創薬株式会社、スタットコム株式会社、大日本住友製薬株式会社、ナイフィックス株式会社、ファーマ・コンサルティング・グループ・ジャパン株式会社の寄付を受けて講座を更新させて頂いております。

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います。また、標準手順書（SOP）やマニュアル等の雛形などの整備・公開を通じて、全国レベルでの教育・人材育成も行っています。平成 26 年度は、「研究者主導臨床研究における品質マネジメントの実際」というテーマで臨床研究方法論セミナーを企画し、100 名近くが受講されました。

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研究支援センターと連携し、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 26 年度は新規に 19 件の統計・医学研究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。東京大学医学部附属病院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　東京大学医科学研究所　先端医療研究センター）とホルモン療法抵抗性再燃前立腺癌に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いたウイルス療法の臨床研究（福原 浩　東京大学医学部附属病院泌尿器科）では、TR センター内でデータマネージメント業務を担当し、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 Vanderbuilt 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、他大学や医療機関が主導している臨床研究についても、研究協力者としてデータセンターや研究事務局を担っています。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当時から、プロジェクト管理・データ管理・統計解析（計画時のプロトコル策定支援）において、助言や実際のプロジェクト推進に関与しております。

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います。

これまでの本邦における臨床試験データ管理は、「なぜ、データ管理が必要なのか？」や「ど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ていると考えます。

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 か年計画 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。また昨今、研究者主導臨床研究におけるデータ不正に係る事件が相次ぎ、アカデミアによる臨床研究に対する信頼を大

きく揺るがす事態になっております。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) Taira N, Iwata H, Hasegawa Y, Sakai T, Higaki K, Kihara K, Yamaguchi T, Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y. Health-related quality of life and psychological distress during neoadjuvant endocrine therapy with letrozole to determine endocrine responsiveness in postmenopausal breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014 May;145(1):155-64.
2) Ooba N, Sato T, Wakana A, Orii T, Kitamura M, Kokan A, Kurata H, Shimodozono Y, Matsui K, Yoshida H, Yamaguchi T, Kageyama S, Kubota K. A prospective stratified case-cohort study on statins and multiple adverse events in Japan. PLoS One. 2014 May 8;9(5):e96919.
3) Hidaka H, Yamaguchi T, Hasegawa J, Yano H, Kakuta R, Ozawa D, Nomura K, Katori Y. Clinical and bacteriological influence of diabetes mellitus on deep neck infection: A systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2014 May 21.
4) Soeda H, Shimodaira H, Gamoh M, Ando H, Isobe H, Suto T, Takahashi S, Kakudo Y, Amagai K, Mori T, Watanabe M, Yamaguchi T, Kato S, IshiokaC. Phase II trial of cetuximab plus irinotecan for oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy-refractory patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer: evaluation of efficacy and safety based on KRAS mutation status (T-CORE0801). Oncology. 2014;87(1):7-20.
5) Maeda E, Katsura M, Gonoi W, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtsu H, Ohtomo K. Abnormal signal intensities of the seminal vesicles in a screening population. J Magn Reson Imaging. 2014 Jun;39(6):1426-30.
6) Sugita S, Chikuda H, Kadono Y, Ohtsu H, Takeshita K, Nishino J, Tohma S,Tanaka S. Clinical characteristics of rheumatoid arthritis patients undergoing cervical spine surgery: an analysis of National Database of Rheumatic Diseases in Japan. BMC Musculoskelet Disord. 2014 Jun 13;15:203.
7) Yamamoto M, Watanabe E, Suzuki T, Yamazaki T, Ohtsu H, Ozaki Y, Ogawa S,Yamashita T; J-RHYTHM II Investigators. Association between the quality of life and asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation in the J-RHYTHM II study. J Cardiol. 2014 Jul;64(1):64-9.
8) Morita T, Sato K, Miyashita M, Yamagishi A, Kizawa Y, Shima Y, Kinoshita H, Suzuki S, Shirahige Y, Yamaguchi T, Eguchi K. Does a regional comprehensive palliative care program improve pain in outpatient cancer patients? Support Care Cancer. 2014 Sep;22 (9):2445-55.
9) Yamagishi A, Sato K, Miyashita M, Shima Y, Kizawa Y, Umeda M, Kinoshita H, Shirahige Y, Akiyama M, Yamaguchi T, Morita T. Changes in Quality of Care and Quality of Life of Outpatients With Advanced Cancer After a Regional Palliative Care Intervention Program. J Pain Symptom Manage. 2014 Oct;48(4):602-10.
10) Shiraya T, Kato S, Shigeeda T, Yamaguchi T, Kaiya T. Comparison of burn size after retinal photocoagulation by conventional and high-power short-duration methods. Acta Ophthalmol. 2014 Nov;92(7):e585-6.
11) Ishiki H, Iwase S, Gyoda Y, Kanai Y, Ariyoshi K, Miyaji T, Tahara Y, Kawaguchi T, Chinzei M and Yamaguchi T. Oral Nutritional

Support Can Shorten the Duration of Parenteral Hydration in End-of-Life Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. Nutr Cancer. 2015;67(1):105-11.

12) Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T, EVALUATE Study Group. Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The lancet Diabetes & endocrinology 2014 Dec;2(12):944-53.

13) Yoshida Y, Sakamoto M, Maeda E, Ohtsu H, Ota S, Asamura H, Nakajima J. Can Image Analysis on High-Resolution Computed Tomography Predict Non-Invasive Growth in Adenocarcinoma of the Lung? Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Feb 20;21(1):8-13.

# 薬理動態学

**特任准教授**
本間雅

**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。

### 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。

**アルツハイマー病をモデルとした、疾患進行モデル構築に関する研究**

アルツハイマー病は、脳内におけるβアミロイドおよびタウタンパク質の蓄積が病理的に重要な要因となって進行すると考えられていますが、数十年もの長期間に渡ってこれらの変化を患者で追跡することが実際上困難であるため、どのような時間経過を辿って病態が進行し、臨床症状が発現していくのか、またそのような変化を捉えるにはどのようなバイオマーカーを利用できるか、などの情報が充分に整理されているとは言い難い状況にあります。このような事情が、最近行われ始めた疾患修飾薬の臨床試験に関して、対象患者の組み入れ基準や臨床効果の評価手法など、試験デザインの立案を難しくしていると考えられます。そのため薬理動態学講座では、多数の断片的な時系列データを用いて、長い経時変化を再構成する統計学的アルゴリズムである SReFT を考案しました。この解析手法を、米国 ADNI 研究など、アルツハイマー病に関する横断的なバイオマーカー経時変化の情報に対して適用して母集団パラメータを決定することで、アルツハイマー病の各患者に関して、長期の病態進行を推定することが可能になります。本年度は、統計計算がより安定して収束に向かうように、プロトタイプのアルゴリズムに大幅な改良を加えました。また従来は、独自の薬物速度論解析プログラム Napp を拡張することで計算を行っていましたが、より幅広い研究者コミュニティへ普及できるよう、世界中の様々な分野で汎用される数値解析ソフトウェアである MATLAB 上で動くコードへと再実装を行いました。今後、改良されたアルゴリズムを用いて、米国 ADNI データなどの解析を実施して、成果公開とソースコードの配布へと進む予定です。

**特異体質性薬物副作用の発現メカニズムに関する研究**

医薬品による副作用の中には、中毒性機序と特異体質性機序によるものがあります。中毒性の副作用に関しては、基本的に動物モデルを用いた評価が可能と考えられますが、特異体質性副作用に関する評価手法は確立されていないのが現状です。一方で、特異体質性副作用には、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）や劇症肝炎など、重篤な症状を呈する例が多く含まれており、臨床上重要な未解決課題となっています。近年、特異体質性副作用の発症と患者遺伝背景の関連性が色々と調べられた結果、ヒト白血球型抗原（HLA）の遺伝子型と相関性が認められるケースが多いことが明らかとなってきました。また、HLA タンパク質と薬物分子の相互作用メカニズムに関しても研究が進み、例えば、多臓器不全に繋がる重篤な過敏症を引き起こすことがある abacavir に関しては、HLA-B*57:01 タンパク質による抗原提示過程において、抗原結合溝内部に abacavir 分子が取り込まれるような形式で結合し、通常は提示されないような、異常ペプチド断片と一緒に抗原提示されることが、免疫原性を示すことに繋がっていることが示されています。これらの背景を踏まえ、現時点では未だ立証された例が少ない、「特異体質性副作用の発症に HLA タンパク質と薬物分子の相互作用が関係する」という仮説が、一般的に成立しうるかを検証しようと考えて研究を開始してい

ます。最終的には、創薬段階において候補化合物の特異体質性副作用発症リスクを評価できるようにするため、HLA タンパク質発現ライブラリーの構築を進めています。

### 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. Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, Kito T, Miyata H, Toyoda Y, Takada T, Hisaka A, Honma M, Oka A, Kusuhara H, Suzuki H. Organic cation transporter/solute carrier family 22a is involved in drug transfer into milk in mice. J Pharm Sci. 2014 Oct;103(10):3342-8.
2. Honma M, Ikebuchi Y, Kariya Y, Suzuki H. Establishment of optimized in vitro assay methods for evaluating osteocyte functions. J Bone Miner Metab. 2015 Jan;33(1):73-84.
3. Takeuchi K, Ohishi M, Endo K, Suzumura K, Naraoka H, Ohata T, Seki J, Miyamae Y, Honma M, Soga T. Hydroxyproline, a serum biomarker candidate for gastric ulcer in rats: a comparison study of metabolic analysis of gastric ulcer models induced by ethanol, stress, and aspirin. Biomark Insights. 2014 Jul 27;9:61-6.

# 重症心不全治療開発

**特任教授**
絹川 弘一郎
**特任助教**
今村　輝彦
**特任研究員**
許　　俊鋭
**特任研究員**
加藤　尚子
**学術支援専門員**
岡田　郁子

**ホームページ**　http://plaza.umin.ac.jp/~heart-f/

## 沿革と組織の概要

本寄付講座の目的は「重症心不全研究対策の推進」であり、「重症心不全の集学的診断・治療戦略の研究」および「重症心不全に対応した先端的医療システムの構築」を研究目標としている。重症心不全治療を支える以下の柱を中心に、集学的診断・治療戦略の研究を行い、重症心不全に対応した先端的医療システムを構築することを計画している。

中でも、特に本邦において早急にとりくむ必要性の高い研究項目は、①補助人工心臓（VAD）Destination Therapy プログラムの確立と臨床的有効性の検討、②小児（新生児・乳児）心臓移植プログラムの確立、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, PDEⅤ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

心臓移植後の症例は、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ている。

2. 補助人工心臓治療

①東大病院における補助人工心臓治療

東京大学医学部附属病院では最大限の内科治療に抵抗性を示す重症心不全に対して積極的に補助人工心臓治療を行っている。従来の対外設置型だけでなく、植込型の補助人工心臓治療を推進している。現在、EVAHEART、DuraHeart といった遠心型ポンプに加えて HeartMate II、Jarvik 2000 といった軸流型ポンプも使用可能となっており、患者の体格・臨床症状・全身状態を鑑みてデバイスを適時使い分けている。また、デバイス選択方法や最適な患者選択、最適な治療時期を検討しながら決定している。さらに、自己心機能が改善する事によるデバイスの離脱も積極的に行っており、これを推進する治療戦略を検討している。

②協力病院における補助人工心臓治療

東大病院における移植の発展のためには、心臓移植待機症例の長期補助人工心臓治療は極めて重要である。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、HeartMate II、Jarvik 2000 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。

3. 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。全国で多施設共同試験が行われ、当院でも多数の患者に対して和温療法を施行した。近日中に解析結果が公表される予定である。

## 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。

## 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。現在は 4 種類のデバイスいずれも臨床使用が可能となっており、病態によって使い分けている。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数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. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Shimakawa t, Iwatake N, Mizuguchi K. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Heart Failure Patients with Volume Overload - An Interim Result of Post Marketing Surveillance in Japan-. Circ J. 2014;78(4): 844-52.
2. Kinugawa K, Nagai R, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, et al. Impacts of patient characteristics on the effectiveness of landiolol in AF/AFL patients complicated with LV dysfunction: subgroup analysis of the J-Land study. Advances in Therapy. 2014;31:426-39.
3. Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Nishimura T, Hatano M, Imamura T, et al. Midterm outcome of implantable left ventricular assist devices as a bridge to transplantation: Single-center experience in Japan. J Cardiol. 2014.
4. Kato N, Kinugawa K, Imamura T, Maki H, Inaba T, Muraoka H, et al. Differential Impacts of Achieved Heart Rate and Achieved Dose of ß-blocker on Clinical Outcomes in Heart Failure with and without Atrial Fibrillation. Int J Cardiol. 2014;173:331-3.
5. Kato N, Jaarsma T, Kinugawa K. Impacts of Comorbidities on Economic and Health Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. Circ J. 2014;78:588-9.
6. Imamura T, Koichiro Kinugawa, Murasawa T, Kagami Y, Endo M, Muraoka H, et al. Cardiac Allograft Vasculopathy can be Distinguished from Donor-transmitted Coronary Atherosclerosis by Optical Coherence Tomography Imaging in Heart Transplantation Recipient – Double Layered Intimal Thickness. Int Heart J. 2014;55:178-80.
7. Imamura T, Kinugawa K, Ohtani T, Sakata Y, Taiki H, Kinugawa S, et al. Assessment of Quality of Life during Long-term Treatment of Tolvaptan in Refractory Heart Failure - Design and Rationale of the AQUA-TLV Study. Int Heart J. 2014;55: 264-367.
8. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, et al. Is the Internal Jugular Vein or Femoral Vein a Better Approach Site for Endomyocardial Biopsy in Heart Transplant Recipients? Int Heart J. 2014.
9. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, et al. Lower Rotation Speed Stimulates Sympathetic Activation during Continuous Flow Left Ventricular

Assist Device Treatment. J Artif Organs. 2014;Epub Oct 22.
10. Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T, et al. Urine Sodium Excretion after Tolvaptan Administration is Dependent upon Baseline Serum Sodium Levels- A Possible Explanation for the Improvement of Hyponatremia with Scarce Chance of Hypernatremia by a Vasopressin Receptor Antagonist. Int Heart J. 2014;55:131-7.
11. Imamura T, Kinugawa K, Kato N, Muraoka H, Fujino T, Inaba T, et al. Late-Onset Right Ventricular Failure Emerges in Patients with Preoperative Small Left Ventricle after Implantation of Continuous Flow Left Ventricular Assist Device. Circ J. 2014;78:625-33.
12. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Muraoka H, Inaba T, et al. Preoperative Beta-blocker Treatment is a Key for Deciding Left Ventricular Assist Device Implantation Strategy Targeting Bridge to Recovery. J Artif Organs. 2014;17: 23-32.
13. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, et al. Low Cardiac Output Stimulates Vasopressin Release in Patients with Stage D Heart Failure – Its Relevance to Poor Prognosis and Reversal by Surgical Treatment. Circ J. 2014;78(9):2259-67.
14. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, et al. Status 2 Patients Had Poor Prognosis Without Mechanical Circulatory Support – Indications for Device Implantation &ndash. Circulation Journal. 2014;78(6): 1396-404.
15. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, et al. Increased Urine Aquaporin-2 Levels Relative to Plasma Arginine Vasopressin is a Novel Marker of Response to Tolvaptan in Patients with Decompensated Heart Failure. Circ J. 2014;78(9):2240-9.
16. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, et al. Recipients with Shorter Cardiopulmonary Bypass Time Achieve Improvement of Parasympathetic Reinnervation within 6 Months after Heart Transplantation. Int Heart J. 2014;55: 440-4.
17. Fujino T, Kinugawa K, Hatano M, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, et al. Low blood pressure, low serum cholesterol and anemia predict early necessity of ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure at the time of referral from non-ventricular assist device institutes. Circ J. 2014;78:2882-9.
18. Imamura T. Aquaporin-2-guided tolvaptan therapy in patients with congestive heart failure accompanied by chronic kidney disease. Int Heart J. 2014 Nov 13;55(6): 482-3. Epub 2014 Oct 16. No abstract available.

**和文論文**

19. 牧尚孝, 絹川弘一郎. PCPS 導入により救命し得た重症急性肺血栓塞栓症の 1 例. Medical practice. 2014;31(3):474-9.
20. 絹川弘一郎. Stage D 心不全治療の新しい展開. 第 14 回ハートセンターフォーラム; May 27; 浦安 2014.
21. 絹川弘一郎. 植込型補助人工心臓の今後の適応拡大はどうあるべきか？. 第 12 回補助人工心臓研修コース; May 11; 東京 2014.
22. 絹川弘一郎. 補助人工心臓の適応（体外式・植込型）. 第１２回補助人工心臓研修コース; May 10; 東京 2014.
23. 絹川弘一郎. 心不全の予後と QOL. 心不全学術講演会; Apr 26; 東京 2014.
24. 絹川弘一郎. 水利尿薬が心不全治療に与えたインパクトと今後の課題. 第２回福井大学 samsaca conference; Apr 24; 福井 2014.
25. 絹川弘一郎. 心不全治療におけるサムスカの使用法 ～1000 例を超える使用成績調査から～. エムスリー講演会; Apr 21; 東京 2014.
26. 絹川弘一郎. 心不全治療における β 遮断薬の新たな位置づけ―静注 β 遮断薬をいかに使用するか？. Short Acting β -blocker Seminar in Niigata 2014; Apr 12; 新潟 2014.
27. 絹川弘一郎. J-Land 試験結果報告. オノアクト効能追加記念講演会; Apr 5; 東京 2014.

28. 絹川弘一郎. 心不全治療における β 遮断薬の新たな位置つけ―急性期から始める事の意義は? 第 78 回 日本循環器学会学術集会; Mar 23; 東京 2014.
29. 公一 柏, 高橋舞, 古賀早也香, 住谷昌彦, 玉井久義, 木下修, et al. インターネット通信サーヒスを用いた植込型補助人工心臓装着患者の安全管理. 第 78 回 日本循環器学会学術集会; Mar 23; 東京 2014.
30. 絹川弘一郎. GL 解説 2-1 植込型 LVAD の適応・適応除外基準. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society; Mar 23; 東京 2014.
31. 絹川弘一郎. 重症心不全に対する補助人工心臓の現状. Heart View. 2014;18:80-6.
32. 今村輝彦 尾崎論文に対する Editorial Comment トルバプタンは長期予後を改善するか? 心臓 2014 46(7) 857-8.

**書籍**

33. 新田大介, 絹川弘一郎. 心房性ナトリウム利尿ペプチド. In: 和泉徹, editor. 浮腫～塩・水過剰, 新たな展開とは～: 医薬ジャーナル社; 2014. p. 239-49.
34. 絹川弘一郎. 植込み型補助人工心臓. In: 佐藤幸人, editor. 臨床心不全のいちばん大事なところ 60. Circulation up-to-date books: MC メディカ出版; 2014. p. 296-301.
35. 絹川弘一郎. 慢性心不全の内科治療. In: 小室一成, editor. カラー版循環器病学. 東京: 西村書店; 2014. p. 80-8.
36. 絹川弘一郎. Bridge to Recovery 補助人工心臓離脱. In: 許俊鋭, 絹川弘一郎, 遠藤美代子, 柏公一, 天尾理恵, editors. 実践 補助人工心臓治療チームマスターガイド. 東京: メジカルビュー; 2014. p. 163-8.
37. 絹川弘一郎. 補助人工心臓の適応. In: 許俊鋭, 絹川弘一郎, 遠藤美代子, 柏公一, 天尾理恵, editors. 実践 補助人工心臓治療チームマスターガイド. 東京: メジカルビュー; 2014. p. 64-77.
38. 絹川弘一郎. 補助人工心臓に関する基本知識. In: 許俊鋭, 絹川弘一郎, 遠藤美代子, 柏公一, 天尾理恵, editors. 実践 補助人工心臓治療チームマスターガイド. 東京: メジカルビュー; 2014. p. 16-23.
39. 絹川弘一郎. 植込型補助人工心臓. In: 佐藤幸人, editor. ゼッタイ答えが見つかる心不全: 日本医事新報社; 2014. p. 137-41.
40. 絹川弘一郎. 拡張型心筋症. In: 福井次夫, 高木誠, 小室一成, editors. 今日の治療指針 2014: 医学書院; 2014. p. 400-2.
41. 今村輝彦 うっ血性心不全に対するトルバプタンの反応性予測に尿浸透圧測定が有効である CKD とノンレスポンダーの関係性 Fluid Management Renaissance 2014 14(3) 92-93. メディカルレビュー社

# 分子創薬・代謝制御科学

**特任准教授**

岡崎　啓明（～平成 26 年 4 月）

**特任助教**

岩部　美紀（～平成 26 年 4 月）

## 沿革と組織の概要

我が国の糖尿病患者数は約 950 万人、予備群を含めて約 2,050 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) Kadowaki T, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M. Adiponectin and its receptors: Implications for reduction of obesity-associated diseases and prolongation of longevity. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2, 8-9 (2014)

(2) Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: A

review of their structure, function and how they work. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 1, 15-23 (2014)

# 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**
徳舛富由樹
**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 名でスタートし（平成 25 年 12 月に北芳博は医学系研究科ライフサイエンス研究機器支援室准教授に異動)、平成 26 年 4 月には、徳舛富由樹 特任准教授が着任しました。この他、助教（1 名)、大学院生（1 名　平成 27 年 3 月に学位取得)、客員研究員（2 名)、研究補佐（2 名）により研究活動等を行いました。

## 教育

リピドミクス講座では、以下の学部生講義および大学院生向けの講義等を担当しました。

・学部講義：「生理活性脂質（清水)」「脂質と生体膜（北)」
・医科学修士講義：「プロテオーム・メタボローム（北)」
・博士講義（医学共通講義)：「質量分析の原理と応用（北)」
・修士講義（国際保健学)：「熱帯病学特論（徳舛)」

## 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なっています。

### 脂質メディエーターの高感度一斉定量解析技術の開発と応用

プロスタグランジンやロイコトリエンなどのエイコサノイド（アラキドン酸代謝物）に代表される脂肪酸系の生理活性脂質、血小板活性化因子（PAF）に代表されるリゾリン脂質系生理活性脂質など、多数の脂質メディエーターが疾患や生理に関わる分子として注目されています。疾患等のメカニズムの研究において、既知の脂質メディエーター群の包括的定量解析は仮説に基づかない発見的手法として有効であると同時に、脂質メディエーター群の量的なバランス「定量的脂質メディエータープロファイル」が、病態を特徴づけるパ

ラメタとして有用です。私たちはこれまでLC-MS法による脂質メディエーターの高感度一斉定量法を独自に開発してきましたが、さらに高感度に、より多くの成分を、より短時間で一斉定量解析することにより、大規模臨床検体解析やハイスループットスクリーニングに対応可能な技術として確立することを目指しています。

**脂質バイオマーカー探索法の開発と応用**

LC-MS 法による未知の生理活性脂質や脂質バイオマーカー探索においては、クロマトグラフィー手法による脂質分離と、質量分析計による検出～同定解析（$MS^n$解析、精密質量分析、等）を高度に融合させる必要があります。分析装置メーカーとの協働により、脂質のクロマトグラフィー分離の抱える問題点（多数の分離困難な脂質が存在）の解決をはかると同時に、LC-MS における検体間の差分解析および特徴抽出技術の開発、データベースとリンクした測定システムの構築を目指しています。

**臨床検体からの脂質解析基盤技術の開発と応用**

血液、尿、便、バイオプシー試料などのヒト臨床検体を対象としたリピドミクス解析は、動物実験と比べて個人差によるデータのばらつきが大きく、試料の採取・保存の条件が必ずしもリピドミクス解析に最適化されていないことが問題です。我々は、リピドミクス解析に供する臨床試料の取り扱い技術を開発し、実用性の高いリピドミクス解析手法の創出に取り組んでいます。

**脂質代謝解析法の開発**

シンプルなリピドミクス解析により膨大な脂質プロファイルデータが得られますが、それだけでは脂質代謝経路（パスウェイ）の状態を知るには不十分です。代謝流量（生成・分解の速度）の変化が必ずしも代謝物の静的な量に反映されないためです。この問題を解決するために、安定同位体を用いたメタボリックラベリング法を細胞や個体のリピドミクス解析に応用するための技術基盤の開発に取り組んでいます。

**マウス疾患モデルを用いた脂質バイオマーカー／脂質メディエーター探索**

生活習慣病を含む各種疾患のマウスモデルの解析に最新のリピドミクス技術を応用して、脂質バイオマーカー探索を行います。各種遺伝子欠損マウス、遺伝子導入マウスを用いた比較解析も併せて実施することで、重要な脂質マーカー、脂質メディエーター、および脂質代謝プロファイルの発見を目指しています。

**新規脂質メディエーター代謝経路の探索**

これまで、脂質メディエーターの代謝は、産生酵素や分解酵素の研究により主要な経路が明らかにされていますが、生体内には、組織や細胞種に特異的な脂質メディエーター代謝経路が存在する可能性があります。実際、私たちは、遺伝子欠損マウスの解析から従来の知見とは異なる新たな脂質メディエーターの産生経路の存在を示唆するデータを得ています。培養細胞や動物モデルに対し、新たなリピドミクス技術を用いることで、新規脂質代謝経路の存在とその意義を明らかにします。

**熱帯熱マラリアの脂質プロファイルとエネルギーリサイクリング機構の解析**

マラリアは毎年 60 万人近くの犠牲者を出す世界 3 大感染症の一つですが、薬剤耐性という大きな問題を抱えており、新規薬剤開発が急務です。我々は、脂質分子プロファイリングと高解像度バイオイメージング、生物物理学的解析を組み合わせ、生化学的に解明することが困難な寄生虫タンパク質輸送に関わる膜システムの形成機構と膜物性、それらに依存する寄生虫タンパク質の分子局在のバイオロジー、そして様々な環境（ヒトや蚊の体内）を行き来する寄生虫のエネルギー再利用メカニズムを解明します。

## 出版物等


1. Asahara M, Ito N, Yokomizo T, Nakamura M, Shimizu T, Yamada Y. The absence of the leukotriene B4 receptor BLT1 attenuates peripheral inflammation and spinal nociceptive processing following intraplantar formalin injury. Molecular Pain, 11.11 (2015)
2. Chagas AC, McPhie P, San H, Narum D, Reiter K, Tokumasu F, Brayner FA, Alves LC, Ribeiro JM, Calvo E. Simplagrin, a platelet aggregation inhibitor from Simulium nigrimanum salivary glands specifically binds to the Von Willebrand factor receptor in collagen and inhibits carotid thrombus formation in vivo. PLoS Negl. Trop. Dis., 8, e2947 (2014)
3. Tokumasu F, Crivat G, Ackerman H, Hwang J, Wellems TE. Inward cholesterol gradient of the membrane system in *P. falciparum* -infected erythrocytes involves a dilution effect from parasite-produced lipids. Biol. Open, 3, 529-541 (2014)
4. Yoshioka W, Kawaguchi T, Fujisawa N, Aida-Yasuoka K, Shimizu T, Matsumura F, Tohyama C. Predominant role of cytosolic phospholipase A2α in dioxin-induced neonatal hydronephrosis in mice. Sci. Rep., 4, 4042 (2014)
5. Tarui M, Shindou H, Kumagai K, Morimoto R, Harayama T, Hashidate T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Nagase T, Shimizu T. Selective inhibitors of a PAF biosynthetic enzyme lysophosphatidylcholine acyl-transferase 2. J. Lipid Res., 55, 1386-1396 (2014)
6. Harayama T, Eto M, Shindou H, Kita Y, Otsubo E, Hishikawa D, Ishii S, Sakimura K, Mishina M, Shimizu T. Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidyl-choline diversification to achieve the physical properties required in vivo. Cell Metab., 20, 295-305 (2014)
7. Morimoto R, Shindou H, Tarui M, Shimizu T. Rapid Production of Platelet-activating Factor Is Induced by Protein Kinase Cα-mediated Phosphorylation of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 2 Protein. J. Biol. Chem., 289, 15566-15576 (2014)
8. Liu M, Saeki K, Matsunobu T, Okuno T, Koga T, Sugimoto Y, Yokoyama C, Nakamizo S, Kabashima K, Narumiya S, Shimizu T, Yokomizo T. 12-Hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via BLT2 receptor. J. Exp. Med., 211, 1063-1078 (2014)
9. Sumida H, Yanagida K, Kita Y, Abe J, Matsushima K, Nakamura M, Ishii S, Sato S, Shimizu T. Interplay between CXCR2 and BLT1 facilitates neutrophil infiltration and resultant keratinocyte activation in a murine model of imiquimod-induced psoriasis. J. Immunol. 192, 4361-4369 (2014)
10. Eto M, Shindou H, Shimizu T. A Novel Lysophosphatidic Acid Acyltransferase Enzyme (LPAAT4) with a Possible Role for Incorporating Docosahexaenoic Acid into Brain Glycerophospholipids. Biochem. Biophys. Res. Commun., 443, 718-724 (2014)
11. Sugatani J, Sadamitsu S, Yamaguchi M, Yamazaki Y, Higa R, Hattori Y, Uchida T, Ikari A, Sugiyama W, Watanabe T, Ishii S, Miwa M, Shimizu T. Antiobese function of platelet-activating factor: increased adiposity in platelet-activating factor receptor-deficient mice with age. FASEB J., 28, 440-452 (2014)
12. Hikiji H, Endo D, Horie K, Harayama T, Akahoshi N, Igarashi H, Kihara Y, Yanagida K, Takeda J, Koji T, Shimizu T, Ishii S. TDAG8 activation inhibits osteoclastic bone resorption. FASEB J., 28, 871-879 (2014)

# 音声病態分析学講座

**特任准教授**

徳野慎一.

**特任講師**

光吉俊二、土井研人

**ホームページ** http://www.univ.tokyo/

## 沿革と組織の概要

音声病態分析学講座は、マツダ株式会とＭＫＩ（三井情報）株式会社の出資により、平成 26 年 9 月に社会連携講座として設置された［設立時の協力講座:生体管理医学講座 救急医学(矢作直樹 教授)］。

本講座は救急医療を必要とする人が適時適切な救急医療に到達できる、安心安全な社会を構築するため、音声病態分析を確立し、日常生活における疾病の発症以前（未病）状態から疾病発症時までの救急医療へのアプローチ等を支援する仕組みを構築することを目的としている。

一般に医師は患者の声の質的な変化を聞き分け病状を推察するが、音声病態分析技術とは患者の音声からその病態を可視化し、診断・治療・予防に役立てようとする技術のことである。この技術を学問体系化し、これまであまり省みられなかった音声という生体情報を用いて病気を見える化しようとするのが音声病態分析学である。

開設当初の教員構成は、徳野慎一 特任准教授（平成 26 年 9 月着任)、土井研人 特任講師（平成 26 年 9 月着任）の 2 名であった。その後、光吉俊二 特任講師（平成 26 年 12 月着任）が加わり 3 名で本格的に研究をスタートさせた。

平成 27 年度には、さらに特任研究員 2 名と客員研究員 3 名が加わり研究を加速させる予定である。

## 教育

光吉俊二 特任講師が工学部で音声病態分析技術の概説とその基礎となる音声感情認識技術について講義を行っている。

また、徳野慎一 特任准教授はその専門性を生かして、救急医学の災害医学の講義を支援している。

## 研究

音声には言語成分のような随意的な成分と主として自律神経由来の不随意な成分が含まれる。この不随意成分をパターン化し評価することで話者の感情を認識する音声感情認識技術は既に確立されている。本講座では、この技術をさらに発展させた音声から心の健康度（うつ傾向・躁傾向）を計測する音声病態分析技術の医学的妥当性の評価と社会実装に向けた研究を行っている。また、この技術をさらに発展させ他の疾患への応用を試みている。

■ 音声によるうつ度評価の医学的検証と社会実装に向けた研究

1) 健常者と患者の音声比較

現在のところ、2 週間程度の長期の音声を取ることで、患者と健常者の声をほぼ識別することが可能であった。今後、さらに症例数を増やし詳細に検討する。

2) スマートフォンを用いた音声による健康状

態のモニタリングに関する研究

社会実装の前段階として、ボランティアによる長期利用の前向き研究を 27 年度夏に開始予定。

3) 音声によるストレスチェックの産業衛生現場への導入

社会実装に向けた研究として、実際の産業衛生の場面での使用に向けた研究を準備中である。

4) 他言語での検証

日本語以外の言語での有用性を確認するため、外国語の音声データベースや諸外国との共同研究を準備中である。

5) 多施設共同研究によるより詳細な検討

技術の堅牢性評価のため、多施設での共同研究を実施予定である。

■ 音声病態分析技術のストレス・うつ病以外への応用

1) 睡眠時無呼吸症候群

患者の覚醒時の音声および入眠中のいびきの解析による、睡眠時無呼吸症候群における睡眠の質の計測に関する研究を行っている。

2) 脳梗塞

脳梗塞による音声の変化をとらえるための研究を行っている。

3) その他

現在、精神疾患（PTSD・統合失調症)、神経疾患（パーキンソン病)、認知症（含；アルツハイマー病)、循環器疾患（虚血性心疾患）呼吸器疾患（COPD・喘息)、代謝性疾患（糖尿病・痛風)、耳鼻科疾患（舌癒着症・声帯ポリープ）などについて、研究の準備を進めている。

■ 自動車の運転が心の健康に及ぼす影響に関する研究

出資企業であるマツダ株式会社と共同研究を実施中である。

■ 音声取得に関する医療用デバイスの開発と声病態分析における多施設共同研究基盤の構築

出資企業であるＭＫＩ（三井情報）株式会社と実施中である。

## 出版物等

1. Stress Evaluation by Voice: From Prevention to Treatment in Mental Health Care. Tokuno S. Econophysics, Sociophysics & other Multidisciplinary Sciences Journal (in press)
2. Development of Verbal Analysis Pathophysiology, S Mitsuyoshi, Econophysics, Sociophysics & other Multidisciplinary Sciences Journal (in press)
3. ナースにとってのストレスチェックの最新技術, 徳野慎一, ナーシング, 35 巻 9 号: Page 67-76 (2015.07)
4. Rumor-Related and Exclusive Behavior Coverage in Internet News Reports Following the 2009 H1N1 Influenza Outbreak in Japan. Shigemura J, Harada N, Tanichi M, Nagamine M, Shimizu K, Katsuda Y, Tokuno S, Tsumatori G, Yoshino A. Disaster Med Public Health Prep. ;9(4): pp459-63. 08/2015 doi: 10.1017/dmp.2015.57.
5. もう一度、確認!心電図モニター使いこなしガイド, 徳野慎一, ナーシング, 34 巻 11 号: Page59-69 (2014.09)

# 脂肪細胞機能制御学

**特任准教授**
脇　裕典
**特任講師**
杉山　拓也

## 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（PPARγ）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。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、次世代シークエンサーを用いた網羅的なエピゲノム解析や、生化学的手法、欠損マウスやトランスジェニックマウスなどの遺伝子工学的手法などを用いて、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、PPARγ 等の転写因子による制御ネットワークの研究を推進します。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

次世代シークエ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クエンサーを用いて、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、バイオインフォル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）。最近では、熱放散によりエネルギーを消費し、抗肥満治療の標的となっている褐色脂肪細胞における転写制御機構に焦点をあて、新たな制御因子を同定しその機能を解析することによって、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。

近年、ゲノムスケールの研究技術の発達とコストの低下により、疾患等の候補遺伝子の発見が急増しています。これらの候補遺伝子の機能を明らかにすることは、糖尿病の研究にとっても極めて重要となってきました。しかしながら、膵β細胞の研究においては、遺伝子機能の適切な解析手段、たとえば、スケーラブルかつ信頼できる遺伝子スクリーニングシステムや、細胞のリアルタイムでの動態の解析法が確立されておらず、いままで問題がありました。そこで私たちは、新規のプラットホームとして（1）膵臓の多能性幹細胞と分化細胞を FACS 純化する方法（2）インビトロ膵再構成システムと、それを用いた遺伝子ノックダウン・過剰発現による遺伝子機能のスクリーニング法（3）最新のゲノム科学・ヒト組織・遺伝子改変マウスなどの in vivo 解析を組み合わせた新規遺伝子の発見（Etv1, Prdm16, Runx1t1 and Bcl11a）***(Cecil et al 2014 PLoS Genet)***（4）生きた細胞の動態を定量評価する技術 ***(Pouerstein et al 2015 Diabetes)***（5）遺伝子相補解析法などを確立しました。これらの新規プラットホームは、２型糖尿病における膵β細胞不全の分子メカニズムや正常な膵β細胞の発生･分化の分子メカニズムの解明、そして in vitro でのβ細胞の再生や増殖の基盤技術として極めて有用であると考えられます。

## 出版物等


1. Benitez CM, Qu K, Sugiyama T, Pauerstein PT, Liu Y, Tsai J, Gu X, Ghodasara A, Arda HE, Zhang J, Dekker JD, Tucker HO, Chang HY, Kim SK. An integrated cell purification and genomics strategy reveals multiple regulators of pancreas development. ***PLoS Genet.*** 2014 Oct 16;10(10): e1004645. doi: 10.1371/journal.pgen. 1004645. eCollection 2014 Oct. PubMed PMID: 25330008; PubMed Central PMCID: PMC4199491.
2. 脇裕典, 山内敏正, 門脇孝. 糖尿病と遺伝子 4. 糖尿病とエピゲノム 糖尿病 57 (2) p91-93 (2014 年 2 月)
3. 脇 裕典, 山内 敏正, 門脇 孝. エピゲノムと肥満症 医学のあゆみ（第 5 土曜特集 肥満の医学 ： 臨床と研究の最先端）250 (9) p797-801 (2014 年 8 月)
4. 中村正裕, 脇裕典. III プロトコール エピゲノ

ム C.クロマチンアクセシビリティ解析 2. オープンクロマチンを同定する FAIRE-seq 実験医学別冊 次世代シークエンス解析スタンダード p195-203 (2014 年 9 月)
5. 田嶋尚子、安孫子亜津子、川浪大治、川畑由美子、成瀬桂子、南昌江、山本弥生、脇裕典、植木浩二郎. 女性糖尿病医を promote する委員会報告 —女性糖尿病医を支援するための提言— 糖尿病 57 (10) p805-811 (2014 年 10 月)
6. 杉山拓也：留学記～留学を振り返っていま思うこと～。Diabetes Update 3 (4) 48-50、(2014 年 10 月).
7. 脇 裕典. 褐色細胞組織の機能制御とその破綻 (第 5 土曜特集 糖尿病のすべて) -- (基礎研究の最前線) 医学のあゆみ 252 (5) p415-419 (2015 年 1 月)
8. 脇裕典. 褐色細胞組織の機能制御とその破綻 医学のあゆみ (第 5 土曜特集 糖尿病のすべて 基礎研究の最前線) 252 (5) p415-419 (2015 年 1 月)

# 社会連携講座
# アドバンストナーシングテクノロジー

**特任准教授**
村山陵子
**特任講師**
大江真琴
**共同研究員**
田邊秀憲、新井梨佳

**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、新井梨佳共同研究員である。

## 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。

学部、大学院の講義の一部を老年看護学／創傷看護学分野とともに担当した（老年看護学Ⅰ、保健学実習、老年看護学特論Ⅰ、Ⅱ）。

平成 26 年度の修士論文の実績は以下の通りである（1 題）。

“Is thrombus with subcutaneous edema detected by ultrasonography related to peripheral intravenous catheter failure?”

## 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、患者さんの「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看護師を対象に、インタビュー調査を行った。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 26 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

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。

・第 2 回看護理工学会学術集会 優秀講演賞（2014 年 10 月）超音波検査装置を用いた末梢静脈点滴による血管内腔変化の観察.
・Best Poster Award: Science & Technology, Australian Wound Management Association National Conference 2014 (May, 2014) “Variations in the healing course of diabetic foot ulcers based on the Kobe classification.”

## 出版物等


1. Oe M, Takehara K, Ohashi Y, Mugita Y, Murayama R, Komiyama C, Ueki k, Kadowaki T, Sanada H. The incidence of foot ulcers in patients with diabetes at a university hospital in Tokyo over a 5 year period, Diabetology International 2015;6(1): 55-59.
2. Oe M, Ohashi Y, Amemiya A, Yamada A, Iizuka Y, Kadowaki T, Sanada H. Foot complications in diabetes mellitus: comparison of Chinese and Japanese patients. Japanese Journal of Foot Care. 2015; 13(1): 19-23.
3. Takehara K, Amemiya A, Mugita Y, Tsunemi Y, Seko Y, Ohashi Y,Ueki K, Kadowaki T, Oe M, Nagase T, Ikeda M, Sanada H. Association between Washing Residue on the Feet and Tinea Pedis in Diabetic Patients.Nursing Research and Practice. 2015
4. Tsunemi Y, Takehara K, Oe M, Sanada H, Kawashima M. Diagnostic Accuracy of Tinea Unguium Based on Clinical Observation, The Journal of Dermatology. 2015;42(2): 221-22.
5. Yabunaka K, Murayama R, Takahashi T, Tanabe H, Kawamoto A, Oe M, Arai R, Sanada H. Ultrasonographic appearance of infusion via the peripheral intravenous catheters. Journal of Nursing Science Engineering. 2015;2(1):40-46.
6. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Ota E, Murayama R, Sasaki S, Yeo S, Murashima S. Relationship between plasma

total homocysteine level and dietary caffeine and vitamin B6 intakes in pregnant women. Nurs Health Sci. 2014 Jun;16(2):164-70.

7. Matsuzaki M, Haruna M, Ota E, Murayama R, Yamaguchi T, Shioji I, Sasaki S, Yamaguchi T, Murashima S. Effects of lifestyle factors on urinary oxidative stress and serum antioxidant markers in pregnant Japanese womes: A cohort study. BioSience Trends. 2014; 8(3): 176-184.
8. Takano M, Noguchi H, Oe M, Sanada H, Mori T. Development and evaluation of a system to assess the effect of footwear on the in shoe plantar pressure and shear during gait. ROBOMECH Journal. 2014;1:4. doi:10.1186/s40648-014-0004-9.
9. Amemiya A, Noguchi H, Oe M, Ohashi Y, Ueki K, Kadowaki T, Mori T, Sanada H. Elevated plantar pressure in diabetic patients and its relationship with their gait features. Gait & Posture. 2014 Jul;40(3): 408-14.
10. Yotsu RR, Pham NM, Oe M, Nagase T, Sanada H, Hara H, Fukuda S, Fujitani J, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Noda M, Tamaki T.Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: Neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type.J Diabetes Complications. 2014 Jul-Aug;28(4): 528-35.
11. Minematsu T, Horii M, Oe M, Sugama J, Mugita Y, Huang L, Nakagami G, Sanada H. Skin blotting: a noninvasive technique for evaluating physiological skin status. Adv Skin Wound Care. 2014 Jun;27(6):272-9.
12. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R. Demographic and lifestyle factors associated with vitamin D status in pregnant Japanese women. Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo). 2014; 60(6): 420-8.
13. 片岡ヤス子, 村山陵子, 柳原良次, 大江真琴, 内田美保, 小見山智恵子, 真田弘美. シミュレーションによる抗がん剤の曝露・飛散予防に向けての取り組み. 看護実践学会誌. 2015;27(2): 31-37.
14. 山田案美加, 大江真琴, 大橋優美子, 雨宮歩, 高野学, 野口博史, 玉井奈緒, 西澤知江, 植木浩二郎, 門脇孝, 森武俊, 真田弘美. 糖尿病患者の糖尿病用治療靴作製と着用継続に関するプロセス. 看護理工学会誌. 2015;2(1):15-24.
15. 平野明博, 佐久間恵, 木村敬子, 峰松健夫, 仲上豪二朗, 大江真琴, 村山陵子, 真田弘美, 小見山智恵子. 造血幹細胞移植患者に対して病院で提供される食事の非加熱食・加熱食の細菌に関する実態調査, 看護実践学会誌, 2014;27(1): 50-56

# 健康空間情報学

**特任准教授**
脇　嘉代
**特任助教**
藤生　克仁

**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、その医学的効果を検証する。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ければ医療ができないという時間的・空間的制約を取り除く将来の診療の在り方そのものへの検討を行うことも目指す。モバイル ICT 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、潜在的普及力をもち、循環器救急領域に於いてユビキタスな救急診断体制を構築しプレホスピタルからの一貫した臨床的アウトカムを改善する可能性がある。更なる検証と改良開発、および実地臨床フィールドにおける臨床応用を行っている。これまでに北里大学、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た。救急症例への治療改善、救急医療の最適化、救急隊員への教育効果など

多岐にわたる有用性を証明する成果が得られ、この度、実用化に至った。現在、本講座の共同研究先である NTT ドコモ社から医療サービスとして提供されている。

(2) ICT を利用した 2 型糖尿病管理システム

我が国において糖尿病が疑われる人は約 2,050 万人に達しその 4 割は十分な治療を受けておらず（平成 24 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 ICT 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。54 名の 2 型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験では DialBetics 使用群では、DialBetics 非使用群に比較して 3 ヶ月後の HbA1c が有意に低下するという成績を得た。臨床的有用性・安全性が証明されたので、更なる普及のため先進医療の申請を進めている。

(3) 診療情報・生体情報を統合したモバイル個人健康医療情報プラットフォーム Smart PHR の開発

個人が健康診断や医療機関により提供される検査値などの健康医療情報を本人自身が管理し利活用する 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イ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、my 健康手帳として一般に公開している。また、実地フィールドにおける臨床実地試験を策定中である。

(4) ICT を用いた透析自己管理支援システム

透析医療では患者の水分、カリウム、リン摂取量が透析間体重増加率、透析前カリウム濃度およびリン濃度に影響し、生命予後に関わると報告されている。ICT を用いて、患者の自己管理を支援し、生命予後の改善をはかることを目的にSMART- D を開発した。20 名の透析患者を対象に 2 週間のパイロット試験を実施し、SMART-D 使用群では QOL が改善する傾向にあった。今後、対象者の規模を大きくし、期間を長くして SMART-D の効果を検証する予定である。

今後も ICT 医療の医学的効果を検証するため臨床研究を継続し、利便性の高いシステムの開発を進める方針である。

## 発表論文


1. 脇嘉代「モバイルを活用した 2 型糖尿病患者の自己管理支援システム”DialBetics”」会報ヒューマンサイエンス 2013.10
2. 藤田英雄「糖尿病患者の心血管疾患予防エビデンスとその活用」 Medical Practice 30(8): 1391-1396, 2013
3. 藤田英雄「無症候性心筋虚血」 診断と治療 101(1): 85-90, 2013
4. 藤田英雄「糖尿病網膜症診療-現状の課題と展望 - 糖尿病網膜症と冠動脈疾患」月刊糖尿病 5 巻 1 号 Page30-35
5. 藤田英雄「糖尿病網膜症外来」 永井良三教授退任記念「東京大学循環器内科の歩み」診断と治療社 75-78, 2013
6. 藤田英雄「虚血性心疾患」 永井良三教授退任記念「東京大学循環器内科の歩み」診断と治療社 93-97, 2013

7. 藤田英雄「健康空間情報学講座」永井良三教授退任記念「東京大学循環器内科の歩み」診断と治療社 233-236, 2013
8. 内村祐之, 藤田英雄「モバイル機器を活用した医療健康情報環境の構築」電気学会論文誌 E Vol.132 No.11 p.381-386
9. 岩崎圭悟, 村澤孝秀, 玉井久義, 安東治郎, 脇嘉代, 内村祐之, 藤田英雄, 興梠貴英, 大江和彦, 大前浩司「Android Tablet 端末を用いた診療業務効率化の試み」医療機器学（1882-4978）82 巻 4 号 Page322-329
10. 藤田英雄「冠動脈疾患と糖尿病網膜症」心臓（0586-4488）44 巻 11 号 Page1467-1470
11. Waki K, Fujita H, Uchimura Y, Omae K, Aramaki E, Kato S, Lee H, Kobayashi H, Kadowaki T, Ohe K. DialBetics: A Novel Smartphone-based Self-management Support System for Type 2 Diabetes Patients. J Diabetes Sci Technol. 2014 Mar 13;8(2): 209-215.
12. Aizawa K, Maeda K, Ogawa M, Sato Y, Kasamatsu M, Waki K, Takimoto H. Comparative Study of the Routine Daily Usability of FoodLog: A Smartphone-based Food Recording Tool Assisted by Image Retrieval. J Diabetes Sci Technol. 2014 Feb 14;8(2):203-208.
13. Fujimoto H, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Ishida J, Ando J, Fujita H, Komuro I, Nagai R Processed B-type natriuretic peptide is a biomarker of postinterventional restenosis in ischemic heart disease. Clin Chem. 2013 Sep; 59(9):1330-7.
14. 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 silorimus-eluting stent deployment. Int J Cardiol. 2013 Jan 7.
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. 2013 May;28(3):292-300.
16. 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.
17. 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.
18. 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
19. 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.
20. Nakayama A, Morita H, Miyata T, Ando J, Fujita H, Ohtsu H, Akai T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Nagai R Inverse association between the existence of coronary artery disease and progression of abdominal aortic aneurysm. Atherosclerosis. 2012 May;222(1):278-83.
21. 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 Apr; 29(4):404-10.

22. Myojo M, Iwata H, Kohro T, Sato H, Kiyosue A, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R Prognostic implication of macrocytosis on adverse outcomes after coronary intervention. Atherosclerosis. 2012 Mar;221(1):148-53.
23. 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.
24. 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.
25. Ohe H, Waki K, Yoshitomi M, Morimoto T, Nafady-Hego H, Satoda N, Li Y, Zhao X, 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. Transpl Int. 2012 Jan;25(1):97-106.
26. Waki K, Sugawara Y, Kokudo N, Kadowaki T Long-term pancreas allograft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation by era. Clin Transpl. 2012:13-22.

# 附 属 病 院

## 敷地・建物

敷地総面積は、113,853 ㎡、建物総面積は、240,672 ㎡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 716 名、看護師･医療技術職員 1,689 名、事務職員等 197 名の計 2,602 名（平成 26 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、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）と運営支援組織の指導下に入り、各診療科（部）は病院全体の機能と調和しながら、それぞれの役割を果たしている。なお、運営支援組織は、人事部、医療評価・安全部、教育・研修部、企画経営部、研究支援部で構成されている。

平成 26 年度には、研究支援部の下部組織として、先端医療開発室を設置した（4 月）。また、更なる臨床研究ガバナンスの徹底のため、臨床研究ガバナンス部を設置し、先端医療開発室をこれに統合した（1 月）。

## 診療実績

平成 26 年度の入院延患者数は 388,826 名、1 日平均 1,065 名、外来延患者数は 735,839 名、1 日平均 3,016 名であった。

平均在院日数は、一般病棟で 13.5 日、新入院患者数は 27,944 人であった。

手術件数 11,150 件、厚生労働省の先進医療承認件数は 14 件で、高度医療機関としての機能を果たしている。

救急患者 18,377 名をはじめ、小児・周産期の分野においては、分娩件数 1,080 件であった。

臨床検査件数は、7,910,250 件、うち血液学的検査 1,236,181 件、生化学的検査 4,881,878 件、内分泌学的検査 348,969 件、免疫学的検査 581,760 件、微生物学的検査 149,597 件、生理機能検査 113,382 件、採血・採液等検査 243,212 件であった。

放射線検査・治療患者数は 278,572 名、うち X 線 CT 検査 50,212 件、MRI 検査 17,104 件であった。

平成 26 年度中の死亡患者数は 305 名、うち病理解剖を行ったものは 61 件、剖検率は 20.0％で、外部からの受託解剖が 1 件あった。

## 病院再開発計画

現在、未来の研究・開発の拠点となる「東京大学クリニカルリサーチセンター」建築構想に向けた活動を一層推進している。

本院の再開発は昭和 56 年以来、将来計画委員会病院部会を軸として営々と継続されており、その一環として昭和 63 年に中央診療棟 1、平成 6 年に外来診療棟がオープンした。その後、平成 13 年 7 月には本院・分院の組織統合が行われ、同年 9 月に入院棟 A がオープンした。

さらに、旧中央診療棟において診療を行っていた救急部や光学医療診療部、生理学検査、リハビリテーション部等の診療体制の充実を図るための中央診療棟Ⅱ期工事が平成 14 年度から計画され、平成 17 年度末に竣工、翌 18 年度より順次運用が開始された。この中央診療棟 2 には、旧中央診療棟に配置されていた部門や手術部、病理部、院内学級、組織バンク、CPC 等の部門が配置されている他、平成 16 年より活動を開始した 22 世紀医療センターの拠点となっている。

22 世紀医療センターは、本院をフィールドとして新たな臨床医学や医療関連サービスの研究と開発を行う組織である。本センターは予防医学、疫学研究、臨床試験、医療安全、機器等をテーマとする 18 講座（寄付講座 17、社会連携講座 1）・1 プロジェクト（平成 26 年 6 月現在）によって構成されており、すべて企業からの寄附を基礎として設置されており、産学連携の一大拠点となっている。

平成 25 年度に着工した入院棟Ⅱ期は平成 29 年度に竣工を予定している。現在の入院棟と合わせて診療機能が一段と強化され、超急性期から慢性期、予防医学まで、異なった多様なニーズを有する個々の患者に最適な医療をシームレスに提供することを目指している。

当院では病気の原因を解明し、新しい診断法や治療法を開発し、患者に最適で最先端の医療を提供できるように活動してきた。同じく平成 25 年度に着工し、平成 30 年度に完成予定のクリニカルリサーチセンターは、最先端の研究機能を有し、当院が世界トップレベルの臨床医学研究の拠点となることを目標としている。

# 検査部（臨床病態検査医学）

**教授**

矢冨　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**

中尾倫子、金子　誠、増田亜希子、蔵野　信

**技師長**

大久保滋夫

**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ーシューターが使われることとなった。分院との統合により検体数が増加した。さらに病棟に常駐して検査を実施するため病棟検査部門を新設し、平成 14 年（2002 年）12 月より 2 名の病棟検査技師を配置した。平成 15 年（2003 年）4 月からは 3 名に増員した。国立大学病院検査部門の人事交流が開始され、平成 14 年度（2002 年）は東大と筑波大・山梨大との間で、平成 15 年度（2003 年）は東大と筑波大・東京医科歯科大との間で技師を 1 名ずつ 1 年間入れ換え配置し、交流を実施した。平成 15 年 7 月から病棟採血血管システムが稼動し、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。

2006 年 8 月、検査部遺伝子検査室において、個別薬物療法支援のための薬剤感受性遺伝子多型検査を開始した。臨床ゲノム診療部、薬剤部、企画情報運営部、消化器内科と共同して、プロトンポンプ阻害薬の代謝に関与する CYP2C19 遺伝子多型検査をスタートすることになった。2007 年 8 月からワーファリン遺伝子多型検査（CYP2C9, VKORC1）、2009 年 4 月から抗がん剤イリノテカンの代謝に関与する UGT1A1 遺伝子多型検査を開始した。今後も、治療薬投与時の薬剤動態、反応性、副作用発現の可能性の予測、安全で効果的なテーラーメード医療への貢献が期待できる薬剤反応性遺伝子検査を拡充していく予定である。

2006 年 11 月、検査部生理検査部門が新中央診療棟 2 へ移転した。これまで、旧中央診療棟に分散していた生理検査室は、有機的に統合されることとなった。この長年の念願が達成できるとともに、以下の拡充・新設がなされた。1）Vascular Board 支援のための無侵襲血管検査の拡充（頚動脈・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、P1 ユニットの検査室により成る。迅速な検査結果の報告、検体の随時受付、外来での診察前検査の実施、また外来採血の検査部での完全実施、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、平成 25 年 5 月には第 4 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。システム更新後の外来採血待ち時間は、平均 10 分ほどで推移している。

緊急検査室は常時オープンしており、夜間・休日は宿日直者を配置して対処している。

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。

平成 23 年からは、厚生労働省「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」の支援のもと設置された Phase1 unit（P1 ユニット）に臨床検査技師を派遣し、全面的に参画している。

## 教育

教員は、臨床検査医学の講義を担当するほか、M2 診断学、M3～4 のクリニカルクラークシップ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ラ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
- 肝臓病の新たなバイオマーカーの発見
- 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. Daikoku, T., Yatomi, Y., Yumoto, M. Implicit and explicit statistical learning of tone sequences across spectral shifts. *Neuropsychologia.* 63: 194-204, 2014.
2. Enooku, K., Nakagawa, H., Soroida, Y., Ohkawa, R., Kageyama, Y., Uranbileg, B., Watanabe, N., Tateishi, R., Yoshida, H., Koike, K., Yatomi, Y., Ikeda, H. Increased serum mitochondrial creatine kinase activity as a risk for hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients. *Int. J. Cancer* 135: 871-879, 2014.
3. Ichinose, J., Watanabe, K., Sano, A., Nagase, T., Nakajima, J., Fukayama, M., Yatomi, Y., Ohishi, N., Takai, D. Alternative polyadenylation is associated with lower expression of PABPN1 and poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 105: 1135-1141, 2014.
4. Iida, Y., H. Tsuno, N., Kishikawa, J., Kaneko, K., Murono, K., Kawai, K., Ikeda, T., Ishihara, S., Yamaguchi, H., Sunami, E., Kitayama, J., Yatomi, Y., Watanabe, T. Lysophosphatidylserine Stimulates Chemotactic Migration of Colorectal Cancer Cells Through GPR34 and PI3K/Akt Pathway. *Anticancer Res.* 34: 5465-5472, 2014.

5. Iino, J., Osada, M., Kurano, M., Kaneko, M., Ohkawa, R,. Satoh, Y., Okubo, S., Ozaki, Y., Tozuka, M., Tsuno, N.H., Yatomi, Y. Platelet-derived sphingosine 1-phosphate induces migration of Jurkat T cells. ***Lipids Health Dis.*** 13: 150, 2014.
6. Ito, S., Iwaki, S. Kondo, R., Satoh, M., Iwabuchi, K., Ohkawa, R., Mishima, Y., Yatomi, Y., Furumoto, T., Tsutsui, H., Fujii, S. TNF-α production in NKT cell hybridoma is regulated by sphingosine-1-phosphate: implications for inflammation in atherosclerosis. ***Coron Artery Dis.*** 25: 311-320, 2014.
7. Jimbo, R., Kawakami-Mori, F., Mu, S., Hirohama, D., Majtan, B., Shimizu, Y., Yatomi, Y., Fukumoto, S., Fujita, T., Shimosawa, T. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in absence of Klotho deficiency. ***Kidney Int.*** 85: 1103-1111, 2014.
8. Kobayashi, T., Seo, S., Morita, S., Goto, A., Masuda, A., Shimizu, N., Nishida, M., Nunobe, S., Ichikawa, M., Takazawa, Y., Seto, Y., Fukayama, M., Kurokawa, M. Esophageal intramucosal hematoma after peripheral blood stem cell transplantation: case report and review of literature. ***Int. J. Clin. Exp. Pathol.*** 7: 2690-2694, 2014.
9. Kondo, M., Ishizawa, T., Enooku, K., Tokuhara, Y., Ohkawa, R., Uranbileg, B., Nakagawa, H., Tateishi, R., Yoshida, H., Kokudo, N., Koike, K., Yatomi, Y., Ikeda, H. Increased serum autotaxin levels in hepatocellular carcinoma patients were caused by background liver fibrosis but not by carcinoma. ***Clin. Chim. Acta***. 433: 128-134, 2014.
10. Kono, R., Kanozawa, K., Shimosawa, T., Tayama, Y., Matsuda, A., Hasegawa, H., Mitarai, T. Adrenomedullin in peritoneal effluent expressed by peritoneal mesothelial cells. ***Clin. Exp. Nephrol***. 18: 124-129, 2014.
11. Kurano, M., Hara, M., Tsuneyama, K., Sakoda, H., Shimizu, T., Tsukamoto, K., Ikeda, H., Yatomi, Y. Induction of insulin secretion by apolipoprotein M, a carrier for sphingosine 1-phosphate. ***Biochim. Biophys. Acta.*** 1841: 1217-1226, 2014.
12. Mitome-Mishima, Y., Miyamoto, N., Tanaka, R., Shimosawa,T., Oishi, H., Arai, H., Hattori, N., and Urabe, T. Adrenomedullin Deficiency and Aging Exacerbate Ischemic White Matter Injury after Prolonged Cerebral Hypoperfusion in Mice.***Biomed Res. Int.*** 2014: 861632, 2014.
13. Nagai, H., Kuwahira, I., Schwenke, D.O., Tsuchimochi, H., Nara, A., Inagaki, T., Ogura, S., Fujii, Y., Umetani, K., Shimosawa, T., Yoshida, K., Pearson, J.T., Uemura, K., Shirai, M. ß2-Adrenergic Receptor-Dependent Attenuation of Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction Prevents Progression of Pulmonary Arterial Hypertension in Intermittent Hypoxic Rats. ***PLoS One*** 9: e110693, 2014.
14. Nishimura, S., Nagasaki, M., Okudaira, S., Aoki, J., Ohmori, T., Ohkawa, R., Nakamura, K., Igarashi, K., Yamashita, H., Eto, K., Uno, K., Hayashi, N., Kadowaki, T., Komuro, I., Yatomi, Y., Nagai, R. ENPP2 Contributes to Adipose Tissue Expansion and Insulin Resistance in Diet-Induced Obesity. ***Diabetes.*** 63: 4154-4164, 2014.
15. Nojiri, T., Kurano,M., Tokuhara, Y., Ohkubo, S., Hara, M., Ikeda, H., Tsukamoto, K., Yatomi, Y. Modulation of sphingosine-1-phosphate and apolipoprotein M levels in the plasma, liver and kidneys in streptozotocin-induced diabetic mice. ***J. Diabetes Investig.*** 5: 639-648, 2014.
16. Ogura, M., Ichikawa, M., Masuda, A.,

Kandabashi, K., Nannya, Y., Kurokawa, M. A mixed-type autoimmune hemolytic anemia with immune thrombocytopenia related with myositis and post-transplantation lymphoproliferative disorder. ***Ann. Hematol.*** 93: 869-871, 2014.

17. Satoh Y., Masuda A., Jona M., Nannya Y., Yokota H., Kurokawa M., Yatomi Y. Heparin-mediated inhibition of PCR in the accelerated phase of chronic myeloid leukaemia characterised by abundant basophilia. ***Eur. J. Haematol.*** 92: 456-457, 2014.
18. Tokuhara, Y., Shukuya, K., Tanaka, M., Mouri, M., Ohkawa, R., Fujishiro, M., Takahashi, T., Okubo, S., Yokota, H., Kurano, M., Ikeda, H., Yamaguchi, S., Inagaki, S., Ishige-Wada, M., Usui, H., Yatomi, Y., Shimosawa, T. Detection of novel visible-light region absorbance peaks in the urine after alkalization in patients with alkaptonuria. ***PLoS One*** 9: e86606, 2014.
19. Uranbileg, B., Enooku, K., Soroida, Y., Ohkawa, R., Kudo, Y., Nakagawa, H., Tateishi, R., Yoshida, H., Shinzawa, S., Moriya, K., Ohtomo, N., Nishikawa, T., Inoue, Y., Tomiya, T., Koike, K., Yatomi, Y., Ikeda, H. High ubiquitous mitochondrial creatine kinase expression in hepato-cellular carcinoma denotes a poor prognosis with highly-malignant potential. ***Int. J. Cancer*** 134: 2189-2198, 2014.
20. Fukuda, N., Itatani, K., Kimura, K., Ebihara, A., Negishi, K., Uno, K., Miyaji, K., Kurabayashi, M., Takenaka, K. Prolonged vortex formation during the ejection period in the left ventricle with low ejection fraction: a study by vector flow mapping ***J Med Ultrasonics.*** 41:301–310, 2014.
21. Yuan, LJ., Takenaka, K., Uno, K., Ebihara, A., Sasaki, K., Komuro, T., Sonoda, M., Nagai, R . Normal and shear strains of the left ventricle in healthy human subjects measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography. ***Cardiovasc Ultrasound.*** 12:7, 2014.
22. Ueno, Y., Yamashiro, K., Tanaka, Y., Watanabe, M., Shimada, Y., Kuroki, T., Miyamoto, N., Daimon, M., Tanaka, R., Miyauchi, K., Daida, H., Hattori, N., Urabe, T. Rationale and design of EPISTEME trial: Efficacy of post- stroke intensive rosuvastatin treatment for aortogenic embolic stroke. ***Cardiovasc Drugs Ther*** 28:79-85, 2014.
23. Chiang, SJ., Daimon, M., Ishii, K., Kawata, T., Miyazaki, S., Hirose, K., Ichikawa, R., Miyauchi, K., Yeh, MH., Chang, NC., Daida, H. Assessment of Elevated Levels and Rapid Changes of Left Ventricular Filling Pressure Using a Novel Global Strain Imaging Diastolic Index. ***Circ J.*** 78:4194-27, 2014.
24. Lee, S., Daimon, M., Kawata, T., Kohro, T., Kimura, K., Nakao, T., Koide, D., Watanabe, M., Yamazaki, T., Komuro, I. Estimation of Right Atrial Pressure by Inferior Vena Cava Ultrasound in an Asian Population. ***Circ J.*** 78:962-966, 2014.
25. Maruyama, M., Daimon, M., Kawata, T., Kasai, T., Ichikawa, R., Miyazaki, S., Ohmura, H., Yamamoto, T., Amano, A., Daida, H. Early Hemodynamic Performance of the Trifecta Bioprostheic Valve in Patients with Aortic Valve Disease: An Initial Single-center Experience in Japan. ***Circ J.*** 78:1372-1378, 2014.
26. Sasaki, S., Daimon, M., Kawata, T., Miyazaki, S., Ichikawa, R., Maruyama, M., Chiang, SJ., Mahara, K., Watanabe, H., Sumiyoshi, T., Tomoike, H., Daida, H.. Factors Responsible for Elevated Plasma B-type Natriuretic Peptide Levels in Severe

Aortic Stenosis: Comparison between Elderly and Younger Patients. ***J Cardiol***. 64: 476-481, 2014.

27. Koyama, K., Daimon, M., Semba, H., Wang, JH., Uno, K., Kawata, T., Nakao, T., Kimura, K., Komuro, I. Mitral Valve Thickening in Cogan's Syndrome. ***J Echocardiogr***. 14: 123-124, 2014

Review article:

1. Jimbo, R., Shimosawa, T. Cardiovascular Risk Factors and Chronic Kidney Disease－FGF23: A Key Molecule in the Cardiovascular Disease. ***Int. J. Hypertens.*** 2014: 9, 2014.
2. Kaneko, M., Wanaka, K., Tsuno, N.H., Kanno, N., Nonobe, R., Takahashi, C., Matsuo, T., Okazaki, H., Yatomi, Y. The diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in Japan. ***ISBT Sci. Ser.*** 9: 210–216, 2014.
3. Kawakami-Mori F, Shimosawa, T. Oxidative Stress and Mineralocorticoid Receptor Signaling in the Brain: Possible Therapeutic Targets for Dementia. ***Ann Clin Exp Hypertension*** 2: 1015, 2014.
4. Ogura, S., Shimosawa, T. Oxidative stress and organ damages. ***Curr. Hypertens. Rep.*** 16: 452, 2014.

# 手術部

**教授**

安原洋（部長）

**准教授**

深柄和彦（材料管理部部長）

**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

手術部では手術の医療面をあつかう手術医学をとおして周術期の教育、研究、診療活動を行っている。手術部の現在の職員は、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）で、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。この統合と 2001 年 9 月の新病棟開設により手術件数が増加したため、新中央診療棟 2 が完成するまでの措置として、2001 年 10 月から新病棟 4 階の ICU･HCU 処置室を手術室 15 号室、外来棟 1 階の整形外科外来の手術室を手術室 16 号室として使用した。手術室 16 号室においては、整形外科の外来手術も併せて行った。

手術列に関しては 2001 年 9 月までは定時手術枠 9.5 列/日であったが、2001 年 10 月からは手術室 2 室の増設に伴い 12 列/日とした。2006 年 10 月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（外来手術 0.5 列）/ 日、2010 年 5 月 19.5 列（外来手術 0.5 列）/ 日、2011 年 7 月 20.5 列（外来手術 0.5 列）/ 日、2013 年 5 月 21.5 列（外来手術 0.5 列）/ 日と順調に手術室の使用枠を拡張している。2009 年 10 月からは一部を外来手術枠として運用を開始し、2011 年 11 月からロボット支援手術も導入し、2014 年 5 月からはハイブリッドアンギオ手術室の運用開始を開始している。

## 診　療

手術部は、入院患者及び救急患者の手術環境を提供し、その管理と運用を行なっている。

総手術件数は、2006 年度 8,485 件、2007 年度 9,550 件、2008 年度 9,921 件、2009 年度 9,944 件、2010 年度 10,397 件、2011 年度 10,170 件、2012 年度 10,752 件、2013 年度 11,235 件、2014 年度 11,150 件と全体として増加傾向にある。

手術申込および術後の手術情報は、電子カルテと連動して、全てコンピュータ管理され、1999年5月より、手術申込は各診療科の診療用コンピュータ端末より行うようになった。術後の実施入力も、2000年3月より手術部内の専用の端末から行っている。手術予定は、1997年5月より翌日の予定を手術部ホームページに掲載していたが、2000年11月からは翌週の週間手術予定を手術部のホームページに掲載するようになった。現在は、翌週以降の空枠情報をホームページ上に掲載して外科系全診療科が閲覧可能とし、手術室のさらなる有効利用に取り組んでいる。

最近の手術の特徴として、先進的な手術機器を使用する高難度の先進手術や肝臓、心臓、肺などの移植手術の施行、腹腔鏡・胸腔鏡下手術やMIDCAB手術に代表される低侵襲手術の施行、重篤な合併症を有する患者の手術の増加がある。先進的な手術機器を使用する手術では、補助心臓装置装着や術脳神経外科、整形外科、耳鼻科手術領域へのナビゲーション手術、ロボット支援手術などがある。さらに、2014年5月からはハイブリッドアンギオ装置を用いたカテーテルによる心臓治療が開始された。

## 教　育

高度先進医療を安全で効率的に行うためには、手術部の看護職員、臨床工学技士をはじめとしたメディカルスタッフへの教育が重要である。また、感染症の手術においては、院内感染症や職業性感染を防止するための教育や予防対策の実施を行っている。針刺し事故防止のためには、感染制御部の指導のもと、診療科と協力して術野にneutral zoneを設置するなどの工夫も実行している。

医学部学生の教育として、M2学生を対象に外科系統講義と手術部での手洗い実習を担当している。系統講義では無菌操作、消毒・滅菌法、感染防止法、外科感染症に加えて、周術期の栄養管理についても講義を行っている。外科系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の実習指導も行っている。

1999年6月より術野の動画をLAN経由で、各診療科へリアルタイムで配信している。1997年2月からは、術中写真、標本写真などの静止画像も配信可能となり、それらは教育にも役立てている。

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、医療機器管理部と協力して、関連診療科の医師、看護師を対象に講習会を開催し、医療機器管理部の協力のもと、正しい機器の取扱法を周知徹底している。

看護職員の教育は、手術室認定看護師を中心として、新規入職者を対象として3年間のカリキュラムを作成し、手術介助の基本、無菌操作、滅菌法、消毒法、感染防止法などをマンツーマン方式で教育している。

看護学生への教育としては、手術介助の基本ならびに無菌操作、滅菌法、消毒法、感染防止法、手術室の建築学、周術期栄養管理などについて講義を行っている。

臨床工学技士および臨床工学技士専門学校生には各種手術用ME機器、特に体外循環法，手術用電気メス・レーザー機器、手術室電気安全工学などについての講義と実習を支援している。また、手術用ME機器は，マニュアルを作成し、看護職員を対象に安全な使用方法を周知徹底している。

その他の手術部メディカルスタッフの教育としては、手術部で使用される医療材料やこれらの在庫管理をとおして手術部内の医療経済についての情報を共有している。さらに医療機器の故障・破損についても保守点検情報を共有して医療安全を

推進している。

## 研　究

「手術医学」に関する次の課題について研究を行っている。

(1) 手術部内のリスク管理
(2) 手術質の効率的運用
(3) コンピュータによる術中患者監視装置開発
(4) ロボット支援手術の運用支援
(5) 手術部における職員の効率配置
(6) 顕微鏡、内視鏡を用いた手術の支援
(7) 内視鏡外科用手術器機の保守・管理の効率化
(8) 術中映像・画像の高度画像処理、共有化
(9) 標識による手術器具や医療材料の個別管理
(10) 洗浄・消毒、滅菌法の徹底と周術期感染制御
(11) 手術室の空調管理、環境工学
(12) 手術用 ME 器機の保守・管理
(13) 周術期の栄養管理
(14) その他

## 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ますます、高度化、複雑化、長時間化している。それにともない、手術に用いられる医療機器や医療材料も急速に進歩している。このような大きな変化のなかで、手術室を安全、かつ効率的に運用し、手術患者へ提供する医療サービスの質を向上することは、今後の手術部の重要役割となっている。

## 出版物等

1. Mitsui T, Fukatsu K, Yanagawa M, Amenomori S, Ogawa E, Fukuda T, Murakoshi S, Moriya T, Yasuhara H, Seto Y. Truncal vagotomy temporarily decreases the pro- and anti-inflammatory cytokine levels in the small intestine. Surg Today. 2014; 44(6):1123-7.
2. Moriya T, Fukatsu K, Noguchi M, Okamoto K, Murakoshi S, Saitoh D, Miyazaki M, Hase K, Yamamoto J. Intravenous administration of high-dose Paclitaxel reduces gut-associated lymphoid tissue cell number and respiratory immunoglobulin A concentrations in mice. Surg Infect (Larchmt). 2014; 15(1):50-7.
3. Fukatsu K. Impact of the feeding route on gut mucosal immunity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014; 17(2):164-70.
4. Moriya T, Fukatsu K, Iwaya K, Noguchi M, Murakoshi S, Okamoto K, Kubo T, Saitoh D, Hase K, Yamamoto J. Influence of fish to soybean oil ratio on hepatic mononuclear cell function and survival after intraportal bacterial challenge in parenterally fed mice. Surgery. 2014; 155(4):711-8.
5. Yasuhara H, Fukatsu K, Komatsu T, Murakoshi S, Saito Y, Uetera Y. Occult risk of broken instruments for endoscopy-assisted surgery. World J Surg. 2014; 38 (11):3015-22.
6. Kishii K, Kikuchi K, Matsuda N, Yoshida A, Okuzumi K, Uetera Y, Yasuhara H, Moriya K. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for species identification of Acinetobacter strains isolated from blood cultures. Clinical Microbiol Infect 2014; 20 (5): 424-30
7. Saito Y, Kobayashi H, Uetera Y, Yasuhara H, Kajiura T, Okubo T. Microbial

contamination of surgical instruments used for laparotomy. Am J Inf Cont 2014; 42(1): 43-7

8. Kishii K, Kikuchi K, Yoshida A, Okuzumi K, Uetera Y, Yasuhara H, Moriya K. Antimicrobial susceptibility profile of Acinetobacter species isolated from blood cultures in two Japanese university hospitals. Microbiol Immunol 2014; 58(2): 142-6.
9. Furuya Y, Yasuhara H. Abrupt vominting and pain with abdominal mass. JAMA Surg. 2014; 149(9):987-8.

# 放射線部

**教授（部長）**
大友　邦
**講師（副部長）**
佐藤次郎
**助教**
桂　正樹

**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，佐藤次郎講師（副部長）1 名，桂正樹助教（医局長）1 名，矢野技師長以下診療放射線技師 73 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）が稼動している。平成 24 年度より，読影負担軽減と均霑化を進める試みとし，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×2 台，64 列 CT×3 台，80 列×1 台）MRI は 6 台（3T MRI×3 台，1.5T MRI×3 台）で検査に対応している。また，血管撮影は 6 台で検査に対応している。

平成 26 年度は，歯科用コーンビームＣＴ装置 1 台が新規設置され，MRI 装置 1 台が更新（1.5 T→3T）された。

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），放射性医薬品管理，加速器を用いたＰＥＴ用核種の製造，標識合成，品質検定，放射性汚染物管理，アイソトープ内部照射療法

中央診療棟 1 地下 1 階にある核医学部門で非密封放射性核種を用いた各種医療業務を実施している。核医学検査には，骨・腫瘍・腎・甲状腺シンチグラフィ，心筋 SPECT や脳 SPECT が含まれ，トレーサ法を応用した機能画像や統計処理画像も診療に供されている。近年，悪性腫瘍症例の 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，脳内アミロイド蓄積量の有無の評価等に利用されている。また，中央診療棟 2 の開設に伴い，PET-CT 装置の導入およびサイクロトロンの増設が行われた。平成 21 年度からは，放射性同位元素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 の地下 3 階で業務を施行している。また入院棟 A9 階には RI 内用療法用の専用病室を完備している。放射線治療部門では，リニアック 3 台，イリジウム小線源治療装置，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放射線治療を行っている。全てのリニアックには位置照合のための CT 撮影機能が装備されており，精度の高いイメージガイド下放射線治療が可能となっている。また，平成 26 年度にリニアック１台の更新が行われ，Tomotherapy が導入された。これはヘリカル式強度変調放射線治療専用装置であり，前立腺，頭頸部，全身照射，全身皮膚照射等の高精度放射線治療が実施されている。また，平成 24 年度より医療安全の観点から導入された治療 RIS は，がん治療の総合管理システムの構築を目指し運用を進めている。

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。現在，入院棟 2 期の建設が行われており，新病棟稼働後の準備が進められている。

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　2014年度 | 2014年度患者数 | | |
|---|---|---|---|
| | 入院(人) | 外来(人) | 合計(人) |
| 一般撮影(単純) | 102213 | 82452 | 184665 |
| 一般撮影(造影) | 3951 | 1018 | 4969 |
| 血管造影検査 | 3459 | 55 | 3514 |
| X線CT検査 | 19276 | 30939 | 50215 |
| MRI検査 | 5607 | 12856 | 18463 |
| 骨密度 | 552 | 2887 | 3439 |
| **診断部門　計** | **135058** | **130207** | **265265** |
| | | | 0 |
| SPECT | 583 | 727 | 1310 |
| 全身シンチグラム | 186 | 420 | 606 |
| 部分(静態)シンチグラム | 115 | 84 | 199 |
| 甲状腺シンチグラム | 0 | 2 | 2 |
| 部分(動態)シンチグラム | 98 | 89 | 187 |
| ポジトロン断層撮影(PET) | 43 | 12 | 55 |
| ポジトロン断層撮影(PET-CT) | 818 | 1254 | 2072 |
| センチネルリンパ節生検 | 102 | 0 | 102 |
| その他 | 0 | 0 | 0 |
| **核医学部門　計** | **1945** | **2588** | **4533** |
| | | | 0 |
| 高エネルギー放射線治療(体外照射) | 4658 | 11731 | 16389 |
| ガンマナイフ定位放射線治療 | 103 | 0 | 103 |
| 直線加速器定位放射線治療(人数) | 19 | 63 | 82 |
| 全身照射 | 18 | 0 | 18 |
| 腔内照射高線量率イリジウム | 17 | 100 | 117 |
| 組織内照射高線量率イリジウム | 0 | 0 | 0 |
| 前立腺永久刺入密封小線源療法 | 6 | 0 | 6 |
| IMRT(人数) | 67 | 138 | 205 |
| 内用療法 | 60 | 0 | 60 |
| 治療計画 | 421 | 576 | 997 |
| **治療部門　計** | **5369** | **12608** | **17977** |
| **合計** | **142372** | **145403** | **287775** |

# 薬剤部

**教授**

鈴木洋史

**講師**

高田龍平

**助教**

雨宮貴洋、池淵祐樹、大野能之、苅谷嘉顕、高山和郎、黛　知子、
山梨義英、山本武人

**ホームページ**　http://plaza.umin.ac.jp/~todaiyak/

## 沿革と組織の概要

薬剤部の 2015 年 1 月 1 日現在の構成員はスタッフ 10 名、薬剤師職員 72 名、医学系研究科大学院生 1 名、薬学系研究科大学院生 10 名、薬学部生 3 名である。また、薬理動態学寄付講座特任准教授 1 名（本間雅）、がんプロフェ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等の支援を行っている。また、薬事委員会で薬剤の採用・削除の審議を行うための資料作成、および定期的に「DI ニュース」などを作製、刊行している。

2）調剤部門

適正使用に基づいた全ての処方せんの鑑査の後に調剤が行われる。患者に対して窓口、あるいは個室にて医薬品の適正使用のための情報提供を行っている。調剤に際しては効率化を目的にコンピュータを導入したオーダリングシステムおよびこれらとリンクした自動分包機、注射薬に関しては自動調剤機、バーコードラベルプリンターが導入されている。

3）製剤部門

注射剤、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 2,393 品目の供給・管理（医薬品管理システム)、外来診療棟において繁用される処置薬の供給・管理（外来処置薬管理システム)、手術部における術式毎の麻酔関連の医薬品の供給・管理（手術部医薬品集中管理システム）及び各病棟・処置室における管理医薬品（筋弛緩薬、向精神薬、毒薬）の管理を行っている。

5）麻薬管理部門

麻薬管理者（薬剤部長）の指導・監督の下に、麻薬について管理、記録、報告、鑑査、指導などを行い、調剤用薬および注射剤を調剤室、各診療科にそれぞれ定数配置している。

6）病棟部門

以下の業務を通じて、薬剤師の立場から得られた情報を医療スタッフ間で共有し、あるいは薬剤師の専門的立場から情報を提供し、薬物治療への参画を通してチーム医療に貢献している。

① 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 すべての病棟に薬剤師を配置しており､処方支援、診療科のカンファレンスへの参加、服薬指導、その他の薬学的管理（薬剤の投与量、投与方法、投与速度、相互作用、重複投与、配合変化等に関する確認ならびに効果、副作用等に関する状況把握）など種々の薬剤業務を行っている。特に重篤な患者を扱う ICU・CCU や循環器内科病棟、血液内科病棟、小児科病棟をはじめとする 10 病棟には病棟専任薬剤師が常駐している。

④ 病棟在庫薬の調査・管理

⑤ 院内 NST への参加により、患者の栄養管理に貢献している。

⑥ 緩和ケアチームへの参加により､医療用麻薬などの適正使用に貢献している。

⑦ ICT 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（2014 年度）

| | | |
|---|---|---|
| 院内採用薬品 | | 2,393 品目 |
| 処方せん枚数 or 件数 | | |
| 外来 | | 436,790 枚 |
| （院外 | ： | 351,361 枚） |
| （院内 | ： | 85,429 枚） |
| 外来化学療法 | ： | 11,199 枚 |
| 入院 | ： | 236,345 枚 |
| 注射 | ： | 220,599 枚 |
| IVH | ： | 5,284 枚 |
| 化学療法 | ： | 11,546 件 |
| TDM 件数 | | 15,688 件 |
| 薬剤管理指導件数 | | 16,575 件 |

## 教　育

医学部附属病院薬剤部では､本学医学部医学科、医学部健康総合科学科、および薬学部の学生の医療薬学関連の教育を担当するとともに、独自の薬剤師卒後研修制度を主宰している(2009 年度までは一年間、2010 年度以降は半年間)。

医学部医学科学生の教育としては「病因・病理学」の選択講義を担当し、薬物療法に関する基盤知識、特に臨床的に重要な薬物動態学的および薬力学的な考え方を教育している。また 5・6 年次に医学部臨床実習の一部として、3 日間の臨床薬剤学実習を実施し、適正な処方設計とそのリスクマネジメントなど薬物療法を実践するために必須な知識を教育している。医学部健康総合科学科学生に対しては、必須講義「薬理・毒性学」の臨床薬物動態学を担当している。

一方、薬学部学生に対しては、3・4 年次にそれ

ぞれ「医療薬学Ⅰ」(必修)、「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なってきた歴史がある。従来の 1 年間の研修期間を半年に短縮しながらも、6 年制の卒業生に対して同様の制度を継続中である。平成 26 年度には、研修生 15 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り、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) Abe T, Yanagihara Y, Uchino T, Oriyama T, Komatsu M, Nakajima K, Suzuki H. Evaluation of the pharmaceutical characteristics of various enteric-coated aspirin tablets under different storage conditions. Chem Pharm Bull (Tokyo). 62(7): 617-26. 2014.

(2) Granot T, Yamanashi Y, Meruelo D. Sindbis viral vectors transiently deliver tumor-associated antigens to lymph nodes and elicit

diversified antitumor cd8+ t-cell immunity. Mol Ther. 22(1):112-22. 2014.

(3) Hisaka A, Nakamura M, Tsukihashi A, Koh S, Suzuki H. Assessment of intestinal availability (fg) of substrate drugs of cytochrome p450s by analyzing changes in pharmacokinetic properties caused by drug-drug interactions. Drug Metab Dispos. 42(10):1640-5. 2014.

(4) Honma M, Ikebuchi Y, Kariya Y, Suzuki H. Regulatory mechanisms of rankl presentation to osteoclast precursors. Curr Osteoporos Rep. 12(1):115-20. 2014.

(5) Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, Kito T, Miyata H, Toyoda Y, Takada T, Hisaka A, Honma M, Oka A, Kusuhara H, Suzuki H. Organic cation transporter/solute carrier family 22a is involved in drug transfer into milk in mice. J Pharm Sci. 103(10):3342-8. 2014.

(6) Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Shimizu S, Kawamura Y, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Oikawa Y, Takada T, Nakaoka H, Abe J, Inoue H, Wakai K, Kawai S, Guang Y, Nakagawa H, Ito T, Niwa K, Yamamoto K, Sakurai Y, Suzuki H, Hosoya T, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. Abcg2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. Sci Rep. 4:3755. 2014.

(7) Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Shimizu T, Sakiyama M, Shimizu S, Chiba T, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Sakurai Y, Hosoya T, Shinomiya N, Ichida K. Abcg2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 33(4-6):266-74. 2014.

(8) Nakayama A, Matsuo H, Nakaoka H, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, Oikawa Y, Takada T, Sakiyama M, Shimizu S, Kawamura Y, Chiba T, Abe J, Wakai K, Kawai S, Okada R, Tamura T, Shichijo Y, Akashi A, Suzuki H, Hosoya T, Sakurai Y, Ichida K, Shinomiya N. Common dysfunctional variants of abcg2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. Sci Rep. 4:5227. 2014.

(9) Ohno Y, Yamada M, Yamaguchi R, Hisaka A, Suzuki H. Persistent drug interaction between aprepitant and warfarin in patients receiving anticancer chemotherapy. Int J Clin Pharm. 36(6):1134-7. 2014.

(10) Panthee N, Ono M, Morota T, Tanaka T, Itoda Y, Ikemura M, Yamamoto T, Suzuki H, Saito A, Motomura N. Paraplegia prevention by oral pretreatment with memantine in a rabbit model. J Thorac Cardiovasc Surg. 148(4):1732-8. 2014.

(11) Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Chiba T, Nakayama A, Takada Y, Nakamura T, Takada T, Morita E, Naito M, Wakai K, Inoue H, Tatsukawa S, Sato J, Shimono K, Makino T, Satoh T, Suzuki H, Kanai Y, Hamajima N, Sakurai Y, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. A common variant of leucine-rich repeat-containing 16a (lrrc16a) gene is associated with gout susceptibility. Hum Cell. 27(1):1-4. 2014.

(12) Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, Nakayama A, Chiba T, Naito M, Takada T, Suzuki H, Hamajima N, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. A common variant of organic anion transporter 4 (oat4/slc22a11) gene is associated with renal underexcretion type gout. Drug Metab Pharmacokinet. 29(2):208-10. 2014.

(13) Sakiyama M, Matsuo H, Takada Y, Nakamura T, Nakayama A, Takada T, Kitajiri S, Wakai K, Suzuki H, Shinomiya N. Ethnic differences in atp-binding cassette transporter, sub-family g, member 2 (abcg2/bcrp): Genotype combinations and estimated functions. Drug Metab

Pharmacokinet. 29(6):490-2. 2014.
(14) Suzuki S, Shuto T, Sato T, Kaneko M, Takada T, Suico MA, Cyr DM, Suzuki H, Kai H. Inhibition of post-translational n-glycosylation by hrd1 that controls the fate of abcg5/8 transporter. Sci Rep. 4:4258. 2014.
(15) Takada T, Ichida K, Matsuo H, Nakayama A, Murakami K, Yamanashi Y, Kasuga H, Shinomiya N, Suzuki H. Abcg2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 33(4-6):275-81. 2014.

# リハビリテーション部

**教授**

芳賀信彦（部長）

**講師**

篠田裕介

**助教**

中原康雄、管心、藤原清香

**ホームページ　http://todaireh.umin.ne.jp**

## 沿革と組織の概要

リハビリテーション部は昭和 38 年（1963 年）にリハビリテーションの診療を目的として中央診療部に運動療法室が開設されたことに由来する。その後 1966 年に水治療法室、作業療法室等を増設整備してリハビリテーション･センターと改称、さらに 1970 年からリハビリテーション部と改称されたが、いずれも院内措置による。1984 年に専任部長職（教授）が設置されたが、正式名称は理学療法部のままであった。リハビリテーションは患者の生命の延長だけでなく生活の充実を重視するようになった近代の保健医療サービスの流れに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 3 名、特任臨床医 2 名である。メディカルスタッフについては、理学療法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 18 名となった。作業療法部門は作業療法士 9 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。

年間の新患数は入院・外来合わせて約 4,000 人で、入院患者の約 25～30％に相当する 250～300 人程度を常時担当し、リハビリテーション治療を行っている。外来通院でのリハビリテーション対象は 1 日約 30 人である。入院患者へのサービスのニーズ拡大に対応することを優先するため、外来通院患者数の比率は減少傾向にある。臨床各科からの依頼に応じて入院患者の診療を行うのが主であり、ほぼ全科から依頼がある。診療件数の多い主な診療科は、整形外科、精神科、循環器内科、心臓外科、神経内科、脳神経外科、小児科などである。

近年の東大病院の対象患者の特徴は、重症疾患が多く、安静臥床による運動障害が目立つことである。悪性腫瘍を有する患者も増加し、全体の約 20％に達している。肢体不自由だけでなく、呼吸・循環など全身の医学的管理と運動量コントロールを必要とする例が大半を占める。訓練開始時にはリハビリテーション部の訓練室まで来られない患者も多く、各セラピストが病棟に出張して訓練する例が増加している。毎朝、前日の新患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 4 名が専門的に担当している。精神科作業療法室は主として入院患者の治療を分担している。また、精神科デイホスピタルは精神科より移籍した医師を中心に、精神科の医師スタッフ等と連携して外来でのデイケアを施行している。デイケアでは主として統合失調症を有する人々が約 40 名登録されている。彼らはメンバーと呼ばれ、月曜から金曜まで来院し、さまざまな活動に参加している。

鍼灸は東洋の伝統的治療手技であり、東大病院でも過去数十年来にわたり実施してきた。2005 年 4 月からは自由診療として外来診療を行っている。

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（クリニカルクラークシップ）等を行っている。系統講義は、リハ医学総論、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 週間のエレクティブ・クリニカルクラークシップを実施している。さらに、メディカルスタッフの学生教育として、年間 20 名以上の長期臨床実習生を受け入れ指導を行っている。

医師卒後臨床教育としては、全国に先駆けてリハビリテーション部を発足させた当時は他大学からの研修希望者を多く受け入れていたが、近年は私学を中心として他大学にリハビリテーション医学講座が増えてきたこともあり、入局者は一時減少していた。しかし 2012 年度以降、増加傾向にある。初期研修は、卒後初期 2 年間の臨床研修義務化に伴い、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) Zhang Y, Haga N: Skeletal complications in congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case series of 14 patients and review of articles published in Japanese. J Orthop Sci 19: 827-831, 2014

(2) Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura K, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T: Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex. Orphanet J Rare Dis 9: 125, 2014

(3) Goto M, Takedani H, Haga N, Kubota M, Ishiyama M, Ito S, Nitta O: Self-monitoring has potential for home exercise programs in patients with hemophilia. Haemophilia 20:

e121-127, 2014

(4) Inokuchi H, Yasunaga H, Nakahara Y, Horiguchi H, Ogata N, Fujitani J, Matsuda S, Fushimi K, Haga N: Effect of rehabilitation on mortality of patients with Guillain-Barre syndrome: a propensity-matched analysis using a nationwide database. Eur J Phys Rehabil Med 50: 439-446, 2014

(5) Mishima K, Kitoh H, Haga N, Nakashima Y, Kamizono J, Katagiri T, Susami T, Matsushita M, Ishiguro N: Radiographic characteristics of the hand and cervical spine in fibrodysplasia ossificans progressiva. Intractable Rare Dis Res 3: 46-51, 2014

(6) Haga N, Kubota M, Miwa Z: Hereditary sensory and autonomic neuropathy types IV and V in Japan. Pediatr Int 57: 30-36, 2015

(7) Inokuchi H, Tojima M, Mano H, Ishikawa Y, Ogata N, Haga N: Neck range of motion measurements using a new three-dimensional motion analysis system: validity and repeatability. Eur Spine J, published online

# 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ー・生物学的インジケーター使用により、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 点、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 名の教官が所属し、手術部教官と共に、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。

## 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 Postoperative 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, 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.

# 病理部・病理診断科

**教授（部長）**

深山正久＊

**准教授**

柴原純二＊，牛久哲男＊

佐々木毅＊（遠隔病理診断・地域連携推進センター長）

**講師**

森川鉄平（病理部）

**病院講師**

池村雅子，牛久綾

**助教**

新谷裕加子，阿部浩幸，林玲匡（病理部）

田島将吾＊，田中麻理子＊

**医員**

小川真紀子，大井手慶，黒田亮平

**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 25 年度の病理部固有のスタッフ構成は、講師 1 名、助教 5 名、医員 3 名であった。新谷助教が短期間（11 月 12 日－12 月 12 日）、米国 Massachusetts General Hospil 病理部において心臓病理について研修した。

平成 25 年度より「遠隔病理診断・地域連携推進センター」を立ち上げた。さらに病理診断科を開設し、病理外来を開始し、佐々木准教授が乳がん患者に病理診断の説明を行っている。

ゲノム医学の進歩を臨床の場に積極的に応用することを目的に、バイオバンク・ジャパンの一環として東大病理部に「ゲノム病理標準化センター」を設置した（文部科学省科学技術試験研究委託事業）（http://genome-project.jp/）。病理組織検体バンキングのための基礎研究を行うとともに、医師、技師を対象に、「病理組織検体取扱講習会―ゲノム医療実現のための病理標準化センター講習会―」を開催することとなり。3 月 28、29 日に第 1 回講習会を開催した（佐々木准教授、森川講師、国田助教）。

## 診療（病理診断・剖検）

平成 26 年度は、組織 16,581（検体数 22,951）件、細胞診 18,851 件、迅速診断 826 件、迅速細胞診 464 件、院内剖検 61 例（剖検率 17.9%）、受託剖検 1 例であった。

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（牛久綾病院講師)、肝臓・胆膵（柴原准教授､田中助教)､泌尿器(森川講師)､婦人科(佐々木准教授)、乳腺（池村病院講師)、整形外科（牛久准教授)。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（牛久綾病院講師)、消化管（阿部助教）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 を実現するべく努力している。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。

病理解剖に関しては，全例について毎週月曜日に臨床･病理所見を検討している。また､病院 CPC を毎月 1 回行い､毎回 2 症例について検討しいる。

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、6 名の学生を受け入れた。

卒後臨床研修制度で各研修医に義務付けられている CPC レポートの指導を行った。CPC スライドのダイジェスト版を院内に公開しており（新谷、林助教))、また、臨床研修医が自ら問題を解決して、CPC の内容を理解できるよう、CPC e-learning コースを作成している(池村病院講師)。

また、研修二年目のプログラムとして、平成 26 年度には 9 名の研修医（延べ 32 ヶ月）を病理部に受け入れた。

## 研　究

佐々木准教授を中心に遠隔病理診断の信頼性,有用性に関する実証研究を進めている.

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いる(新谷助教・阿部助教)。オートプシー補助 CT 室に設置した CT 装置を用い、死後画像を撮影し、放射線科とともに、画像所見と病理解剖結果を対比し、病態理解の向上に役立てるべく検討を行っている(人体病理学･病理診断学分野出版物：文献 9、24、25)。

臨床各科との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（人体病理学・病理診断学分野参照)。放射線科､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（池村病院講師、牛久准教授、阿部助教)。この他、肝胆膵外科、上部消化管外科と PET、in vivo imaging などを取り入れた技術開発にも協力している。

## 出版物等（症例報告のみ）

人体病理学・病理診断学分野の該当項参照。

(1) Furuta T, Kiryu S, Yamada H, Hosoi M, Kurokawa M, Morikawa T, Shibahara J, Ohtomo K. Erdheim-Chester disease with an 18F-fluorodeoxyglucose-avid breast mass and BRAF V600E mutation. Jpn J Radiol. 2014 May; 32(5):282-7.

(2) Hangai S, Yoshimi A, Hosoi A, Matsusaka K, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. An indeterminate result of QuantiFERON-TB Gold In-Tube for military tuberculosis due to a high level of IFN-γ production. Int J Hematol. 2014 Apr;99(4):523-6.

(3) Harada N, Ishizawa T, Inoue Y, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Tanaka M, Fukayama M, Kokudo N. Acoustic radiation force impulse imaging of the pancreas for estimation of pathologic fibrosis and risk of postoperative pancreatic fistula. J Am Coll Surg. 2014 Nov; 219(5): 887-94.e5.

(4) Harada S, Yamazaki S, Nakamura F, Morita K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Kurokawa M. Autoimmune neutropenia preceding Helicobacter pylori-negative MALT lymphoma with nodal dissemination. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Aug; 7(9):6386-90.

(5) Honda A, Nakamura F, Nannya Y, Shintani Y, Fukayama M, Ichikawa M, Kurokawa M. Pulmonary lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma with early response to ABVD therapy. Ann Hematol. 2014 Jun; 93(6):1073-4.

(6) Ikemura M, Maeda E, Hatao F, Aikou S, Seto Y, Fukayama M. Plexiform angio-myxoid myofibroblastic tumor (PAMT) of the stomach. A case report focusing on its characteristic growth pattern. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Jan; 7(2):685-9.

(7) Inoue T, Oda K, Arimoto T, Samejima T, Takazawa Y, Maeda D, Fukayama M, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Xanthogranulomatous inflammation of the perimetrium with infiltration into the uterine myometrium in a postmenopausal woman: a case report. BMC Womens Health. 2014 Jul 15;14:82.

(8) Kobayashi T, Seo S, Morita S, Goto A, Masuda A, Shimizu N, Nishida M, Nunobe S, Ichikawa M, Takazawa Y, Seto Y, Fukayama M, Kurokawa M. Esophageal intramucosal hematoma after peripheral blood stem cell transplantation: case report and review of literature. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Apr 15;7(5):2690-4.

(9) Kogure Y, Nakamura F, Shinozaki-Ushiku A, Watanabe A, Kamei K, Yoshizato T, Nannya Y, Fukayama M, Kurokawa M. Pulmonary mucormycosis with embolism: two autopsied cases of acute myeloid leukemia. Int J Clin Exp Pathol. 2014 May; 7(6):3449-53.

(10) Kume A, Morikawa T, Ogawa M, Yamashita A, Yamaguchi S, Fukayama M. Congenital neuroblastoma with placental involvement. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Oct; 7(11):8198-204.

(11) Makise N, Morikawa T, Takeshima Y, Homma Y, Fukayama M. A case of urinary bladder urothelial carcinoma with squamous, glandular, and plasmacytoid differentiation. Case Rep Oncol. 2014 May; 7(2):362-8.

(12) Mine S, Suzuki K, Sato Y, Fukumoto H, Kataoka M, Inoue N, Ohbayashi C, Hasegawa H, Sata T, Fukayama M, Katano H. Evidence for human herpesvirus-6B infection of regulatory T-cells in acute systemic lymphadenitis in an immunocompetent adult with the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a case report. J Clin Virol. 2014 Nov; 61(3):448-52.

(13) Mukaiyama Y, Suzuki M, Morikawa T, Mori Y, Takeshima Y, Fujimura T, Fukuhara H, Nakagawa T, Nishimatsu H, Kume H, Homma Y. Multiple primary malignant neoplasms of the glottis, renal pelvis, urinary bladder, oral floor, prostate, and esophagus in a Japanese male patient: a case report. World J Surg Oncol. 2014 Sep; 12:294.

(14) Nakaya T, Morita K, Kurata A, Ushiku T, Igarashi T, Kuroda M, Fukayama M. Multifocal kaposiform hemangio-endothelioma in multiple visceral organs:

an autopsy of 9-day-old female baby. Hum Pathol. 2014 Aug; 45(8):1773-7.

(15) Numakura S, Morikawa T, Ushiku T, Toyoshima T, Fukayama M. Langerhans cell histiocytosis of the urinary bladder in a patient with bladder cancer previously treated with intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy. Pathol Res Pract. 2014 Feb;210(2):123-6.

(16) Nozawa H, Kanazawa T, Tanaka T, Takahashi M, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Ikemura M, Komuro I, Watanabe T. Laparoscopic resection of a gastrointestinal stromal tumor of the lower rectum in a patient with coronary artery disease following long-term neoadjuvant imatinib treatment and anticoagulation therapy. World J Surg Oncol. 2014 Jul; 12: 211.

(17) Oda K, Ikeda Y, Maeda D, Arimoto T, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Huge pyogenic cervical cyst with endometriosis, developing 13 years after myomectomy at the lower uterine segment: a case report. BMC Womens Health. 2014 Sep;14:104.

(18) Ogawa M, Morikawa T, Toyoshima T, Fukayama M. Squamous cell carcinoma in a duplicated renal pelvis. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Oct; 7(11):7957-61.

(19) Sasaki T, Isayama H, Aoki T, Tanaka M, Hamada T, Nakai Y, Sakamoto Y, Hasegawa K, Morikawa T, Fukayama M, Kokudo N, Koike K. A R0 resection case of initially unresectable metastatic pancreatic cancer downstaged by FOLFIRINOX therapy. Pancreas. 2014 Aug;43(6):972-4.

(20) Tanaka M, Ushiku T, Ikemura M, Shibahara J, Seto Y, Fukayama M. Esophageal adenocarcinoma arising in cervical inlet patch with synchronous Barrett's esophagus-related dysplasia. Pathol Int. 2014 Aug; 64(8):397-401.

(21) Tsukamoto A, Nakamura F, Nannya Y, Kobayashi Y, Shibahara J, Ichikawa M, Fukayama M, Koike K, Kurokawa M. MALT lymphoma of the small bowel with protein-losing enteropathy. Int J Hematol. 2014 Feb; 99(2):198-201.

(22) Tsuzuki S, Fukumoto H, Mine S, Sato N, Mochizuki M, Hasegawa H, Sekizuka T, Kuroda M, Matsushita T, Katano H. Detection of trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus in a fatal case of myocarditis in a seven-month-old girl. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Jul; 7(8):5308-12.

(23) Yagi H, Amiya E, Ando J, Watanabe M, Yanaba K, Ikemura M, Fukayama M, Komuro I. In-stent restenosis exacerbated by drug-induced severe eosinophilia after second-generation drug-eluting stent implantation. Am J Case Rep. 2014 Sep; 15: 397-400.

(24) Yamagata Y, Ando Y, Matsusaka K, Karube H, Onoyama H, Aikou S, Yamashita H, Mori K, Nomura S, Fukayama M, Seto Y. Poorly differentiated mesenteric carcinoma of unknown primary site detected by abscess formation: case report. World J Surg Oncol. 2014 Jan;12:4

(25) Yasutake T, Kiryu S, Akai H, Watadani T, Akahane M, Tomizawa N, Gonoi W, Ikemura M, Takahashi M, Matuoka Y, Ohtomo K. MR imaging of carcinosarcoma of the liver using Gd-EOB-DTPA. Magn Reson Med Sci. 2014; 13(2): 117-21.

# 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診察、治療を重点的に担当しているが、眼科のスタッフとして眼科の一般診察も担当している。

専門外来としては水曜（午前）と金曜日（午前）に角膜外来を担当し、角膜疾患全般の外来診療および角膜移植手術の適応の決定、術後の管理を行っている。また、円錐角膜や角膜移植などの角膜の特殊症例に対するコンタクトレンズ外来や円錐角膜に対するを新しい治療を水曜午後に行っている。平成 26 年の角膜移植の症例数は 136 症例であった。従来の全層角膜移植に加えて、角膜移植の最も多い適応疾患である水疱性角膜症に対しては、角膜内皮移植を導入し、良好な結果を得ている。移植提供眼は保存期間内に可能な限り速やかに移植手術を行う必要があるため、原則として臨時（救急）手術として行っている。

角膜移植部の活動として、附属病院での角膜移植手術の実施以外に、各地のアイバンクの協力のもとに提供眼の摘出、医学的検査、移植眼を必要としている他の医療機関への眼球の再送があげられる。患者の希望により一部海外アイバンクの角膜を使用する角膜移植も実施している。さらに、現在当移植部では角膜移植手術の安全性と術後成績を向上させるため、以下の点について重点的に検討を行っている。

1）角膜提供者の感染症、特に肝炎ウィルス、梅毒、その他感染症の判明率の向上、提供者の生前の病歴については、当該医療機関への問い合わせを徹底し、また動脈血採血による検査を組み合わせることによりほぼ 100％の判明率が得られている。
2）羊膜上培養自己輪部上皮、口腔粘膜、結膜上皮細胞シート移植術などの再生医療、全層角膜移植術、表層角膜移植術および角膜内皮移植術などの手術成績の評価を定期的に行っている。
3）各種角膜移植術の術後成績に影響を及ぼす因子の検討を行っている。

## 教　育

学生への講義としてクリニカルクラークシップで角膜疾患および角膜移植に関する教育を担当している。各地域の眼科医に対して、角膜に対する最新の診断、治療法に関する啓蒙活動を行うほか、大学の研修医、助教、および角膜専門外来を担当する臨床医に対しては、実践的な角膜診療についての教育を行っている。

## 研　究

化学外傷、スティーブンスジョンソン症候群、眼類天疱瘡などでは、従来の角膜移植による視力回復は困難であった。これに対し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。角膜移植部では臨床研究として、培養角膜輪部上皮細胞、培養口腔粘膜上皮細胞および培養結膜上皮細胞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。また新しい培養法を開発して臨床応用を行っている。現在臨床応用を目指して、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、コンタクトレンズによるが疾患の治療法の開発、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. Kimoto M, Shima N, Yamaguchi M, Hiraoka Y, Amano S, Yamagami S. Invest Ophthalmol Vis Sci.Development of a bioengineered corneal endothelial cell sheet to fit the corneal curvature. 55:2337-43, 2014.
2. Mimura T, Ichinose T, Yamagami S, Fujishima H, Kamei Y, Goto M, Takada S, Matsubara M. Airborne particulate matter (PM2.5) and the prevalence of allergic conjunctivitis in Japan. Sci Total Environ. 487:493-9, 2014.
3. Mimura T, Yamagami S, Fujishima H, Noma H, Kamei Y, Goto M, Kondo A, Matsubara M.Sensitization to Asian dust and allergic rhinoconjunctivitis. Environ Res. 132:220-5, 2014.
4. Yoshida J, Oshikata-Miyazaki A, Yokoo S, Yamagami S, Takezawa T, Amano S. Development and evaluation of porcine atelocollagen vitrigel membrane with a spherical curve and transplantable artificial corneal endothelial grafts. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55:4975-81, 2014.
5. Haruki T, Miyazaki D, Matsuura K, Terasaka Y, Noguchi Y, Inoue Y, Yamagami S. Comparison of toxicities of moxifloxacin, cefuroxime, and levofloxacin to corneal endothelial cells in vitro. J Cataract Refract Surg. 40:1872-8, 2014.
6. Kimakura M, Usui T, Yokoo S, Nakagawa S, Yamagami S, Amano S. Toxicity of topical antifungal agents to stratified human cultivated corneal epithelial sheets. J Ocul Pharmacol Ther. 30:810-4, 2014.

# 無菌治療部

**部長**

黒川峰夫

**講師**

加藤元博

**助教**

成川研介、遠山和博

**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、助教2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、2013 年度は部長1、講師1、助教 1 で運営されました。発足時は入院棟B（旧北病棟）8階に無菌室8室（8床）を有する無菌病棟が設置されましたが、その後入院棟A5階にやはり8室（8床）の無菌室を有する無菌病棟が設備されました。現在では入院棟 A 5 階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 2014 年末まで約 830 例の造血幹細胞移植を行ってきました。尚、1996 年に骨髄移植財団認定施設、1998 年に国際間骨髄移植認定施設、2000 年に HLA ミスマッチ骨髄移植認定施設となっています。2014 年には自家造血幹細胞移植が 14 件，同種造血幹細胞移植（臍帯血移植を含む）が 23 件実施されました。このうち、小児患者に対する移植は 12 件（自家造血幹細胞移植 6 件，同種造血幹細胞移植 6 件）でした。成人患者（あるいはドナー）については血液・腫瘍内科が、小児患者（あるいはドナー）については小児科（血液腫瘍グループ）が担当科となり、両科・グループが緊密に無菌治療部スタッフと連携をとりながら診療にあたっています。また、末梢血幹細胞採取に関しては輸血部スタッフと、骨髄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
### （骨髄・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髄回復期に患者様の末梢血または骨髄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・骨髄バンク・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ありますが、大量化学療法・放射線療法などの治療に関連した副作用、合併症により、高齢者においてはその適応が制限されています。しかし近年、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植（ミニ移植）の確立や、支持療法の進歩に伴い、高齢者に対する移植適応は拡大しています。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 を対象とするクリニカルクラークシップといった学生教育においても、血液・腫瘍内科および小児科・血液腫瘍グループのメンバーと共同して取り組んでいます。

## 研究

新しい造血幹細胞移植法開発を目指した臨床的および基礎的研究に重点を置いています。造血幹細胞の生成・維持機構の解明、造血器腫瘍発症機構の研究を行っています。さらにはリプログラミング技術を用いた造血器腫瘍細胞の iPS 細胞化の研究を行っています。また、特に小児領域では、乳児白血病、神経芽細胞腫や横紋筋肉腫などの固形腫瘍の発症機構の研究に注力しています。

## 出版物等

1. Kobayashi T, Seo S, Morita S, Goto A, Masuda A, Shimizu N, Nishida M, Nunobe S, Ichikawa M, Takazawa Y, Seto Y, Fukayama M, Kurokawa M. Esophageal intramucosal hematoma after peripheral blood stem cell transplantation: case report and review of literature. Int J Clin Exp Pathol 2014; 7: 2690-4.
2. Kogure Y, Nakamura F, Nukina A, Kamikubo Y, Ichikawa M, Kamikubo Y, Kurokawa M. Catheter-related septic shock by Micrococcus in an autologous hematopoietic stem cell transplantation recipient. Am J Infect Control 2014; 42: 87.
3. Nannya Y, Shinohara A, Ichikawa M, Kurokawa M. Serial profile of vitamins and trace elements during the acute phase of allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 430-4.
4. Nasu R, Nannya Y, Shinohara A, Ichikawa M, Kurokawa M. Favorable outcomes of tacrolimus compared with cyclosporine A for GVHD prophylaxis in HSCT for standard-risk hematological diseases. Ann Hematol 2014; 93: 1215-23.
5. Ogura M, Ichikawa M, Masuda A, Kandabashi K, Nannya Y, Kurokawa M. A mixed-type autoimmune hemolytic anemia with immune thrombocytopenia related with myositis and post-transplantation lymphoproliferative disorder. Ann Hematol 2014; 93: 869-71.
6. Kato M, Yoshida N, Inagaki J, Maeba H, Kudo K, Cho Y, Kurosawa H, Okimoto Y, Tauchi H, Yabe H, Sawada A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K. Salvage allogeneic stem cell transplantation in patients with pediatric myelodysplastic syndrome and myelo-proliferative neoplasms. Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 1860-6.

# 光学医療診療部

**准教授**

藤城光弘

**助教**

吉田俊太郎

**ホームページ** http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/kogaku/index.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 千件を超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。卒後教育については、各診療科の教育プログラムに沿って、内視鏡の研修が行われている。

## 研　究

光学医療診療部を使用する各診療科と協同で、多岐にわたる研究を行っている。

Table 1. 光学医療診療部検査件数の年次推移

| | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 上部内視鏡 | 8265 | 8131 | 8796 | 9822 | 10262 | 10556 | 10963 | 11376 | 11840 | 11740 |
| 下部内視鏡 | 4084 | 4327 | 4360 | 4679 | 4996 | 5152 | 5208 | 5688 | 6000 | 6043 |
| 気管支鏡 | 212 | 201 | 201 | 165 | 226 | 255 | 197 | 196 | 169 | 218 |
| 超音波内視鏡 | 461 | 438 | 484 | 402 | 518 | 551 | 630 | 698 | 763 | 766 |
| 小腸内視鏡 | - | - | - | 133 | 181 | 311 | 282 | 282 | 375 | 396 |
| 耳鼻咽喉科 | 89 | 127 | 91 | 63 | 75 | 70 | 108 | 83 | 128 | 102 |
| 婦人科 | 88 | 58 | 117 | 256 | 307 | 361 | 378 | 365 | 404 | 327 |
| 合計 | 13199 | 13282 | 14043 | 15520 | 16566 | 17256 | 17764 | 18688 | 19679 | 19592 |

## 出版物等


(1) Kodashima S, Fujishiro M, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Matsuda R, Minatsuki C, Nakayama C, Takahashi Y, Sakaguchi Y, Yamamichi N, Tanaka C, Koike K. Evaluation of a new image-enhanced endoscopic technology using band-limited light for detection of esophageal squamous cell carcinoma. Dig Endosc 2014; 26: 164–171

(2) Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Mochizuki S, Fujishiro M, Takeuchi C, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Mitsushima T, Koike K. Helicobacter pylori infection is positively associated with gallstones: a large-scale cross-sectional study in Japan. J Gastroenterol. 2014 May;49(5): 882-9.

(3) Shimamoto T, Yamamichi N, Kodashima S, Takahashi Y, Fujishiro M, Oka M, Mitsushima T, Koike K. No association of coffee consumption with gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux esophagitis, and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 8,013 healthy subjects in Japan. PLoS One. 2013 Jun 12;8(6):e65996.

(4) Fujishiro M, Kaminishi M, Hiki N, Oda I, Fujisaki J, Uedo N, Kaise M, Tanabe S, Iguchi M, Matsuhashi N, Nomura S, Tajiri H, Yahagi N, Suzuki H. Efficacy of spraying l-menthol solution during endoscopic treatment of early gastric cancer: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Gastroenterol. 2014 Mar;49(3):446-54.

(5) Mitsui T, Niimi K, Yamashita H, Goto O, Aikou S, Hatao F, Wada I, Shimizu N, Fujishiro M, Koike K, Seto Y. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery as a novel partial gastrectomy technique. Gastric Cancer. 2014 Jul;17(3):594-9.

(6) Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. Int J Cancer. 2014 Mar 15;134(6):1445-57.

(7) Tsuji Y, Ohata K, Gunji T, Shozushima M, Hamanaka J, Ohno A, Ito T, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsuhashi N, Koike K Endoscopic tissue shielding method with polyglycolic acid sheets and fibrin glue to cover wounds after colorectal endoscopic submucosal dissection (with video). Gastrointest Endosc. 2014 Jan;79(1):151-5.

(8) Arezzo A, Passera R, Saito Y, Sakamoto T, Kobayashi N, Sakamoto N, Yoshida N, Naito Y, Fujishiro M, Niimi K, Ohya T, Ohata K, Okamura S, Iizuka S, Takeuchi Y, Uedo N, Fusaroli P, Bonino MA, Verra M, Morino M.Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions. Surg Endosc. 2014 Feb;28(2):427-38.

(9) Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M, Higuchi K, Iwakiri R, Sakamoto C, Uchiyama S, Kashiwagi A, Ogawa H, Murakami K, Mine T, Yoshino J, Kinoshita Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment. Dig Endosc. 2014 Jan;26(1):1-14.

(10) Tsuji Y, Gunji T, Sato H, Ono A, Ito T, Ohata K, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsuhashi N, Koike K. Antithrombotic drug does not affect the positive predictive value of an immunochemical fecal occult blood test. Dig

Endosc. 2014 May;26(3):424-9.

(11) Tachimori Y, Ozawa S, Fujishiro M, Matsubara H, Numasaki H, Oyama T, Shinoda M, Toh Y, Udagawa H, Uno T. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2005. Esophagus 2014 Jan;11(1): 1-20.

(12) Tachimori Y, Ozawa S, Fujishiro M, Matsubara H, Numasaki H, Oyama T, Shinoda M, Toh Y, Udagawa H, Uno T. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2006. Esophagus Esophagus 2014 Jan;11(1): 21-47.

(13) Neumann H, Fujishiro M, Wilcox CM, Mönkemüller K. Present and future perspectives of virtual chromoendoscopy with i-scan and optical enhancement technology. Dig Endosc. 2014; 26 (Suppl. 1): 43–51

(14) Yamamichi N, Shimamoto T, Sakaguchi Y, Takahashi Y, Kodashima S, Nakayama C, Minatsuki C, Ono S, Mochizuki S, Matsuda R, Asada-Hirayama I, Niimi K, Fujishiro M, Tsuji Y, Takeuchi C, Kakimoto H, Goto O, Mitsushima T, Koike K. Categorization of upper gastrointestinal symptoms is useful in predicting background factors and studying effects and usages of digestive drugs. PLoS One. 2014 Feb 5;9(2):e88277.

(15) Ono S, Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, Yamamichi N, Koike K. An effective technique for delivery of polyglycolic acid sheet after endoscopic submucosal dissection of the esophagus: the clip and pull method. Endoscopy. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E44-5.

(16) Xue H, Gong S, Shen Y, Tan H, Fujishiro M, Dai J, Zhao Y, Ge Z. The learning effect of a training programme on the diagnosis of oesophageal lesions by narrow band imaging magnification among endoscopists of varying experience. Dig Liver Dis. 2014 Jul;46(7): 609-15.

(17) Ono S, Niimi K, Fujishiro M, Takahashi Y, Sakaguchi Y, Nakayama C, Minatsuki C, Matsuda R, Hirayama-Asada I, Tsuji Y, Mochizuki S, Kodashima S, Yamamichi N, Ozeki A, Matsumoto L, Ohike Y, Yamazaki T, Koike K. Evaluation of preferable insertion routes for esophagogastroduodenoscopy using ultrathin endoscopes. World J Gastroenterol. 2014 May 7;20(17):5045-50.

(18) Iwakiri R, Higuchi K, Kato M, Fujishiro M, Kinoshita Y, Watanabe T, Takeuchi T, Yamauchi M, Sanomura M, Nakagawa H, Sugisaki N, Okada Y, Ogawa H, Arakawa T, Fujimoto K. Randomised clinical trial: prevention of recurrence of peptic ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Oct; 40(7):780-95.

(19) Kageyama-Yahara N, Yamamichi N, Takahashi Y, Nakayama C, Shiogama K, Inada KI, Konno-Shimizu M, Kodashima S, Fujishiro M, Tsutsumi Y, Ichinose M, Koike K. Gli Regulates MUC5AC Transcription in Human Gastrointestinal Cells..PLoS One. 2014 Aug 28;9(8):e106106.

(20) Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements. Clin Endosc 2014;47:398-403

(21) Yamamichi N, Hirano C, Shimamoto T, Minatsuki C, Takahashi Y, Nakayama C, Matsuda R, Fujishiro M, Konno-Shimizu M, Kato J, Kodashima S, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Asada-Hirayama I, Takeuchi C, Yakabi S, Kakimoto H, Wada R, Mitsushima T, Ichinose M, Koike K. Associated factors of atrophic gastritis diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium x-ray radiography: a cross-sectional study analyzing 6,901 healthy subjects in Japan. PLoS One. 2014 Oct 24;

9(10):e111359.

(22) Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, Niimi K, Ono S, Yamamichi N, Koike K. Desirable training of endoscopic submucosal dissection: further spread worldwide. Ann Transl Med. 2014 Mar;2(3):27.

(23) Yoshida S, Isayama H, Koike K. Palliative self-expandable metallic stent placement for colorectal obstruction caused by an extracolonic malignancy Gastrointest Interv 2014; 3:75–79

(24) Sasaki T, Isayama H, Yoshida S, Nakai Y, Yamashita H, Seto Y, Koike K. Endoscopic trimming of a migrated gastroduodenal stent using a loop cutter and a two-channel endoscope.Endoscopy. 2014 Oct;46 Suppl 1 UCTN:E462-3.

(25) Yamaji Y, Isomura Y, Yoshida S, Yamada A, Hirata Y, Koike K. Randomized controlled trial comparing the efficacy of mosapride plus omeprazole combination therapy to omeprazole monotherapy in gastroesophageal reflux disease. JDigDis. 2014Sep;15(9):469-76.

(26) Isomura Y, Yamaji Y, Yamada A, Watanabe Y, Suzuki H, Kobayashi Y, Yoshida S, Watabe H, Hirata Y, Yoshida H, Koike K. Irsogladine improves small-intestinal injuries in regular users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastrointest Endosc. 2014 Jul;80(1):118-25.

# 血液浄化療法部

**教授**
南学正臣
**准教授**
野入英世.
**講師**
松本　明彦
**特任臨床医**
佐藤　悠佑

**ホームページ**　http://www.h.u-tokyo.ac.jp/touseki/

## 沿革と組織の概要

本部門は本院中央診療施設の一つとして平成 12 年に設置，稼働するようになったもので，東京大学医学部附属病院としては比較的新しい部門の一つである。

従来，腎不全は各科でそれぞれ対応してきたが，このような対応は設備・人的資源の面から非効率的であるため，関係各科の連携を企図して設立された。平成 18 年 12 月より中央診療棟 2 での診療を新たに開始し，現在の血液浄化療法室では圧コントロール可能な個室 1 床を含む 12 床を稼働している。当院の特殊性にフルに対応したシステムを開発し，血液透析のみならず，血漿交換療法，免疫吸着療法等の浄化療法を網羅的に実施する過程で，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。国内では AKI ガイドライン作成委員会，国際的には AKIN（Acute Kidney Injury Network），ADQI（Acute Dialysis Quality Initiative）に参加している。

## 教育

卒前教育は M2 の系統講義等を行っており，内容は，急性腎障害及び急性腎不全の病態の理解と重症度分類や鑑別診断の運用である。急性腎障害は，我が国で年間約 100 万症例が高齢者を中心に発症していると推定され，慢性腎臓病化しやすいため，近年注目を集めている。BSL は血液浄化療法部としては行っていないが，腎臓・内分泌内科での教育における腎不全治療に関しての内容を分担している。卒後研修教育では，後期研修の希望者を中心に透析治療の基本的考え方から，日々行

われている持続的血液濾過療法, 血漿交換, DFPP, LCAP, GCAP などの特殊治療における病態の把握と処方の決め方を実践的に教えており，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与する Genome wide association study 及びその機能解析, 関連解析が進行している。近年 Cardio-renal-anemia syndrome が進行性腎障害での臨床的なトピックとなりつつあるが，その存在を基礎的に解明した研究はないため，動物実験モデルでの証明を行った。基礎研究では，急性腎不全の病態解明，急性腎不全モデルを用いた再生医療の研究，マウス進行性腎障害モデルの樹立等をおこない，ヒト型L-FABP を中心とした腎疾患バイオマーカーと病態の分子生物学的，生理学的研究，疫学研究，更には尿バイオマーカーによる国際協力を広く行っている。

## 出版物等


1. Sumida M., Doi K., Kinoshita O., Kimura M., Ono M., Hamasaki Y., Matsubara T., Ishii T., Yahagi N., Nangaku M., Noiri E. Peri-operative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin measurement in patients who undergo left ventricular assist device implantation surgery. ***Circ. J.*** 78: 1891-1899 (2014)
2. Nakamura K., Inokuchi R, Doi K, Fukuda T, Tokunaga K, Nakajima S, Noiri E, Yahagi N. Specific ketoacidosis. ***Intern. Med.*** 53, 1071-1073 (2014)
3. Minami K., Okamoto K., Doi K., Harano K., Noiri E., Nakamura E. siRNA delivery targeting to the lung via agglutination-induced accumulation and clearance of cationic tetraamino fullerene. ***Sci. Rep.*** 4: 4916 (2014)
4. Iwagami M., Yasunaga H., Doi K., Horiguchi H., Fushimi K., Matsubara T., Yahagi N., Noiri E. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. ***Crit. Care Med.*** 42, 1187-1193 (2014)
5. Iwagami M., Yasunaga H., Doi K., Noiri E. Is postoperative polymyxin B hemoperfusion for abdominal septic shock really ineffective? : Response to Hashiguchi and Iba. ***Crit. Care Med.*** 42, e597-e598 (2014)
6. Doi K., Ishizu T., Tsukamoto-Sumida M., Hiruma T., Yamashita T., Ogasawara E., Hamasaki Y., Yahagi N., Nangaku M., Noiri E. The high-mobility group protein B1-Toll-like receptor 4 pathway contributes to the acute lung injury induced by bilateral nephrectomy. ***Kidney Int.*** 86, 316-326 (2014)
7. Ito T., Hanafusa N., Fukui M., Yamamoto H., Watanabe K., Noiri E., Iwase S., Miyagawa K., Fujita T., Nangaku M. Single center experience of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy in malignancy related ascites. ***Ther. Apher. Dial.*** 18, 87-92 (2014)
8. Hanafusa N., Noiri E., Nangaku M. Vascular access puncture under ultrasound guidance. ***Ther. Apher. Dial.*** 18, 213-214

(2014)
9. Fujita D., Takahashi M., Doi K., Abe M., Tazaki J., Kiyosue A., Myojo M., Ando J., Fujita H., Noiri E., Sugaya T., Hirata Y., Komuro I. Response of urinary liver-type fatty acid-binding protein to contrast media administration has a potential to predict one-year renal outcome in patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels* 2014 [PMID: 2455 4043]
10. Doi K., Noiri E., Nangaku M., Yahagi N., Jayakumar C., Ramesh G. Repulsive guidance cue semaphorin 3A in urine predicts the progression of acute kidney injury in adult patients from a mixed intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant*. 29: 73-80 (2014)
11. Hamasaki Y., Doi K., Tanaka M., Kume H., Ishibashi Y., Enomoto Y., Fujita T., Homma Y., Nangaku M., Noiri E. Increased peritoneal permeability at peritoneal dialysis initiation is a potential cardio-vascular risk in patients using bio-compatible peritoneal dialysis solution. *BMC Nephrol*. 15: 173, (2014)
12. Iwagami M., Yasunaga H., Noiri E., Horiguchi H., Fushimi K., Matsubara T., Yahagi N., Nangaku M., Doi K. Choice of renal replacement therapy modality in intensive care units: data from a Japanese Nationwide Administrative Claim Database. *J. Crit. Care* 30: 381-185, (2014)
13. Yamashita T, Doi K, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Evaluation of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in acute kidney injury: a prospective observational study. *Crit. Care* 18: 716 (2014)
14. Hiruma T., Asada T., Yamamoto M., Inokuchi R., Matsubara T., Ishii T., Sumda M., Isshiki R., Mayumi K., Noiri E., Nangaku M., Yahagi N., Doi K. Mortality prediction by acute kidney injury biomarkers in comparison with serum creatinine. *Biomarkers* 19: 646-651 (2014)

# 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）
**特任講師**
上田　哲也
**助教**
河原崎　秀一
高田　宗典（平成 26 年 4 月より）
上村　夕香理（平成 26 年 4 月より）
**特任助教**
岸　暁子

**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」（平成 10 年設置）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。平成 14 年より ICH-GCP を準用した手順や手引きを整備し公開することにより、日本の自主臨床試験の質向上への貢献に努めてきた。また、自主臨床試験の院内の実施を主に実施計画策定と安全管理の側面から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

一部門」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」（平成 26 年度より「生物統計部門」と「データ管理部門」に改組）、「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 ㎡、12 床）と組織（P1 ユニット）を平成 24 年 5 月に開設した（平成 24 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 27 年 3 月現在の構成員は、教員は 8 名（教授 1 名、准教授 1 名、特任准教授 1 名（兼任）、特任講師 1 名､助教 3 名、特任助教 1 名）、サイト管理ユニット配属の専任職員は 24 名（薬剤師 12 名、看護師 6 名、臨床検査技師 1 名、臨床心理士 3 名、事務員 2 名（派遣））、中央管理ユニット配属の専任の職員は 18 名（特任専門員 1 名、特任専門職員 5 名、医療技術職員 10 名、事務員（派遣）2 名）、P1 ユニット配属の職員は 24 名（看護師 14 名、専任の臨床検査技師 2 名、兼任の臨床検査技師 6 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。

### ＜サイト管理ユニット＞

サイト管理ユニットでは、臨床試験部時代の平成 14 年度より従来からの治験に加えて薬物治療に関する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 26 年度治験については、新規申請 39 件、平成 25 年度からの継続申請 70 件、一部変更申請 375 件、

有害事象・安全性情報報告930件、終了・中止・中断報告 46 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65 件（臨床試験 45 件、臨床使用 20 件）、一部変更申請 192 件、有害事象・安全性情報報告 282 件、終了・中止・中断報告 70 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 14 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 52 回、ガイダンスは 13 回行った。

臨床研究支援センターで試験薬等を管理・調剤するプロトコール数は、平成 26 年度治験 118 件、製造販売後臨床試験 4 件、医療機器 5 件、自主臨床試験 31 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 1137 件、自主臨床試験等 1034 件であった。多施設共同試験の中央試験薬管理も 4 試験で担当し 67 回の発送を行った。二重盲検試験（自主臨床試験）のマスキングを 2 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、26 年度 5150 人であった。モニタリング応対のべ件数は、平成 26 年度 638 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＞**

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。26 年度までに支援対象として採択したプロジェクトは 21 件あり、医師主導治験 6 件（医療機器 1 件、再生医療 1 件）、先進医療 B 2 件、再生医療 5 件、その他の開発型の自主臨床試験 3 件（医療機器 1 件）、市販後の自主臨床試験 4 件など品質管理が必要な臨床試験であった。また、支援検討中の試験が数件であった。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、研究資金をアカデミア主導型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。

医療機器の医師主導治験は、平成 24 年 2 月に治験計画届を規制当局に提出し、平成 26 年 11 月に製造販売承認申請が行われ、平成 27 年 6 月 18 日に承認を受けた。

また、2 件目の医師主導治験（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、単回、反復各 4 用量の first-in-human 試験を平成 26 年 3 月に終了した。

**＜PI ユニット＞**

P1 ユニットは、平成 24 年 5 月に開設した後、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 月からユニットでの臨床試験を開始した。平成 25 年度は、早期・探索的臨床試験拠点整備事業においてアカデミア発のシーズとして開発しているアルツハイマー病疾患修飾薬について、65～80 歳の健康男性を対象に First in Human 試験となる第 I 相医師主導治験を平成 24 年から引き続いて実施した。

平成 26 年度は、医療機器対象の自主臨床試験、生物学的同等性試験、First in Human 試験、製造販売後臨床試験、臨床薬理試験の 5 試験を実施した。

**＜大学病院臨床試験アライアンス＞**

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して治験における連携体制を強化し、平成 26 年からは「臨床研究における大学間連携推進事業」（特別経費）により臨床研究における教育･研修とシーズ開発における連携を強化する体制を構築するなど、さらなる展開を図った。

アライアンスでは平成 27 年 3 月までに 70 件の治験を導入し、うち国際共同試験は 40 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 15 件、実施施設の選定に協力したものは 47 件であった。また、共同でプロトコール説明会を開催したのは 37 件であった。これまでに 20 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 19 件については承認を得て販売されている。

アライアンスの活動の一環として東京大学が担当し、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）を富士通と共同開発し、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 27 年 6 月現在、7 大学主導で 243 施設 99 件の臨床試験が本システムを使用して稼働中である。また、富士通より HOPE eACReSS という商標にて販売を開始した。

**＜国立大学附属病院臨床研究推進会議＞**

平成 24 年 10 月には東京大学が中心となり国立大学病院臨床試験推進会議（のち国立大学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。第 2 回の総会は平成 26 年 2 月 7 日‐8 日東京大学にて開催した。第 3 回の総会は平成 27 年 1 月 23 日‐24 日東京大学にて開催した。

## 教　育

平成 25 年度より、医学部医学科の M3/M4 の全学生を対象とする臨床実習クリニカルクラークシップが必修化され受け入れを行っている。また、文部科学省 未来医療人材育成養成拠点事業 医療イノベーションイニシアティブコース参加の医学部・薬学部・工学系の学部 5-6 年生・修士・博士課程の中から希望者に対して 2 日間の実習での受けれを同時に行い、10 名の受け入れを行った。また、薬学系大学院および学部生の受け入れでは、東大内外の学生を合計 12 名受け入れした。卒後の初期臨床研修カリキュラムの一環としては、研修医を平成 26 年度計 9 名受け入れた。文部科学省より委託を受け全国国公私立大学病院臨床研究（治験）コーディネーター養成研修を平成 22 年

度から東大病院主催で開催しており、26年度は6月に5日間の実習を開催し、95名が参加した。

研究者および専門家のための生涯学習カリキュラム策定のため、院内の関連部署と臨床研究の教育ワーキンググループを毎月開催し、平成27年度より開始する系統的な臨床研究生涯教育カリキュラム（e-learningと対面授業の複合学習）を策定した。関東甲信越アライアンス8大学と共同開催の講習会として、臨床研究者プロトコール作成セミナー、データマネジメント講習会、モニタリング講習会を開催し、それぞれのべ42名、82名、69名が参加した。国立大学附属病院臨床研究推進会議と共に平成26年度データマネージャー養成研修プログラムを開催し、87名が参加した。また、東大内研究者対象の講習「東大研究倫理セミナー」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。

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27年3月18日に「第14回東大病院臨床試験セミナー新倫理指針対応への取り組み：臨床研究の信頼性確保の為に」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26年度の学会等研究発表は40件、うち筆頭演者は27件であった：国際学会4件（森豊、高田、上村）、日本臨床薬理学会4件（森豊、松本、三澤）、日本臨床試験学会3件（岸、藤田）、CRCと臨床試験のあり方を考える会議2件（松本、増井）、その他発表14件（山崎、森豊、上田、河原崎、恩田、三澤、松本、増井）。講演は28回（山崎3回、荒川12回、森豊5回、上村3回、渡部3回、岸2回）であった。

投稿論文等出版物については、45報（英文論文26報、和文論文5報、和文総説13報、和文著書1報）であった。

## 出版物


1. Lee, S.L., Daimon M., Kawata T., Kohro T., Kimura K., Nakao T., Koide D., Watanabe M., Yamazaki T., Komuro I.: Estimation of Right Atrial Pressure on Inferior Vena Cava Ultrasound in Asian Patients. Circ J. 78(4):962-966,2014
2. Yamamoto M., Watanabe E., Suzuki T., Yamazaki T., Ohtsu H., Ozaki Y., Ogawa S., Yamashita T., J-RHYTHM Ⅱ Investigators: Association between the quality of life and asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation in the J-RHYTHM Ⅱ study. J Cardiol.64(1):64-9,2014
3. Yokoi H., Nohara R., Daida H., Hata M., Kaku K., Kawamori R., Kishimoto J., Kurabayashi M., Masuda I., Sakuma I., Yamazaki T., Yoshida M., for the Justification for Athrosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators: Change in Carotid Intima-Media Thickness in a High-Risk Group of Patients by Intensive Lipid-Lowering Theraphy With Rosuvastatin Subanalysis of the JART Study. Int Heart J. 55(2):146-152,2014
4. Ono S., Niimi K., Fujishiro M., Takahashi Y., Sakaguchi Y., Nakayama C., Minatsuki C., Matsuda R., Hirayama-Asada I., Tsuji Y., Mochizuki S., Kodashima S., Yamamichi N., Ozeki A., Matsumoto L., Ohike Y., Yamazaki T., Koike K.: Evaluation of

preterable insertion routes for using ultrathin endoscopes. World J Gastroenterol. 20(17):5045-50,2014

5. Yoshii H., Onuma T., Yamazaki T., Watada H., Matsuhisa M., Matsumoto M., Kitagawa a K, Kitakaze M., Yamasaki Y., Kawamori R.: Effects of Pioglitazone on Macrovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at High Risk of Stroke: The PROFIT-J Study. J Atheroscler Thromb. 21(6):563-73,2014
6. Kuga K., Yamasaki H., Hattori A., Xu DZ., Watanabe S., Arimoto T., Aonuma K., Kohro T., Yamazaki T., Nagai R.: Prognosis of Myocardial Infarction With Left Ventricular Dysfunction in the Coronary Revascularization Era -Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study-. Circ J. 78(10):2483-91, 2014
7. Daida H., Nohara R., Hata M., Kaku K., Kawamori R., Kishimoto J., Kurabayashi M., Masuda I., Sakuma I., Yamazaki T., Yokoi H. and Yoshida M. for the Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators: Can Intensive Lipid-Lowering Therapy Improve the Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Subjects Under Primary Prevention for Cardiovascular Disease?: The JART and JART Extension Subanalysis. J Atheroscler Thromb. 21(7):739-54,2014
8. Inagaki N., Ueki K., Tanizawa Y., Watada H., Nakamura J., Shimomura I., Nishimura R., Yamazaki T., Kadowaki T.: Protocol for a large-scale prospective observational study with alogliptin in patients with type 2 diabetes: J-BRAND Registry.BMJ.4:e004760.doi:10,2014
9. Lee, S.L., Hashimoto H., Kohro H., Horiguchi H., Koide D., Komuro I., Fushimi K., Yamazaki T., Yasunaga H.: Influence of Municipality-Level Mean Income on Access to Aortic Valve Surgery:A Cross-Sectional Observational Study under Japan's Universal Health-Care Coverage. PLOS ONE e111071:9,2014
10. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., Uchiyama S., Yamazaki T., Oikawa S., Sugawara M., Ando K., Murata M., Yokoyama K., Ishizuka N.: Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors. JAMA 312(23):2510-20,2014
11. Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T; EVALUATE Study Group.: Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2(12):944-955 (2014)
12. Hosoya T, Kimura K, Itoh S, Inaba M, Uchida S, Tomino Y, Makino H, Matsuo S, Yamamoto T, Ohno I, Shibagaki Y, Iimuro S, Imai N, Kuwabara M, Hayakawa H. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. Trials. 2014 Jan 16;15:26.doi:10.1186/1745-6215-15-26.

13. Iimuro S, Imai E, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, Makino H, Ohashi Y, Hishida A. Hyperbaric area index calculated from ABPM elucidates the condition of CKD patients: the CKD-JAC study. Clin Exp Nephrol. 2015 Feb;19(1): 114-24.
14. Imai H., Watanabe M., Fujita T., Watanabe H., Harada K., Moritoyo T.; ANTCliPh (Academic Network for Trials in Clinical Pharmacology) Trial 04 Study Group: Pharmacokinetics of teriparatide after subcutaneous administration to volunteers with renal failure: a pilot study. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 52:166-174, 2014.
15. Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Nagata K, Nagai R, Komuro I. Elevated C-reactive protein levels and enhanced high frequency vasomotion in patients with ischemic heartdisease during brachial flow-mediated dilation. PLoS One. 2014 Oct 9;9(10): e110013. doi: 10.1371
16. Ozeki A, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Takata M, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Watanabe S, Omori K, Yamada N, Tahara Y, Hirata Y, Nagai R. Effect of add-on aliskiren to type 1 angiotensin receptor blocker therapy on endothelial function and autonomic nervous system in hypertensive patients with ischemic heart disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014 Aug;16(8):591-8.
17. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Uno K, Saito A, Murasawa T, Ono M, Nagai R, Komuro I. Brachial artery diameter has a predictive value in the improvement of flow-mediated dilation after aortic valve replacement for aortic stenosis. Heart Vessels. 2015 Mar;30(2): 218-26.
18. Amiya E, Watanabe M, Takata M, Nakao T, Hosoya Y, Watanabe S, Nagai R, Komuro I. Diurnal body temperature rise is reduced in diabetes with autonomic neuropathy. Clin Auton Res. 2014 Apr;24(2):95-7.
19. Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. Mod Rheumatol. 2014. Jan;24(1):106-11.
20. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. Heart Vessels. 2014 Jul;29(4):478-85.
21. Akizawa T, Saito A, Gejyo F, Suzuki M, Nishizawa Y, Tomino Y, Tsubakihara Y, Akiba T, Hirakata H, Watanabe Y, Kawanishi H, Bessho M, Udagawa Y, Aoki K, Uemura Y, Ohashi Y, and the JET Study Group. Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis

patients. Ther Apher Dial. 2014; 18(5): 404-13.

22. Ohta h, Uemura Y, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Hosoi T, Mori S, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H, Shiraki M, for the Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) Research Group. Serum 25-hydroxyvitaminD level as an independent determinant of quality of life in osteoporosis with a high risk for fracture. Clin Ther. 2014; 36(2): 225-35.
23. Ito S, Uenishi K, Ishida H, Uemura Y, Kodama M, Fukuoka H. Relationships between birth weight and serum cholesterol levels in 2 healthy Japanese late adolescents. J Nutr Sci Vitaminol. 2014; 60(2):108-13.
24. Akizawa T, Saito A, Gejyo F, Suzuki M, Nishizawa Y, Tomino Y, Tsubakihara Y, Akiba T, Hirakata H, Watanabe Y, Kawanishi H, Bessho M, Udagawa Y, Aoki K, Uemura Y, Ohashi Y, and the Co-JET Study Group. Impacts of recombinant human erythropoietin treatment during predialysis periods on the progression of chronic kidney disease in a large-scale cohort study (Co-JET study). Ther Apher Dial. 2014; 18(2): 140-8.
25. Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, Kuroda T, Miyakawa N, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Ohta H, Mori S, Hagino H, Hosoi T, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H, Shiraki M. Design of a randomized clinical trial of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared to risedronate alone in osteoporotic patients: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03 (JOINT-03). J Bone Mineral Metab. 2014; 32(3): 298-304.
26. Yamada T, Hara K, Svensson AK, Shojima N, Hosoe J, Iwasaki M, Yamauchi T, Kadowaki T. Successfully achieving target weight loss influences subsequent maintenance of lower weight and dropout from treatment. Obesity. 2015 Jan;23(1):183-91.
27. 後藤昌也, 荒川義弘, 上田哲也, 里中弘志, 松山裕, 大橋靖雄：東京大学医学部附属病院における研究者主導臨床試験プロトコルの質評価. Jpn Pharmacol Thr 42(s2):s135-47 (2014).
28. 山田奈央子、玉見康江、渡部歌織、戸田智惠子、青木敦、河原崎秀一、上田哲也、山崎力、荒川義弘：治験開始前のサンプル検査データ提出における適切な同意取得方法の確立. 臨床薬理 46, 21-28 (2015).
29. 荒川義弘：研究者主導の臨床研究における利益相反の管理：東大病院での取組みを通じて. Jpn Pharmacol Ther 42(suppl.2), s91-s95 (2014).
30. 荒川義弘：臨床研究の信頼性確保への取り組み. 腫瘍内科 16(1), 29-34(2015).
31. 信岡史将, 森豊隆志, 井原涼子, 切原賢治, 山口潔, 中根俊治, 御子貝綾. バルサルタン錠20mg、40mg、80mgおよび160mg「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験. 診療と新薬 51:395-410, 2014.
32. 本橋慧樹, 福元宏明, 森豊隆志, 岩坪威：【研究成果を薬につなげるアカデミア創薬の戦略と実例】 (第1章)アカデミア創薬実現に必要な10の視点 創薬におけるバイオマーカーの重要性. 実験医学 32:232-238, 2014.
33. 森豊隆志：【新基準に対応した医師主導治験のプロジェクト管理と病院との連携】 臨床開発における医師主導治験の役割とその推進. Pharmstage 13:18-23,2014.
34. 森豊隆志：アカデミアの立場からーアルツハイマー病治療薬開発のアカデミアにおける取り組みー. 臨床評価 42:190-197, 2014.
35. 高田宗典、青木敦、荒川義弘：臨床研究データの電子化、効率化への取り組み Compurter-

ization and Streamlining in Clinical Reseach レギュラトリーサイエンス学会誌、Vol5.No1,2015

36. 川名正敏、北風政史、小室一成、室原豊明、山崎力、山下武志編集：カラー版循環器病学 ゲノム・iPS 細胞から structural heart disease・補助人工心臓まで アップデート版,2014
37. 山崎力：診療ガイドライン：カラー版循環器病学ゲノム・iPS 細胞から structural heart disease・補助人工心臓まで アップデート版 176-177,2014
38. 李政哲、山崎力：糖尿病と関係する冠動脈疾患について. 臨床検査 58(6):740-744,2014
39. 山崎力：臨床研究―利益相反(COI)を中心に―日本高血圧学会としての利益相反(COI)マネージメント. 高血圧専門医ガイドブック改訂第 3 版 242,2014
40. 山崎力：臨床研究―利益相反(COI)を中心に―日本高血圧学会としての利益相反(COI)マネージメント. 高血圧専門医ガイドブック改訂第 3 版 243-245,2014
41. 山崎力：医師も MR も幸せにする患者のための情報吟味 ディオバン事件以降の臨床研究リテラシー サイカス,2014
42. 水野由子、山崎力、小出大介、高梨幹生、小室一成：ヘリコバクター・ピロリ感染と口腔内病巣の関連に関する検討 人間ドック 29(3):484-489,2014
43. 山崎力：臨床試験の信頼性とは何か 薬理と治療 42(2):s66-s68,2014
44. 山崎力：臨床試験の質と信頼性を確保するために. 20周年記念誌 ヘルスリサーチ20年―良い社会に向けて― 公益財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団 70-75,2014
45. 小室一成、山崎力 監修、森田啓行、細谷弓子、網谷英介 編集：循環器大規模臨床試験要約集 2014 年版

# 企画情報運営部

**教授**

大江和彦

**准教授**

美代賢吾

**講師**

田中勝弥、新秀直

**助教**

横田慎一郎、河添悦昌、野口貴史、佐藤大介

**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（故人）であり現在は二代目である。1997 年には中央医療情報部に所属していた教授 1 と助教授 1 が大学院重点化に伴い大学院を本務とするようになり、2003 年に前述したように企画情報運営部となった。

企画情報運営部では、これまで中央医療情報部が行ってきたオーダリングシステムを中核とする病院情報システムの調達、開発、導入、運用を行っていくことに加えて、電子カルテシステムの導入などにより診療情報の電子化を進めていきます。さらに病院全体での戦略的な情報管理・分析を行い、それにもとづいた運営支援を行うとともに、中長期計画の立案とその実行支援、企画調整をも任務としている。

具体的には

1）オーダリングシステムと電子カルテシステムの導入による診療データの電子化管理
2）診療データと経営データを含めた病院情報の一元化をすること
3）一元管理された病院情報の活用による病院運営分析、及びそれに基づいた経営企画案及び経営戦略案の策定を病院執行部の諮問を受けて提示すること
4）病院執行部が決定した運営方針に基づいた施設整備計画案、物品の調達案などの策定をすること
5）診療スタッフが安全で質の高い医療を、ゆと

りをもって実践できる環境づくり、及びそのために必要な部門間意見調整と運営支援を行うこと

などの業務を行っている。

以上の業務を円滑に行うため、企画情報運営部は「医療情報管理部門」と「企画調整部門」の２つで構成されている。

■「医療情報管理部門」の職務とスタッフ

・電子カルテシステムなど病院情報管理システム
・運用・管理・開発指導・運用監督
・情報化に関わる院内教育
・プライバシー保護教育等
・各種病院情報管理システムの運用に関する日常管理業務全般
・各種病院情報管理システムの仕様見直しに関する業務
・経営分析に関する各種資料・データ収集
・各種病院情報管理システムの運用に関する事務業務全般

担当：大江和彦教授、美代賢吾准教授（部長）（～2015.12)、田中勝弥講師、横田慎一郎特任講師 (助教)、河添悦昌助教、野口貴史助教、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：　新秀直講師（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。

また特筆すべきこととして 2013 年度中に全国国立大学病院の医療情報システムデータの遠隔バックアップ事業（文部科学省補正予算事業）が実施され、当部門が代表となって整備を行い、2014 年度から本格稼働を開始した。このシステムは全国国立大学４６病院（本院４２と２歯科病院、１研究所病院、１分院）の資料データを SS—MIX ２形式に変換しこれを北海道と九州の２箇所のデータセンターにほぼリアルタイムで転送保管し、被災時などの非常時にデータセンターの Web アプリサーバにアクセスして患者情報を参照できるものである。同時にデータベースシステム全体のバックアップコピーも両センターに転送保管し、災害復旧時に使用できるようにしている。

また 2017 年度末に予定されいる入院棟Ⅱの開院時に現在に医療情報システムの全面更新を計画しているため、病院内に副院長を委員長とする次期医療情報システム更新準備委員会を設置し、検討を開始した。

## 教育･研究・出版物等

社会医学専攻医療情報経済学分野を参照ください。

# 大学病院医療情報ネットワーク研究センター

**教授**

木内貴弘

**准教授**

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。

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 41 万名、月間 WWW アクセス件数 9300 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。

〇研究　http://www.umin.ac.jp/research
AC - 学会情報
ELBIS - 医療・生物学系電子図書館
FIND - 各種助成等公募情報
INDICE - インターネット医学研究データセンター
ROCOLS - 教職員・学生公募情報
CTR - 臨床試験登録システム
ICDR　-　症例データレポジトリ

〇教育　http://www.umin.ac.jp/education/
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

〇診療　http://www.umin.ac.jp/uhosp/
中毒データベース
医薬品添付文書デーベース
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

〇総合
⑴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

⑵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

⑶情報交流支援
電子メール
メーリングリスト開設
電子会議室
ファイル交換システム

## 教　育

大学院・学部教育については、公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野をご参照願いたい。

## 研　究

公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野をご参照願いたい。

## 出版物等

公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野をご参照願いたい。

# 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、平成 22 年度の臓器移植法改正後も脳死ドナーからの移植は年間 40 例程度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。

東大病院では，これまで臓器移植医療に積極的に関与している。昭和 41 年（1966），慢性腎不全に対する移植としては，本邦初の成功を収めた。また，平成 8 年（1996）1 月より，生体肝移植の実施を開始し，平成 25 年（2013）12 月までに 520 例，また脳死肝移植を 19 例施行している。その成績も良好であり，全国平均を 10％程上回る成績を維持している。東大病院は，本邦における心臓移植実施 9 施設の 1 つでもあり，他に治療法のないと診断された末期重症心不全患者の治療に積極的に取り組んでいる。平成 25 年（2013）12 月現在 44 例の脳死移植を行い 43 例生存中である。実施上述の臓器移植法改正に伴う症例数の増加は著しく，この 44 例中，34 例は平成 22 年 8 月以降に行われた。さらに平成 26 年 3 月には全国で 9 番目の肺移植実施施設として認定され、肺移植適応患者登録を開始した。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。このように，臨床成績のさらなる向上を目指し，国内はもとより国際的にも通用する積極的な基礎そして臨床研究活動を行っている。

我が国の特徴として，心臓以外の臓器移植は，生体ドナーがほとんどを占めているという状況がある。ドナーの受ける肉体的，精神的負担は決して軽視できるものではなく，レシピエント，ドナー家族を含めた社会的，精神的サポートは極めて重要であり，これらなくして生体移植は成立しえない。臓器移植医療部には，看護師が専属のレシピエント移植コーディネーターとして配属され，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支援を行っている。また，院内外における移植医療の啓蒙活動にも積極的に参加してきた。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 (2014)

1: Yamashita S, Aoki T, Inoue Y, et al.
Outcome of salvage hepatic resection for

recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy. Surgery. 2015;157:463-72.

2: Kawaguchi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, et al. Perceptions of post-transplant recidivism in liver transplantation for alcoholic liver disease. World J Hepatol. 2014;6:812-7.

3: Kawaguchi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, et al. Impact of early reoperation following living-donor liver transplantation on graft survival. PLoS One. 2014;9:e109731.

4: Akamatsu N, Sugawara Y, Nagata R,et al. Adult right living-donor liver transplantation with special reference to reconstruction of the middle hepatic vein. Am J Transplant. 2014;14:2777-87.

5: Tanaka T, Sugawara Y, Akamatsu N,et al. Use of simeprevir following pre-emptive pegylated interferon/ribavirin treatment for recurrent hepatitis C in living donor liver transplant recipients: a 12-week pilot study. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015; 22:144-50.

6: Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Living-donor vs deceased-donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2014;6:626-31.

7: Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. Liver Cancer. 2014;3:108-18.

8: Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N. Section 4. Further expanding the criteria for HCC in living donor liver transplantation: the Tokyo University experience. Transplantation. 2014;97:S17-20.

9: Togashi J, Sugawara Y, Akamatsu N,et al. A single-center experience of the use of interleukin-2 receptor antagonists for various situations in liver transplant recipients. Transplant Proc. 2014;46:739-43.

10: Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N, et al. Outcomes of living donor liver transplantation for hepatitis C virus-positive recipients in Japan: results of a nationwide survey. Transpl Int. 2014;27:767-74.

11: Harada N, Tamura S, Sugawara Y, et al. Impact of donor and recipient single nucleotide polymorphisms of IL28B rs8099917 in living donor liver transplantation for hepatitis C. PLoS One. 2014; 9: e90462.

12: Shindoh J, Sugawara Y, Nagata R,et al. Evaluation methods for pretransplant oncologic markers and their prognostic impacts in patient undergoing living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transpl Int. 2014;27:391-8.

13: Tanaka T, Yamashiki N, Sugawara Y, et al. Chronologic changes of explanted liver volume and the use of ursodeoxycholic acid in patients with end-stage primary biliary cirrhosis. Hepatol Res. 2014;44:993-9.

14: Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S,et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. J Hepatol. 2014;61: 583-8.

15: Hasegawa K, Aoki T, Ishizawa T,et al. Comparison of the therapeutic outcomes between surgical resection and percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014;21:S348-55.

16: Kaneko J, Sugawara Y, Yamaguchi T,et al. Telaprevir-based triple therapy for hepatitis C null responders among living donor liver transplant recipients. Biosci Trends. 2014;8:339-45.

# 検診部

**部長・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）

**助教・副部長**

大池　裕美子

**部員**

松本ルミネ、大関　敦子、新美　惠子、鈴木　智史
池田　祐一（ユビキタス予防医学講座）
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）
中山　敦子（循環器内科）

**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 10 名（うち 5 名が専任、5 名が関連寄付講座、関連診療科に所属）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 6 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、栄養相談室に管理栄養士ら、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 26 年度（平成 26 年 4 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日）の受診者総数は 7583 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 2,705 人、心血管ドック 555 人、家庭血圧検診 13 人、脳血管ドック 687 人、もの忘れ検診 104 人、大腸がん検診 353 人、子宮がん検診 426 人、乳がん検診 588 人、肺がん検診 611 人、腫瘍マーカー検診 1025 人、胃がんリスク検診 434 人、上部消化管内視鏡後日実施 9 人、口腔歯科検診 73 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 26 年度の紹介状発行数は院内あてに 951 通、院外あてに 46 通であった。

広報活動も積極的に行っており、平成 26 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) Lee SL., Daimon M., Kawata T., Kohro T., Kimura K., Nakao T., Koide D., Watanabe M., Yamazaki T., Komuro I.: Estimation of Right Atrial Pressure on Inferior Vena Cava Ultrasound in Asian Patients. Circ J. 78(4):962-966,2014

(2) Yamamoto M., Watanabe E., Suzuki T., Yamazaki T., Ohtsu H., Ozaki Y., Ogawa S.,

Yamashita T., J-RHYTHM Ⅱ Investigators: Association between the quality of life and asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation in the J-RHYTHM Ⅱ study. J Cardiol.64(1):64-9, 2014

(3) Yokoi H., Nohara R., Daida H., Hata M., Kaku K., Kawamori R., Kishimoto J., Kurabayashi M., Masuda I., Sakuma I., Yamazaki T., Yoshida M., for the Justification for Athrosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators: Change in Carotid Intima-Media Thickness in a High-Risk Group of Patients by Intensive Lipid-Lowering Theraphy With Rosuvastatin Subanalysis of the JART Study. Int Heart J. 55(2):146-152,2014

(4) Ono S., Niimi K., Fujishiro M., Takahashi Y., Sakaguchi Y., Nakayama C., Minatsuki C., Matsuda R., Hirayama-Asada I., Tsuji Y., Mochizuki S., Kodashima S., Yamamichi N., Ozeki A., Matsumoto L., Ohike Y., Yamazaki T., Koike K.: Evaluation of preterable insertion routes for using ultrathin endoscopes. World J Gastroenterol. 20(17):5045-50,2014

(5) Yoshii H., Onuma T., Yamazaki T., Watada H., Matsuhisa M., Matsumoto M., Kitagawa a K, Kitakaze M., Yamasaki Y., Kawamori R.: Effects of Pioglitazone on Macrovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at High Risk of Stroke: The PROFIT-J Study. J Atheroscler Thromb. 21(6):563-73,2014

(6) Kuga K., Yamasaki H., Hattori A., Xu DZ., Watanabe S., Arimoto T., Aonuma K., Kohro T., Yamazaki T., Nagai R.: Prognosis of Myocardial Infarction With Left Ventricular Dysfunction in the Coronary Revascularization Era -Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study-. Circ J. 78(10):2483-91, 2014

(7) Daida H., Nohara R., Hata M., Kaku K., Kawamori R., Kishimoto J., Kurabayashi M., Masuda I., Sakuma I., Yamazaki T., Yokoi H. and Yoshida M. for the Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators: Can Intensive Lipid-Lowering Therapy Improve the Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Subjects Under Primary Prevention for Cardiovascular Disease?: The JART and JART Extension Subanalysis. J Atheroscler Thromb. 21(7):739-54,2014

(8) Inagaki N., Ueki K., Tanizawa Y., Watada H., Nakamura J., Shimomura I., Nishimura R., Yamazaki T., Kadowaki T.: Protocol for a large-scale prospective observational study with alogliptin in patients with type 2 diabetes: J-BRAND Registry.BMJ.4:e004760.doi:10,2014

(9) Lee SL., Hashimoto H., Kohro H., Horiguchi H., Koide D., Komuro I., Fushimi K., Yamazaki T., Yasunaga H.: Influence of Municipality-Level Mean Income on Access to Aortic Valve Surgery:A Cross-Sectional Observational Study under Japan's Universal Health-Care Coverage. PLOS ONE e111071:9,2014

(10) Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., Uchiyama S., Yamazaki T., Oikawa S., Sugawara M., Ando K., Murata M., Yokoyama K., Ishizuka N.: Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors. JAMA 312(23):2510-20,2014

(11) Suzuki T, Eagle KA, Bossone E, Ballotta A, Froehlich JB, Isselbacher EM. Medical management in type B aortic dissection. Ann Cardiothorac Surg. 4:413-7, 2014

(12) Hoff E, Eagle T, Pyeritz RE, Ehrlich M, Voehringer M, Bossone E, Hutchison S, Peterson MD,Suzuki T, Greason K, Forteza

A, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, and Eagle KA. Pulse pressure and type A acute aortic dissection in-hospital outcomes (from the International Registry of Acute Aortic Dissection). Am J Cardiol 113:1255-1259, 2014

(13) Ozeki A, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Takata M, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Watanabe S, Omori K, Yamada N, Tahara Y, Hirata Y, Nagai R. Effect of Add-on Aliskiren to AT1-receptor blocker on Endothelial Function and Autonomic Nervous System in Hypertensive Patients with Ischemic Heart Disease. J Clin Hypertens. 2014 Aug;16(8):591-8

(14) Yamamichi N, Shimamoto T, Sakaguchi Y, Takahashi Y, Kodashima S, Nakayama C, Minatsuki C, Ono S, Mochizuki S, Matsuda R, Asada-Hirayama I, Niimi K, Fujishiro M, Tsuji Y, Takeuchi C, Kakimoto H, Goto O, Mitsushima T, Koike K. Categorization of upper gastrointestinal symptoms is useful in predicting background factors and studying effects and usages of digestive drugs. PLoS One. 2014 Feb 5;9(2):e88277.

(15) Yamamichi N, Hirano C, Shimamoto T, Minatsuki C, Takahashi Y, Nakayama C, Matsuda R, Fujishiro M, Konno-Shimizu <, Kato J, Kodashima S, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Tsuji T, Sakaguchi Y, Asada-Hirayama I, Takeuchi C, Yakabi S, Kakimoto H, Wada R, Mitsushima T, Ichinose M, Koike K. Associated factors of atrophic gastritis diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography: a cross-sectional study analyzing 6,901 healthy subjects in Japan. PLoS One. 2014 in press

(16) Kodashima S, Fujishiro M, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Matsuda R, Minatsuki C, Nakayama C, Takahashi Y, Sakaguchi Y, Yamamichi N, Tanaka C, Koike K. Evaluation of a new image-enhanced endoscopic technology using band-limited light for detection of esophageal squamous cell carcinoma. Dig Endosc. 2014 Mar; 26(2):164-71

(17) Arezzo A, Passera R, Saito Y, Sakamoto T, Kobayashi N, Sakamoto N, Yoshida N, Naito Y, Fujishiro M, Niimi K, Ohya T, Ohata K, Okamura S, Iizuka S, Takeuchi Y, Uedo N, Fusaroli P, Bonino MA, Verra M, Morino M. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions. Surg Endosc. 2014 Feb;28(2): 427-38.

(18) Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Matsuda R, Minsatsuki C, Nakayama C, Takahashi Y, Sakaguchi Y, Yamamichi N, Koike K. Polyglycolic acid sheets and fibrin glue decrease the risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms (with video). Gastrointest Endosc. 2014 in press

(19) Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, Niimi K, Ono S, Yamamichi N, Koike K. Desirable training of endoscopic submucosal dissection: further spread worldwide. Ann Transl Med 2014;2(3):27

(20) Mitsui T, Niimi K, Yamashita H, Goto O, Aikou S, Hatao F, Wada I, Shimizu N, Fujishiro M, Koike K, Seto Y. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery as a novel partial gastrectomy technique. Gastric Cancer. 2014 Jul;17(3):594-9.

(21) Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Complications Related to Gastric Endoscopic Submucosal Dissection

and Their Managements. Clin Endosc 2014;47:398-403.

(22) Sakaguchi Y, Tsuji Y, Ono S, Saito I, Kataoka Y, Takahashi Y, Nakayama C, Shichijo S, Matsuda R, Minatsuki C, Asada-Hirayama I, Niimi K, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Polyglycolic acid sheets with fibrin glue can prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. Endoscopy. 2014 in press

(23) Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Mochizuki S, Fujishiro M, Takeuchi C, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Mitsushima T, Koike K. Helicobacter pylori infection is positively associated with gallstones: a large-scale cross-sectional study in Japan. J Gastroenterol. 2014 May;49(5):882-9.

**・和文論文**

(1) 川名正敏、北風政史、小室一成、室原豊明、山崎力、山下武志編集：カラー版循環器病学 ゲノム・iPS 細胞から structural heart disease・補助人工心臓まで アップデート版,2014

(2) 山崎力：診療ガイドライン：カラー版循環器病学ゲノム・iPS 細胞から structural heart disease・補助人工心臓まで アップデート版 176-177,2014

(3) 李政哲、山崎力：糖尿病と関係する冠動脈疾患について. 臨床検査 58(6):740-744,2014

(4) 山崎力：臨床研究―利益相反（COI）を中心に― 日本高血圧学会としての利益相反（COI）マネージメント. 高血圧専門医ガイドブック改訂第 3 版 242,2014

(5) 山崎力：臨床研究―利益相反（COI）を中心に― 日本高血圧学会としての利益相反（COI）マネージメント. 高血圧専門医ガイドブック改訂第 3 版 243-245,2014

(6) 水野由子、山崎力、小出大介、高梨幹生、小室一成：ヘリコバクター・ピロリ感染と口腔内病巣の関連に関する検討 人間ドック 29(3):484-489,2014

(7) 山崎力：臨床試験の信頼性とは何か 薬理と治療 42(2):s66-s68,2014

(8) 山崎力：臨床試験の質と信頼性を確保するために. 20 周年記念誌 ヘルスリサーチ 20 年―良い社会に向けて― 公益財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団 70-75,2014

(9) 新美 惠子、愛甲 丞、小田島 慎也、山道信毅、山下 裕玄、藤城 光弘、瀬戸 泰之、小池 和彦. 手技の解説 NEWS (non-exposed wall inversion surgery). 臨床消化器内科 2014; 29 (13): 1760-1765.

(10) 新美 惠子、藤城 光弘、小池 和彦. インフォームド・コンセントのあり方―過去と将来―. 消化器内視鏡 2014 ; 26(6): 797-802.

(11) 新美 惠子、藤城 光弘、小池 和彦. 上部消化管腫瘍に対する内視鏡的切除. 消化器外科ナーシング 2014:19(10):4-6.

(12) 新美 惠子、藤城 光弘、小池 和彦. スキルス胃癌 内視鏡による診断. 最新胃癌学. 日本臨床 増刊号 2014. 652-655.

(13) 新美 惠子、藤城 光弘、小池 和彦. 急性腹症. 内科 2014; 113(6): 1117-1120.

(14) 新美 惠子、藤城 光弘、小池 和彦. 抗凝固薬・抗血栓薬による出血. 救急医学 2014. 38: 90-96.

**・書籍**

(1) 山崎力：医師も MR も幸せにする患者のための情報吟味 ディオバン事件以降の臨床研究リテラシー . サイカス,2014

(2) 澤城大悟、鈴木亨：特集『急性大動脈症の診療の新展開』真性大動脈瘤切迫破裂の診断と対策「ICU と CCU」, 2014, vol 38(6) 379-386

(3) 大関敦子、渡辺昌文：この症状を見逃さない～戦略的循環器疾患の診かた～ 夜間の胸部圧迫感 南山堂 p62-70

(4) 新美 惠子、藤城 光弘、小池 和彦. 胃疾患の診断法 上部消化管内視鏡検査・上部消化管超音波検査. 胃外科のすべて. 胃外科・

術後障害研究会　編. MEDICAL VIEW. 2014: 74-79.

(5) 新美　惠子、藤城　光弘. ペプシノゲンI.・ペプシノゲン II, アデノシンアミナーゼ, ガストリン. 検査値の読み方事典. 総合医学社 2014: 51-54, 308-309.

(6) 新美　惠子、　ポリープ状嚢胞性胃炎.、胃粘膜下腫瘍. 画像で見抜く上部消化管. 医学出版 2014: 117. 136-141.

**・国際学会**

(1) Epidemiology and Prevention/Nutrition, Physical Activity and Metabolism, 2014 Scientific Sessions (San Francisco U.S.A: 2014/3/18-21)

・Lee S., Hashimoto H., Yasunaga H., Horiguchi H., Kohro T., Iimuro S., Koide D., Komuro I., Yamazaki T.

Impact Of Income Level On The Care Of Senile Aortic Stenosis Under Universal Health Coverage

(2) European Society of Cardiology Congress (Barcelona Spain:2014/8/30-9/3)

・Lee L. S., Yasunaga H., Matsui H., Kohro H., Koide D., Yamazaki T., Komuro I.

Hoptial volume has significant impact on mortality with cardiogenic shock patients who are in need of mechanical circulatory support

(3) European Society of Cardiology Congress (Barcelona Spain:2014/8/30-9/3)

・Lee L. S., Kojima T., Yasunaga H., Matsui H., Kohro T., Koide D., Fujiu K., Yamazaki T., Komuro I.

Impact of hospital volume on complication rate of catheter ablation in patients with atrial fibrillation

(4) Keystone symposia (Whistler, Canada : 2014/3/16-21)

・Ozeki A, Watanabe M, Manabe I, Imai Y, Watanabe A, Kawarasaki S, Maemura K, Yamazaki T, Nagai R, Komuro I. ARID5B expression may affect susceptibility to atherosclerosis and diabetes mellitus by regulating adiponectin expression level through PPRE in the promoter.

(5) United European Gastroenterology Week. (Vienna, Austria :2014/10/18-22)

・Keiko Niimi, Susumu Aikou, Yoshiki, Sakaguchi, Sinya Kodashima, Nobutake Yamamichi, Hiroharu Yamashita, Mitsuhiro Fujishiro, Yasuyuki Seto, Kazuhiko Koike.

Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery (NEWS) as a novel full-thickness resection technique for gastric tumor.

(6) Asia Pacific Digestive Week. (Bali, Indoneshia:2014/11/22-25)

・Keiko Niimi, Osamu Goto, Kazumichi Kawakubo, Yosuke Nakai, Chihiro Minatsuki, Itsuko Asada-Hirayama, Satoshi Mochizuki, Satoshi Ono, Shinya Kodashima, Nobutake Yamamichi, Hiroyuki Isayama, Mitsuhiro Fujishiro, Kazuhiko Koike. Learning Curve For Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration Of Gastrointestinal Submucosal Tumors.

(7) The 4th International Symposium on Chylomicrons in Disease (March 29-30 2014, Tokyo, Japan)

Hiroaki Okazaki, Mikio Takanashi, Guosheng Liang

"Molecular regulation of diabetic hyper-lipidemia" "A critical role of hormone-sensitive lipase in streptozotocin-induced diabetic hypertriglyceridemia"

(8) 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (September 12-14 2014, Kyoto, Japan)

Mikio Takanashi, Satoru Takase, Akari Noda, Yoshino Taira, Sachiko Okazaki, Futoshi Shionoiri, Yoko IIzuka, Jun-ichi Osuga, Shun Ishibashi, Takashi Kadowaki,

Hiroaki Okazaki
"A critical role of hormone-sensitive lipase in streptozotocin-induced diabetic hypertriglyceridemia"

**・国内学会**

(1) 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会総会（東京: 2014 年 3 月 14-15 日）大会長
・座長 山崎力: シンポジウム 1 臨床試験における信頼性とエビデンス
・山崎力: 臨床試験の信頼性とは何か
・座長 山崎力:ランチョンセミナー2 Computerized System Validation の意味するところは—降圧薬に関わる臨床研究の明と暗—
・座長 山崎力: 特別セミナー3 アカデミアにおける臨床研究の歴史—歴史に学ぶ日本の臨床開発—
・藤田烈、飯室聡、源京子、富澤和世、小林真紀、横堀真、荒川義弘、山崎力: 多施設臨床試験の情報伝達に EDC を活用した一例
・藤田烈、飯室聡、源京子、赤堀眞、岡敬之、荒川義弘、山崎力: ePRO を利用した医師主導大規模臨床試験の経験
・片野尚子、天野史郎、横尾誠一、山上聡、島伸行、星和人、藤原夕子、髙戸毅、小室美子、黒川峰夫、西澤悟、小山博之、荒川義弘、赤堀眞、飯室聡、小林真紀、山崎力、上竹勇三郎: 再生医療の実現を加速するシームレスな学内連携支援体制の構築—東京大学医学部附属病院の場合—

(2) 第 78 回日本循環器学会学術集会（東京: 2014 年 3 月 21 日-23 日）
・座長 山崎力: ランチョンセミナー18 本邦における新規エビデンス 糖尿病治療におけるスタチンのベネフィットとリスクを考える～J-PREDICT 試験の結果を踏まえて～
・座長 山崎力、木村一雄: 循環器診療ガイドラインと日本の EBM～信頼を取り戻すために～
・山崎力: 日本循環器学会 委員会セッション（医療倫理委員会）COI をマネジメントする
・Lee S., Daimon M., Kawata T., Kohro T., Kimura K., Nakao T., Koide D., Watanabe M., Yamazaki T., Komuro I.
Estimation of Right Atrial Pressure by Inferior Vena Cava Ultrasound in Asian Population
・Nakao T., Daimon M., Kawata T., Kimura K., Ozeki A., Sawaki D., Mizuno Y., Suzuki T., Watanabe M., Komuro I., Yamazaki T.
Impact of Lifestyle on Left Ventricular Structure and Function in Healthy.

(3) 第 57 回日本糖尿病学会年次学術総会集会（大阪: 2014 年 5 月 22 日-24 日）
・中村二郎、稲垣暢也、植木浩二郎、谷澤幸生、織田裕孝、山田祐一郎、下村伊一郎、西村理明、山崎力、門脇孝: 大規模臨床研究 J-BRAND Registry:中間報告

(4) 第 46 回日本動脈硬化学会総会･学術集会（東京: 2014 年 7 月 10-11 日）
・座長 渡邉裕司、山崎力: シンポジウム 8 臨床研究のあり方

(5) 第 50 回日本循環器病予防学会学術集会（京都: 2014 年 7 月 20 日-21 日）
・司会 山崎力、オブザーバー 和泉徹、岡山明、中村好一、山科章: 日本心臓財団・日循協・アストラゼネカ臨床疫学研究助成 第 1 回助成対象者中間報告・第 3 回助成対象者概要発表
・座長 山崎力、演者 赤尾昌治、百村伸一: ランチョンセミナー20「循環器疾患治療における β 遮断薬の役割」
・座長 磯博康、山崎力、選考委員 上嶋健治、大久保孝義、久代登志男、岡山明、中村好一、山科章: Young Investigator's Award(YIA)

(6) 第 55 回日本人間ドック学会学術大会（福岡: 2014 年 9 月 4 日-5 日）
・水野由子、小出大介、山崎力: 喫煙が腫瘍マーカーに及ぼす影響について

(7) 第 62 回日本心臓病学会学術集会（仙台: 2014 年 9 月 26 日-28 日）
・座長 渡邉裕司、山崎力: 特別企画 2 臨床研究の実施の基本

・座長 上嶋健治、山崎力: メディカルスタッフセッション 3 エビデンスについて学ぶ
・河原崎秀一、岸曉子、上村夕香理、高田宗典、荒川義弘、山崎力: エビデンスについて学ぶ：臨床研究を支援する立場から

(8) 第 18 回日本心不全学会学術集会（大阪: 2014 年 10 日-12 日）
・座長 佐藤泰憲、山崎力: シンポジウム 18 日本における大規模研究の進め方

(9) 第 37 回日本高血圧学会総会（横浜: 2014 年 10 月 17 日-19 日）
・甲斐久史、興梠貴英、福田賢治、福本義弘、山崎力、永井良三: 抗血栓薬服用中の冠動脈疾患における血圧レベルが脳出血発症に及ぼす影響: JCAD サブ解析

(10) 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会（福岡: 2014 年 11 月 22-25 日）
・松本彩、戸田千惠子、柳田道孝、増井優花、宮本洋美、影山祐子、下坂浩則、石川瑞萌、小堀恵理、酒巻かおり、野田理美、柳沢彩、大久保滋夫、矢冨裕、荒川義弘、岩坪威、山崎力、森豊隆志: 日本人健康成人 992 名の身体組成の正常範囲抽出を目的とした臨床試験の実施体制～
・増井優花、松本彩、渡部歌織、三澤知代、戸田千惠子、石川瑞萌、小堀恵理、酒巻かおり、野田理美、柳沢彩、奥山恵理子、影山祐子、下坂浩則、大久保滋夫、矢冨裕、荒川義弘、山崎力、岩坪威、森豊隆志: 東大病院 ARO を活かして P1 ユニットで実施した第Ⅰ相医師主導治験における検査部と検査技師の役割

(11) 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会（松山: 2014 年 12 月 4-6 日）
・座長 山崎力、渡邉裕司: ARO を基盤とする医薬品開発と今後の展望
・三澤知代、何俊郎、渡部歌織、戸田智惠子、荒川義弘、山崎力、岩坪威、森豊隆志、東大病院 P1 試験実施グループ: 第Ⅰ相医師主導治験でのプロジェクトマネージャーの役割
・森豊隆志、井原涼子、桶坂章博、何俊郎、三澤知代、荒川義弘、山崎力、岩坪威、東大病院 P1 試験実施グループ: 新規アルツハイマー病治療薬（BACE1 阻害薬）TAK-070 の第Ⅰ相試験（安　全性及び薬物動態）～アカデミアにおける第Ⅰ相医師主導治験実施モデルとして～
・松本彩、戸田智惠子、柳田道孝、増井優花、宮本洋美、荒川義弘、岩坪威、山崎力、森豊隆志、東大病院 P1 試験実施グループ: 医療用体組成計を用いた日本人健康成人 992 人を対象とした身体組成計の正常範囲抽出～臨床試験実施体制の構築と解析結果～

(12) 第 55 回日本神経学会学術大会（2014 年 5 月 21-24 日、福岡）
・ Lumine Matsumoto, Atsushi Iwata, Satoshi Nishimura, Kazushi Suzuki, Yoshiko Mizuno, Yumiko Ohike, Atsuko Ozeki, Satoshi Ono, Mikio Takanashi, Daigo Sawaki, Toru Suzuki, Shoji Tsuji, Tsutomu Yamazaki
Do atherosclerosis and its risk factors contribute to cognitive impairment?

(13) 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会（東京: 2014 年 3 月 21 日-23 日）
・Ozeki A, Watanabe M, Manabe I, Imai Y, Watanabe A, Kawarasaki S, Maemura K, Yamazaki T, Nagai R, Komuro I. ARID5B expression may affect susceptibility to atherosclerosis and diabetes mellitus by regulating adiponectin expression level through PPRE in the promoter.

(14) 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会（博多）
・新美　惠子、愛甲　丞、小池　和彦.
胃粘膜下腫瘍に対する腹腔鏡下胃局所切除の検討～LECS、NEWS、楔状切除～
Laparoscopic partial resection for gastric submucosal tumor -LECS, NEWS. Wedge resection-.

(15) 第 98 回日本消化器内視鏡学会関東地方会（東京）
・新美　惠子、愛甲　丞、山下　裕玄、小田島　慎也、山道　信毅、藤城　光弘、瀬戸　泰之、小池　和彦.

・当院における胃粘膜下腫瘍に対する腹腔鏡下胃局所切除術の現状.

(16) 第 54 回　近畿内視鏡治療研究会（大阪）
・新美　惠子、小田島　慎也、小野　敏嗣、辻　陽介、平山　慈子、坂口　賀基、皆月　ちひろ、齋藤　格、片岡　陽佑、山道　信毅、藤城　光弘、小池　和彦.
・大学病院における ESD 治療体制の変遷.

(17) 第 86 回日本胃癌学会総会（横浜）
・新美　惠子、三ツ井　崇司、藤城　光弘、愛甲　丞、山下　裕玄、瀬戸　泰之、小池　和彦.
胃腫瘍に対する新たな局所切除術～非穿孔式内視鏡的胃壁内　反切除術（Non-exposed Endoscopic Wall-inversion Surgery; NEWS）～.

(18) 第 9 腹腔鏡内視鏡合同手術研究会（神戸）
・新美　惠子、愛甲　丞、山下　裕玄、小田島　慎也、山道　信毅、藤城　光弘、瀬戸　泰之、小池　和彦.
胃粘膜下腫瘍に対する非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術 Non-exposed Endoscopic Wall-inversion Surgery (NEWS) の普及に向けて～手技の変遷と問題点～.

(19) Japan Digestive Disease Week（神戸）
・新美　惠子、愛甲　丞、小池　和彦.
胃腫瘍に対する胃局所切除術－非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(Non-exposed Endoscopic Wall-inversion Surgery; NEWS)－.

(20) 78 回日本循環器学会総会・学術集会（東京: 2014/3/21-23）
・ Daigo Sawaki, Toru Suzuki, Kenichi Aizawa, Takayoshi Matsumura, Junichi Ishida, Bo-Kyung Son, Hong Zhan, Scott J. Friedman, Ryozo Nagai, Issei Komuro
Cardiomyocyte Modulates Cardiac Fibrosis by Transcription Control of Fibroblasts Regulating ECM Factors

(21) 第 5 回 Molecular Cardiovascular Conference II（神戸: 2014/9/5-6）
・池田　祐一、熊谷　英敏、Amber Skach、佐藤　牧人、柳沢　正史
血中グルココルチコイド濃度の概日変動を制御する副腎皮質内パラクラインシグナル系の同定とその生理的な役割

(22) 第 46 回日本動脈硬化学会学術総会（東京: 2014/7/10-11）
・池田　祐一
Young Faculty Initiative Session：新たなパラダイムへの挑戦
血中グルココルチコイド濃度の日内変動を制御する新規パラクラインシグナルの同定とその生理学的意義

(23) 第 111 回日本内科学会総会（2014 年 4 月 11 日-13 日、東京）
・水野由子、山崎力、小出大介、小室一成、潜在性甲状腺機能低下症が早期動脈硬化に与える影響、

(24) 第 78 回日本循環器学会学術集会（東京 3/21～3/23、2014 年）
・Tomoko Nakao, Masao Daimon, Takayuki Kawata, Koichi Kimura, Atsuko Ozeki, Daigo Sawaki, Yoshiko Mizuno, Toru Suzuki, Masafumi Watanabe, Issei Komuro, Tsutomu Yamazaki.
・Impact of Lifestyle on Left Ventricular Structure and Function in Healthy

(25) 日本内科学会　第 603 回関東地方会（2014 年 2 月 8 日、東京）
・高梨幹生、小堀勤子、飯塚陽子、迫田秀之、鈴木亮、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝
「経口血糖降下薬で改善した、Stiff-Person 症候群に合併した抗 GAD 抗体陽性糖尿病の 1 例」

(26) 第 28 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会（2014 年 2 月 14-15 日、宮崎）
・高梨幹生、佐々木努、野田明里、平美乃、高瀬暁、岡崎佐智子、久保田みどり、飯塚陽子、北村忠弘、門脇孝、岡崎啓明
「自然突然変異により生じた新規肥満抵抗性・脂肪肝抵抗性マウスモデルの解析」

(27) 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会（2014 年 5 月 22-24 日、大阪）

・高梨幹生、佐々木努、野田明里、平美乃、高瀬暁、岡崎佐智子、久保田みどり、泉田欣彦、升田紫、飯塚陽子、北村忠弘、門脇孝、岡崎啓明
「自然突然変異により生じた肥満抵抗性・脂肪肝抵抗性マウスの解析」

**講演**

(1) 筑波大学附属病院第 14 回臨床試験セミナー（筑波:2014/10/6）
・山崎力:いま求められる臨床研究リテラシー

(2) 浜松医科大学医学部 4 年生特別講義（浜松:2014/11/6）
・山崎力: 臨床薬理とバイオインフォマティクス　バイオインフォマティクスと薬物治療の進歩

(3) 山梨大学医学部平成 26 年度臨床研究第 8 回講習会（下河東:2014/12/1）
・山崎力:利益相反管理とは

(4) 日本食生活協会　食生活改善推進員リーダーブロック研修会（香川：2014/10/17）
・大池裕美子「高齢者の低栄養・ロコモ・認知症とその予防」

(5) 日本食生活協会　食生活改善推進員リーダーブロック研修会（大阪：2014/12/4）
・大池裕美子「高齢者の低栄養・ロコモ・認知症とその予防」

(6) 第 1 回内科と外科のコ・オペレーション勉強会（東京）
・新美惠子「東大における NEWS の始まり」

# 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、矢野文子、横尾誠一

**ホームページ**　http://square.umin.ac.jp/t-e/

## 沿革と組織の概要

東京大学医学部附属病院において、平成 13 年 10 月に特殊診療部としてティッシュ・エンジニアリング部が設立され、入院棟 B 8 階に約 800 ㎡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階に細胞プロセシングセンター部研究室開設
2005年6月　アムニオテック(株)（後、アルブラスト(株)に社名変更）の寄付により角膜組織再生医療寄付講座（アルブラスト）更新
2005年7月　武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座更新
2005年9月　麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座更新
2005年11月　持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新
2005年11月　富士ソフトABC(株)の寄付により、メニコン軟骨・骨再生医療寄付講座から富士ソフトABC軟骨・骨再生医療寄付講座へ更新
2007年1月　小児外科学講座が母体となり、小児再生医療研究室が設立
2007年7月　日本イーライリリー(株)の寄付により、骨・軟骨再生医療寄付講座更新
2008年11月　持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新
2012年3月　医療法人善仁会の寄付により先端腎臓・再生医学寄付講座が設立

## 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、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。先行して行わ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」で得られた知見を基に、医師主導治験である「インプラント型自己細胞再生軟骨の安全性及び有効性を確認する臨床試験」の開始に向けた準備を進めた。

ヒト ES 細胞を使った基礎研究活動

また、より先の将来への応用を睨んでヒト胚性幹（ES）細胞の基礎研究を進めるため、腎臓再生医療寄付講座及び骨・軟骨再生医療寄付講座において京都大学再生医科学研究所からヒト ES 細胞の分与を受ている。

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、医師主導治験である「インプラント型自己細胞再生軟骨の安全性及び有効性を確認する臨床試験」の開始に向けて準備が進められている。このように、組織工学・再生医学の医療現場への展開に向けて、順調にトランスレーショナル・リサーチ活動を進めていると考えられる。

## 病院に対する貢献

ティッシュ・エンジニアリング部は、病院の共同研究施設として、共焦点レーザー顕微鏡・細胞解析装置・細胞ソーター等の非常に高価で各研究室で揃えることの難しい特殊機器を共用として病院の職員に開放し、若干のコスト負担で使用できるようにしている。実際に、この施設を利用して、形成外科等が研究を進めている。

## 出版物等

1. Okuma T, Hirata M, Yano F, Mori D, Kawaguchi H, Chung UI, Tanaka S, Saito T. Regulation of mouse chondrocyte differentiation by CCAAT/enhancer-binding proteins. Biomed Res. 2015; 36(1):21-9. doi: 10.2220/biomedres.36.21.
2. Sugita S, Hosaka Y, Okada K, Mori D, Yano F, Kobayashi H, Taniguchi Y, Mori Y, Okuma T, Chang SH, Kawata M, Taketomi S, Chikuda H, Akiyama H, Kageyama R, Chung UI, Tanaka S, Kawaguchi H, Ohba S, Saito T. Transcription factor Hes1 modulates osteoarthritis development in cooperation with calcium/calmodulin-dependent protein kinase 2. Proc Natl Acad Sci USA. 2015 Mar 10;112(10):3080-5. doi: 10.1073/pnas.1419699112.
3. Okada K, Fukai A, Mori D, Hosaka Y, Yano F, Chung UI, Kawaguchi H, Tanaka S, Ikeda T, Saito T. Identification of SCAN Domain Zinc-Finger Gene ZNF449 as a

Novel Factor of Chondrogenesis. PLoS One. 2014 Dec 29;9(12): e115169. doi: 10.1371/journal.pone.0115169.

4. Yano F, Ohba S, Hosaka Y, Saito T, Chung UI. Disease-modifying effects of TD-198946 on progressed osteoarthritis in a mouse model. Ann Rheum Dis. 2014 Nov;73(11): 2062-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205672.
5. Mori Y, Mori D, Chung UI, Tanaka S, Heierhorst J, Buchou T, Baudier J, Kawaguchi H, Saito T. S100A1 and S100B are dispensable for endochondral ossification during skeletal development. Biomed Res. 2014;35(4):243-50.
6. Mori Y, Chung UI, Tanaka S, Saito T. Determination of differential gene expression profiles in superficial and deeper zones of mature rat articular cartilage using RNA sequencing of laser microdissected tissue specimens. Biomed Res. 2014;35(4):263-70.
7. Fujiwara S, Hoshikawa S, Ueno T, Hirata M, Saito T, Ikeda T, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Ogata T. SOX10 transactivates S100B to suppress Schwann cell proliferation and to promote myelination. PLoS One. 2014 Dec 23; 9(12):e115400. doi: 10.1371/journal.pone. 0115400. eCollection 2014.
8. Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Macrophage- inducing FasL on chondrocytes forms immune privilege in cartilage tissue engineering, enhancing in vivo regeneration. Stem Cells. 2014 May; 32(5):1208-19.
9. Kawase-Koga Y, Saijo H, Hoshi K, Takato T, Mori Y. Surgical management of odontogenic myxoma: a case report and review of the literature. BMC Res Notes. 2014 Apr 5;7:214.
10. Mori Y, Takato T, Hoshi K, Kanno Y, Sugiyama M, Ohkubo K, Saijo H. Correction of upturned nasal tip with a costal cartilage graft in bilateral cleft lip patients. J Craniofac Surg. 2014 Sep; 25(5): e443-5.
11. Abe M, Mori Y, Inaki R, Ohata Y, Abe T, Saijo H, Ohkubo K, Hoshi K, Takato T. A Case of Odontogenic Infection by Streptococcus constellatus Leading to Systemic Infection in a Cogan's Syndrome Patient. Case Rep Dent. 2014;2014:793174.

# こころの発達診療部

**准教授**

金生由紀子

**助教**

石井礼花、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 3 名、心理職 3 名（うち 2 名が特定有期雇用）が配置されている。また、主としてこころの発達診療部の業務を行う精神保健福祉士 1 名（医事課・地域連携部）が勤務している。

## 診　療

こころの発達診療部では、2014 年度には常勤・非常勤を合わせて 12 名の医師が診療に携わり、また、常勤・非常勤を合わせて 8 名の心理職が診療を担当してきた。

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/自閉スペクトラム症（autism spectrum disorder: ASD）、注意欠如・多動性障害/注意欠如・多動症（attention- deficit/ hyperactivity disorder: ADHD）、学習障害（learning disabilities: LD）、精神遅滞（mental retardation: MR）、さらにはチック症やその近縁の児童思春期強迫症（obsessive-compulsive disorder: OCD）までも含めたかなり幅広いものである。新来は、一部が医学生実習に対応している一般外来と、チック/強迫外来からなる。新来患者数は 218 名であり、2013 年度と大差なかった。ASD、チック症、ADHD が新来患者の大部分を占めていることも 2013 年度と変わりなかった。年齢別では、11〜

15 歳が 63 名、6〜10 歳が 59 名であり、小中学生年代が過半数であった。5 歳以下が 35 名と少なからず認められると同時に、21 歳以上も 29 名であり、成人の初診が一定の比率を占めていた。

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応えると同時に研究にも対応する外来となっている。

児童精神科医による外来では、薬物療法や精神療法だけでなく、心理教育、学校などの関連機関との連携を含めて行っている。

心理職による介入として、心理外来と集団療育がある。対象の多くは発達障害児・者であり、発達的観点を重視して一人一人の患者に合わせて行っている。多くの場合に、心理外来では、(1)発達の評価、(2)療育指導 (患児に対して、教育的手段を用いて精神機能の障害や行動の異常の改善を図る)、(3)療育相談 (親を中心とする関係者に対して、適切な対応法などの相談にのる) 及び環境調整を主治医と相談しつつ行っている。環境調整には精神保健福祉士が関与することもある。時に、強迫や不安などに焦点を当てた認知行動療法が行われる。集団療育は、従来通りに ASD 幼児数名を組み合わせて約 10 回実施された。

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 幼児集団療育実習を行っている。心理系大学院生に対して、ASD 幼児集団療育研修を行っている。

2014 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。また、研修医を含む一般精神科医に対しては、「発達回診」及び「発達障害検査入院プログラム」の機会を活用して、発達障害の知識と経験を得られるようにした。

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 2014 年 6 月に開催し、約 220 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

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。高機能 ASD 成人に対する集団認知行動療法のプログラムについて、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。チックに対する包括的行動介入（Comprehensive Behavioral Intervention for Tics: CBIT）の予備的検証も行っている。

神経心理

ASD、ADHD、トゥレット症候群を対象とした神経心理学的研究が行われており、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

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クエンスによる解析を進めている。トゥレット症候群の遺伝子解析にも着手している。

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 計測したデータの解析も行っている。

## 出版物等

1. Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y; on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (Ishii-Takahashi A). Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. Neuroimage 85 Pt1: 498-507, 2014.
2. Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. Neuroimage 85 Pt1: 518-26, 2014.
3. Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A,Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H,Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H,Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K. Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: a twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. Neuroimage. 85 Pt 1:508-17, 2014.
4. Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T,Aoki Y, Takao H, Kawakubo Y, Kamio Y, Kato N, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H. Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: a randomized trial. JAMA Psychiatry. 71(2):166-75, 2014.
5. Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoi W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information. Social Cognitive and Affective Neuroscience. 9(6):767-75, 2014.
6. Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, Takano Y,

Kawakubo Y, Kuwabara H, Iwashiro N, Natsubori T, Inoue H, Suga M, Takao H, Sasaki H, Gonoi W, Kunimatsu A, Kasai K, Yamasue H. Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others'social emotions in autism. Brain. 137 (Pt 11):3073-86, 2014.

7. Itahashi T, Yamada T, Nakamura M, Watanabe H, Yamagata B, Jimbo D, Shioda S, Kuroda M, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto R. Linked alterations in gray and white matter morphology in adults with high-functioning autism spectrum disorder: a multimodal brain imaging study. Neuro-image Clin. 3(7):155-69, 2014.
8. Kamio Y, Inada N, Koyama T, Inokuchi E, Tsuchiya K, Kuroda M. Effectiveness of Using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in Two-Stage Screening of Autism Spectrum Disorder at the 18-Month Health Check-Up in Japan. Journal of Autism and Developmental Disorder. 44(1):194-203,2014.
9. Kuwabara H, Araki T, Yamasaki S, Ando S, Kano Y, Kasai K. Regional differences in post-traumatic stress symptoms among children after the 2011 tsunami in Higashi-Matsushima, Japan. Brain Dev. (in press)
10. 平島太郎, 伊藤大幸, 岩永竜一郎, 萩原拓, 谷伊織, 行廣隆次, 大西将史, 内山登紀夫, 小笠原恵, 黒田美保, 稲田尚子, 原幸一, 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, 辻井正次. 日本版青年・成人感覚プロフィールの構成概念妥当性―自閉症サンプルに基づく検討. 精神医学,56(2):123-132,2014.
11. 菅沼慎一郎,野中舞子,下山晴彦.強迫観念を主訴とする児童期強迫性障害の認知行動療法―認知的アプローチと早期介入の観点から―. 精神療法, 40(3):421-430,2014.
12. 藤岡勲,野中舞子.家族への意図的な治療介入を実施した思春期強迫性障害への認知行動療法. 心理臨床学研究,31(6):916-926,2014.
13. 吉田沙蘭,野中舞子,松田なつみ,野田香織,平林恵美,西村詩織,下山晴彦.児童思春期の強迫性障害に対する認知行動療法プログラムの開発.精神科治療学,29(6):805-810,2014.
14. 藤尾未由希.主観的衝動尺度の開発とチック障害に対する有用性の検討.心理学研究, 85(4):383-391,2014.
15. 金生由紀子.チック・衝動性と発達障害研究－トゥレット症候群を中心に.臨床心理学,14(3):341-344,2014.
16. 金生由紀子. チックおよびトゥレット症, 精神科治療学, 29(増刊号): 409-414,2014.
17. 稲井彩, 金生由紀子.発達障害としてのチック障害 - その病態と治療.小児科診療, 77 (12):1819-1824, 2014.
18. 成瀬栄一,金生由紀子.吃音. 小児内科, 46 (11):1672 -1675,2014.
19. 桑原斉, 中津真美. 自閉症スペクトラム障害の大学生への支援. リハビリテーション連携科学, 15(2), 96-106,2014.
20. 桑原斉, 川久保友紀, 金生由紀子. 精神医学の臨床研究における小児期から成人期への連続性と非連続性. 精神神経学雑誌,116(7):590-596, 2014.
21. 川久保友紀.心理アセスメント.精神科治療学, 29, 220-222, 2014.
22. 黒田美保. 女子の発達障害の症状と支援の違いを考える. 子どもの心と学校臨床 (10):55-62, 2014.
23. 黒田美保. ASD の豊かな生活を築くためのアセスメントの新展開(3). 広汎性発達障害の明日のために. アスペハート,13(1):124-128,2014.
24. 黒田美保. 発達障害ベストプラクティス－子どもから大人まで－ 学童期・思春期の心理アセスメント. 精神科治療学, 29, 163-165,2014.
25. 黒田美保. 自閉症のアセスメント. 心理学ワールド,67,9-12,2014.
26. 黒田美保. 自閉症の診断基準. 神経内科, 81(4):381-387,2014.
27. 黒田美保. ASD の豊かな生活を築くためのアセスメントの新展開(3). 広汎性発達障害の明日のために. アスペハート,13(2):100-104,2014.

# 緩和ケア診療部

**部長**

住谷昌彦　（准教授）

**副部長**

金井良晃　（特任講師）

**ホームページ**　http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/pailiative/

## 沿革と組織の概要

2008 年度における日本のがんによる死亡者数は 34 万人を超えており、死因の第 1 位を占めています。このような背景により、わが国では 1984 年度から「対がん 10 カ年総合戦略」、1994 年度には「がん克服新 10 カ年戦略」、2004 年度には「第 3 次対がん 10 カ年総合戦略」が策定され、実施されてきました。さらに、2006 年 6 月に「がん対策基本法」が成立、日本のがん対策の基本方針を定める法律が策定されております。

これらのがん対策のなかで、緩和ケアは重要な位置を占めており、がん対策基本法では「自宅や施設においても、適切な医療や緩和ケアを受けることができる体制の整備を進めること」と、がん医療における緩和ケアが重要視されていることが示されています。さらに 2012 年にはがん対策推進基本計画が見直され、「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」を重点課題とし、癌治療の中での緩和ケアの位置づけはますます重要なものとなっております。

東大病院緩和ケア診療部では、緩和ケアチームを中心として、単に身体症状のコントロールだけでなく、こころのケアや社会的なサポートも同時に行い、患者さんの QOL（Quality of life）を総合的に高めることを目的として活動を行っています。また、医学部生などの教育や緩和医療学研究の拠点ともなっています。

2003 年に中央診療部門の一部として発足した緩和ケア診療部は、2013 年度に 10 周年を迎えました。院内外のがん緩和ケアへのニーズの高まりに応じて、当診療部の人員も医師、看護師、臨床心理士ともに順次増員されて参りました。2014 年度からは疼痛医学を専門とする専任の准教授が部長に就任し、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いきます。

## 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、がん治療医のチーム、病棟および外来の看護師、精神科リエゾンチーム、リハビリテーション部、地域医療連携部などと連携して、がん治療を受けている患者さんに緩和ケアを提供しています。依頼される内容としては、疼痛コントロールなど身体症状に関するものが多い結果となっておりますが、精神症状や臨床心理の専門家を擁したコンサルテーション・チームとなっているため、患者さんとご家族に対する全人的な側面からのサポートを行うことが可能となっております。

これまで、緩和ケアチームでは過去 10 年間でのべ 4,000 件以上の新規依頼を受けており、2014 年度には新規依頼数 500 件以上を維持し、右肩上がりの増加を続けています。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、2014 年度にはがん性疼痛（がんによる痛み、がん治療期の痛み）に対するセカンドオピニオン外来も新たに開設しました。2013 年度から開始している「がん治療期の痛み」外来ではがん化学療法による神経障害性疼痛患者の受診が多く、院内外から受診しています。

さらに、がん患者の身体的苦痛や気持ちのつらさにがん診療医や看護師が対応した場合に算定可能な「がん患者指導管理料 2」とがん薬物療法を文書を用いて説明した場合に算定可能な「がん患者指導管理料 3」の整備にも積極的に関与し、院内での緩和ケア診療や充実したインフォームドコンセントの普及に貢献した。

## 教　育

緩和ケア診療部における医師に対する初期研修は、第 1 年次、第 2 年次に選択科目として、1 ヶ月、2 ヶ月、4 ヶ月、8 ヶ月間行うことができ、緩和ケアチームに同行し平日に毎日行われる緩和ケアのカンファレンスに参加することで緩和ケアの基礎知識を学ぶことができます。

1）緩和ケア研修プログラム

（1 か月＊）2 ヶ月（選択）研修コース

・ 全ての研修医を対象とした、緩和ケアの基礎知識および基礎技術の習得を目的としたプログラム。＊「内科総合」選択の中でのみ

4 ヶ月、8 ヶ月（選択）研修コース

・ 臨床腫瘍医ないしは緩和ケア医を目指す医師のための基礎知識および基礎技術とコミュニケーション・スキルを身につけるためのプログラム

2008 年度より、緩和医療学会により“認定研修施設”に認定され、都内または地域の施設から緩和ケアの研修生を受けいれており、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 40-50 名）：消化器がんなどわが国で頻度の高い疾患について、一般病棟で提供できる身体症状のコントロール、精神症状のコントロールの概要を習得。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と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・プロトコールを積極的に実践しています。

教育に関する行事

- 初期研修医に対する集中講義、以下の講義がスタッフにより行われます。
  - 疼痛コントロール
  - せん妄コントロール
  - ガイドラインの紹介と使用方法
  - 緩和ケア薬物療法の基本
  - 日本人のスピリチュアル・ケア
  - がん患者の心理社会的サポート
  - キャンサーサバイバーシップ

臨床研修スケジュール

- カンファレンス：月～金（毎日）9:00-10:30
- 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。

指導体制

- 病棟診療：指導医 4 名（准教授、特任講師 1 名、助教 1 名、診療登録医 1 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）を構成し、緩和ケアチームで 1 日約 50 例～60 例の入院患者の診療に当たります。
- カンファレンス：毎日のカンファレンスには病棟をラウンドする緩和ケアチームのメンバー以外に麻酔科医、精神科医、心療内科医、麻薬専門薬剤師、リサーチレジデント、東大大学院医学系研究科の教員が参加し、緩和ケアチームの提供する緩和ケアが集学的に議論され、専門的な見地からの指導が行われます。

## 研　究

緩和ケア診療から集積された内容は、簡潔かつ明瞭にデータ・ベース化され、臨床研究の成果として、国内外の専門誌に発表されています。

以下の研究領域は、緩和ケア診療部で実施されてきたものです。

1）専門緩和ケアチームの評価と質保証
2）キャンサーサバイバーシップ
3）痛みによる脳認知機能の修飾
4）がん治療による神経系合併症の機序解明
5）痛みによる睡眠障害の誘発機序
6）神経障害性疼痛の評価
7）在宅ケアと地域連携
8）がん患者を支える診療プランの確立
9）緩和ケアにおける臨床研究と質問紙調査

## 出版物等

1. Sumitani M, Yasunaga H, Uchida K, Horiguchi H, Nakamura M, Ohe K, Fushima K, Matsuda S, Yamada Y. Perioperative factors affecting the occurrence of acute complex regional pain syndrome following limb bone fracture surgery: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. Rheumatology 2014; 53: 1186-93
2. Sumitani M, Misaki M, Kumagaya S, Ogata T, Yamada Y, Miyauchi S. Dissociation in accessing space and number representation in pathologic pain patients. Brain and Cognition 2014; 90: 151-6

3. Sumitani M, Ueda H, Hozumi J, Inoue R, Kogure T, Ogata T, Yamada Y. Minocycline does not decrease intensity of neuropathic pain, but improves its affective dimension. J Pain Palliat Care Pharmacother 2014 (in press)
4. Obuchi M, Sumitani M, Shin M, Ishii K, Kogure T, Miyauchi S, Yamada Y. Spinal cord stimulation ameliorates neuropathic pain-related sleep disorders: a case series. Neuromodulation 2014 (in press)
5. Sumitani M, Misaki M, Kumagaya S, Yozu A, Otake Y, Osumi M, Miyauchi S. Internally-represented space and its mirror-reveresed image of the visuospatial representation: a possible association. Medical Hypotheses 2014 (in press)
6. Suka M, Odajima T, Okamoto M, Sumitani M, Nakayama T, Sugimori H. Reading comprehension of health checkup reports and health literacy in Japanese people. Environmental Health and Preventive Medicine 2014; 19: 295-306
7. Nakamura M, Nishiwaki Y, Sumitani M, Ushida T, Yamashita T, Konno S, Taguchi T, Toyama Y. Investigation of chronic musculoskeletal pain (third report): with special reference to the importance of neuropathic pain and psychogenic pain. J Orthop Sci 2014; 19: 667-75
8. Kogure T, Sumitani M, Suka M, Ishikawa H, Odajima T, Igarashi A, Kusama M, Okamoto M, Sugimori H, Kawahara K. Validity and Reliability of the Japanese version of the Newest Vital Sign: a preliminary study. Plos One 2014; 9: e94582

# がん相談支援センター

**准教授**

野村幸世

**助教**

分田貴子

**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」の整備が進められるなか、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ています。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するため、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ことがあげられます。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 名ずつのセンター長および副センター長からなります。

## 診療

平日の日中に電話または対面にて相談を行っています。対面は原則予約制としていますが、実際には予約なしの相談にも対応しています。

1．がんになったときに必要な情報の提供
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、退院後の療養の仕方、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ています。相談には、長年、がん患者さんとの診療に携わってき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、手助けをしていきます。

# 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。本部門は、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・研究デザインカウンセリ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、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。6,209,637 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 3 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。この 3 か所は、ヨーロッパ民族では有意な相関を認めず、アジア人に特徴的な疾患感受性領域と考えられる。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に特有の 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。

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、さらに複数民族の共同研究により、2 型糖尿病 26,488 人、非糖尿病 83,262 人を対象とした GWAS から７つの新規 2 型糖尿病感受性領域を同定した。これらの７つの領域は、民族に共通した感受性領域であった。

動脈硬化性疾患は多因子疾患であり、臨床データベースの構築および遺伝的素因についての解析を平行して実施している。データベースの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。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した。

## References


1. Hara K, Fujita H, Johnson TA, Yamauchi T, Yasuda K, Horikoshi M, Peng C, Hu C, Ma RC, Imamura M, Iwata M, Tsunoda T, Morizono T, Shojima N, So WY, Leung TF, Kwan P, Zhang R, Wang J, Yu W, Maegawa H, Hirose H; DIAGRAM consortium, Kaku K, Ito C, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Jia W, Chan JC, Teo YY, Shyong TE, Kamatani N, Kubo M, Maeda S, Kadowaki T, Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes. ***Human Molecular Genetics*** 23: 239-246, 2014
2. DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium; Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium; South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium; Mexican American Type 2 Diabetes (MAT2D) Consortium; Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Nex-generation sequencing in muylti-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium, Mahajan A,… Yamauchi T,… Kadowaki T,… Morris AP, Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. ***Nature Genetics*** 46: 234-244, 2014
3. Hwang JY, Sim X, Wu Y, Liang J, Tabara Y, Hu C, Hara K, Tam CH, Cai Q, Zhao Q, Jee S, Takeuchi F, Go MJ, Ong RT, Ohkubo T, Kim YJ, Zhang R, Yamauchi T, So WY, Long J, Gu D, Lee NR, Kim S, Katsuya T, Oh JH, Liu J, Umemura S, Kim YJ, Jiang F, Maeda S, Chan JC, Lu W, Hixson JE, Adair LS, Jung KJ, Nabika T, Bae JB, Lee MH, Seielstad M, Young TL, Teo YY, Kita Y, Takashima N, Osawa H, Lee SH, Shin MH, Shin DH, Choi BY, Shi J, Gao YT, Xiang YB, Zheng W, Kato N, Yoon M, He J, Shu XO, Ma RC, Kadowaki T, Jia W, Miki T, Qi L, Tai ES, Mohlke KL, Han BG, Cho YS, Kim BJ, Genome-wide association meta-analysis identifies novel variants associated with fasting plasma glucose in East Asians. ***Diabetes*** (in press)
4. Hirokawa M, Morita H, Tajima T, Takahashi A, Ashikawa K, Miya F, Shigemizu D, Ozaki K, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Imai Y, Tanaka T, Tsunoda T, Matsuda K, Kadowaki T, Nakamura Y, Nagai R, Komuro I, Kubo M. A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese. ***European Journal of Human Genetics*** (in press)

# ゲノム医学センター・臨床ゲノム診療部門

**部門長・教授**
辻　省次
**副部門長・准教授**
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臨床ゲノム診療部として 2003 年度に発足した。2012 年改組によりゲノム医学センター臨床ゲノム診療部門となった。責任者として教授 1（併任）が置かれ、女性科・産科、小児科、内科（循環器内科、糖尿病・代謝内科、神経内科）、外科（脳神経外科）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 月曜日）にて、全例について検討し、方針を決定することを原則に診療を行っている。

医学系研究科及び病院において行われるヒトゲノム・遺伝子解析研究における試料提供者に対する遺伝相談・カウンセリングを担当することも本診療部の責務である。

## 活　動

他診療科、部門と連携して、遺伝相談・カウンセリングはもとよりそれ以外のゲノム医学ないし臨床遺伝医学の臨床現場での適切な応用・展開を目指し活動している。以下の活動を進めている。

ひとつは、心臓外科、循環器内科、小児科、眼科、整形外科・脊椎外科により開始された横断的なマルファン外来との連携で、遺伝相談・カウンセリングの対応、遺伝子診断及び臨床研究での協力支援を進めている。循環器内科中心にマルファン症候群の遺伝子診断システムが稼動している。

第二は、分子薬理遺伝学の附属病院での臨床導入についてで、検査部、薬剤部、関連臨床各科、企画情報運営部との連携によって、プロトンポンプ阻害剤、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、稼動している。順次、対象薬物の範囲の拡大に努めている。

## 出版物等

1. Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, Saito K, Furuya H, Watanabe M, Murata M, Suzuki M, Sugiura A, Sawai S, Shibuya K, Ueda N, Ichikawa Y, Kanazawa I, Goto J, Tsuji S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. ***J***

*Hum Genet.* 59:163-72, 2014.
2. Mitsui J, Tsuji S. Genomic aspects of sporadic neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 452:221-5, 2014.
3. Tokushige S, Mitsui J, Goto R, Hatano K, Terao Y, Kanda T, Nakano R and Tsuji S. Sensorimotor neuropathy in late-onset Krabbe disease progressing over 40 years after onset. *Neruol Clin Neurosci.* 2:114–116, 2014
4. Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Atsuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S, Hozumi I. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurol.* 82:705-12, 2014.

# ゲノム医学センター・ゲノム解析部門

**部門長・教授**
辻　省次

ゲノム医学センター・ゲノム解析部門は，平成23年に，東大病院の共同利用施設として発足した。次世代シーケンサーとして，HiSeq2500 3台，Pacific Bioscience RS II 1台，MiSeq 1台，GS Junior 1台，サンプル処理を自動化するなどを整備し，ゲノムインフォマティクスに必要な計算サーバを整備し，共同利用施設としての活動を行っている。特に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との共同研究体制を構築して実施している。

## ゲノム解析実績

自研究室のプロジェクトの推進に加えて，院内の共同利用施設として，多くの診療科からの解析依頼を受託してexomeシーケンシング，全ゲノムシーケンシングを実施している。さらに，文部科学省の新学術領域研究ゲノム支援や，厚生労働科研費に基づき，学外の研究機関からの依頼も積極的に受託している。

発足から平成２６年度末までに，exomeまたはtargetシーケンシングとして5，964件（このうち，自研究室分が 3,736 件），全ゲノムシーケンシングとして121件（このうち，自研究室分が79件）を実施している。

## 研究成果

Kenny-Caffey 症候群（KCS）は稀な低身長，長管骨の骨膜肥厚と髄質の狭小化，大泉門の開大と閉鎖遅延，目の異常，副甲状腺機能低下症を伴う症候群である。これまで日本で報告のあった，血縁のないKCS2型の4例の患者の協力を得た。両親を含む患者 3 例のエクソーム解析を行い，de novo 変異である仮定のもと，検索したところ，FAM111Aの R569H 新生突然変異が患者3例で同定された。また，もう一人の患者でも同変異が検出された（*J Bone Miner Res.* 29:992-8, 2014）。Short tandem repeats（STRs）の延長変異は，いくつかの遺伝性疾患の原因として知られている。しかし，短いリードの並列大規模シーケンサーによる解析では，STRs の延長変異を検出することは困難である。そこで，STRs の頻度やペアエンドリード情報に基づく分析によって，STRs の延長変異を検出する新たな手法を開発した。

## 出版物等

1. Doi K, Monjo T, Hoang PH, Yoshimura J, Yurino H, Mitsui J, Ishiura H, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Tsuji S, Morishita S. Rapid detection of expanded short tandem repeats in personal genomics using hybrid sequencing. *Bioinformatics.* 30:815-22, 2014.
2. Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, Saito K, Furuya H, Watanabe M, Murata M, Suzuki M, Sugiura A, Sawai S, Shibuya K, Ueda N, Ichikawa Y, Kanazawa I, Goto J, Tsuji S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on

comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet.* 59:163-72, 2014.

3. Koh K, Ishiura H, Miwa M, Doi K, Yoshimura J, Mitsui J, Goto J, Morishita S, Tsuji S and Takiyama Y. Exome sequencing shows a novel de novo mutation in ATL1. *Neurol Clin Neurosci.* 2: 1-4, 2014
4. Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiro E, Yasoda A, Yorifuji T, Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H, Morishita S, Tsuji S, Kitanaka S. A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2. *J Bone Miner Res.* 29: 992-8, 2014.
5. Mitsui J, Tsuji S. Genomic aspects of sporadic neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 452:221-5, 2014.
6. Mitsui J, Tsuji S. Mutant COQ2 in multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 371:82-3, 2014.
7. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N, Iijima K, Takada S, Araki A, Tanabe Y, Arai H, Yamashita S, Ohashi T, Oda Y, Ichiseki H, Hirabayashi S, Yasuhara A, Kawawaki H, Kimura S, Shimono M, Narumiya S, Suzuki M, Yoshida T, Oyazato Y, Tsuneishi S, Ozasa S, Yokochi K, Dejima S, Akiyama T, Kishi N, Kira R, Ikeda T, Oguni H, Zhang B, Tsuji S, Hirose S. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. *Neurol.* 82:482-90, 2014.
8. Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psych.* 85: 1024-8, 2014.
9. Tokushige S, Mitsui J, Goto R, Hatano K, Terao Y, Kanda T, Nakano R and Tsuji S. Sensorimotor neuropathy in late-onset Krabbe disease progressing over 40 years after onset. *Neruol Clin Neurosci.* 2:114–116, 2014
10. Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Atsuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S, Hozumi I. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurol.* 82:705-12, 2014.

# 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、骨・軟骨再生医療講座、軟骨・骨再生医療講座、免疫細胞治療学（メディネット）講座、関節機能再建学講座

工学系・薬学系研究科

工学系研究科（化学システム工学専攻、機械工学専攻、機械工学専攻流体工学研究室、精密工学専攻医用精密工学研究室、システム量子工学専攻、原子力国際専攻、化学生命工学、マテリアル工学専攻）、医療福祉工学開発評価研究センター、情報理工学系研究科（知能機械情報学専攻）、新領域創成科学研究科（バイオメカニクス分野）、薬学系研究科薬品代謝化学教室、医学系研究科疾患生命工学センター（再生医療工学部門、臨床医工学部門）、原子力工学研究施設、先端科学研究センター、生産技術研究所

## 沿革と組織の概要

2002 年 6 月　東京大学医学部附属病院の特殊診療部として医工連携部の設立が病院運営会議で承認される。

2002 年 9 月　病院の関連する診療科の中から選定された委員で医工連携部運営委員会が組織され、医工連携部への参加の基本原則（前記）が決定される。

2002 年 10 月　医工連携プロジェクトの公募開始。18 件の応募があり、審査の結果承認される。プロジェクトの代表からなる医工連携部利用者連絡会議が組織され、管理研究棟の地下と 1 階のスペース 554.4 ㎡に研究室の配置を決める。

2003 年 5 月　医工連携部工事完成。工事費用は参加グループが分担する。

2003 年 5 月 22 日　第一回医工連携研究会開催。研究活動開始。

2004 年 9 月 3 日　第二回医工連携研究会開催。

2005 年 9 月 13 日　第三回医工連携研究会開催。

2006 年 12 月 21 日　第四回医工連携研究会開催。（第三回先端医療開発研究クラスター、第二

回疾患生命工学センター、第二回 22 世紀医療センターとの合同シンポジウム）
2007 年 12 月 13 日　第五回医工連携研究会開催。
2009 年 12 月 3 日　第六回医工連携研究会開催。
2011 年 2 月 2 日　第七回医工連携研究会開催。
2011 年 12 月 17 日　第八回医工連携研究会開催。（第七回 22 世紀医療センター、第四回 ティッシュ・エンジニアリング部シンポジウムとの合同シンポジウム）
2013 年 1 月 25 日　東京大学先端医療シーズ開発フォーラム（共同主催）。
2014 年 1 月 24 日　東京大学先端医療開発フォーラム（共同主催）。
2015 年 1 月 22 日　東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム（共同開催）。

## 研究ユニット

**・高精度定位がん治療システムの開発**

*医学部附属病院放射線医学教室*
*原子力専攻，原子力国際専攻*
*工学系研究科化学システム工学専攻*

高精度定位 X 線がん治療システム、先進小型電子ライナックがん診断治療システムの開発。

独自に開発を進めてきた放射線治療中の治療部位の可視化技術の臨床応用と、追尾型放射線治療のための腫瘍動体予測システムの開発を目的とする。治療部位の可視化には、体内の臓器の動きを反映した４次元コーンビーム CT 再構成アルゴリズムを開発する。また、この可視化のために治療中に撮影される２次元投影像をオンラインで取得し、治療計画用や位置合わせ用に撮影されている CT 画像を事前情報として臓器や腫瘍位置の確認するシステム開発を行う。投影像の取得や解析によるタイムラグは、MSSA 法（Multi-channel Singular Spectrum Analysis）によって動きの予測を実施する。加えて、予測を利用した腫瘍の異常挙動を事前に検知するシステムにより、通常の放射線治療よりも安全な照射が可能である。動画予測については腫瘍の変形をも予測するという、先進的な研究であり、動画予測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。

**・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 $\mu$m 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。

**・脳神経外科手術用微細ロボティックシステムの開発**

*医学部附属病院 脳神経外科*
*大学院工学系研究科 機械工学専攻 光石・杉田研究室*

脳神経外科手術を対象として、微細ロボティッ

クシステムの研究開発を行う。ロボットによる微細血管の吻合や顕微鏡画像処理による手術タスク自動認識を研究する。

**・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*

腎臓結石の非侵襲な破砕を目指し，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砕手法を開発する。

**・診療プロセスのリスク低減支援システムの開発**

*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、テーラーメード医療の確立。プロテオミクスによる薬剤ターゲットの選定と創薬。循環器疾患（動脈硬化、心肥大、心不全）の転写制御の解明と転写因子をターゲットとした創薬。特異的遺伝子改変動物の開発と個体における各種遺伝子機能の解析。医療データベースを活用した医療安全モニタリング。医療情報システムの評価手法の開発。臨床／疫学研究における方法論の検討・開発。

**・拍動周期技術を用いた心臓血管外科手術ロボットシステム**

*情報理工学系研究科知能機械情報学専攻*

*医学系研究科外科学専攻心臓外科*

*医学系研究科外科学専攻血管外科*

*医学部附属病院神経内科*

内視鏡下心臓外科手術支援ロボットシステムを，小動物の in-vivo 分子イメージングのための顕微鏡下運動同期技術へ展開。神経筋疾患の診断・リハビリテーションのための神経筋骨格モデルとパラメータ同定手法の開発。

**・低侵襲血管外科手術支援システム・血管疾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。

**・低侵襲手術支援システム**

*医学部附属病院　心臓外科・大腸肛門外科*

*医療福祉工学開発評価研究センター*

内視鏡下手術・ロボット応用手術で使用可能な簡易な結紮を必要としない吻合デバイスの開発

胸部外科領域を対象とした術中計測情報と手術ナビゲーション情報の統合提示技術の開発

大腸外科領域における低侵襲手術支援のためのナビゲーションシステムの開発

超音波画像の動画像処理を用いた循環血液量推定に関する研究

**・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*
*免疫細胞療治療学（メディネット）講座*

難治性癌に対する集学的治療のとして病院併設型加速器を用いた中性子捕捉療法を確立することおよび免疫細胞療法の開発をめざす。

**・新しい生体分子シグナルの高感度検出法と画像化の開発とその臨床応用**

*薬学系研究科薬品代謝化学教室*
*医学部附属病院循環器内科*

化学に基づいた生体物質の可視化プローブの開発。螢光プローブや 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*

肝癌に対する肝切除は再発時の治療として再手術の機会が多い。再手術においては、肝臓と他の臓器や腹膜との癒着は、剥離に多大な時間を要する上に、術中リスクを向上させる。このため初回手術時に癒着を回避することは大きな課題である。このために癒着防止材の開発、材料の適用法及びこれを検証するモデルの開発が強く望まれる。ところが肝癒着モデルは確立したものがなく、またこれを防止する材料は未だ開発されていないのが現状である。我々医学部肝胆膵・人工臓器移植外科と疾患生命工学センター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・軟骨再生法の開発およびナノ表面処理によるバイオミメティック技術を応用した人工関節の実用化**

*医学部整形外科学教室*
*医学系研究科関節機能再建学講座*
*工学系研究科マテリアル工学専攻/バイオエンジニアリング専攻*
*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*

生体親和性に優れた MPC のナノ表面処理による、長寿命型人工関節の創製。骨・軟骨・血管再生に適合した生体親和性材料の創製。物理的刺激

を用いた再生骨・軟骨組織の生体外再構築

**・ヒト心筋細胞機能測定システム開発**

*医学研究科臓器病態外科学心臓外科*

*新領域創成科学研究科バイオメカニクス分野*

分子動態に基づく心臓シミュレーター（virtual heart）の開発を行っているが、医工連携部の当研究室ではシミュレータ実現に必要な細胞レベルでの基礎データ取得および検証のための実験を行っている。これらの結果を統合し治療、診断シミュレータの開発など臨床応用を目指している。

**・再生医療のための人工ウイルスによる遺伝子導入法の開発に関する研究**

*工学系研究科マテリアル工学専攻*

*医学系研究科軟骨・骨再生医療寄付講座*

*医学系研究科骨・軟骨再生医療寄付講座*

*医学部整形外科学教室*

*医学部顎口腔外科学教室*

*大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター臨床医工学部門*

*医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部*

非ウイルス性遺伝子導入法の開発。非ウィルス性 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・軟骨分化に必要十分なシグナルの決定。血管新生をとも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**

*医学部附属病院血管外科*

*工学系研究科マテリアル工学専攻*

当研究室では、循環器・血管疾患の遺伝子治療を実現するための安全かつ効率的な非ウイルス型遺伝子ベクター（高分子ナノミセル）の研究開発を行っている。ブロック共重合体の自己会合により形成される高分子ナノミセルは、凝縮された遺伝子（プラスミド DNA）を保持する内核が生体適合性のポリエチレングリコール（PEG）外殻により覆われた構造を有しており、表層にはパイロット分子を装着することが可能である。この天然のウイルスの構造を模倣した高分子ナノミセルは、生体内で内包遺伝子を DNA 分解酵素などから保護し、タンパク質や細胞と非特異的な相互作用をせず、パイロット分子を介して標的細胞に選択的に取り込まれることにより、標的細胞への効率的な遺伝子導入が実現できるものと期待される。我々は、このような高分子ナノミセルを利用して、動脈壁や筋組織への遺伝子導入を行っている。

**・直腸癌手術における術中ナビゲーションシステムの開発**

*医学系研究科腫瘍外科*

*工学系研究科医用精密工学*

近年直腸癌手術を含め、骨盤外科手術においても腹腔鏡手術が中心となっており、より安全で、効率的な手術が求められている。本研究では術中の体位変換に対応したトラッキングシステムを構築し、術前の画像情報を用いてリアルタイムに鉗子の位置情報を術中に表示することを目指す。

## 研究業績（2014 年）

1. Erna G Santoso; Keita Yoshida; Yasushi Hirota; Masanori Aizawa; Osamu Yoshino; Akio Kishida; Yutaka Osuga; Shigeru Saito; Takashi Ushida; Katsuko S Furukawa, Application of detergents or high hydrostatic pressure as decellularization processes in uterine tissues and their subsequent effects on in vivo uterine regeneration in murine

models, PLosOne Jul 24; 9(7):e103201 (2014)
2. Chang Ho Seo, Heonuk Jeong, Takashi Ushida, Kevin Montagne, Feng Yue, Yuji Suzuki and Katsuko S. Furukawa, Micropit surfaces designed for accelerating osteogenic differentiation of murine mesenchymal stem cells via enhancing focal adhesion and actin polymerization, Biomaterials Feb;35(7): 2245-52 (2014)
3. Kevin Montagne, Hiroki Uchiyama, Katsuko S. Furukawa, Takashi Ushida, Hydrostatic pressure decreases membrane fluidity and lipid desaturase expression in chondrocyte progenitor cells, Journal of Biomechanics 47(2) 354-9 (2014)
4. Mori Y, Saito T, Chang SH, Kobayashi H, Ladel CH, Guehring H, Chung UI, Kawaguchi H. Identification of fibroblast growth factor-18 as a molecule to protect adult articular cartilage by gene expression profiling. J Biol Chem. 289:10192-200, 2014.
5. Yano F, Ohba S, Hosaka Y, Saito T, Chung UI. Disease-modifying effects of TD-198946 on progressed osteoarthritis in a mouse model. Ann Rheum Dis. 73:2062-4, 2014.
6. Kanke K, Masaki H, Saito T, Komiyama Y, Hojo H, Nakauchi H, Lichtler AC, Takato T, Chung UI, Ohba S. Stepwise Differentiation of Pluripotent Stem Cells into Osteoblasts Using Four Small Molecules under Serum-free and Feeder-free Conditions. Stem Cell Reports. 2:751-60, 2014.
7. Mori Y, Chung UI, Tanaka S, Saito T*. Determination of differential gene expression profiles in superficial and deeper zones of mature rat articular cartilage using RNA sequencing of laser microdissected tissue specimens. Biomed Res. 35:263-70, 2014.
8. Okada K, Fukai A, Mori D, Hosaka Y, Yano F, Chung UI, Kawaguchi H, Tanaka S, Ikeda T and Saito T*. Identification of SCAN domain zinc-finger gene ZNF449 as a novel factor of chondrogenesis. PLoS One. 9:e115169, 2014.
9. Itoda Y, Panthee N, Tanaka T, Ando T, Sakuma I, Ono M: Development of a suturing device for anastomosis for small caliber arteries. J Artif Organs 2014; 17: 88-94
10. Panthee N, Ono M, Morota T, Tanaka T, Itoda Y, Ikemura M, Yamamoto T, Suzuki H, Saito A, Motomura N: Paraplegia prevention by oral pretreatment with memantine in a rabbit model. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148: 1732-8
11. Naito N, Kinoshita O, Ono M: Prolonged left ventricular assist device support in refractory ventricular fibrillation. J Heart Lung Transplant 2014; 33: 772-3
12. Sugi H, Chaen S, Kobayashi T, Abe T, Kimura K, Saeki Y, Ohnuki Y, Miyakawa T, Tanokura M, Sugiura S Definite differences between in vitro actin-myosin sliding and muscle contraction as revealed using antibodies to myosin head PLOS ONE 9:e93272 (2014) doi: 10.1371/journal.pone. 0093272
13. Seo, K. Inagaki, M. Hidaka, I. Fukano, H. Sugimachi, M. Hisada, T. Nishimura, S. Sugiura, S. Relevance of cardiomyocyte mechano-electric coupling to stretch-induced arrhythmias: optical voltage/calcium measurement in mechanically stimulated cells, tissues and organs Prog Biophys Mol Biol (2014) 175:129-139
14. Ohta S, Nishiyama T, Sakoda M, Machioka K, Fuke M, Ichimura S, Inagaki F, Shimizu A, Hasegawa K, Kokudo N, Kaneko M, Yatomi Y, Ito T, Development of carboxymethyl cellulose nonwoven sheet as a novel hemostatic agent, J Biosci Bioeng. Jun; 119(6):718-23, 2015
15. Lee, S.L., Daimon M., Kawata T., Kohro T., Kimura K., Nakao T., Koide D., Watanabe M., Yamazaki T., Komuro I.: Estimation of Right Atrial Pressure on Inferior Vena Cava

Ultrasound in Asian Patients. Circ J. 78(4): 962-966,2014

16. Yoshii H., Onuma T., Yamazaki T., Watada H., Matsuhisa M., Matsumoto M., Kitagawa a K, Kitakaze M., Yamasaki Y., Kawamori R.: Effects of Pioglitazone on Macrovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at High Risk of Stroke: The PROFIT-J Study. J Atheroscler Thromb. 21(6):563-73,2014
17. Inagaki N., Ueki K., Tanizawa Y., Watada H., Nakamura J., Shimomura I., Nishimura R., Yamazaki T., Kadowaki T.: Protocol for a large-scale prospective observational study with alogliptin in patients with type 2 diabetes: J-BRAND Registry. BMJ. 4: e004760. doi:10,2014
18. Lee, S.L., Hashimoto H., Kohro H., Horiguchi H., Koide D., Komuro I., Fushimi K., Yamazaki T., Yasunaga H.: Influence of Municipality-Level Mean Income on Access to Aortic Valve Surgery:A Cross-Sectional Observational Study under Japan's Universal Health-Care Coverage. PLOS ONE e111071:9,2014
19. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., Uchiyama S., Yamazaki T., Oikawa S., Sugawara M., Ando K., Murata M., Yokoyama K., Ishizuka N.: Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors. JAMA 312(23): 2510-20,2014.
20. Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Hashimoto M, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S, Kawaguchi H: Long-term hip simulator testing of the artificial hip joint bearing surface grafted with biocompatible phospholipid polymer. J Orthop Res 32(3): 369-376, 2014.
21. Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga K, Hashimoto M, Tanaka S, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, Takatori Y: Grafting of poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on polyethylene liner in artificial hip joints reduces production of wear particles. J Mechan Behav Biomed Mater 31: 100-106, 2014.
22. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Hashimoto M, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafting and vitamin E blending for high wear resistance and oxidative stability of orthopedic bearings. Biomaterials 35: 6677-6686, 2014.
23. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Hashimoto M, Takatori Y, Ishihara K: Effect of UV-irradiation intensity on graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on orthopedic bearing substrate. J Biomed Mater Res A 102A: 3012–3023, 2014.
24. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Smart PEEK modified by self-Initiated surface graft polymerization for orthopedic bearings. Reconstructive Review 4(3): 36-45, 2014.
25. Ichikawa Y, Kamiya M, Obata F, Miura M, Terai T, Komatsu T, Ueno T, Hanaoka K, Nagano T, Urano Y, Selective Ablation of β-Galactosidase-expressing Cells with a Rationally Designed Activatable Photo-sensitizer. Angew Chem Int Ed, 53(26): 6772-6775, 2014.
26. Uno S, Kamiya M, Yoshihara T, Sugawara K, Okabe K, Tarhan MC, Fujita H, Funatsu T, Okada Y, Tobita S, Urano Y, A spontaneously blinking fluorophore based on intramolecular spirocyclization for live-cell super-resolution imaging. Nat Chem, 6(8): 681-689, 2014.
27. Fujii T, Kamiya M, Urano Y, In Vivo Imaging of Intraperitoneally Disseminated Tumors in Model Mice by Using Activatable Fluorescent Small-Molecular Probes for Activity of

Cathepsins. Bioconjug Chem, 25:1838-1846, 2014.

28. Umeda N, Takahashi H, Kamiya M, Ueno T, Komatsu T, Terai T, Hanaoka K, Nagano T, Urano Y: Boron dipyrromethene as a fluorescent caging group for single-photon uncaging with long-wavelength visible light. ACS Chem Biol, 9:2242-2246, 2014.
29. Yoshida M, Kamiya M, Yamasoba T, Urano Y, A highly sensitive, cell-membrane-permeable fluorescent probe for glutathione. Bioorg Med Chem Lett, 24:4363-6, 2014.
30. Akihiro Haga, Taiki Magome, Shigeharu Takenaka, Toshikazu Imae, Akira Sakumi, Akihiro Nomoto, Hiroshi Igaki, Kenshiro Shiraishi, Hideomi Yamashita, Kuni Ohtomo, and Keiichi Nakagawa, "Independent Absorbed Dose Calculation Using the Monte Carlo Algorithm in Volumetric Modulated Arc Therapy", Radiation Oncology, 9:75, 2014, 1-9.
31. Kenshiro Shiraishi, Masahiko Futaguchi, Akihiro Haga, Akira Sakumi, Katsutake Sasaki, Kentaro Yamamoto, Hiroshi Igaki, Kuni Ohtomo, Kiyoshi Yoda, and Keiichi Nakagawa, "Validation of Planning Target Volume Margins by Analyzing Intrafractional Localization Errors for 14 Prostate Cancer Patients Based on Three-Dimensional Cross-Correlation between the Prostate Images of Planning CT and Intrafraction Cone-Beam CT during Volumetric Modulated Arc Therapy", BioMed Research International, Volume 2014, Article ID 960928, 1-5.
32. Hideomi Yamashita, Wataru Takahashi, Akihiro Haga, Satoshi Kida, Naoya Saotome, and Keiichi Nakagawa, "Stereotactic Body Radiotherapy for Small Lung Tumors in the University of Tokyo Hospital", BioMed Research International, Volume 2014, Article ID 136513, 13 pages.
33. Akihiro Haga, Keiichi Nakagawa, Calvin Maurer, Ken Ruchala, Edward Chao, Dylan Casey, Satoshi Kida, Dousatsu Sakata, Masahiro Nakano, Taiki Magome and Yoshitaka Masutani, "Reconstruction of the treatment area by use of sinogram in helical tomotherapy", Radiation Oncology, 9:252, 2014.
34. Yanagie H, Higashi S, Seguchi K, Ikushima I, Fujihara M, Nonaka Y, Oyama K, Maruyama S, Hatae R, Suzuki M, Masunaga S, Kinashi T, Sakurai Y, Tanaka H, Kondo N, Narabayashi M, Kajiyama T, Maruhashi A, Ono K, Nakajima J, Ono M, Takahashi H, Eriguchi M. : Pilot clinical study of boron neutron capture therapy for recurrent hepatic cancer involving the intra-arterial injection of a (10)BSH-containing WOW emulsion. Appl Radiat Isot. 2014 Jun;88:32-7.
35. Qiang G, Nakajima J. Simultaneous Stapling of Pulmonary Vein and Bronchus in Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy. Ann Thorac Cardiovasc Surg 21(1): 78-80, 2015
36. Huang H, Kitano K, Nagayama K, Nitadori J, Anraku M, Murakawa T, Nakajima J. Results of bony chest wall reconstruction with expanded polytetrafluoroethylene soft tissue patch. Ann Thorac Cardiovasc Surg 21 (2) 119-124, 2015
37. Shigeaki Sunada, Hiroshi Fujisawa, Ian M. Cartwright, Junko Maeda,Colleen A. Brents, Yasushi Aizawa, Takamitsu A. Kato, Mitsuru Uesaka, "Monoglucosyl-rutin as a possible radioprotectant in CHO10B2 cells", Molecular Medicine Reports, (2014).
38. Hiroshi Fujisawa, Paula C Genik, Hisashi Kitamura, Akira Fujimori, Mitsuru Uesaka and Takamitsu A Kato. "Comparison of human chordoma cell-kill for 290 MeV/n carbon ions versus 70 MeV protons in vitro" Radiation Oncology, 8:91, 2013
39. Junko Maeda, Eruca J. Roybal, Colleen A. Brents, Mitsuru Uesaka, Yasushi Aizawa and

Takamitsu A. Kato, “Natural and glucosyl flavonoids inhibit poly (ADP-ribose) polymerase activity and induce synthetic lethality in BRCA mutant cells”, ONCOLOGY REPORTS, DOI:10.3892/or.2013.2902

40. Takeshi Fujiwara, Sodai Tanaka, Yuki Mitsuya, Hiroyuki Takahashi, Kazuhiro Tagi, Joichi Kusano, Eiji Tanabe, Masashi Yamamoto, Naoki Nakamura,Katsuhiro Dobashi, Hideki Tomita, and Mitsuru Uesaka, “Development of a scintillating G-GEM detector for a 6-MeV X-band Linac for medical applications”, Journal of Instrumentation, 2013, Vol.5, No.2 (2013) p.93 - p.100 (2013).

# 災害医療マネジメント部

**教授**

岩中　督

**講師**

軍神　正隆

**ホームページ**　http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/dmm/index.html

## 沿革と組織の概要

平成 23 年の東日本大震災を受けて、東京大学医学部附属病院は大災害時に医療を提供できるだけでなく、災害医療全般を鳥瞰できる学問領域が必要であるという観点から「災害医療マネジメント学」の確立を目指すこととなった。平成 24 年 3 月、パブリックコメントにて、「災害医療マネジメント部」の創設を発表した。

平成 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ぜられた。また、翌 25 年 3 月には本学公衆衛生学講座から冨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。その後、平成 27 年 1 月に、危機管理担当副病院長の岩中督教授が第 2 代部長として、救命救急センターから軍神正隆講師が副部長として着任した。

当部は中央診療部門に属し、当院内、学内外を活動範囲としている。

災害医療マネジメント学を確立するために、①災害医療計画を立て、災害医療従事者を教育指導できるリーダーの育成、②東大病院として災害医療をリードできる体制としての関係機関とのパイプづくり、③災害時の組織づくりのもととなる体制の開発を目指している。

## 診療

平成 24 年より東大病院総合防災訓練を災害対策委員会として計画・立案し、定期開催行っている。平成 26 年度には病院災害対策本部立ち上げ訓練、院内被災情報収集訓練を開催した。

## 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。

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。

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 巻 P.372-376:2012
2. 中尾 博之, 小平 博, 佐藤 愼一, 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 巻 P.345-350:2012:
3. 久保山 一敏, 石井 昇, 小澤 修一, 小谷 穣治, 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 巻 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.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/imc/index.html
http://www.h.u-tokyo.ac.jp/english/

## 沿革と組織の概要

東京大学のグローバル化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 11 月に国際診療部が開設されました。現在は、平成 25 年 6 月に着任した専任部長（准教授）と、専任副部長（講師)、特任専門職員の計三名で活動を行っております。

## 今後の課題と活動

東大病院では、多くの高度な手術や先端的な治療を実施しています。これらの医療技術を海外の患者に積極的に提供する体制を整えることが国際診療部の重要な役割の一つです。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、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。例えば、平成 25 年度末には、多言語ホームページを開設し、現在までに世界 157 ヶ国から 4 万件以上のアクセスがあります。また、機械翻訳の臨床試験も実施しております。

また、患者の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。現在は、外国医師等が行う臨床修練等に係る医師法第十七条等の特例等に関する法律による外国医師等臨床修練制度の積極的な活用と、臨床教授等受入環境の整備を行っております。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。

# 病態栄養治療部

**部長**

窪田　直人　（准教授）

**副部長**

深柄　和彦　（手術部　准教授）

関根　里恵

**講師**

伊地知　秀明

**ホームページ**　http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/eiyoukanri/index.html

## 沿革と組織の概要

1922 年院内にて外来売店や病棟販売店にて牛乳、パン、サイダー及びアイスクリームを販売していた。1925 年より病院と財団「好仁会」の請負契約による患者給食が開始された。1936 年には、全国に先駆けて「特別治療食」（乳幼児、糖尿病、腎臓病）の対応（個別に医師が食品構成を指示）を実施。1950 年国立病院の完全給食制度が発表され給与栄養量が統一され、当時の患者食の栄養量は、2400kcal/日であった。1952 年財団へ入院患者給食の外部委託を正式に実施した。

1957 年患者食の質向上を目指すことを目的に第 1 回全国国立大学病院栄養士主任会議が東京大学にて開催された。

1958 年完全給食が廃止され基準給食の実施とともに栄養士の配置が必要条件となり、給食掛に併任掛長と栄養士 1 名が配置された。1962 年東京大学が中心となって活動をおこなった全国国立大学病院栄養士主任会議からの要望が実現し、栄養士法の一部改正による管理栄養士制度が創設された。1972 年加算承認を目指し入院および外来患者への栄養指導が積極的に実施され、1978 年医療食加算、栄養食事指導加算が新設された。1988 年病院食の「早い、冷たい、まずい」を拂拭するための温冷配膳車による適時配膳が開始された。

1991 年かねてより全国国立大学病院管理栄養士職員からの念願であった給食掛から栄養管理室へと名称変更が実現。同時に本院と分院の栄養部門を統合し組織が一本化され、掛長ポストに管理栄養士の栄養管理室長が就任し、本院管理栄養士 5 名、分院管理栄養士 3 名体制となった。

1994 年健康保険法の一部改正により基準給食の承認制度が廃止され、入院時食事療養の届出制度が創設される。さらに、入院栄養食事指導料が新設された。

1998 年外来棟玄関脇フリースペースにて東京都糖尿病協会が開催する糖尿病週間の行事の一環として、栄養管理室主催の第 1 回食事療法展が実施された。初年度は、来場者数 3,527 名/週であった。

2001 年分院の本院への統合に伴い管理栄養士 8 名の体制となった。2004 年栄養管理室が医療サービス課より分離。2005 年食費自己負担制の導入により病院食の患者負担が発生。同年、管理栄養士（有期雇用）が 1 名増員された。

2006 年栄養管理実施加算が新設され、全患者の

栄養管理を実施するということとなった。業務増加に伴い管理栄養士が 1 名（有期雇用）増員。同年、チーム医療の導入として全科型ＮＳＴとした院内活動を開始。病棟ごとに医師、管理栄養士、看護師のＮＳＴ担当を配置し必要に応じて他職種（薬剤師、検査技師、理学療法士等）も加わり週 1 回病棟ミーティングを実施。2010 年栄養サポートチーム加算新設により栄養サポートチーム委員会新設された。それまでのＮＳＴディレクターが委員となり院内のＮＳＴ活動の中心的立場として活躍。栄養サポートチーム加算算定のための専従者として管理栄養士（常勤）1 名の増員が認められた。2011 年検診部にて人間ドック受診者を対象とした栄養指導サービス開始にともない管理栄養士（有期雇用）1 名増員。2012 年栄養管理実施加算が廃止となり入院基本料に包括化され医師、管理栄養士、看護師による栄養管理体制の整備がおこなわれた。

2013 年組織が改変され栄養管理室から病態栄養治療部となった。医師（中央診療運営部長　教授）が兼任の部長として就任、栄養管理室長は、副病態栄養治療部長となり、給食管理やＮＳＴ活動の整備と機能強化について請け負うこととなった。2014 年専任の部長を迎え NST 活動とともに栄養治療・教育・研究体制の整備をおこなっている。今年度、経営戦略的人員配置によって 5 名の管理栄養士（常勤）5 名が新たに配属となった。

## 診療

糖尿病・慢性腎臓病・脂質異常症・肥満症などの代謝疾患や胃癌術後食・肝胆膵疾患食・心臓疾患食など周術期の栄養指導や母親教室などを積極的に実施している。

平成 25 年度の実績では、入院栄養指導 2176 件/年（うち 354 件非加算）、外来栄養指導 3268 件/年（うち 166 件非加算）を実施。集団栄養指導では、外来糖尿病教室 438 件/年、入院糖尿病教室 254 件/年（一部加算）、ベストウエイト教室では、156 件/年、胃癌術後教室 115 名、母親教室 208 名であった。

2012 年 7 月より医師・管理栄養士・看護師による透析予防チームを結成し、外来において糖尿病透析予防指導管理料の算定を開始。水、木曜日の午後に管理栄養士と看護師で指導をおこなっており平成 25 年度は、199 件/年であった。

## 教育

管理栄養士の臨地実習生の受け入れを実施。養成校 7 校より平成 25 年度は 39 名/年の受け入れをおこなった。

受け入れ大学：お茶の水女子大学、東京家政大学、大妻女子大学、女子栄養大学、実践女子大学、日本女子大学、和洋女子大学

平成 23 年度よりＮＳＴ研修生の受け入れを開始。年間で第 1 期～4~5 期（5 日/週/期）と実施。参加者は、主に管理栄養士、薬剤師、看護師、検査技師、理学療法士などで学会認定資格取得や栄養サポートチーム加算取得の専従または専任の資格取得を目的とした研修生を対象としている。平成 25 年度は、15 名/年であった。

## 研究

・胃・食道外科との共同研究
　研究課題「噴門側胃切除後の栄養指標の評価」
・研究課題「胃切除術後早期経口摂取支援が及ぼす影響を検討する多施設共同ランダム化比較試験」
・肝胆膵外科との共同研究
　研究課題「膵頭十二指腸切除術施行患者における免疫増強経腸栄養剤の単独試験による周術期栄養状態改善の検討」

## 出版物等：平成 25 年度実績

≪学会発表等≫

1. 関根　里恵,佐々木早苗,南條裕子;ランチョンセミナー「東大式ケアアルゴリズムを用いた便失禁トータルマネジメント」第 22 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 2013.5.24
2. 冨樫　仁美,花房　規男,南学　正臣,関根　里恵;カリウム補正の有無からみた食事中カリウム管理の必要な患者の背景因子,第 58 回透析医学会.2013.6
3. 木下　恵理,桜井　賛孝,関根　里恵;摂取量が評価できない肥満症 j 患者に対する栄養アプローチ,第 31 回日本肥満症治療学会.2013.6
4. 関根　里恵：NST メディカルスタッフセッション(初級編)　経腸栄養の合併症と対策(病院における)；第 17 回日本病態栄養学会年次学術集会.2014.1.11
5. 関根　里恵：特別企画 1　「東大病院における病態栄養専門師の役割」,臨床における病態栄養専門誌師の役割と今後の展望;第 17 回日本病態栄養学会年次学術集会.2014.1.12
6. 関根　里恵：Diabetes TV Symposium 「臨床での栄養指導」;アストラゼネカ㈱,2014.1.31
7. 関根　里恵；管理栄養士が手掛ける臨床研究,第 3 回　東大看護研究シンポジウム―医師・看護師・研究者の連携をめざして―,東京大学医学部研究棟 14 階　鉄門記念講堂. 2014.2.1
8. 関根　里恵；管理栄養士の病棟配置,東大病院の管理栄養士の病棟配置の現状,第 56 回日本病院会東京都支部栄養部会研究会.　2014.03.14
9. 関根　里恵,澤田　実佳,上畑　陽子他;胃癌術後の骨格筋量低下に対する ONS(Oral Nutritional Supplement)の影響,第 86 回胃癌学会総会.2014.03.22

≪出版物≫

1．関根里恵,佐々木早苗,南條裕子；特集「便失禁(下痢)のトータルマネジメント」エキスパートナース 10 月号,Vol.29.No.12.2013.
2．関根里恵,小川純人（編集）；サルコペニア２４のポイント　フジメディカル出版, 2013.11.18
3．関根里恵；特集　褥瘡患者の QOL 向上をめざした栄養管理　「糖質の設定と投与時のポイント」：WOC　Nursing,Vol.1.No.3.2013.
4．木下恵理；管理栄養士が高度肥満患者の心理社会面にアプローチする重要性～自己評価が低く食事記録の開示をも拒んだ症例を経験して～：肥満症治療学展望　第 2 号：3-3.2014.1

# 臨床研究ガバナンス部

**部長・教授**

齊藤延人（副院長・研究支援部長）

**ホームページ** http://www.h.u-tokyo.ac.jp/about/ichiran/#02

## 沿革と組織の概要

近年の臨床研究を取り巻く諸問題について適切かつ機動的に対応し、研究倫理問題・研究不正を未然に防止し、信頼性の高い臨床研究を推進できるよう、臨床研究の管理役を果たす「臨床研究ガバナンス部門」が、「臨床研究実施支援部門」と独立して 2015 年 1 月 1 日付で設置された。臨床研究ガバナンス部は、高度医療を提供する大学附属病院が推進する臨床研究の倫理を遵守し研究の信頼性を確保するために、率先して臨床研究を管理して推進する体制を構築することを目的としている。

臨床研究ガバナンス部は、①先端医療開発戦略室、②臨床研究者教育研修室、③監査・信頼性保証室の 3 つの室から構成され、相互連携し、ガバナンス機能の推進、強化に当たる。

先端医療開発戦略室は、(1) 東大病院の研究開発に関する総合戦略案の検討、(2) 大型研究事業公募時の対応本部機能、(3) 研究費獲得や知財に関する窓口相談、(4) 臨床研究拠点の財務面における自立戦略の検討、(5) 臨床現場におけるニーズや研究シーズ発掘、(6) 東大病院の研究活動の調査とデータベース化、(7) 臨床研究に関する外部機関からの情報収集、(8) 東大病院における利益相反に関する業務、(9) 先端医療開発支援管理委員会にかかる事務局業務、(10) 特定臨床研究運営委員会にかかる事務局業務を行う。

臨床研究者教育研修室は、(1) 臨床研究者教育に関する業務、(2) 研修会開催要領の提供を行う。

監査・信頼性保証室は、(1) 治験及び臨床研究の監査の実施、実施体制・システム監査の実施、改善提案等の信頼性保証に関する業務、(2) 信頼性確保体制構築に関する提言、(3) 信頼性に係わる指導、助言、相談、(4) 当院が行う治験及び臨床研究に関する適合性調査等の対応の支援、及び結果の一元管理、(5) 監査結果の一元管理、(6) 調査及び監査の指摘事項への是正・予防措置の対応状況の確認を行う。

2015 年 3 月時点の構成員は、部長（兼任）1 名、先端医療開発戦略室配属の職員 2 名（特任研究員・URA1 名、事務職員（派遣）1 名）である。尚、2014 年 12 月に臨床研究支援センター長に直属する信頼性保証部門が設置され職員 1 名（特任専門員 1 名）が配属されたが、臨床研究ガバナンス部の監査・信頼性保証室に再編されたため、2015 年度からは臨床研究ガバナンス部所属となる。

## 診療・業務

先端医療開発戦略室は、2014 年 5 月から設置され、以下の業務を実施した。

1) 組織調整業務：臨床研究ガバナンス部設立準備補佐、臨床研究の適正化検討委員会開催補佐、先端医療開発支援管理委員会開催補佐、医療法上

の臨床研究中核病院承認申請準備（平成 27 年度に申請）
2）利益相反管理関係業務：研究実施体制相談 10 件、利益相反書類管理 145 試験（延べ数）、利益相反自己申告書の記載に関する相談 110 件（延べ数）
3）知財関係業務：橋渡し研究加速ネットワークプログラムの知財評価、知財相談 4 件（特許 2 件、商標 1 件、著作権 1 件）
4）その他：科研費・学内研究費申請書レビュー2 件、研究論文発表活動調査、先端医療シーズ開発フォーラム 2015 開催（事務局）、東京大学 COI プログラム支援（部局間連携支援・シンポジウム開催支援 1 回・セミナー開催支援 2 回）

監査・信頼性保証室は、2014 年度 12 月に臨床研究支援センターに設置された信頼性保証部門が再編されたものであるが、信頼性保証業務を開始している。1） 医師主導治験 2 件の監査手順書・計画書は治験審査委員会承認を得て、その内 1 試験（他大学から受託）の開始時監査を完了した。2）医師主導治験の医療機器の申請後の総合機構による GCP 実地調査、QMS 調査に対する立ち合い・支援を行った。3）外部委託先の CRO 監査部門による医療機関監査の監督を行った。4）中央管理ユニット、サイト管理ユニットからの信頼性に関わる種々の相談を受け助言・指導を行った。今後、医師主導治験の他、新倫理指針適用の自主臨床試験も対象として信頼性保証業務を行う。

# 分子病態医科学部門

**教授**
宮崎　徹
**特任准教授**
新井郷子
**助教**
坂田大治
**特任助教**
北田研人、森 真弓

**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 や肝癌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、そしてれを統一的に制御する分子群 - マスタースイッチー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

我々はアポプトーシス関連遺伝子 DEDD が、細胞分裂の進行を調節することによって、リボゾーム RNA およびタンパク質の含有量を制御し、結果的に細胞、ひいては体全体の大きさを決定していることを発見した。さらに DEDD は栄養のセンサーの一員としても働いていることや、細胞分裂のアクションそのものに影響を及ぼしているなど、多彩な作用を有していることを見出している。また、DEDD のノックアウトマウス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る。したがって、学生の間に出来る限り広範囲な技術を習得し、ポスドクの期間に研究のアイデア、戦略を養っていくことを教育の目標としている。また、教授（宮崎）の長期に渡る海外での研究歴によって培われた幅広い交友関係を基に、海外の第一線の研究者によるセミナーシリーズを定期的に組織し、若手研究者が英語でディスカッションできる場をなるべく多く作るなど、インターナショナルな研究環境を築いている。平成 18 年に研究室を開設以来、以下のような活動を継続している。

合同ミーティング

台湾・日本合同ミーティングでは、国立台湾大学、国立陽明大学、東京大学の 3 研究室から大学教員、大学院生、学部学生、研究員を含む約 40 名が参加し、台北の国際会議場において、若手研究者・学生を中心に各教室の最新の研究成果の口頭発表およびポスター発表、研究内容に関する討議を行った。多くの学生が英語で発表、討議する機会を得ることで科学研究の場におけるコミュニケーションの大切さ・楽しさを肌で感じる良い機会となった。

阿蘇で行われた熊本大学・東京大学合同開催の CREST ミーティングでは、両大学の教員、大学院生、研究員に加え、九州大学の大学院生も参加し、4 日間にわたる会議において非常に充実した内容の濃い発表と、活発な質疑応答が行われた。

両ミーティングとも、会議だけでなく、夕食・懇親会などを通じ他では経験できない幅広い交流をすることで、大変実り多く、今後の研究にも生かせる有意義な会となった。

なお、今後も継続的に同様の合同ミーティングを開催する予定である。

DBELS（Disease Biology Excellent Lecture Series）

医学・生物学は、臨床・基礎それぞれにおいて過去めざましい発展を遂げてきた。我々医学に携わる者が目指す次のステップは、臨床・基礎の双方がこれまで築いてきた研究成果、研究戦略、アイデアそしてテクノロジーを十分に融合させ、病気の根本的な原因となるメカニズムを明らかにし、それによって対症療法にとどまらない新しい、革新的な治療法を開発してゆくことにあると考える。そうした先進的な視点から、研修医・若手の医局員の先生方、さらに学生の方々を対象としたレクチャー・シリーズを開催している。分子メカニズムから個体としての疾患まで見通すような研究を行う、国内・外の一線の研究者を招待し講演をしていただいている。

第１回： Towards Development of Novel Therapy for Atherosclerosis by AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophages)／宮崎徹（東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター分子病態医科学教授）

第２回： 細胞老化と疾患 —Sir2/Sirt1 と Nampt/PBEF/visfatin の代謝・老化制御における役割／今井眞一郎（ワシントン大学医学部助教授）

第３回： 初期発生過程における細胞分化運命決定機構／丹羽仁史（理化学研究所　発生・再生総合研究センター）

第４回： Studies of the Cellular Topology of Prion protein: A novel view for its physiological function／遊佐精一（チューリッヒ大学・神経病理部門）

第５回： AKT の活性化と発ガンの分子機構／野口昌幸（北海道大学　遺伝子病制御研究所　教授）

第６回： マウスミュータジェネシスプロジェクトと遺伝性難病モデル／山村研一（熊本大学　発生医学研究センター　教授）

第７回： タンパク質間相互作用を標的とした新しい in silico 創薬方法論の開発／田沼靖一（東京理科大学薬学部　教授）

第８回： Genetic Pathways to Systemic Autoimmunity／Edward K.Wakeland（テキサス大学教授　教授）

第９回： Deciphering the Signaling Pathways Regulating Host Immunity against Mycobacterial Infections: Maintaining the Balance／Jean Pieters（University of Basel　教授）

第10回： Klotho 蛋白が制御する新たな生体応答システム／鍋島陽一（京都大学大学院医学系研究科　教授）

第11回： ゲノムに刻む抗体記憶／本庶佑（京都大学大学院医学系研究科　教授　総合科学技術会議議員）

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　一朗（千葉大学大学院医学研究院　心血管病態解析学講座　准教授）

第14回： The European Conditional Mouse Mutagenesis Program (EUCOMM)／Dr. Roland Friedel (Technical University Munich, GSF-National

Research Center for Environment and Health, The Max-Planck-Institute of Psychiatry)

第15回：ライフサイエンス分野における知財戦略の現状と将来～iPS 知財支援プロジェクトを含めて～/秋元浩（日本製薬工業協会　知的財産顧問　知財支援プロジェクトリーダー・東京大学大学院工学系研究科　客員教授）

DBELS スペシャルセミナー

第１回：In vivo RNAi の新技術／タンデム型クローニングと安定型株構築技術についてのセミナー（インビトロジェン社）

第２回：NanoSPECT/CT による新しい in vivo イメージング技術を用いた Disease Biology／Victor Tchiprout（Bioscan Inc.）

DBELS JUNIOR

平成 21 年 4 月より開催している若手研究者による疾患生命科学セミナーシリーズ。臨床で忙しい研修医や若手の病院スタッフにとっては自分たちと同じ年頃の研究者がどのような疾患研究をしているのか知る機会になり、さらなる研究意欲を高めるのに役立つ。一方、講演者にとっては、疾患を研究する上で、臨床の現場の最前線で働いている医師のフィードバックを得られるよいチャンスとなる。

第１回：血小板活性化因子（PAF）生合成酵素と肺サーファクタント脂質生合成酵素 - 炎症性メディエーターと呼吸必須因子／進藤英雄（東京大学大学院医学系研究科　分子細胞生物学専攻 生化学分子生物学（細胞情報研究部門）助教）

DBELS-EXTRA

DBELS の extra-version として平成 19 年から開始した、医学研究のために必要な実験技術のレクチャーシリーズであり、主に大学院生、若手研究者を対象として行っている。分子生物学、細胞生物学、遺伝学、免疫学など各分野を専門としている企業や大学、研究所のエキスパートによる、最新の技術を含めた実験技術の講義・解説である。

第１回：「効率の良いクローニングから蛋白質発現について」

第２回：「様々なプロテオミクスアプローチと最近の技術」

第３回：「RNAi の原理から実験手法まで」

第４回：「細胞の蛍光免疫染色」

第５回：「タンパク質の相互作用解析」

第６回：「miRNA の機能と網羅的プロファイリング」

第７回：「In situ Hybridization 法：データの評価について」

第８回：「蛍光顕微鏡､共焦点顕微鏡を用いた細胞イメージング解析」

第９回：「細胞観察から In Vivo Imaging の可能性」

第10回：「Molecular Imaging Today」

DBELS WORKSHOP

DBELS WORKSHOP は、DBELS の趣旨に賛同してくださる高名な先生方と、若手研究者・学生を中心とした一般参加者が環境のよいリゾート地に集まり、ゆっくりとした雰囲気の中、最上のサイエンスの話を聞き、普段なかなか接することの出来ないと有名な先生方とこれからのサイエンスを担う若手が直接接する機会を作る、という目的で行うものである。第一回は平成 19 年 7 月に雲仙・普賢岳で行い盛況のうちに終了した。今後も随時企画する予定である。

Music and Science

分子病態医科学部門発足記念行事として世界的に有名なピアニスト Krystian Zimerman 氏をお迎えして、氏の独奏演奏会と宮崎との音楽と科学に関する討論会を開催した（平成 18 年 6 月)。

客員教授

平成 19 年（2～4 月）は University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas の Edward K. Wakeland 教授 (遺伝学・免疫学) に、平成 20 年（3～5 月）は Harvard Medical School の Diane Mathis 教授（免疫学)、Christophe Benoist 教授（免疫学）に当研究室に在籍いただき、研究・教育・講演等に活発な活動を行っていただいた。

## 主な出版物


1. Yamazaki, T., Mori, M., Arai, S., Tateishi, R., Abe, M., Ban, M., Nishijima, A., Maeda, M., Asano, T., Kai, T., Izumino, K., Takahashi, J., Aoyama, K., Harada, S., Takebayashi, T., Gunji, T., Ohnishi, S., Seto, S., Yoshida, Y., Hiasa, Y., Koike, K., Yamamura, K., Inoue, K. & Miyazaki, T. Circulating AIM as an Indicator of Liver Damage and Hepatocellular Carcinoma in Humans- **PLoS One.** 9, e109123 (2014).
2. Maehara, N., Arai, S., Mori, M., Iwamura, Y., Kurokawa, J., Kai, T., Kusunoki, S., Taniguchi, K., Ikeda, K., Ohara, O., Yamamura, K. & Miyazaki, T. Circulating AIM Prevents Hepatocellular Carcinoma through Complement Activation- **Cell Rep.** 9, 61-74 (2014).
3. Kai, T., Yamazaki, T., Arai, S. & Miyazaki, T. Stabilization and Augmentation of Circulating AIM in Mice by Synthesized IgM-Fc- **PLoS One.** 9, e97037 (2014).
4. Martinez, V. G., Escoda-Ferran, C., Tadeu Simões, I., Arai, S., Orta Mascaró, M., Carreras, E., Martínez-Florensa, M., Yelamos, J., Miyazaki, T. & Lozano, F. The macrophage soluble receptor AIM/Api6/CD5L displays a broad pathogen recognition spectrum and is involved in early response to microbial aggression- **Cell Mol. Immunol**. 11, 343-354 (2014).
5. Hamada, M., Nakamura, M., Tran, M. T., Moriguchi, T., Hong, C., Ohsumi, T., Dinh, T.T., Kusakabe, M., Hattori, M., Katsumata, T., Arai, S., Nakashima, K., Kudo, T., Kuroda, E., Wu, CH., Kao, P. H., Sakai, M., Shimano, H., Miyazaki, T., Tontonoz, P. & Takahashi, S. MafB promotes atherosclerosis by inhibiting foam-cell apoptosis- **Nat. Commun.** 5, 3147 (2014).
6. Arai, S. & Miyazaki, T. Impacts of the apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) on obesity-associated inflammatory diseases- **Semin Immunopathol.** 36, 3-12 (2014).
7. 新井 郷子, 宮崎 徹　マクロファージ由来蛋白質 AIM　医学のあゆみ 250：835-836 (2014).
8. 宮崎 徹　AIM（apoptosis inhibitor of macrophage）による肥満と生活習慣病の制御の可能性　J-VET　27：44-50 (2014).

# 構造生理学部門

**教授**
河西春郎
**講師**
高橋倫子
**特任講師**
林　朗子
**助教**
野口　潤
**特任助教**
柳下　祥

**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。平成25年4月柳下祥と渡邉恵が特任助教に、野口潤が助教になった。トルコからの留学生Hasan UCARを特任研究員として受け入れた。平成26年4月渡邊が東北大学に転出し、平成26年11月に林朗子が特任助教となった。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26年度は学生に対して、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)。フリークオーター、及び、研究室配属で2名のM0, M1医学部学生を指導した。

医学修士過程の授業を5コマ担当したヒト機能・感覚（河西)、シナプスバイオロジー（林、柳下)。博士過程大学院生として2名が入学し、博士

課程大学院生４名、修士課程大学院生が１名が機能生物学専攻に在籍している。

## 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、研究を進めてきた。本年度の代表的業績としては以下がある（Ref. 11）。

イヌに「お手」を新しく教える場合、「お手」ができた時に餌を与えるとイヌはまた「お手」をして餌をもらおうとする。このように動物が行動を起こした直後に報酬（餌）を与えると、その行動が強化され、繰り返し行動するようになる（図 1 左）。このことは 100 年以上前にソーンダイクやパブロフにより報告された。報酬は行動の直後に与えられると効率的な学習を起こすが、行動と報酬までの時間が長くなると学習の効率は著しく下がる。また、単に報酬（餌）だけを与えて待っていても「お手」をするようにならない。このように報酬学習では、行動に対してどのようなタイミング（時間枠）で報酬が与えられるかが学習の効率を決定する。このように行動における報酬を与えるタイミングの重要性ははっきりしていたが、この報酬のタイミングを検出する神経基盤は不明であった。

これまでの知見から、中脳のドーパミンを放出する神経細胞の活動、つまり、そこから放出されるドーパミンが報酬信号を表すと考えられてきた。ドーパミン神経細胞は報酬に反応して１秒以下の一過性の発火を示し、これにより報酬学習が誘引される。また学習の基盤にはグルタミン酸作動性シナプスにおけるシナプスの結合強度の変化（シナプス可塑性）があるとされ、ドーパミン神経細胞の投射先である線条体や側坐核（図１右）といった脳領域でのドーパミンが、グルタミン酸作動性シナプスの可塑性を修飾すると考えられてきた。ドーパミンが報酬作用を持つとすれば、行動の報酬タイミングに対応してドーパミンの一過性発火が直前に活性化されたシナプスのみを選択的に強化する特性を持つ必要がある。しかし、これまでの電極による電気刺激を使った実験技術ではグルタミン酸やドーパミンを放出する神経線維を区別して刺激することができず、この重要な問題を明らかにすることができなかった。

東京大学大学院医学系研究科の河西春郎教授らの研究グループは、本研究グループでこれまでに開発した光によるグルタミン酸刺激（2 光子アンケイジング法）と、光遺伝学によるドーパミン神経刺激とを組み合わせることで、グルタミン酸とドーパミンを独立して制御できるような実験系をマウスにおいて構築し、ドーパミン作用の時間枠の解明に挑戦した。

これまでに、本研究グループの成果として、海馬という脳領域において、スパインの頭部が大きくなる運動（スパインの頭部増大）によりシナプス結合が増強することを報告している。そこで、側坐核の神経細胞の一群である D1 受容体発現-中型有棘神経細胞において、2 光子アンケイジング法によりスパインをグルタミン酸で刺激しながら、ドーパミン神経細胞の一過性発火を起こしてドーパミンの作用を観察した。すると、グルタミン酸刺激の直後にドーパミン刺激を加えると顕著なスパイン頭部増大が観察されたが（図２右上）、グルタミン酸刺激の直前や５秒ほど後にドーパミ

ン刺激をしてもスパイン頭部増大は見られなかった。さまざまな時間枠でドーパミン刺激を与えたところ、グルタミン酸刺激の 0.3–2 秒の間に与えられた時にのみスパイン頭部増大が見られ、ドーパミンがシナプス結合を増強する時間枠が世界で初めて明らかになった（図 2 右下）。この時間枠は、ドーパミン神経細胞の電気自己刺激や報酬と行動を調べた実験において、学習が成立するために報酬を与えなければいけない時間枠とほぼ一致していた。

本研究により、側坐核の１つ１つのスパイン・シナプスはグルタミン酸により活性化された後、報酬信号であるドーパミンが与えられた時にのみスパイン頭部増大することが示された。その際、スパイン頭部増大を強化する時間特性が存在し、ドーパミンは一定の時間枠においてのみ報酬作用を持ち、動物個体の報酬学習を起こすと示唆された。報酬学習は依存症や強迫性障害などの精神疾患の病態の根幹である。覚醒剤やアルコールは快感物質として強い報酬学習を引き起こしてしまい、物質の使用をやめることができないことから依存症に至ると考えられている。これまでの治療ではこの「快」の記憶を消すことができないため、一度薬物の使用をやめられたとしても、すぐに再発してしまうことが問題になっていた。今回の研究を発展させ、快記憶の形成過程や消失過程に関わるシナプスや分子機構を明らかにすることで、これまでとは全く異なる新しい治療戦略を考案していくことができるかもしれない。さらに、本研究により明らかになった、ドーパミンがシナプス結合を増強する時間枠は、ロボットの強化学習理論が用いている「報酬時間枠」によく対応するので、脳が強化学習機構を用いていることはほぼ確かとなり、学習理論にも重要な示唆を与える。

## 出版物等


1. Lam, P.*, Ohno, M.*, , Subhankar, D.*, He, Y., Qin, T., Lian, T., Zhu, D., Kang, Y., Liu, Y., Kauppi, M., Xie, L., Wan, W., Bin, N., Sugita, S., Olkkonen, V., Takahashi,N., Kasai, H.[CA] & Gaisano, H.Y.[CA] (2013). Munc18b is a major mediator of insulin exocytosis in rat pancreatic ß-cells. *Diabetes.* 62:2416-2428. ([CA]Corresponding authors.)
2. Hira, R., Ohkubo, F., Ozawa, K., Isomura, Y., Kitamura, K., Kano, M., Kasai, H., & Matsuzaki, M. (2013). Spatial and temporal reconfiguration of microcircuitry activity in the motor cortex for voluntary movement. *J. Neurosci.* 33:1377-1390.
3. Hira, R., Ohkubo, F., Tanaka, Y.R., Masamizu, Y., Augustine, G.J., Kasai, H. & Matsuzaki, M. (2013). *In vivo* optogenetic tracing of functional corticocortical connections between motor forelimb areas. *Frontier in Neural Circuits* 7:55.
4. 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 $Ca^{2+}$ signaling. *Nature Neurosci.* 16: 1409-1416.
5. Nuriya, M, Momotake, A, Kimura, Y., Yasui, M., Kasai, H. & Arai, T. (2013) Evaluation of dialkylaminofluorene-based hemicyanine dyes for second harmonic generation imaging by the direct comparison approach. *Bull. Chemical Soc. Jpn.* 86: 1190-1192.
6. Takehara, H., Nagaoka, A., Noguchi, J., Akagi, T., Sakai, T., Chung, U., Kasai, H. & Ichiki, T. (2013). Implementation of tetra-poly (ethylene glycol) hydrogel with high mechanical strength into microfluidic

device technology. *Biomicrofluidics* **7**, 054109.

7. Hayashi-Takagi, A., Araki, Y., Nakamura, M., Vollrath, B., Duron, S.G., Yan, Z., Kasai, H., Huganir, R.L., Campbell, D.A., Sawa, A. (2014) PAKs inhibitors ameliorate schizophrenia-associated dendritic spine deterioration in vitro and in vivo during late adolescence. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 111, 6461-6.
8. Miyazaki, J., Tsurui, H., Hayashi-Takagi, A., Kasai, H. & Kobayashi, T. (2014). Sub-diffraction resolution pump-probe microscopy with shot-noise limited sensitivity using laser diodes. *Opt Express* 22:9024-32.
9. Boinapally, S., Huang, B., Abe, M., Katan, C., Noguchi, J., Watanabe, S., Kasai, H., Xue, B. & Kobayashi, T. (2014) Caged Glutamates with π-Extended 1,2-Dihydronaphthalene Chromophore: Design, Synthesis, Two-Photon Absorption Property, and Photochemical Reactivity. *J. Organic Chemistry* 79: 7822-7830.
10. Takehara, H. *, Nagaoka, A. *, Noguchi, J., Akagi, T., Kasai, H. & Ichiki, T. (2014). Lab-on-a-brain: Implantable micro-optical fluidic devices for neural cell analysis *in vivo*. *Scientific Report* 4:6721.
11. Yagishita, S., Hayashi-Takagi, A., Ellis-Davies, G.C.R., Urakubo, H., Ishii, S. & Kasai, H. (2014). A critical time window for dopamine action on the structural plasticity of dendritic spines. *Science*, 345:1616-1620.

# 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した初めての新しい組織ですが，当該研究部門は，その中でも工学サイドから基礎医学，臨床医学へアプローチするという観点から，疾患生命工学の新しい分野を切り拓こうとするものです。管理研究棟および医学部1号館に研究拠点を置き，その他にも工学部2号館，8号館，生産技術研究所にも関連ラボを持ちながら，工学と医学との融合研究を進めています。

## 教　育

牛田教授は医学系研究科大学院および工学系研究科機械工学専攻およびバイオエンジニアリング専攻において組織工学、生体材料、バイオメカニクスの講義を担当している。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，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・分離工学・バイオテクノロジーⅡを，それぞれ講義している。医学系研究科において、医用材料の講義を担当している。

## 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，ハイドロゲルの開発，及びこれらゲル材料の再生医療・ドラッグデリバリー・癒着防止材・止血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開発

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，シッフ塩基形成，クリック反応などを用いた，生体内で安全にゲル化する材料を目指している。

２．ドラッグデリバリーシステムへの応用

in situ 架橋ハイドロゲルを用いた腹膜播種の治療・腹膜癒着防止・止血材に関する研究を，附属病院と連携しながら進めている。

３．再生医学への応用

in situ 架橋ハイドロゲルと細胞封入を用いて，3 次元培養中での細胞分化制御や血管網構築、骨再生に関する研究を行っている。また酸素キャリア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) Kevin Montagne, Hiroki Uchiyama, Katsuko S. Furukawa, Takashi Ushida, Hydrostatic pressure decreases membrane fluidity and lipid desaturase expression in chondrocyte progenitor cells, ***Journal of Biomechanics*** 47 (2) 354-9 (2014)

(2) Chang Ho Seo, Heonuk Jeong, Takashi Ushida, Kevin Montagne, Feng Yue, Yuji Suzuki and Katsuko S. Furukawa, Micropit surfaces designed for accelerating osteogenic differentiation of murine mesenchymal stem cells via enhancing focal adhesion and actin polymerization, ***Biomaterials*** Feb; 35(7): 2245-52 (2014)

(3) S. Sawada, T. Akimoto, M. Takahashi, R. Sakurai, S. Shinkai, T. Ushida, Y. Fujiwara, K. Suzuki. Effect of aging and sex on circulating microRNAs in humans. ***Adv Aging Res,*** 3, 152-159, (2014)

(4) Tatsuto Kageyama, Takahiro Kakegawa, Tatsuya Osaki, Junko Enomoto, Taichi Ito, Tadashi Nittami, Junji Fukuda., Rapid engineering of endothelial cell-lined vascular-like structures in in situ crosslinkable hydrogels. ***Biofabrication*** 2014(6)025006

(5) Shigenobu Emoto, Hironori Yamaguchi, Takao Kamei, Hironori Ishigami, Takashi Suhara, Yukimitsu Suzuki, Taichi Ito, Joji Kitayama, Toshiaki Watanabe., Intra-peritoneal administration of cisplatin via an in situ cross-linkable hyaluronic acid-based hydrogel for peritoneal dissemination of gastric cancer. ***Sugery Today*** 2014 (44) 919-26

(6) Atsushi Shimizu, Takashi Suhara, Taichi Ito, Kiyohiko Omichi, Katsutoshi Naruse,

Kiyoshi Hasegawa, Norihiro Kokudo., A New Hepatectomy-Induced Postoperative Adhesion Model in Rats and Evaluation of the Efficacy of Anti-adhesion Material. *Sugery Today*, 2014(44) 314-323.

# 臨床医工学部門

**教授**
片岡一則
**准教授**
宮田完二郎
**特任准教授**
位高啓史
**助教**
三浦裕

**ホームページ** http://www.ccbim.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 24 年度より始まった博士課程教育リーディングプログラム「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」の参画組織として、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「ナノマシン」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。さらにナノマシンは、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・ナノマシン」を生みだすことで、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、互いの分野から的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マシン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に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）、およびエピルビシンを内包した高分子ミセル製剤に関しては、国内外で実用化に向けた臨床治験が実施されております。

現在、当部門では、このような高分子ミセルに、標的細胞を認識する機能（標的指向能）や環境に応答して内包薬剤を放出する機能（環境応答能）などの種々のスマート機能を賦与することにより、病巣を認識して機能発現するメディカル・ナノマシンを構築し、治療の有効性および選択性を高めることを目標とした研究を行っております。さらに、可視光などの外場エネルギーに応答して、治療効果を発揮するメディカル・ナノマシンの開発も行っております。将来的には、診断機能と治療機能を一体化したシングルプラットホーム型ナノマシンを構築することを目標としております。

近年、遺伝子治療や RNA 干渉による疾患遺伝子のノックダウンは、従来の治療法では対処困難であった疾患の治療法として注目されていますが、有効なデリバリーシステムが存在しないことが臨床応用への大きな障壁となっています。そこで当部門では、プラスミド DNA、メッセンジャーRNA、および siRNA デリバリーのためのナノマシン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マシン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マシン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. H.-C. Yen, H. Cabral, P. Mi, K. Toh, Y. Matsumoto, X. Liu, H. Koori, A. Kim, K. Miyazaki, Y. Miura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Light-induced cytosolic activation of reduction-sensitive camptothecin-loaded polymeric micelles for spatiotemporally controlled in vivo chemotherapy. *ACS Nano* **8** (11) 11591-11602 (2014)
2. L. Nuhn, S. Tomcin, K. Miyata, V. Mailander, K. Landfester, K. Kataoka, R. Zentel, Size-dependent knockdown potential of siRNA-loaded cationic nanohydrogel particles. *Biomacromolecules* **15** (11) 4111-4121 (2014)
3. H. -J. Kim, H. Takemoto, Y. Yi, M. Zheng, Y. Maeda, H. Chaya, K. Hayashi, P. Mi, F. Pittella, R. J. Christie, K. Toh, Y. Matsumoto, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Precise engineering of siRNA delivery vehicles to tumors using polyion complexes and gold nanoparticles. *ACS Nano* **8** (9) 8979-8991 (2014)
4. H. Wu, H. Cabral, K. Toh, P. Mi, Y.-C. Chen, Y. Matsumoto, N. Yamada, X. Liu, H. Kinoh, Y. Miura, M. R. Kano, H. Nishihara, N. Nishiyama, K. Kataoka, Polymeric micelles loaded with platinum anticancer drugs target preangiogenic micrometastatic niches associated with inflammation. *J. Control. Release* **189** 1-10 (2014)
5. H. Uchida, K. Itaka, T. Nomoto, T. ishii, T. Suma, M. Ikegami, K. Miyata, M. Oba, N. Nishiyama, K. Kataoka, Modulated protonation of side chain aminoethylene repeats in N-substituted polyaspartamides promotes mRNA transfection. *J. Am. Chem. Soc.* **136** (35) 12396-12405 (2014)
6. Y. Oe, R. J. Christie, M. Naito, S. A. Low, S. Fukushima, K. Toh, Y. Miura, Y. Matsumoto, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Actively-targeted polyion complex micelles stabilized by cholesterol and disulfide cross-linking for systemic delivery of siRNA to solid tumors. *Biomaterials* **35** 27 7887-7895 (2014)
7. S. Quader, H. Cabral, Y. Mochida, T. Ishii, X. Liu, K. Toh, H. Kinoh, Y. Miura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Selective intracellular delivery of proteasome inhibitors through pH-sensitive polymeric micelles directed to effcient antitumor therapy. *J. Control. Release* **188** 67-77 (2014)
8. Y. Mochida, H. Cabral, Y. Miura, F. Albertini, S. Fukushima, K. Osada, N. Nishiyama, K. Kataoka, Bundled assembly of helical nanostructures in polymeric micelles loaded with platinum drugs enhancing therapeutic efficiency against pancreatic tumor. *ACS Nano* **8** (7) 6724-6738 (2014)
9. S. Chuanoi, Y. Anraku, M. Hori, A. Kishimura, K. Kataoka, Fabrication of

polyion complex vesicles with enhanced salt and temperature resistance and their potential applications as enzymatic nanoreactors. *Biomacromolecules* **15** (7) 2389-2397 (2014)

10. K. Furugaki, L. Cui, Y. Kunisawa, K. Osada, K. Shinkai, M. Tanaka, K. Kataoka, K. Nakano, Intraperitoneal administration of a tumor-associated antigen SART3, CD40L, and GM-CSF gene-loaded polyplex micelle elicits a vaccine effect in mouse tumor models. *PLOS ONE* **9** 7 e101854 (2014)
11. Y. Maeda, F. Pittella, T. Nomoto, H. Takemoto, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Fine-tuning of charge-conversion polymer structure for efficient endosomal escape of siRNA-loaded calcium phosphate hybrid micelles. *Macromol. Rapid Commun.* **35** 13 1211-1215 (2014)
12. A. Dirisala, K. Osada, Q. Chen, T. A. Tockary, K. Machitani, S. Osawa, X. Liu, T. Ishii, K. Miyata, M. Oba, S. Uchida, K. Itaka, K. Kataoka, Optimized rod length of polyplex micelles for maximizing transfection efficiency and their performance in systemic gene therapy against stroma-rich pancreatic tumors. *Biomaterials* **35** (20) 5359-5368 (2014)
13. L. Nuhn, S. Gietzen, K. Mohr, K. Fischer, K. Toh, K. Miyata, Y. Matsumoto, K. Kataoka, M. Schmidt, R. Zentel, Aggregation behavior of cationic nanohydrogel particles in human blood serum. *Biomacromolecules* **15** (4) 1526-1533 (2014)
14. T. Ueno, K. Endo, K. Hori, N. Ozaki, A. Tsuji, S. Kondo, N. Wakisaka, S. Murono, K. Kataoka, Y. Kato, T. Yoshizaki, Assessment of antitumor activity and acute peripheral neuropathy of 1,2-diaminocyclohexane platinum (II)-incorporating micelles (NC-4016). *Int. J. Nanomedicine* **9** (1) 3005-3012 (2014)
15. K. Nagata, K. Itaka, M. Baba, S. Uchida, T. Ishii, K. Kataoka, Muscle-targeted hydrodynamic gene introduction of insulin-like growth factor-1 using polyplex nanomicelle to treat peripheral nerve injury. *J. Control. Release* **183** 27-34 (2014)
16. S. Murayama, P. Kos, K. Miyata, K. Kataoka, E. Wagner, M. Kato, Gene regulation by intracellular delivery and photodegradation of nanoparticles containing small interfering RNA. *Macromol. Biosci.* **14** (5) 626-631 (2014)
17. H. -J. Kim, K. Miyata, T. Nomoto, M. Zheng, A. Kim, X. Liu, H. Cabral, R. J. Christie, N. Nishiyama, K. Kataoka, siRNA delivery from triblock copolymer micelles with spatially-ordered compartments of PEG shell, siRNA-loaded intermediate layer, and hydrophobic core. *Biomaterials* **35** (15) 4548-4556 (2014)
18. A. Wibowo, K. Osada, H. Matsuda, Y. Anraku, H. Hirose, A. Kishimura, K. Kataoka, Morphology control in water of polyion complex nanoarchitectures of double-hydrophilic charged block copolymers through composition tuning and thermal treatment. *Macromolecules* **47** (9) 3086-3092 (2014)
19. T. Nomoto, S. Fukushima, M. Kumagai, K. Machitani, Arnida, Y. Matsumoto, M. Oba, K. Miyata, K. Osada, N. Nishiyama, K. Kataoka, Three-layered polyplex micelle as a multifunctional nanocarrier platform for light-induced systemic gene transfer. *Nat. Commun.* **5** 3545 (2014)
20. F. Pittella, H. Cabral, Y. Maeda, P. Mi, S. Watanabe, H. Takemoto, H. -J. Kim, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Systemic siRNA delivery to a spontaneous pancreatic tumor model in transgenic mice

by PEGylated calcium phosphate hybrid micelles. *J. Control. Release* **178** 18-24 (2014)

21. Z. Ge, Q. Chen, K. Osada, X. Liu, T. A. Tockary, S. Uchida, A. Dirisala, T. Ishii, T. Nomoto, K. Toh, Y. Matsumoto, M. Oba, M. R. Kano, K. Itaka, K. Kataoka, Targeted gene delivery by polyplex micelles with crowded PEG palisade and cRGD moiety for systemic treatment of pancreatic tumors. *Biomaterials* **35** (10) 3416-3426 (2014)
22. S. Uchida, K. Itaka, T. Nomoto, T. Endo, Y. Matsumoto, T. Ishii, K. Kataoka, An injectable spheroid system with genetic modification for cell transplantation therapy. *Biomaterials* **35** (8) 2499-2506 (2014)
23. C. V. Synatschke, T. Nomoto, H. Cabral, M. Fortsch, K. Toh, Y. Matsumoto, K. Miyazaki, A. Hanisch, F. H. Schacher, A. Kishimura, N. Nishiyama, A. H. E. Mueller, K. Kataoka, Multicompartment micelles with adjustable poly(ethylene glycol) shell for efficient in vivo photodynamic therapy. *ACS Nano* **8** (2) 1161-1172 (2014)
24. H. -J. Kim, T. Ishii, M. Zheng, S. Watanabe, K. Toh, Y. Matsumoto, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Multifunctional polyion complex micelle featuring enhanced stability, targetability, and endosome escapability for systemic siRNA delivery to subcutaneous model of lung cancer. *Drug Deliv. Transl. Res.* **4** (1) 50-60 (2014)
25. S. Chuanoi, A. Kishimura, W. -F. Dong, Y. Anraku, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Structural factors directing nanosized polyion complex vesicles (Nano-PICsomes) to form a pair of block aniomer/homo catiomers: Studies on the aniomer segment length and the catiomer side-chain structure. *Polym. J.* **46** (2) 130-135 (2014)
26. K. S. -Kato, K. Un, K. Nanjo, N. Nishiyama, H. Kusuhara, K. Kataoka, T. Kawanishi, Y. Goda, H. Okuda, Elucidating the molecular mechanism for the intracellular trafficking and fate of block copolymer micelles and their components. *Biomaterials* **35** (5) 1347-1358 (2014)
27. P. Mi, D. Kokuryo, H. Cabral, M. Kumagai, T. Nomoto, I. Aoki, Y. Terada, A. Kishimura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Hydrothermally synthesized PEGylated calcium phosphate nanoparticles incorporating Gd-DTPA for contrast enhanced MRI diagnosis of solid tumors. *J. Control. Release* **174** 63-71 (2014)
28. H. Chen, L. Xiao, Y. Anraku, P. Mi, X. Liu, H. Cabral, A. Inoue, T. Nomoto, A. Kishimura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Polyion complex vesicles for photo-induced intracellular delivery of amphiphilic photosensitizer. *J. Am. Chem. Soc.* **136** (1) 157-163 (2014)
29. H. Cabral, K. Kataoka, 22. The impact of "Development of the polymer micelles carrier system for doxorubicin" on the nanomedicine realm: Original Research Article: Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin, 2001. *J. Control. Release* **190** 70-72 (2014)
30. H. Cabral, K. Kataoka, Progress of drug-loaded polymeric micelles into clinical studies. *J. Control. Release* **190** 465-476 (2014)
31. A. Matsumoto, K. Kataoka, Y. Miyahara, New directions in the design of phenylboronate-functionalized polymers for diagnostic and therapeutic applications. *Polymer J.* **46** (8) 483-491 (2014)

# 健康環境医工学部門

**教授**

遠山千春

**准教授**

大迫誠一郎

**助教**

木村栄輝

**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きた。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きた。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きた。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きた。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」、「エピジェネティック毒性学」、「認知・行動毒性学」として展開してきた。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きた。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やヒトＥＳ細胞を用いた毒性評価手法の開発を行ってきた。

## 教　育

この 30 年間の間に、日本におけるライフサイエンスの科学的水準は飛躍的に進歩したが、残念ながら、環境毒性学（Environmental Toxicology）は、日本のほとんどの大学・大学院の医学・薬学・看護・保健学のカリキュラムに十分な位置づけがなされていない。本研究部門は、ライフサイエンス、臨床医学、工学を環境科学に融合させて、環境因子の健康影響とそのメカニズムの解明についての研究・教育を行ってきた、ユニークな、大学の研究部門と言える。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・研究に携わっていきた。

（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きた。

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。

## 発表論文

1. Tohyama Chiharu. Clarification of molecular targets of dioxin toxicity. Nihon Eiseigaku Zasshi. 69(1):1-7, 2014.
2. Yoshioka Wataru, Kawaguchi T, Fujisawa N, Aida-Yasuoka K, Shimizu T, Matsumura F, Tohyama C. Predominant role of cytosolic phospholipase A2α in dioxin-induced neonatal hydronephrosis in mice. Scientific Reports. 10;4:4042, 2014.
3. Benner S, Endo T, Endo N, Kakeyama M,

Tohyama C. Early deprivation induces competitive subordinance in C57BL/6 male mice. Physiol Behav. 137:42-52, 2014.

4. Aida-Yasuoka K, Yoshioka W, Kawaguchi T, Ohsako S, Tohyama C. A mouse strain less responsive to dioxin-induced prostaglandin E2 synthesis is resistant to the onset of neonatal hydronephrosis. Toxicological Science 141(2): 465-474, 2014.
5. Shiizaki K, Ohsako S, Kawanishi M, and Yagi T. Identification of amino acid residues in the ligand-binding domain of the aryl hydrocarbon receptor causing the species-specific response to omeprazole: possible determinants for binding putative endogenous ligands. Molecular Pharmacology. 85: 279-289, 2014.
6. Alam MS, Ohsako S, Kanai Y, and Kurohmaru M. Single administration of butylparaben induces spermatogenic cell apoptosis in prepubertal rats. Acta Histochemical 116:474-480, 2014.
7. Kakeyama M, Endo T, Yan Zhang, Miyazaki W, Tohyama C. Disruption of paired-associate learning in rat offspring perinatally exposed to dioxins. Archives of Toxicology. 88(3):789-98, 2014.
8. Sugai E, Yoshioka W, Kakeyama M, Ohsako S, Tohyama C. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates dysregulation of the lipid metabolism in mouse offspring fed a high-calorie diet. Journal Applied Toxicology. 34(3):296-306, 2014.

# 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、古戎道典、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、学術支援専門職員 1 名、技術補佐員 7 名、事務補佐員 4 名より構成されている。さらに、動物飼育の一部、空調管理、器材洗浄を外部委託しており、外部契約職員 10 名前後が施設内で就労している。動物資源研究領域事務室は医学系研究科動物実験委員会事務局を兼務しているため、教員は医学系研究科内の動物実験計画書に対する助言も行っている。

動物実験施設で飼育中の実験動物は、マカク属サル、イヌ、ブタ、ウサギ、ラット、マウス、マーモセットである。また、2014 年度末時点での利用登録者数は 535 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。2014 年度は 7 回開催し、492 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

mammalian target of rapamycin（mTOR）は細胞のエネルギー代謝調節において中心的な役割を担うキナーゼであり、タンパク質合成やオートファジーを制御することによって細胞の成長を調節する。mTOR シグナルの破綻は癌・結節性硬化症・神経変性疾患といったヒトの疾患に深く関与していて、これらの疾患においては mTOR complex 1（mTORC1）シグナルが恒常的に活性化していることが知られている。そこで私たちは、mTORC1 経路を恒常的に活性化する変異 mTOR を用いて小脳プルキンエ細胞特異的に活性化型 mTOR を発現する Tg マウスを解析した。まず、mTOR シグナルの活性化を最大にするために L7-tTA と TRE-mTOR の 2 つのトランスジーンがいずれもホモ接合型である動物を交配によって作製した（L7-mTOR Tg）。L7-mTOR Tg マウスでは、プルキンエ細胞の巨大化に続き、アポトーシスによる細胞死が 4 週齢から顕著となり、6 週齢ではプルキンエ細胞数がコントロール群と比較し、大幅に減少していた。また、ロータロッド試験での運動協調能や、open field 試験での自発運動量の低下が認められた。一方で、3 チャンバーテストによる社会行動の解析では他の自閉症モデル動物のような異常は観察されなかった。また、L7-mTOR Tg マウスではプルキンエ細胞の形態異常によりシナプス伝達の異常が予想される。予備的な電気生理学的解析ではプルキンエ細胞への登上線維の投射の異常が認められたので、解析をさらに行う予定である。一方で、マウスよりヒトに近い霊長類での実験を行うために、遺伝子操作マーモセットの作製を開始した。具体的には、活性化型 mTOR 発現 Tg マーモセットの作製のため、ウイルスベクターを作製した。さらに、mTOR 経路の活性化を引き起こす変異マーモセットも作製したいと考えている。

(2) CRISPR/Cas システムによる遺伝子改変動物の作製

ROSA26 遺伝子座を標的としたノックインベクターを用いて、CRISPR/Cas システムでノックインマウスの作製に成功した。複数回の実験で、約 150 個の受精卵へのインジェクションで、1 匹のノックインマウスが得られることがわかった。現在、CRISPR/Cas システムを用いβ-actin 等 Rosa26 以外のマウス遺伝子座へのノックインが同程度の効率で行えるかどうかを検討している。今後はマウスに加え、マーモセットの特定の遺伝子座にノックインを行う方法の確立に向けて、用いるゲノム編集技術の選択、ターゲッティングベクターの作製、さらにマーモセット受精卵のマニュピレーションを開始する予定である。

## 出版物等


1. Ohtani Y, Miyata M, Hashimoto K, Tabata T, Kishimoto Y, Fukaya M, Kase D, Kassai H, Nakao K, Hirata T, Watanabe M, Kano M, and Aiba A. The synaptic targeting of mGluR1 by its carboxyl-terminal domain is crucial for cerebellar function. ***J Neurosci***. 2014 Feb; 34(7):2702-2712.
2. Takenaka N, Izawa R, Wu J, Kitagawa K, Nihata Y, Hosooka T, Noguchi T, Ogawa W, Aiba A, and Satoh T. A critical role of the small GTPase Rac1 in Akt2-mediated GLUT4 translocation in mouse skeletal muscle. ***FEBS J***. 2014 Mar; 281(5): 1493-1504.
3. Ueyama T, Sakaguchi H, Nakamura T, Goto A, Morioka S, Shimizu A, Nakao K, Hishikawa Y, Ninoyu Y, Kassai H, Suetsugu S, Koji T, Bernd Fritzsch B, Yonemura Y, Hisa Y, Matsuda M, Aiba A, and Saito N. Maintenance of stereocilia and apical junctional complexes by Cdc42 in cochlear hair cells. ***J Cell Sci***. 2014 May; 127(Pt9):2040-2052.
4. Uesaka N, Uchigashima M, Mikuni T, Nakazawa T, Nakao H, Hirai H, Aiba A, Watanabe M, and Kano M. Retrograde Semaphorin Signaling Regulates Synapse Elimination in the Developing Mouse Brain. ***Science***. 2014 May; 344(6187): 1020-1023.
5. Kassai H, Sugaya Y, Noda S, Nakao K, Maeda T, Kano M, and Aiba A. Selective Activation of mTORC1 Signaling Recapitulates Microcephaly, Tuberous Sclerosis, and Neurodegenerative Diseases. ***Cell Reports***. 2014 Jun; 7(5):1626-1639.
6. Ito TK, Yokoyama M, Yoshida Y, Nojima A, Kassai H, Oishi K, Okada S, Kinoshita D, Kobayashi Y, Fruttiger M, Aiba A, and Minamino T. A crucial role for CDC42 in senescence-associated inflammation and atherosclerosis. ***PLoS One***. 2014 Jul; 9(7); e102186.
7. Hamada S, Ogawa, I, Yamasaki M, Kiyama Y, Kassai H, Watabe AM, Nakao K, Aiba A, Watanabe M, and Manabe T. The glutamate receptor GluN2 subunit regulates synaptic trafficking of AMPA receptors in the neonatal mouse brain. ***Eur J Neurosci***. 2014 Oct; 40(8):3136-3146.
8. Takenaka N, Yasuda N, Nihata Y, Hosook T, Noguchi T, Aiba A, and Satoh T. Role of the guanine nucleotide exchange factor in Akt2-mediated plasma membrane translocation of GLUT4 in insulin-stimulated skeletal muscle. ***Cell Signal***. 2014 Nov; 26(11):2460-2469.

# 放射線分子医学部門

**教授**

宮川　清

**講師**

細谷紀子、榎本　敦

**助教**

稲田修士

**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。

研究基盤部門放射線研究領域は、医学系研究科における放射性同位元素研究施設の管理・運営を主要な業務としている。管理に携わる教員としての室長と放射線取扱主任者は、医学部と病院の 2 つの研究施設とも本教室より選任されている。管理体制および施設の使用状況について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 2 日にわたって行なっている。

M2 における放射線基礎医学は、臨床の現場において放射線を安全に使用するために必要な知識を習得することを目的としている。この背景には、医療において様々な放射線を利用した診断・治療技術が導入されているにもかかわらず、それらの人体影響に関する知識の不足から問題が発生している事実がある。このような通常の医療における被ばくの問題に加えて、この講義では予期しない被ばく時における緊急的な医療対応についても教育を行なっている。これはまれな事象ではあっても、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。

健康総合科学科の 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、放射線の簡単な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同性末端結合（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・卵巣がんで変異することで知られているがん抑制分子 BRCA2 と共局在することが発見された。また、これらは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。

本研究は疾患の病態解明の発展に貢献するが、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、本研究を今後も展開していきたい。

このように、本研究室では、相同組換え修復機構が、染色体安定性維持や放射線・DNA 損傷性抗がん剤の感受性制御に関わることを明らかにしてきた。これらに加えて、本研究室において相同組換え修復に関わる分子として単離されていた Rad54B が、DNA 損傷下における細胞周期の進行を抑制する機構であるチェックポイントを負に制御することによって、ゲノム不安定性を促進することが明らかとなっている（Yasuhara et al. Nat Commun, 2014）。この研究成果によって、細胞における 2 つの基本的な機能である DNA 修復と細胞周期制御の間の連携を保つ新しい機構が存在することが示唆されたために、現在このような細胞機能のネットワークの解明に取り組んでいる。

## 出版物等


1. Hosoya N, Miyagawa K: Targeting the DNA damage response in cancer therapy. Cancer Sci 105:370-388, 2014
2. Iimoto T, Hayashi E, Kimura K, Suzuki T, Kobashi A, Tanaka S: Optimized safety management for X-ray irradiators with various levels of potential exposure risk used for researches. Radiat Emergency Med 3:45-49, 2014
3. Miyasaka A, Oda K, Ikeda Y, Wada-Hiraike O, Kashiyama T, Enomoto A, Hosoya N, Koso T, Fukuda T, Inaba K, Sone K, Uehara Y, Kurikawa R, Nagasaka K, Matsumoto Y, Arimoto T, Nakagawa S, Kuramoto H, Miyagawa K, Yano T, Kawana K, Osuga Y, Fujii T: Anti-tumor activity of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in cultured endometrial carcinoma cells. BMC Cancer 14:179, 2014
4. Yasuhara T, Suzuki T, Katsura M, Miyagawa K: Rad54B serves as a scaffold in the DNA damage response that limits checkpoint strength. Nat Commun 5: 5426, 2014

# 医学教育国際研究センター

**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.m.u-tokyo.ac.jp/

## 沿革と組織の概要

2000 年（平成 12 年）に発足した医学教育国際研究センターは、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や教育改革に関するワーキンググループ、クリニカル・クラークシップ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. Mary Lee

## 出版物等


1. 北村聖. 『内科系診療における技術評価-「もの」から「技術」への転換をめざして』内科系 20 領域における診療報酬上の課題：血液関連領域. 日本内科学会雑誌 103(12): 3039-3041, 2014
2. 北村聖. 産婦人科医必携　現代漢方の基礎知識：漢方の医学教育. 産婦人科の実際 63(3): 307-314, 2014
3. 北村聖. 「続 未来への麻酔科学教育」国際基準にもとづく医学教育認証評価制度の動向：今，なぜ分野別認証なのか. LiSA 21(1): 2-5, 2014
4. 大西弘高. 「90 疾患の臨床推論!診断の決め手を各科専門医が教えます」臨床推論を学ぼう. レジデントノート 16(14): 2554-2559, 2014
5. 今藤潤子，大西弘高，グライナー智恵子. 地域基盤型診療所看護師が看護実践を行ううえでの肯定的要素. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 37(1): 10-15, 2014
6. 孫大輔，菊地真実，中山和弘：カフェ型ヘルスコミュニケーション「みんくるカフェ」における医療系専門職と市民・患者の学び. 日本ヘルスコミュニケーション学会雑誌 5(1): 37-45, 2014
7. 孫大輔：【CKD ガイドライン up to date】CKD 診療ガイドライン 2013 は推奨グレードを意識して読む. 治療 96(増): 492-493, 2014
8. 孫大輔：【CKD の分類・管理・紹介のタイミング】CKD の重症度は原疾患・推算 GFR・タンパク尿による CGA 分類で評価する. 治療 96(増): 494-495, 2014
9. 孫大輔：【透析患者における診療時の注意点】透析患者の QOL および予後改善には適正な体液管理が重要である. 治療 96(増): 496-497, 2014
10. 孫大輔：【インストラクショナル・デザイン】目標・評価・方略の「三色もなか」で考える. 治療 96(増): 766-768, 2014
11. 孫大輔：【ポリファーマシー-不要な薬に立ち向かう-】ポリファーマシー対策のための多職種連携をどう進めるか. 治療 96(12): 1701-1705, 2014
12. 孫大輔：Common Disease 診療のためのガイドライン早わかり(第 5 回) 慢性腎臓病. G ノート 1(5): 758-762, 2014

# 東京医学会　第 2635 回～2662 回　集会一覧

東京医学会　第 2635 回集会
日時：平成 26 年 5 月 13 日(火)17：30～18：30
場所：入院棟 15 階　大会議室
演者：Robert H Miller, MD, MBA
（所属）American Board of Otolaryngology
演題：Lifelong learning for medical doctors in the US
（米国における医師の生涯教育）
主催：東京医学会
共催：耳鼻咽喉科学教室

東京医学会　第 2636 回集会
日時：平成 26 年 4 月 15 日(火)18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3 階　333 会議室
演者：北 村　聖
（所属）東京大学大学院医学系研究科
医学教育国際センター
演題：不正論文をなくする研究者教育
～医学雑誌編集者会議の取り組み～
（第 65 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研究センター

東京医学会　第 2637 回集会
日時：平成 26 年 4 月 21 日（月）17：00～18：00
場所：医学部 2 号館（本館）　1 階　小講堂
演者：Daniel B. Rifkin
（所属）Department of Cell Biology, New York University School of Medicine
演題：Control of TGFß in the extracellular Environment; Physiological and Pathological Implications
主催：東京医学会
共催：分子病理学教室

東京医学会　第 2638 回集会
日時：平成 26 年 5 月 20 日(火)18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3 階　333 会議室
演者：　藤沼　康樹
（所属）日本生活協同組合連合会医療部会
家庭医療学開発センター
演題：日本における総合診療専門医のコアコンピテンシー
（第 66 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研究センター

東京医学会　第 2639 回集会
日時：平成 26 年 6 月 19 日(木)18：00～19：00
場所：教育研究棟 13 階　第 5 セミナー室（S1303）
演者：高阪 真路
（所属）Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
演題：肉腫における Whole-Exome Sequencing 及び shRNA Library Screening を用いた分子標的治療法の探索
主催：東京医学会
共催：細胞情報学教室

東京医学会　第 2640 回集会
日時：平成 26 年 6 月 11 日(水) 18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3 階　310 会議室
演者：山本　雄士
（所属）ソニーCSL、(株)ミナケア
演題：医療戦略の本質　病院が取るべき戦略
（第 67 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研究センター

東京医学会　第 2641 回集会
日時：平成 26 年 6 月 5 日（木）13：00～14：00

場所：医学部総合中央館 3 階　333 会議室
演者：山田　泰広
（所属）京都大学 iPS 細胞研究所
初期化機構研究部門
物質-細胞統合システム拠点
演題：iPS 細胞作製技術を用いたがん研究
主催：東京医学会
共催：分子病理学教室
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」

東京医学会　第 2642 回集会
日時：平成 26 年 7 月 28 日(月)18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3 階　333 会議室
演者：　山本　則子
（所属）東京大学大学院医学系研究科
健康科学・看護学専攻　成人看護学分野
演題：「日本の看護：現在と将来」
（第 68 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研究センター

東京医学会　第 2643 回集会
日時：平成 26 年 6 月 24 日(火)18：00～19：30
場所：伊藤国際学術研究センター3 階　特別会議室
演者：井之上　喬
（所属）(株)井之上パブリックリレーションズ
演題：課題解決のためのパブリック・リレーションズ：
組織のレピュテーションをどのように向上させるか？
主催：東京医学会
共催：国際保健政策学教室

東京医学会　第 2644 回集会
日時：平成 26 年 7 月 11 日(金)17：00～18：00
場所：医学部本館（2 号館）小講堂
演者：Domenico Accili
（所属） College of Physicians & Surgeons of Columbia University
演題：Beta Cell Dedifferentiation and Diabetes
主催：東京医学会
共催：糖尿病･代謝内科

東京医学会　第 2645 回集会
日時：平成 26 年 9 月 25 日(木)18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3 階　333 会議室
演者：　武田　裕子
（所属）順天堂大学医学部医学教育研究室
演題：健康の社会的決定要因を学ぶ地域医療教育
（第 69 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研究センター

東京医学会　第 2646 回集会
日時：平成 26 年 10 月 7 日(火)17：30～18：30
場所：医学部 2 号館本館 1 階　小講堂
演者：迫井 正深
（所属）厚生労働省老健局 老人保健課長
演題：介護保険制度の動向と地域包括ケアシステムの構築
主催：東京医学会
共催：老年病学、成人看護学／緩和ケア看護学、
老年看護学／創傷看護学、保健社会行動学

東京医学会　第 2647 回集会
日時：平成 26 年 10 月 30 日(木)13：00～14：30
場所：医学部教育研究棟 13 階　　第 5 セミナー室
演者：Vikram Patel
（所属）International Mental Health, Centre for Global Mental Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine
演題：Mental health for all by all: innovations in global mental health
（全ての人々による全ての人々のための心の健康づくり：国際精神保健の新たな方向性）
主催：東京医学会
共催：精神保健学分野／精神看護学分野

精神医学分野　国際地域保健学分野、
国際保健政策学分野

東京医学会　第 2648 回集会
日時：平成 26 年 10 月 30 日(木)18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3 階　333 会議室
演者：メアリー・リー
（所属）東京大学医学教育国際研究センター
（平成 26 年度　特任教授）
タフツ大学医学部
演題：タフツ大学におけるカリキュラム改革とその意義
Tufts' Curriculum Reform and Implications for Medical Education
（第 70 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研究センター

東京医学会　第 2649 回集会
日時：平成 26 年 11 月 26 日(水)16：40～18：00
場所：医学部小講堂
演者：Mihaly Csikszentmihalyi
（所属）Quality of Life Research Center,
Claremont Graduate University
演題：Flow, Play, and Creativity
（フロー，遊びと創造性）
主催：東京医学会
共催：精神保健学分野／精神看護学分野

東京医学会　第 2650 回集会
日時：平成 26 年 11 月 14 日(金)18：30～19：30
場所：医学部本館（2 号館）1 階　小講堂
演者：Martin F. Shapiro
（所属）Division of General Internal Medicine and Health Services Research, David Geffen School of Medicine
Department of Health Policy and Management, Fielding School of Public Health
演題：Will reform of the U.S. healthcare system make it more equitable, efficient, and effective?
（米国オバマケアの成果と課題について）
主催：東京医学会
共催：東京大学医学部公衆衛生学教室／
健康医療政策学分野

東京医学会　第 2651 回　集会
日時：平成 26 年 11 月 28 日(金)18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3 階　333 会議室
演者：メアリー・リー
（所属）東京大学医学教育国際研究センター
（平成 26 年度　特任教授）
タフツ大学医学部
演題："Let's Discuss!" 医学部学生の学習者評価：認証評価に向けて
"Let's Discuss!" Student Assessment: Do we know students are learning what we think we are teaching?
（第 71 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研究センター

東京医学会　第 244 回特別学術講演会
（第 2652 回集会）
日時：平成 27 年 3 月 13 日(金)15：30～17：00
場所：東京大学医学部本館大講堂
演者：遠山　千春
（所属）疾患生命工学センター健康環境医工学部門
演題：環境と健康の科学
主催：東京医学会

東京医学会　第 2653 回　集会
日時：平成 26 年 12 月 15 日(月)18：00～19：00
場所：附属病院中央診療棟 2　3 階ラウンジ
演者：Gil Mor
（所属）Obstetrics and Gynecology and

Reproductive Science, Yale University School of Medicine
演 題 : Ovarian cancer stem cells: origin and chemoresistance
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 2654 回集会
日時：Tuesday, December 2, from 18:00-19:30
場 所 : Fukutake Learning Theater at The University of Tokyo
演者：Sina Bavari
（所属）U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases
演題：The Ebola Outbreak: How to Move Forward from Here
主催：東京医学会
共催：国際保健政策学教室

東京医学会　第 2655 回集会
日時：平成 26 年 12 月 18 日(木)18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3 階　333 会議室
演者：メアリー・リー
（所属）東京大学医学教育国際研究センター
（平成 26 年度　特任教授）
タフツ大学医学部
演題：「“Let’s Discuss!” 学習者評価　その II：学習者評価を継続的改善にどう活用するか」
“Let’s Discuss! ” Assessment Part II: How do we use student assessment for continuous improvement?
（第 72 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研究センター

東京医学会　第 2656 回集会
日時：平成 27 年 1 月 16 日(金)18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3F　333 会議室
演者：宮川　繁
（所属）マサチューセッツ工科大学
東京大学大学総合教育研究センター
演者：メアリー・リー
（所属）東京大学医学教育国際研究センター
（平成 26 年度　特任教授）
タフツ大学医学部
演題：“Let’s Discuss!” Open Education and Its Implications for Medical Education
（第 73 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研究センター

東京医学会　第 2657 回集会
日時：平成 27 年 2 月 9 日(月) 17:00～18:00
場所：医学部教育研究棟 2 階　第 1・第 2 セミナー室
演者：John E. Morley
（所属）Saint Louis University
演題：Sarcopenia and Frailty Syndrome: The Centerpiece of Modern Geriatrics
主催：東京医学会
共催：老年病学教室、整形外科学教室

東京医学会　第 245 回特別学術講演会
（第 2658 回集会）
日時：平成 27 年 3 月 19 日(木)15：30～17：00
場所：東京大学鉄門記念講堂
演者：岩中　督
（所属）小児医学講座　小児外科学・小児腫瘍学担当
演題：小児内視鏡手術の標準化を目指して
主催：東京医学会

東京医学会　第 246 回特別学術講演会
（第 2659 回集会）
日時：平成 27 年 3 月 5 日(木)15：00～16：30
場所：東京大学医学部 2 号館 3 階大講堂
演者：森　憲作

（所属）機能生物学専攻・生理学講座
細胞分子生理学担当
演題：呼吸と匂いと脳の働き
主催：東京医学会

東京医学会　第 247 回特別学術講演会
（第 2660 回集会）
日時：平成 27 年 3 月 9 日(月)15：30～17：00
場所：東京大学鉄門記念講堂
演者：宮下　保司
（所属）生理学講座統合生理学担当
演題：多階層システムとしての精神
－脳科学の射程について
主催：東京医学会

東京医学会　第 2661 回集会
日時：平成 27 年 2 月 27 日(金)18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3 階　333 会議室
演者：メアリー・リー
（所属）東京大学医学教育国際研究センター
（平成 26 年度　特任教授）
タフツ大学医学部
演題：アクティブラーニングを授業や臨床教育に巻き込むための効果的戦略
“Effective strategies for integrating active into your classroom or clinic”
（第 75 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研究センター

東京医学会　第 2662 回集会
日時：平成 27 年 3 月 27 日(金)18：00～19：30
場所：東京大学医学図書館 3 階　333 会議室
演者：メアリー・リー
（所属）東京大学医学教育国際研究センター
（平成 26 年度　特任教授）
タフツ大学医学部
演題：東京大学医学部分野別認証評価：初の試みを振り返って
“Reflections on the First Accreditation at The University of Tokyo Facultiy of Medicine”
（第 77 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 130 巻　平成 27 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