

東京医学

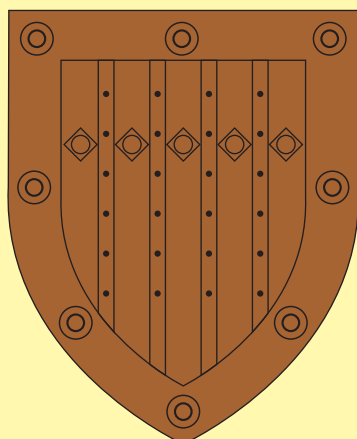
THE TOKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

October 2016

Vol.132

東京大学大学院医学系研究科・医学部年報

平成 27 年度



共同編集 東京医学会・東京大学医師会・東京大学医学部

JOINTLY EDITED BY

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

東京医学

Tokyo J. Med. Sci.

学術刊行物

はじめに

東京大学医学系研究科・医学部年報132巻（東京医学2016年版）をお届けします。

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

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

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

平成28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27年度外国出張・海外研修	30
医学図書館	31
医学系研究科・医学部 国際交流室	33
MD研究者育成プログラム室	35
健康と医学の博物館	37
研究倫理支援室	38
臨床実習・教育支援室	40

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	41
生体構造学	46
神経細胞生物学	48

生化学・分子生物学講座

分子生物学	51
細胞情報学	55
代謝生理化学	58

機能生物学専攻

生理学講座

統合生理学	61
神経生理学	64

薬理学講座

細胞分子薬理学	67
システムズ薬理学	72

病因・病理学専攻

病理学講座

人体病理学・病理診断学	76
分子病理学	82

微生物学講座	
微生物学	86
感染制御学	90
免疫学講座	
免疫学	94
生体物理医学専攻	
放射線医学講座	
放射線医学	98
医用生体工学講座	
システム生理学	105
生体情報学	109
生体機能制御学	111
脳神経医学専攻	
基礎神経医学講座	
神経病理学	115
神経生化学	118
神経生物学	124
統合脳医学講座	
こころの発達医学	126
臨床神経精神医学講座	
精神医学	129
神経内科学	135
脳神経外科学	140
社会医学専攻	
社会予防医学講座	
分子予防医学	147
公衆衛生学／健康医療政策学	151
法医学・医療情報経済学講座	
法医学	155
医療情報経済学／医療情報システム学	160
内科学専攻	
器官病態内科学講座	
循環器内科学	165

呼吸器内科学	171
消化器内科学	175
生体防御腫瘍内科学講座	
腎臓内科学・内分泌病態学	181
代謝・栄養病態学	186
血液・腫瘍病態学	192
アレルギー・リウマチ学	196
生体防御感染症学	200
ストレス防御・心身医学	204
病態診断医学講座	
臨床病態検査医学（検査部[P.525]参照）	
輸血医学	207
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	210
小児医学講座	
小児科学・発達発育学	214
小児外科学	219
加齢医学講座	
老年病学／老化制御学	223
外科学専攻	
臓器病態外科学講座	
呼吸器外科学	229
心臓外科学	233
消化管外科学	239
肝胆膵外科学、人工臓器・移植外科学	243
泌尿器外科学	249
腫瘍外科学	254
血管外科学	261
代謝栄養・内分泌外科学	265
感覚・運動機能医学講座	
皮膚科学	268
形成外科学	273
口腔外科学	278
整形外科科学	284
眼科学	291

耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学）	297
リハビリテーション医学	302
生体管理医学講座	
麻酔学	305
救急医学	309
健康科学・看護学専攻	
健康科学講座	
健康社会学（行動社会医学講座 保健社会行動学／健康教育・社会学[P.398]参照）	
精神保健学	315
生物統計学／疫学・予防保健学	320
健康学習・教育学（行動社会医学講座 保健社会行動学／健康教育・社会学[P.398]参照）	
医療倫理学／健康増進科学	327
予防看護学講座	
看護管理学／看護体系・機能学	331
家族看護学	334
地域看護学／行政看護学	337
臨床看護学講座	
成人看護学／緩和ケア看護学	341
母性看護学・助産学	345
精神看護学	348
老年看護学／創傷看護学	353
国際保健学専攻	
国際社会医学講座	
国際保健政策学	359
国際地域保健学	365
国際生物医科学講座	
人類遺伝学	369
発達医科学	373
人類生態学	376
生物医化学	381
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.320]参照）	
社会予防疫学	385
臨床疫学・経済学	388

医療コミュニケーション学	394
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.315]参照）	
保健社会行動学／健康教育・社会学	398
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.327]参照）	
医療科学講座	
健康医療政策学（社会予防医学講座 公衆衛生学／健康医療政策学[P.151]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.160]参照）	
臨床情報工学	403
法医学・医事法学（法医学・医療情報経済学講座 法医学[P.155]参照）	
寄付講座	
骨・軟骨再生医療（ティッシュ・エンジニアリング部[P.585]参照）	
軟骨・骨再生医療（富士ソフト）（ティッシュ・エンジニアリング部[P.585]参照）	
臨床疫学研究システム学	406
ユビキタス予防医学	410
関節機能再建学（整形外科学[P.284]参照）	
慢性腎臓病（CKD）病態生理学	413
分子構造・動態学（日本電子・ツァイス）	416
コンチネンス医学	421
ゲノム医学	424
分子精神医学	426
ライフサポート技術開発学（モルテン）	428
ユースメンタルヘルス	433
免疫療法管理学	435
運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント	437
健康と人間の安全保障（AXA）（国際保健政策学[P.359]参照）	
先端腎臓・再生医学（ティッシュ・エンジニアリング部[P.585]参照）	
肺高血圧先進医療研究学	442
分子糖尿病科学	446
寄付講座 22 世紀医療センター	
免疫細胞治療学（メディネット）	449
腎疾患総合医療学	454
統合的分子代謝疾患科学	457
先端臨床医学開発	459
健康医科学創造	462
関節疾患総合研究	466
医療経営政策学	471
コンピュータ画像診断学／予防医学	473
臨床運動器医学	476
医療安全管理学（東京海上日動）	479

医療品質評価学	482
抗加齢医学	489
臨床試験データ管理学	493
薬理動態学	497
重症心不全治療開発	500
社会連携講座	
リピドミクス	506
音声病態分析学	510
脂肪細胞機能制御学	513
アドバンスト ナーシング テクノロジー	516
社会連携講座 22 世紀医療センター	
健康空間情報学	519
附属病院	523
診療科	
内科診療部門	
循環器内科 (循環器内科学[P.165]参照)	
呼吸器内科 (呼吸器内科学[P.171]参照)	
消化器内科 (消化器内科学[P.175]参照)	
腎臓内科・内分泌内科 (腎臓内科学・内分泌病態学[P.181]参照)	
糖尿病・代謝内科 (代謝・栄養病態学[P.186]参照)	
血液・腫瘍内科 (血液・腫瘍病態学[P.192]参照)	
アレルギー・リウマチ内科 (アレルギー・リウマチ学[P.196]参照)	
感染症内科 (生体防御感染症学[P.200]参照)	
神経内科 (神経内科学[P.135]参照)	
老年病科 (老年病学／老化制御学[P.223]参照)	
心療内科 (ストレス防御・心身医学[P.204]参照)	
外科診療部門	
胃・食道外科 (消化管外科学[P.239]参照)	
大腸・肛門外科 (腫瘍外科学[P.254]参照)	
肝・胆・膵外科 (肝胆膵外科学, 人工臓器・移植外科学[P.243]参照)	
血管外科 (血管外科学[P.261]参照)	
乳腺・内分泌外科 (代謝栄養・内分泌外科学[P.265]参照)	
人工臓器・移植外科 (肝胆膵外科学, 人工臓器・移植外科学[P.243]参照)	
心臓外科 (心臓外科学[P.233]参照)	
呼吸器外科 (呼吸器外科学[P.229]参照)	
脳神経外科 (脳神経外科学[P.140]参照)	
麻酔科・痛みセンター (麻酔学[P.305]参照)	
泌尿器科・男性科 (泌尿器外科学[P.249]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.210]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.268]参照）
- 眼科・視覚矯正科（眼科学[P.291]参照）
- 整形外科・脊髄外科（整形外科科学[P.284]参照）
- 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科（耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学）[P.297]参照）
- リハビリテーション科（リハビリテーション医学[P.302]参照）
- 形成外科・美容外科（形成外科学[P.273]参照）
- 顎口腔外科・歯科矯正歯科（口腔外科学[P.278]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.214]参照）
- 小児外科（小児外科学[P.219]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・分子細胞生殖医学[P.210]参照）

精神神経科診療部門

- 精神神経科（精神医学[P.129]参照）

放射線科診療部門

- 放射線科（放射線医学[P.98]参照）

中央診療施設等

- 検査部（臨床病態検査医学）..... 525
- 手術部 532
- 放射線部 535
- 薬剤部 538
- 救急部（救急医学[P.309]参照）
- 輸血部（輸血医学[P.207]参照）
- 総合周産期母子医療センター（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.210]参照）
- リハビリテーション部 542
- 材料管理部 546
- 集中治療部（救急医学[P.309]参照）
- 病理部・病理診断科 549
- 角膜移植部 553
- 無菌治療部 555
- 光学医療診療部 557
- 血液浄化療法部 562
- 臨床研究支援センター 565
- 感染制御部（感染制御学[P.90]参照）
- 企画情報運営部 572
- 大学病院医療情報ネットワーク研究センター 574
- 臓器移植医療部 576
- 検診部 578
- ティッシュ・エンジニアリング部 585

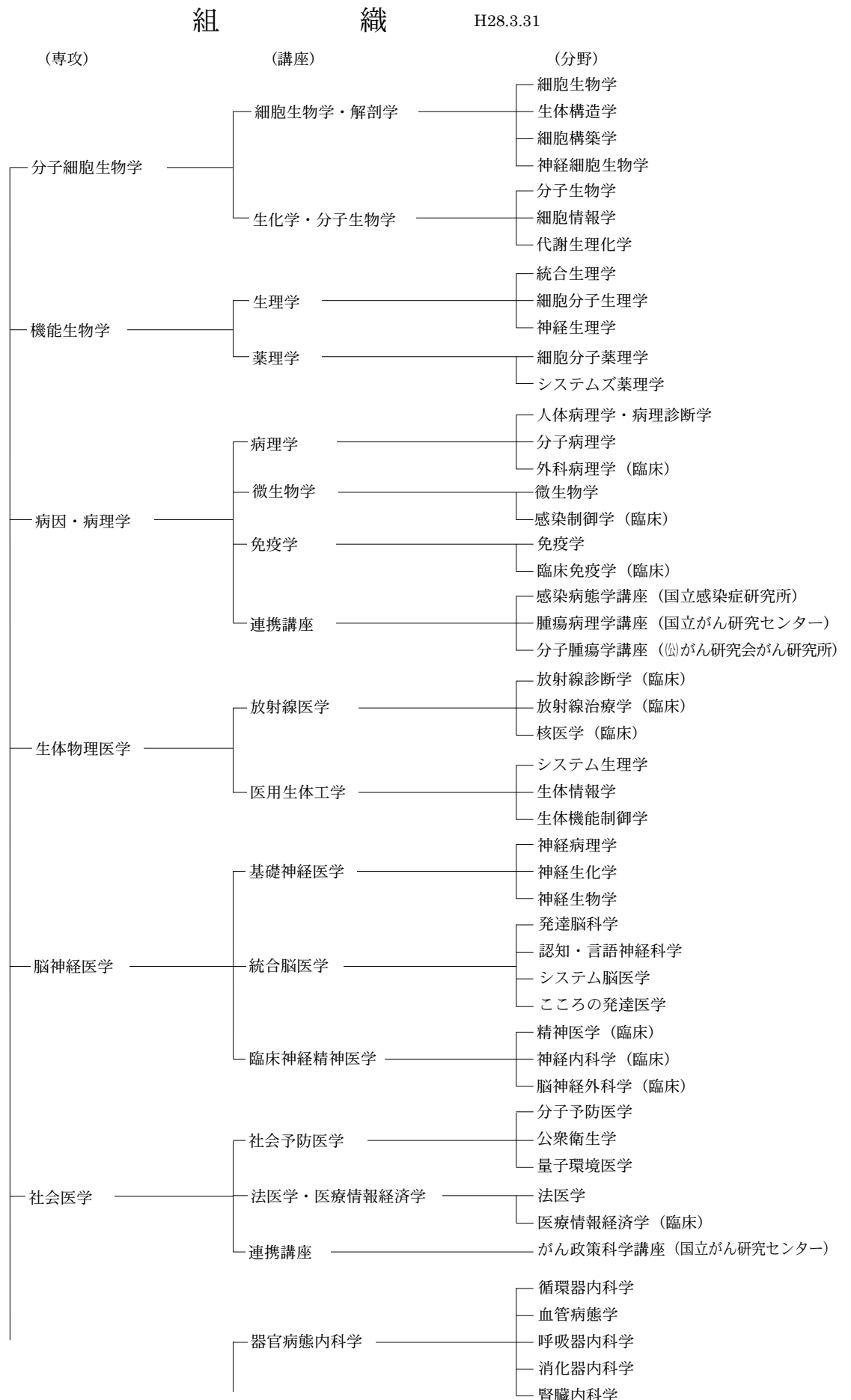
臨床研究ガバナンス部	589
こころの発達診療部	591
緩和ケア診療部	595
がん相談支援センター	599
ゲノム医学センター	
臨床ゲノム情報部門	601
臨床ゲノム診療部門	603
ゲノム解析部門	605
医工連携部	607
災害医療マネジメント部	616
国際診療部	618
病態栄養治療部	619
疾患生命工学センター	
分子病態医科学部門	628
構造生理学部門	633
再生医療工学部門	637
臨床医工学部門	640
健康環境医工学部門	645
動物資源学部門	648
放射線分子医学部門	651
医学教育国際研究センター	655
東京医学会 第 2663 回～2692 回 集会一覧	658

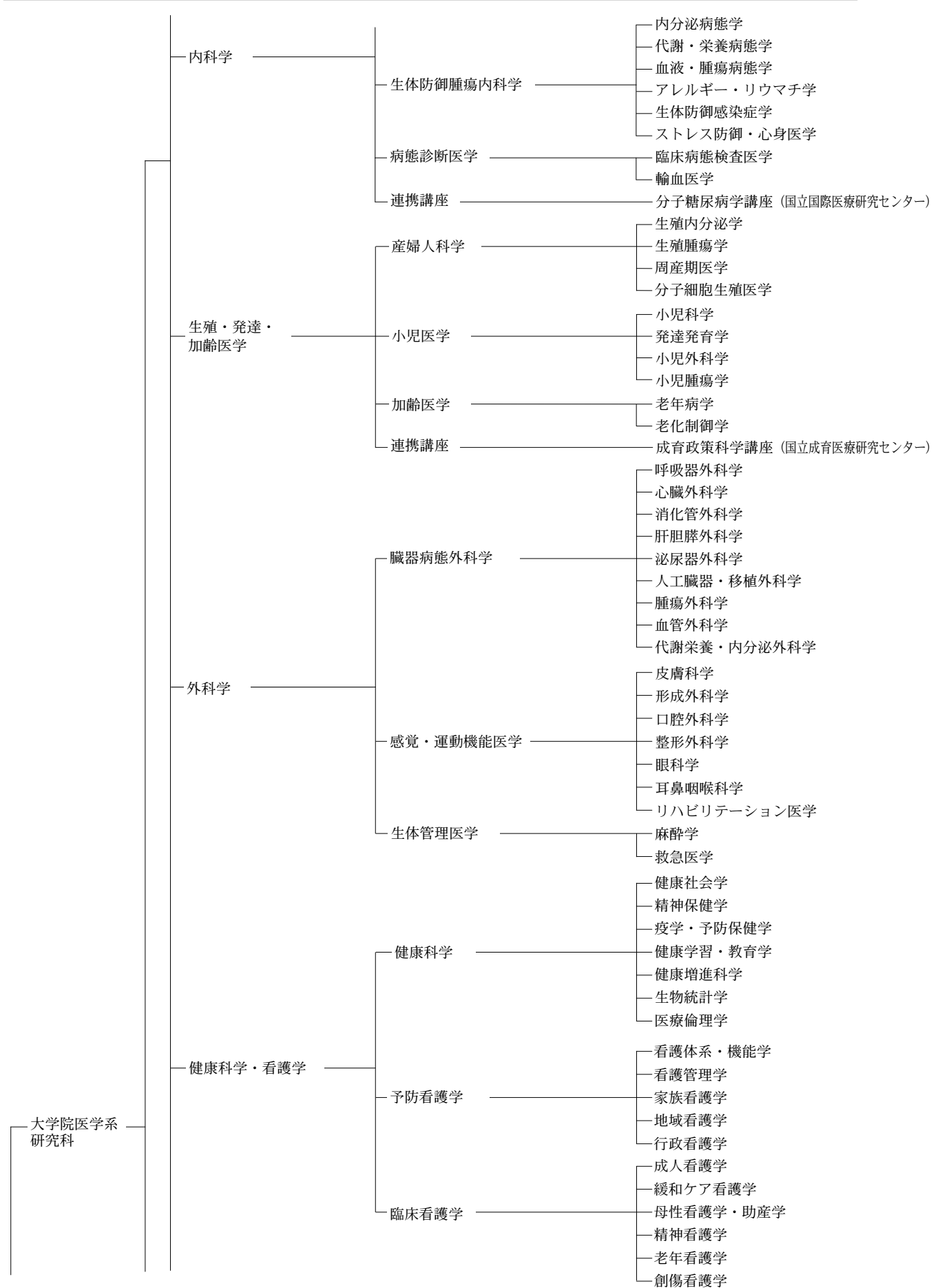
沿 革

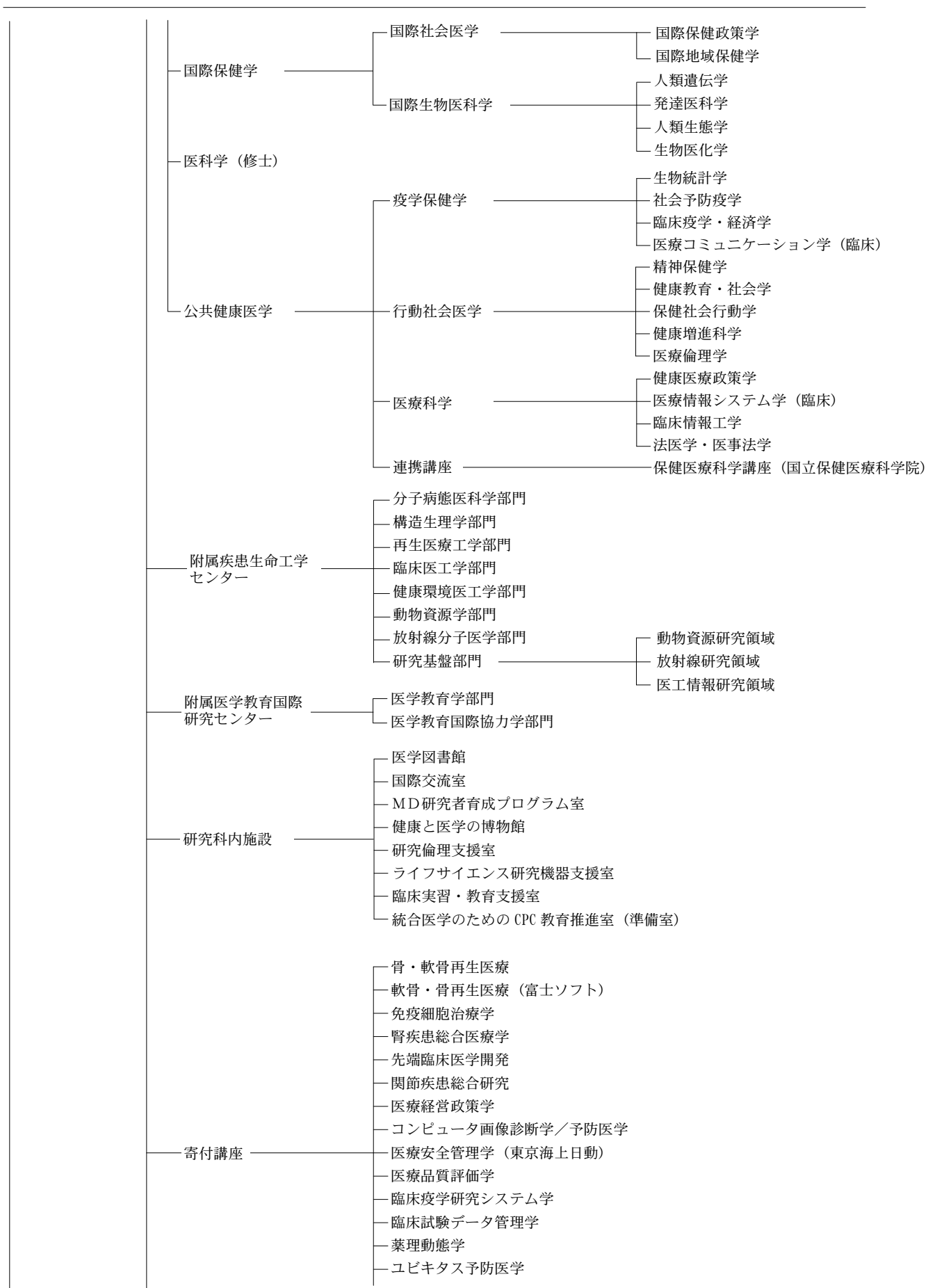
安政5年	(1858)	5月	江戸市中の蘭医82名の醸金により神田御玉ヶ池に種痘所が設立された。
		11月	種痘所は、神田相生町からの出火により類焼したが、伊東玄朴の家などで業務を継続した。
安政6年	(1859)	9月	種痘所を下谷和泉通りに新築し移転した。
万延元年	(1860)	10月	幕府直轄の種痘所となった。
文久元年	(1861)	10月	種痘所を西洋医学所と改称し、教育・解剖・種痘に分かれ西洋医学を講習する所となった。
文久3年	(1863)	2月	西洋医学所は、医学所と改称された。
明治元年	(1868)	7月	医学所は、横浜にあった軍事病院を下谷藤堂邸に移し、医学所を含めて、大病院と称することになった。
明治2年	(1869)	2月	大病院は、医学校兼病院と改称された。
		12月	医学校兼病院は、大学東校と改称された。
明治4年	(1871)	7月	文部省が設置され、大学東校は、東校と改称された。
明治5年	(1872)	8月	学制が布かれ、東校は、第一大学区医学校と改称された。
明治7年	(1874)	5月	第一大学区医学校は、東京医学校と改称された。
明治9年	(1876)	11月	東京医学校は、本郷に移転した。
明治10年	(1877)	4月	東京医学校は、東京開成学校と合併し東京大学となり、東京医学校は、東京大学医学部となった。
明治19年	(1886)	3月	東京大学が帝国大学となり東京大学医学部は、帝国大学医科大学となった。また、大学院が設置された。
明治30年	(1897)	6月	帝国大学は、東京帝国大学となった。
大正6年	(1917)	8月	文部省医師開業試験附属永楽病院が、本学に移管され東京帝国大学医科大学附属小石川分院となった。
大正8年	(1919)	4月	学部制が敷かれ、医科大学は医学部となった。
昭和6年	(1931)	2月	医学部1号館が竣工した。
昭和11年	(1936)	1月	医学部脳研究室が、堀越久三郎氏の寄付により発足した。
		11月	医学部2号館(本館)が竣工した。
昭和22年	(1947)	10月	東京帝国大学は、東京大学となった。
昭和25年	(1950)	4月	看護養成施設が、医学部附属看護学校と改称設置された。
昭和28年	(1953)	4月	衛生看護学科が、設置された。
		7月	東京大学に新制の大学院が設置され、生物系研究科医学専門課程博士課程が設けられた。
			医学部脳研究室が、医学部附属脳研究施設として制度化された。
昭和31年	(1956)	4月	医学部附属助産婦学校が、設置された。

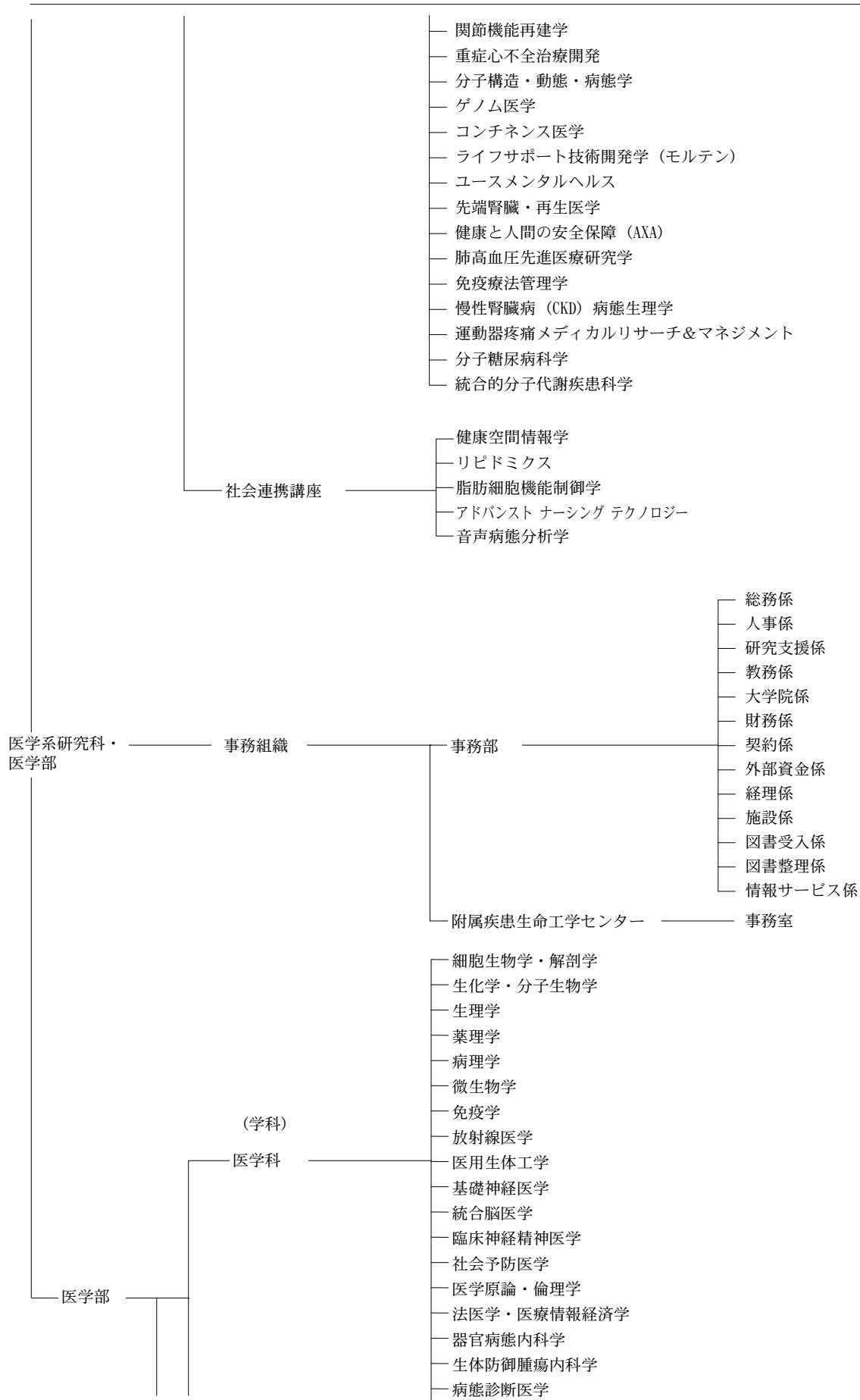
昭和33年	(1958)	4月	医学部薬学科が、薬学部として独立の学部となった。
		5月	東京大学医学部創立百年記念式典が挙行された。
昭和36年	(1961)	3月	医学部総合中央館(医学図書館)が、東京大学医学部創立百年記念事業の一つとして竣工した。
		4月	医学部附属医用電子研究施設が、設置された。
昭和40年	(1965)	4月	医学部附属音声・言語医学研究施設が、設置された。
			衛生看護学科を改組し、保健学科が設置された。
			東京大学大学院が改組され、生物系研究科医学専門課程は医学系研究科となった。
			医学系研究科に保健学専門課程が、設置された。
昭和41年	(1966)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

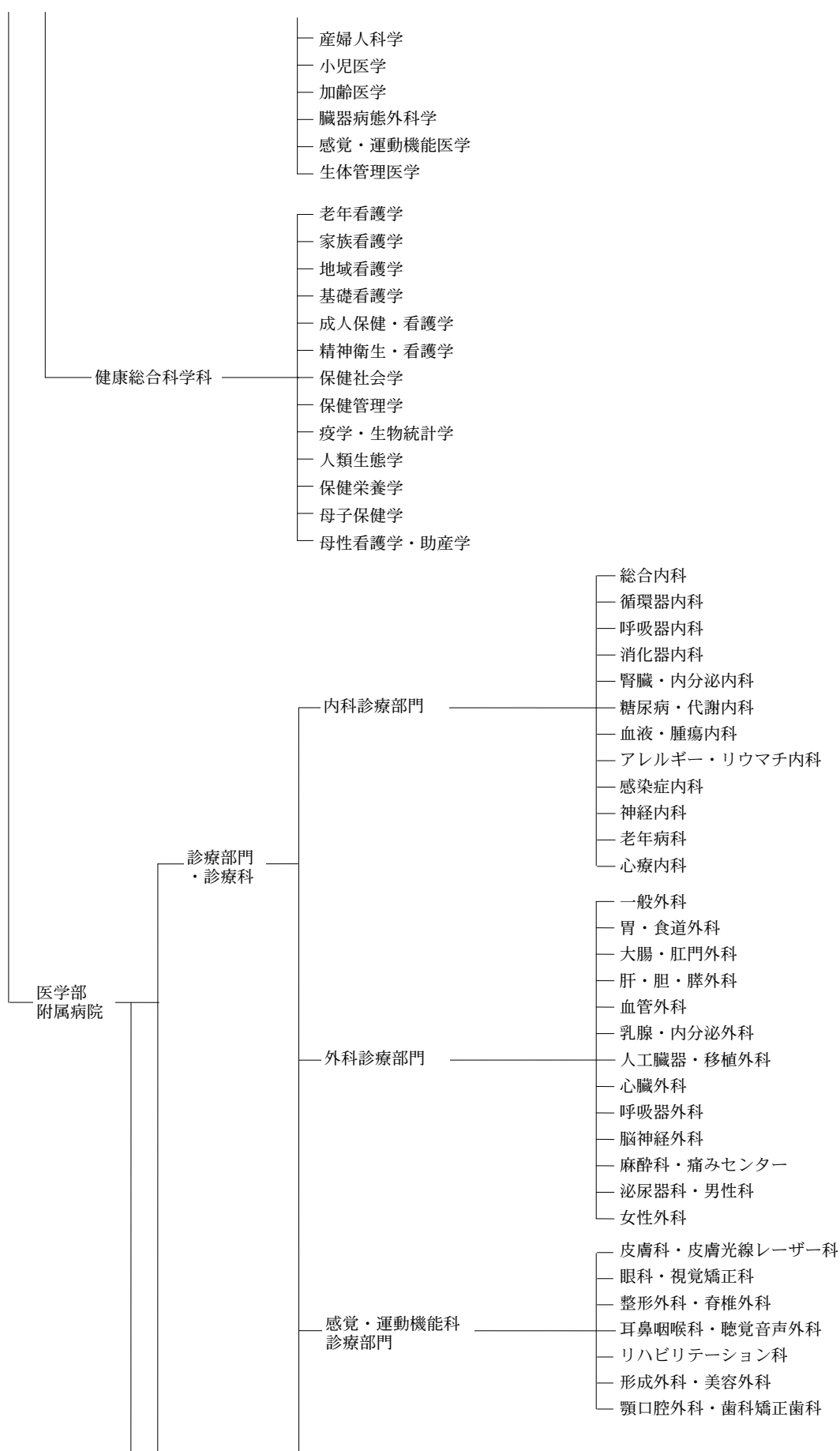
平成17年	(2005)	3月	医学部教育研究棟（第2期）が竣工した。
平成19年	(2007)	4月	医学系研究科に公衆衛生の専門職大学院（公共健康医学専攻）が設置された。
平成20年	(2008)	5月	東京大学医学部・医学部附属病院創立百五十年記念式典が挙行された。
平成22年	(2010)	4月	医学部健康科学・看護学科が、健康総合科学科となった。
平成23年	(2011)	1月	医学系研究科に健康と医学の博物館が、設置された。
平成24年	(2012)	4月	医学系研究科に研究倫理支援室が設置された。
平成25年	(2013)	4月	東京大学医学教育国際協力研究センター（学内共同研究施設）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。
平成27年	(2015)	10月	医学系研究科に臨床実習・教育支援室が設置された。

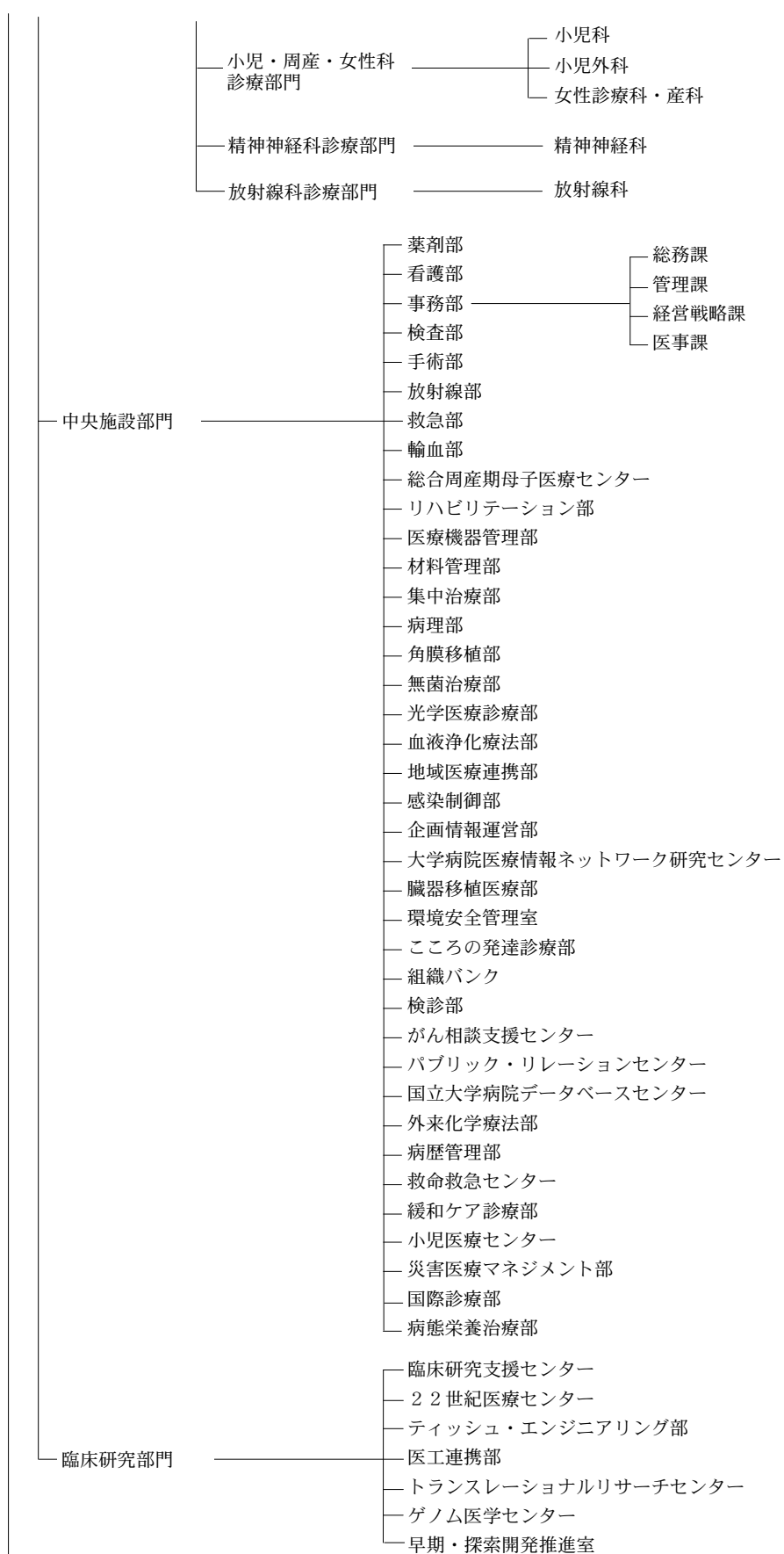


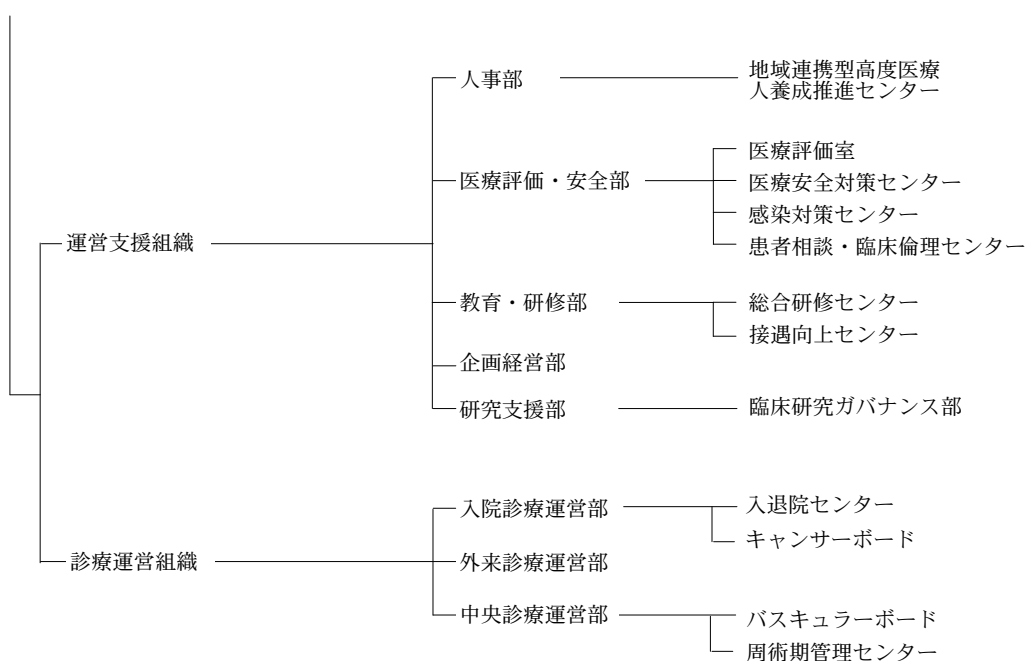












職 員 名 簿

平成28年3月16日現在

大学院医学系研究科

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
分子細胞生物学専攻			
細胞生物学・解剖学講座			
細胞生物学	吉 川 雅 英	金 井 克 光	本 間 典 子
生体構造学			岩 崎 広 英
細胞構築学	岡 部 繁 男		
神経細胞生物学			
生化学・分子生物学講座			
分子生物学	水 島 昇	山 下 義 博	山 本 林
細胞情報学	間 野 博 行		
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	(委嘱)大木研一		
細胞分子生理学	(委嘱)松崎政紀		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)脇田隆字		
(国立感染症研究所)			
腫瘍病理学講座	(委嘱)中釜 齊		
(国立がん研究センター)			

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
分子腫瘍学講座 ((公)がん研究会がん研究所)	(客員)中村卓郎		
生体物理医学専攻			
放射線医学講座			
放射線診断学(臨床)	大 友 邦	國 松 聡	森 壘
放射線治療学(臨床)		中 川 恵 一	
核医学(臨床)		百 瀬 敏 光	
医用生体工学講座			
システム生理学			山 本 希美子
生体情報学	(兼)浦野泰照		神 谷 真 子
生体機能制御学		阿 部 裕 輔	磯 山 隆
脳神経医学専攻			
基礎神経医学講座			
神経病理学	岩 坪 威		
神経生化学	尾 藤 晴 彦		
神経生物学	廣 瀬 謙 造		
統合脳医学講座			
発達脳科学			
認知・言語神経科学			
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	清 水 潤	
脳神経外科学(臨床)	齊 藤 延 人	中 富 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	富 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		田 中 勝 弥
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		森 田 啓 行
血管病態学			
呼吸器内科学	長 瀬 隆 英		田 中 剛
			山 内 康 宏
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 乗 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 富 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	
周産期医学		甲 賀 か を り	
分子細胞生殖医学	大 須 賀 穰	平 池 修	
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	(委嘱)内田広夫	藤 代 準	
小児腫瘍学		(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)			
外科学専攻			

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
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	平 田 康 隆	
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	福 原 浩	
		藤 村 哲 也	
人工臓器・移植外科学		阪 本 良 弘	金 子 順 一
腫瘍外科学	渡 邊 聡 明		川 合 一 茂
血管外科学	(兼) 渡 邊 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	菅 谷 誠	
		浅 野 善 英	
形成外科学	光 嶋 勲		飯 田 拓 也
口腔外科学	高 戸 毅	須佐美 隆 史	
		星 和 人	
整形外科	田 中 栄	筑 田 博 隆	齋 藤 琢
		門 野 夕 峰	
眼科学	相 原 一	加 藤 聡	本 庄 恵
耳鼻咽喉科学	山 嵜 達 也	岩 崎 真 一	
		柿 木 章 伸	
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			
看護体系・機能学		(兼) 武 村 雪 絵	
看護管理学		武 村 雪 絵	

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
家族看護学	上別府 圭 子		佐 藤 伊 織
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 邊 知 保	梅 崎 昌 裕	
生物医化学	北 潔	渡 邊 洋 一	
公共健康医学専攻			
疫学保健学講座			
生物統計学	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		高 木 大 資
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		榎 野 陽 介
連携講座			
保健医療科学講座	(委嘱)福田 敬		

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
(国立保健医療科学院)			
附属疾患生命工学センター			
分子病態医科学部門	宮 崎 徹	新 井 郷 子	
構造生理学部門	河 西 春 郎		高 橋 倫 子
再生医療工学部門	東 隆	伊 藤 大 知	秋 本 崇 之
臨床医工学部門	(兼)片岡一則	(兼)宮田完二郎	
健康環境医工学部門		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 大 西 弘 高
医学教育国際協力学部門			
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)尾藤晴彦		
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)矢富 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	
臨床実習・教育支援室	(室長・兼)山嵜達也		
総合医学のためのCPC教育推進室(準備室)	(室長・兼)深山正久		池 村 雅 子

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)黒川峰夫		(兼)森田啓行
循環器内科	(兼)小室一成		渡 辺 昌 文 赤 澤 宏
呼吸器内科	(兼)長瀬隆英		(兼)田中 剛 (兼)山内康宏

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
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)藤乗嗣泰 榎田紀子 田中哲洋
糖尿病・代謝内科	(兼)門脇孝	(兼)山内敏正	(兼)鈴木亮 荒井俊也
血液・腫瘍内科	(兼)黒川峰夫		(兼)竹内二士夫
アレルギー・リウマチ内科	(兼)山本一彦		藤尾圭志
感染症内科		(兼)四柳宏	
神経内科	(兼)辻省次	(兼)清水潤	寺尾安生 岩田淳
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 (兼)川合一茂
大腸・肛門外科	(兼)渡邊聡明		石原聡一郎 有田淳一 (兼)保科克行
肝・胆・膵外科	(兼)國土典宏	(兼)長谷川潔	
血管外科	(兼)渡邊聡明		
乳腺・内分泌外科		(兼)多田敬一郎	
人工臓器・移植外科	(兼)國土典宏	(兼)阪本良弘	(兼)金子順一 赤松延久 縄田寛 山内治雄 佐藤雅昭 辛正廣 武笠晃丈 (兼)伊藤伸子 折井亮 中川徹 宮寄英世 平田哲也
心臓外科	(兼)小野稔	(兼)平田康隆	
呼吸器外科	(兼)中島淳		
脳神経外科	(兼)齊藤延人	(兼)中富浩文	
麻酔科・痛みセンター	(兼)山田芳嗣	(兼)内田寛治	
泌尿器科・男性科	(兼)本間之夫	(兼)福原浩 (兼)藤村哲也	
女性外科	(兼)大須賀穰	(兼)織田克利	
感覚・運動機能科診療部門			
皮膚科・皮膚光線レーザー科	(兼)佐藤伸一	(兼)菅谷誠	宮垣朝光

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
眼科・視覚矯正科	(兼)相原 一	(兼)浅野善英 (兼)加藤 聡	吉 崎 歩 鎌 田 昌 洋 (兼)本庄 恵 蕪 城 俊 克 白 井 智 彦 間 山 千 尋 小 畑 亮
整形外科・脊椎外科	(兼)田中 栄	(兼)筑田博隆 (兼)門野夕峰	(兼)齋藤 琢 大 島 寧 武 富 修 治 近 藤 健 二 二 藤 隆 春 狩 野 章 太 郎 安 藤 瑞 生
耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	(兼)山嵜達也	(兼)岩崎真一 (兼)柿木章伸	(兼)飯田拓也 成 島 三 長 小笠原 徹 西 條 英 人 大久保 和 美
リハビリテーション科 形成外科・美容外科	(兼)芳賀信彦 (兼)光嶋 勲	(兼)須佐美隆史 (兼)星 和 人	(兼)飯田拓也 成 島 三 長 小笠原 徹 西 條 英 人 大久保 和 美
顎口腔外科・歯科矯正歯科	(兼)高戸 毅	(兼)須佐美隆史 (兼)星 和 人	(兼)飯田拓也 成 島 三 長 小笠原 徹 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)滝田順子	(兼)平田陽一郎 張 田 豊 土 田 晋 也 犬 塚 亮 新 井 真 理 廣 田 泰 永 松 健 有 本 貴 英
小児外科 女性診療科・産科	(委嘱)内田広夫 (兼)藤井知行	(兼)藤代 準 (兼)川名 敬 (兼)甲賀かをり (兼)平池 修	(兼)飯田拓也 成 島 三 長 小笠原 徹 西 條 英 人 大久保 和 美
精神神経科診療部門 精神神経科	(兼)笠井清登	(兼)山末英典 (兼)垣内千尋	神 出 誠一郎
放射線科診療部門 放射線科	(兼)大友 邦	(兼)百瀬敏光 (兼)中川恵一 (兼)國松 聡	(兼)森 壱 高 尾 英 正 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 富 裕	(兼) 池 田 均	高 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 張 京 浩
医療機器管理部		(兼) 深 柄 和 彦	
材料管理部			(兼) 石 井 健
集中治療部	(兼) 矢 作 直 樹		(兼) 土 井 研 人
病理部	(兼) 深 山 正 久	(兼) 柴 原 純 二 佐々木 毅 山 上 聡	森 川 鉄 平
角膜移植部			
無菌治療部	(兼) 黒 川 峰 夫		樋 渡 光 輝
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	(兼) 住 谷 昌 彦	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		(兼) 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		(兼) 赤 松 延 久
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 邊 聡 明		(兼) 新 秀 直
外来化学療法部	(兼) 國 土 典 宏		
病歴管理部	(兼) 渡 邊 聡 明		
救命救急センター	(兼) 大 江 和 彦	中 島 勸	(兼) 軍 神 正 隆 土 井 研 人

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
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)南 學 正 臣		軍 神 正 隆
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
臨床研究支援センター	山 崎 力	坂 中 千 恵	
22世紀医療センター	(兼)高 戸 毅		
ティッシュ・エンジニアリング部	(兼)高 戸 毅	(兼)星 和 人	
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		
早期・探索開発推進室	(兼)岩 坪 威		
人事部	(兼)秋 下 雅 弘		
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	(兼)佐 藤 伸 一		(兼)山 本 知 孝
医療評価室			山 本 知 孝
医療安全対策センター		(兼)中 島 勸	
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)佐 藤 伸 一	江 頭 正 人	
総合研修センター	(兼)北 村 聖		木 村 光 利
	(兼)山 唄 達 也		
接遇向上センター	(兼)笠 井 清 登		
企画経営部	(兼)田 中 栄		
研究支援部	(兼)南 學 正 臣		
臨床研究ガバナンス部			
入院診療運営部	(兼)田 中 栄		
入退院センター			(兼)石 井 健
がんセンター	(兼)宮 川 清		
外来診療運営部	(兼)笠 井 清 登		
中央診療運営部		(兼)住 谷 昌 彦	
バスキュラーボード		(兼)住 谷 昌 彦	

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		宮 本 健 史	
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	
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	宇 野 漢 成 吉 川 健 啓	
医療安全管理学(東京海上日動)講座		安 樂 真 樹	
医療品質評価学講座	宮 田 裕 章	香 坂 俊	
臨床疫学研究システム学講座		小 出 大 介	
薬理動態学講座		本 間 雅	
ユビキタス予防医学講座		池 田 祐 一	
関節機能再建学講座		茂 呂 徹	
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		
ライフサポート技術開発学(モルテン)講座	森 武 俊		野 口 博 史
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	高 瀬 淳
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	
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		
統合的分子代謝疾患科学講座		岩 部 真 人	

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 舩 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	光 吉 俊 二

受託研究費（AMED）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
尿中バイオマーカーを用いたPOCデバイスによる心腎連関・多臓器不全の早期診断装置			嘉 副 裕

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	SRINIVASAN M A L A T H I		

運営費交付金（疾患生命工学センター）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
クリニカルリサーチセンター疾患モデルセンター		葛 西 秀 俊	

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
脳神経外科			今 井 英 明

特定事業費

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
大学病院医療情報ネットワーク研究センターの機能強化			岡 田 昌 史

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）			建 石 良 介 野 澤 宏 彰

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 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	

大学病院における医師等の教育研究基盤充実経費（附属病院臨床研究ガバナンス部）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
臨床研究の監査体制とガバナンスの強化	森 豊 隆 志		

※平成28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 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日)

区 分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
配 置 換	牛田多加志	H27.4.1	東京大学大学院工学系研究科教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 再生医療工学部門教授
昇 任	阪本良弘	H27.4.1	東京大学大学院医学系研究科 人工臓器・移植外科学准教授	東京大学大学院医学系研究科 人工臓器・移植外科学講師
配 置 換	武村雪江	H27.4.1	東京大学大学院医学系研究科 看護管理学准教授	東京大学医科学研究所 看護部長
採 用	森豊隆志	H27.4.1	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター准教授	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
昇 任	田中剛	H27.4.1	東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講師	東京大学医学部附属病院 呼吸器内科助教
昇 任	山内康宏	H27.4.1	東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講師	東京大学保健・健康推進本部 助教
昇 任	池村雅子	H27.4.1	東京大学大学院医学系研究科 総合医学のためのCPC教育推進 室(準備室)講師	東京大学医学部附属病院 病理部助教
配 置 換	田中勝弥	H27.4.1	東京大学大学院医学系研究科 医療情報経済学講師	東京大学医学部附属病院 企画情報運営部講師
昇 任	榎田紀子	H27.4.1	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科講師	東京大学保健・健康推進本部 助教
昇 任	和田健彦	H27.4.1	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科講師	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科助教
採 用	土井研人	H27.4.1	東京大学医学部附属病院 救命救急センター講師	東京大学大学院医学系研究科 特任講師
昇 任	清水潤	H27.4.16	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学准教授	東京大学医学部附属病院 神経内科講師
昇 任	築田博隆	H27.4.16	東京大学大学院医学系研究科 整形外科准教授	東京大学大学院医学系研究科 整形外科講師
昇 任	柿木章伸	H27.4.16	東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学准教授	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科講師
昇 任	金子順一	H27.4.16	東京大学大学院医学系研究科 人工臓器・移植外科学講師	東京大学医学部附属病院 人工臓器・移植外科助教
昇 任	狩野章太郎	H27.4.16	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科講師	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科助教

区 分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
昇 任	平 田 康 隆	H27.5.1	東京大学大学院医学系研究科 心臓外科学准教授	東京大学医学部附属病院 心臓外科講師
配 置 換	甲 賀 か を り	H27.5.1	東京大学大学院医学系研究科 周産期医学准教授	東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生殖医学准教授
採 用	本 庄 恵	H27.5.1	東京大学大学院医学系研究科 眼科学講師	東京都健康長寿医療センター 眼科医長
採 用	佐 藤 雅 昭	H27.5.1	東京大学医学部附属病院 呼吸器外科講師	京都大学医学部附属病院 特定病院助教
昇 任	安 藤 瑞 生	H27.5.16	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科講師	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科助教
採 用	岩 田 淳	H27.6.1	東京大学医学部附属病院 神経内科講師	科学技術振興機構研究員
委 嘱	福 田 敬	H27.6.1	東京大学大学院医学系研究科 保健医療科学准教授	国立保健医療科学院 統括研究官
辞 職	武 井 陽 介	H27.6.30	筑波大学基礎医学系 教授	東京大学大学院医学系研究科 細胞生物学准教授
辞 職	竹 本 さ や か	H27.6.30	名古屋大学環境医学研究所 教授	東京大学大学院医学系研究科 神経生化学講師
辞 職	須 並 英 二	H27.6.30	日本赤十字社医療センター 大腸肛門外科部長	東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学講師
辞 職	柳 靖 雄	H27.6.30	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科講師	Singapore National Eye Center Clinician-Scientist
辞 職	加 藤 元 博	H27.6.30	国立成育医療研究センター 医長	東京大学医学部附属病院 無菌治療部講師
昇 任	浅 野 善 英	H27.7.1	東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学准教授	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科講師
昇 任	門 野 夕 峰	H27.7.1	東京大学大学院医学系研究科 整形外科准教授	東京大学大学院医学系研究科 整形外科講師
昇 任	佐 藤 伊 織	H27.7.1	東京大学大学院医学系研究科 家族看護学講師	東京大学大学院医学系研究科 家族看護学助教
昇 任	高 木 大 資	H27.7.1	東京大学大学院医学系研究科 保健社会行動学講師	東京大学大学院医学系研究科 保健社会行動学助教
昇 任	小 畑 亮	H27.7.1	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科講師	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科助教
委 嘱	大 木 研 一	H27.7.16	東京大学大学院医学系研究科 統合生理学教授	九州大学大学院医学研究院 教授
辞 職	森 豊 隆 志	H27.7.31	東京大学医学部附属病院 特任教授	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター准教授

区 分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
辞 職	重 松 邦 広	H27.7.31	国際医療福祉大学三田病院 教授	東京大学医学部附属病院 血管外科講師
昇 任	平 地 修	H27.8.1	東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生殖医学准教授	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師
採 用	齋 藤 琢	H27.8.1	東京大学大学院医学系研究科 整形外科科学講師	東京大学医学部附属病院 特任研究員
昇 任	山 内 治 雄	H27.8.1	東京大学医学部附属病院 心臓外科講師	東京大学医学部附属病院 心臓外科助教
昇 任	樋 渡 光 輝	H27.8.1	東京大学医学部附属病院 無菌治療部講師	東京大学医学部附属病院 小児科助教
採 用	山 本 林	H27.9.1	東京大学大学院医学系研究科 分子生物学講師	東京工業大学 フロンティア研究機構特任助教
辞 職	和 田 健 彦	H27.9.30	東海大学医学部 准教授	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科講師
辞 職	渡 邊 玲	H27.9.30	筑波大学医学医療系 講師	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科講師
早期退職	吉村浩太郎	H27.9.30	自治医科大学医学部 教授	東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科講師
委 嘱	松 崎 政 紀	H27.10.1	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子生理学教授	自然科学研究機構 基礎生物学研究所教授
辞 職	北 山 丈 二	H27.10.15	自治医科大学 臨床研究支援センター教授	東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学准教授
昇 任	宮 本 有 紀	H27.11.1	東京大学大学院医学系研究科 精神看護学准教授	東京大学大学院医学系研究科 精神看護学講師
昇 任	飯 田 拓 也	H27.11.1	東京大学大学院医学系研究科 形成外科学講師	東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科助教
昇 任	田 中 哲 洋	H27.11.1	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科講師	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科助教
昇 任	武 富 修 治	H27.11.1	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科助教
昇 任	成 島 三 長	H27.11.1	東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科講師	東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科助教
昇 任	有 本 貴 英	H27.11.1	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科助教
辞 職	眞 鍋 一 郎	H27.12.31	千葉大学医学部 教授	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学講師

区 分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
配 置 換	宮田完二郎	H28.1.1	東京大学大学院工学系研究科 准教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 臨床医工学部門准教授
昇 任	神谷真子	H28.1.1	東京大学大学院医学系研究科 生体情報学講師	東京大学大学院医学系研究科 生体情報学助教
採 用	坂中千恵	H28.1.1	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター准教授	医薬品医療機器総合機構 特任職員
採 用	森田啓行	H28.1.1	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学講師	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
採 用	東 隆	H28.1.16	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 再生医療工学部門教授	東京大学大学院工学系研究科 特任准教授
採 用	新井郷子	H28.1.16	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 分子病態医科学部門准教授	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
昇 任	鎌田昌洋	H28.2.1	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科講師	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科助教
辞 職	久米春喜	H28.2.29	国立国際医療研究センター 泌尿器科部長	東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学准教授
委 嘱	内田広夫	H28.3.1	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学教授	名古屋大学大学院医学系研究科 教授
昇 任	藤村哲也	H28.3.1	東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学准教授	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師
昇 任	川合一茂	H28.3.1	東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学講師	東京大学医学部附属病院 大腸・肛門外科助教
定年退職	飯野正光	H28.3.31	日本大学医学部 特任教授	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学教授
定年退職	北 潔	H28.3.31	長崎大学大学院熱帯医学・グロー バルヘルス研究科長	東京大学大学院医学系研究科 生物医化学教授
早期退職	大友 邦	H28.3.31	国際医療福祉大学 学長	東京大学大学院医学系研究科 放射線診断学教授
任期満了	矢作直樹	H28.3.31		東京大学大学院医学系研究科 救急医学教授
辞 職	柴原純二	H28.3.31	杏林大学医学部 教授	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学准教授
辞 職	門野夕峰	H28.3.31	埼玉医科大学病院 整形外科・脊椎外科教授	東京大学大学院医学系研究科 整形外科学准教授

区 分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
辞 職	西 浦 博	H28.3.31	北海道大学大学院医学系研究科 教授	東京大学大学院医学系研究科 国際保健政策学准教授
辞 職	山 上 聡	H28.3.31	日本大学板橋病院 眼科教授	東京大学医学部附属病院 角膜移植部准教授
任期満了	野 入 英 世	H28.3.31	東京大学医学部附属病院 特任研究員	東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部准教授
定年退職	竹内不二夫	H28.3.31	東京聖栄大学 教授	東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学講師
辞 職	山 口 正 洋	H28.3.31	高知大学医学部 教授	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子生理学講師
辞 職	高井ゆかり	H28.3.31	群馬県立県民健康科学大学 大学院看護学研究科教授	東京大学大学院医学系研究科 成人看護学講師
辞 職	秋 本 崇 之	H28.3.31	早稲田大学スポーツ科学学術院 教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 再生医療工学部門講師
辞 職	寺 尾 安 生	H28.3.31	杏林大学医学部 教授	東京大学医学部附属病院 神経内科講師
辞 職	石 井 健	H28.3.31	虎の門病院 救急科医長	東京大学医学部附属病院 講師

平成27年度外国出張・海外研修

(延べ人数)

地 域	国 名	教 授	准 教 授
アジア・大洋州 中東	アラブ首長国連邦	0	1
	イスラエル国	1	0
	インド	2	3
	インドネシア共和国	1 0	2
	オーストラリア連邦	1	6
	オマーン国	1	0
	カタール国	0	1
	カンボジア王国	1	0
	サウジアラビア王国	0	1
	シンガポール共和国	5	0
	タイ王国	1 8	3
	大韓民国	1 9	1 2
	台湾	2 0	6
	中華人民共和国	3 3	6
	トルコ共和国	2	0
	ネパール連邦民主共和国	3	0
	パキスタン・イスラム共和国	1	0
	パプアニューギニア独立国	0	2
	バングラデシュ人民共和国	3	7
	フィリピン共和国	2	2
	ベトナム社会主義共和国	0	1
	マレーシア	2	2
	ミャンマー連邦共和国	1	0
	ラオス人民民主共和国	4	0
北米・中南米	アメリカ合衆国	8 6	4 4
	カナダ	1 0	1
	ブラジル連邦共和国	2	2
	メキシコ合衆国	1	1
ヨーロッパ	英国	1 2	6
	イタリア共和国	9	4
	オーストリア共和国	5	2
	オランダ王国	6	1
	クロアチア共和国	2	0
	スイス連邦	4	0
	スウェーデン王国	2	3
	スペイン	5	3
	ドイツ連邦共和国	1 5	3
	ハンガリー	3	2
	フィンランド共和国	0	1
	フランス共和国	1 1	0
	ベルギー王国	1	0
	ポーランド共和国	1	0
	ポルトガル共和国	2	3
	ロシア連邦	0	1
アフリカ	エジプト・アラブ共和国	1	0
	ガーナ共和国	4	1

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MyOPAC文献取寄サービスや、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PDF取寄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、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1979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、英語論文執筆に取り組む若手研究者向けのセミナー、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28年4月1日）

	和 文	欧 文	計（冊）	備 考
単行本	52,640	61,814	114,454	教室所蔵分も含む
雑誌（製本）	53,397	104,061	157,458	同 上
合計	106,037	165,875	271,912	同 上

受入冊数（平成27年度）

	和 文	欧 文	計（冊）	備 考
単行本	1,278	256	1,534	
雑誌（製本）	893	44	937	
合計	2,171	300	2,471	

受入雑誌種類数（平成28年4月1日現在）

	和 文	欧 文	計（種類数）	備 考
購入	241	175	416	
寄贈・交換	411	30	441	
合計	652	205	857	

利用状況（平成27年度）

1. 開館日数	276 日
2. 利用者総数	79,109 人
3. 一日平均利用者数	287 人／日
4. 貸出総冊数	17,784 冊
5. 一日平均貸出冊数	64 冊／日
6. 特別利用入館者総数	1,402 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 27 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 27 年度の留学生総数は 102 名(34 ヶ国)であった。それ以外にも各教官が個人的に指導している学生も多数存在する。海外から留学・研修を希望する者からの問い合わせは依然として多く、対応回数は延べ、平成 27 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つた。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 27 年度は 12 名(ドイツ 3、オーストラリア 3、スウェーデン 1、台湾 4、インドネシア 1)であった。それ以外にも各教官が個人的に Elective として受け入れている

学生も多数存在する。東大の学生が毎年延べ 25 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 11250 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 27 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 2 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 件あつた。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 27 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27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27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27年度は東大側から学生1名が研究実習に派遣された。平成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27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26年6月より新たに米国・シカゴ大学とも学術交流協定が締結され、平成27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27年6月より新たにオーストラリア・シドニー大学とも学術交流協定が締結され、平成27年度は東大側から学生3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、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27年度は、合計で約35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「健康アウトカム測定法の開発および検証 I」と「健康アウトカム測定法の開発および検証 II」と「国際疫学特論 I」と「国際疫学特論 II」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. Nanishi K, Green J, Taguri M, Jimba M (2015) Determining a Cut-Off Point for Scores of the Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form: Secondary Data Analysis of an Intervention Study in Japan. PLoS ONE 10(6): e0129698. doi:10.1371/journal.pone.0129698 [Published: June 24, 2015]
2. Kojima T, Green J, Barron JP. Conflict-of-interest disclosure at medical journals in Japan: a nationwide survey of the practices of journal secretariats. BMJ Open 2015; 5: e007957. doi:10.1136/bmjopen-2015-007957
3. Hongo H, Green J, Nanishi K, Jimba M. Development of the revised Japanese Maternal Breastfeeding Evaluation Scale, short version. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. doi: 10.6133/apjcn.032016.08 Published online: March 2016.
4. Maulida R, Nanishi K, Green J, Shibamura A, Jimba M. Food-choice motives of adolescents in Jakarta, Indonesia: the roles of gender and family income. Public Health Nutrition. 2016 May 16;1-9 [Epub ahead of print]. doi:10.1017/S136898001600094X. Accepted 30 March 2016.

MD 研究者育成プログラム室

教授 (室長)

尾藤晴彦

助教

菅谷佑樹、本田郁子

ホームページ <http://www.ut-mdres.umin.jp/>

沿革と組織の概要

東京大学医学部では、医学部出身の基礎医学研究者の減少に歯止めをかけ、次代の基礎医学研究者を積極的に育成する公的なカリキュラムとして、平成 20 年度に MD 研究者育成プログラム室が設置された。初代室長の岡部繁男教授 (平成 20～22 年度)、前室長の吉川雅英教授 (平成 23～26 年度) によりプログラムの基礎が築かれ、現室長の尾藤晴彦教授 (平成 27 年度～)、助教 2 名、事務員 2 名で、医学部生が最先端の基礎研究を自ら実践するための様々な支援を提供している。また、平成 23～27 年度まで名古屋大学、京都大学、大阪大学と連携して全国基礎医学研究者養成プロジェクトが実施され、大学間リトリートや海外留学支援などのプログラム内容が飛躍的に充実した。

MD 研究者育成プログラムの初代履修生は 6 名であったが、現在は 4 学年で 90 名以上が履修しており、毎年 5～10 名の 6 年生が英語で研究成果をまとめた修了論文を提出している。また、在学中に海外の一流学会で受賞する学生や、国際学術雑誌に筆頭著者で掲載される学生もいる。

教育

基礎医学研究に興味をもつ学生に対して、入学直後より 6 年間にわたって様々なプログラムを提

供している。3 年次以降は実際に基礎医学の研究現場に参加してもらい、最先端の基礎研究を自ら実践してもらうことを強く推奨している。

まずは入学後、早い段階で研究に興味をもってもらい、実際に研究室に通う動機付けとするために、1 年生、2 年生を対象にした最先端医学研究のセミナー、Medical Biology 入門を開講している。毎回、異なる講師が様々な分野の最先端の基礎研究や臨床研究を医学研究初心者に紹介し、学生がこの講義を聞いて興味をもった研究室を訪れるなど研究開始のきっかけとなっている。また、早いうちから英語で科学に携わる習慣をつけるために Molecular Biology of the Cell を英語で読む輪読ゼミを行っている。

3 年生からは、専門分野の教員や上級生の指導を受けて最新論文を自分で発表する基礎医学ゼミや、英語で科学をする習慣を身につけるための外国人講師による科学コミュニケーションのゼミ (Medical Research Communications) に参加し、研究の基礎をトレーニングする。これと並行して、実際に自分で研究室にコンタクトを取り、見学や面談を通じて所属研究室を決定する。

所属研究室が決定した学生は、その研究室の指導のもと研究を遂行し、卒業までに修了論文としてまとめることが推奨されている。修了論文は審査会で医学部基礎医学系研究室の教室主任らによ

る厳正な審査を経て修了の可否を判定される。合格者はその年の医学部大学院入学筆記試験が免除される。また、特に優れた研究発表には学部長賞を授与している。

その他の支援

海外短期留学、学会発表支援

長期の休みを利用して海外の研究室で研究をしたり、国際学会で発表したりするための経済的な支援を行っている。毎年10名程が支援を受けて渡航し、夏季休暇やエレクトティブクラークシップの期間を利用して1か月から2か月の留学をしている。平成27年度は10名の学生が研究や発表のために渡航した。

東京大学MD研究者育成プログラムリトリート

平成28年3月26日（土）27日（日）に全学年合同でリトリート形式の研究発表会・留学報告会を開催した。MD研究者育成プログラムの履修生に加え、MD研究者育成プログラムを履修していた研修医やMDをもつ基礎系大学院生など、50名以上が参加した。研究ポスターは英語で作製としたものの非常に活発に議論され、時間が足りないという意見が多く聞かれた。情報交換会では、研究活動をしている学生同士の情報交換や、先輩にキャリアパスに関する相談をするなど、多くの参加者が基礎研究の道に進むことに対する具体的なビジョンを描く機会となった。

他大学との交流

全国研究医養成コース学生リトリート

全国基礎医学研究者養成プロジェクトでは、連携大学である名古屋大学、京都大学、大阪大学と協力して全国から20大学以上の参加がある研究発表会（全国リトリート）を開催している。日本解剖学会・日本生理学会と同時期に開催された平

成27年3月21日、22日の全国リトリートでは100名近い参加があった。このリトリートでは、各地域の研究医養成コースの選抜学生8人の発表のために日本解剖学会・日本生理学会の合同大会から特別シンポジウム枠を頂き、多くの一般の研究者の前で学生が発表するという貴重な機会をえることができた。

また、上記の全国リトリートとは別に平成22年より千葉大学、群馬大学、山梨大学の研究医養成コースの学生との合同の研究発表交流会を行っており、2015年は8月17日、18日に千葉大学の主幹で品川で開催された。現在では当初の4校だけでなく、北海道大学、東北大学、金沢大学、順天堂大学、慶応大学、横浜市立大学の参加があり、学生だけでなく教員同士の情報交換の場としても有用な機会となっている。

実績（2015年度）

履修生数：92名（内訳：3年：37、
4年：17、5年：23、6年：15）

教養学部生対象講義

Medical Biology 入門：13回

Molecular Biology of the Cell 輪読ゼミ：13回

医学部生対象少人数ゼミ

基礎医学ゼミ：9回

Medical Research Communications：50回

学内研究発表会：3回（うち東京大学MD研究者育成プログラムリトリート1回）

海外短期研究留学者数：10名

修了認定：5名（うち学部長賞：2名）

健康と医学の博物館

館長

大江和彦

助教

北出篤史

ホームページ <http://mhm.m.u-tokyo.ac.jp/>

沿革と概要

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

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

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

成立している。なお、企画展については、今後、年に数回の入れ替えを行う予定としている。

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

2015年度の入場者数は21,792名で、開館からの入場者総数は96,047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)

矢富裕

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(2015年度)

医学部倫理委員会

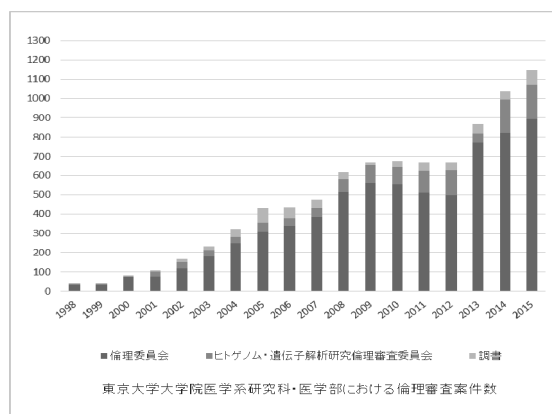
新規 341 件、変更件数 552 件

調書（ハイリスク等）76 件

ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会

新規 27、変更件数 153 件

遺伝子治療研究倫理審査委員会



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。

2015 年度は毎月開催し、合計 1411 名が出席した。

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。

臨床実習・教育支援室

教授（室長）

山嵜 達也

助教

堤 武也

ホームページ なし

沿革と組織の概要

臨床実習・教育支援室は、医学生の実習、特に5・6年次の臨床実習であるクリニカルクラークシップを支援・推進するために、平成27年4月に設立された。平成25年2月より臨床実習が見学型のBSL（Bedside learning）から参加型実習であるクリニカルクラークシップに変更され、それに伴い設置されたクリニカルクラークシップサポートセンターが前身である。クリニカルクラークシップの円滑な運営に加え、診療科の教員や学生から適宜意見を聴取することにより、実習カリキュラムや評価法の改良にも努めている。また、医学部教務係や学生支援室などと連携を取り、個々の学生へのサポートも心がけている。現在、室長1名、助教1名、事務補佐員3名で日常業務を行っている。

業務

医学部4年生（M2）の2月からクリニカルクラークシップが開始となるが、それに先立ち、M2学生へ説明会を行い、学生の希望調査に基づいて実習スケジュールの編成を行っている。実習開始直前に、医学部長、東大病院長、看護師長、教務委員長にご列席いただいているスチューデントドクター命名式を、教務係と協同して行っている。

実習が開始されると、各診療科や学生に対して、

実習を行う上で必要な連絡を取りあい、実習が円滑に実施されるよう支援している。クリニカルクラークシップに変更されたことに伴い、外部関連病院や施設での実習が増加したため、それに関連した事務的な連絡、ならびに書類作成等を行っている。また実習中に生じた問題や検討事項に対して、必要に応じて適宜対応している。特に、いろいろな意味で問題があると考えられる学生に対しては、教務、チューター、学生支援室などと連携をとりながら、対応やサポートを行っている。

また、年に2回（クリニカルクラークシップ開始3・4ヶ月後と終了時）、実習を担当している診療科（部）の学生実習責任者であるCC支援部員に集まって頂き、CC支援部会を行っている。この会では、実習終了時のアンケートにて学生から寄せられた意見を診療科にフィードバックするとともに、事前に診療科の方から提出されたアンケート結果について、情報共有を行うとともに、提起された問題について議論を行っている。その議論に基づき、さらによりよい臨床実習が運営されるように、対応や修正を行っている。一方で、学生（学生臨床実習ワーキンググループ）とも適宜話し合いの場を持つことで、現状について学生の生の意見を聞き、可能な限り実習の場に反映させられるよう努めている。

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いて行っている。教育は、講義と実習ならびにフリークォーターからなる。

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

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

フリークォーターは、電子顕微鏡の基礎技法、

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

研 究

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

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

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

1) 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。

2) 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。

3) 微小管を脱重合し神経突起の伸長および脳の形成をコントロールする蛋白 KIF2 の制御機構を解明した。

神経細胞が外界の刺激に応答した際に KIF2 がどのようなシグナルネットワークによってコントロールされているのかを調べるため、細胞生物学・分子生物学・生化学などの手法を駆使し、さらにそれらを質量分析法などと融合させることによって要となる現象を詳細かつ定量的に解析した。その結果、KIF2 の特異的な部位をリン酸化してその微小管脱重合活性を変化させるキナーゼ群を同定した。なかでも PAK1 や CDK5 というキナーゼはそれぞれ KIF2 の特異的な部位をリン酸化し、KIF2 の微小管脱重合活性は細胞内でも試験管内でも著しく低下した。一方で ROCK キナーゼは KIF2 の別の部位をリン酸化するが、KIF2 の脱重合活性は維持促進された。PAK1 や CDK5 キナーゼによりリン酸化されないようにした KIF2 変異体は脱重合活性にブレーキがかからず、細胞内で強い脱重合活性を維持し、神経細胞の突起が伸長する刺激 (BDNF 刺激) においても突起の伸長が減少した。PAK1 や CDK5 によりリン酸化された KIF2 は ATP を加水分解する活性も著しく失っており、微小管の構成因子であるチューブリンとの結合能も低下していた。これにより、PAK1/CDK5 はリン酸化によって KIF2 の基本的

性質を変化させ、その結果 KIF2 の微小管脱重合活性を抑制することにより神経細胞の突起伸長を促進していると考えられる。また、ROCK キナーゼによりリン酸化された形を模倣した KIF2 変異体は、脱重合活性が常に維持され、丸い神経細胞から突起伸長の開始を促進する薬剤 (ROCK 阻害剤) を添加しても突起伸長が抑制された。以上のように PAK1 や CDK5 というキナーゼはそれぞれ KIF2 の特異的な部位をリン酸化することにより微小管脱重合活性を抑制する“ブレーキ”の働きをし、一方で ROCK キナーゼは KIF2 の別の部位をリン酸化することにより脱重合活性を維持促進する“アクセル”として働くことが分かった。このように特異的なキナーゼ群が KIF2 の特異的な部位をリン酸化することによりその活性をコントロールし、ちょうどアクセル・ブレーキのように働くことが微小管の重合・脱重合を制御していることが明らかになった。

4) 神経活動に依存したキネシンのリン酸化による「荷積み」機構の解明。

私たちは、先行研究により KIF3 が N-カドヘリンを含むカーゴを輸送する事を示した(Teng et al. NCB, 2005)。今回、生化学的手法により N-カドヘリンと結合している KIF3A と、結合していない KIF3A の 2 グループに分け、これらのリン酸化状態が異なることを電気泳動法によって発見した。また、この KIF3A のリン酸化部位を質量分析法によって同定しこのリン酸化を担うキナーゼを同定するために 40 種類のキナーゼと KIF3A を反応させ電気泳動法によってリン酸化を検出し、その中から候補を 5 種類に絞った後、それぞれのリン酸化部位を質量分析法で同定したところ、PKA と CaMKIIa が KIF3A のリン酸化を行っていることを発見した。

次に、このリン酸化がどのような機能を果たしているかを調べたところ、リン酸化された KIF3A はリン酸化されていない KIF3A に比べ N-カドヘ

リンとの結合量が増加しており、また、細胞内での N-カドヘリンの輸送量も上昇していた。つまり、リン酸化によって KIF3A は「荷積み」を行っていると考えられる。さらに、リン酸化および非リン酸化 KIF3A の construct を発現させると、リン酸化 KIF3A construct を発現させた神経細胞ではスパインが巨大化し、逆に非リン酸化 KIF3A 模倣物を発現させた神経細胞ではスパインが収縮するというシナプス強度の変化を示唆する現象を観察した。

最後に、神経活動を慢性的に抑制することでシナプス強度が増加するという先行研究に着目して、神経活動を抑制したときの KIF3A のリン酸化および N-カドヘリンの輸送を調べた。その結果、神経活動を抑制すると KIF3A のリン酸化が増加するとともに N-カドヘリンのシナプスへの輸送も増加していることが分かった。

以上の結果から、神経活動を抑制すると KIF3A がリン酸化され、KIF3A が N-カドヘリンを「荷積み」しシナプスへと運ぶことにより、シナプス強度を調節していることが解明され、神経活動依存的なキネシンのリン酸化による「荷積み」を行う制御機構が初めて示された。

5) 脳で記憶を支える『受容体輸送の脱線防止機構』を解明。

細胞内輸送のレールである微小管には、微小管関連たんぱく質 (Microtubule Associated Proteins, MAPs) という一連の分子群が結合している。今回、MAPs のなかでこれまで機能が不明だった MAP1A という分子に注目して研究をすすめた。MAP1A は微小管に結合する一方で、PSD-93 を介して NMDA 受容体に結合する。NMDA 型グルタミン酸受容体は、微小管の上を、『輸送中』と『繫留中』のふたつの状態を行き来しながらシナプスへと運ばれていく。MAP1A と PSD-93 による繫留があるので、受容体は分子モーターで運ばれていない時でも微小管の近くに安

全な状態でつなぎ止められている。MAP1A が脳内で働かない MAP1A ノックアウトマウスを新しく作製して神経細胞を調べたところ、輸送中の NMDA 型グルタミン酸受容体が微小管から脱線してしまい、その結果、シナプスに到達する受容体の数が著明に減少することが分かった。MAP1A のない神経細胞では、記憶の形成や消去に必要な長期増強(LTP)や長期抑圧 (LTD) といった現象が起りにくく、MAP1A ノックアウトマウスは自分の置かれた状況や見たものを記憶することが障害されていることも分かった。

以上の結果から、神経細胞の中では、輸送のレーン(微小管)に脱線を防ぐしくみ(MAP1A と PSD-93)が備わっていて、NMDA 型グルタミン酸受容体を安全に輸送していることが分かった。

6) KIF1A が感覚ニューロンの軸索末端へと神経栄養因子受容体 TrkA を輸送し、この軸索輸送が温痛覚の発現に必須である。

私たちの先行研究で KIF1A は、シナプス小胞の先駆体を輸送する事が示されている。しかし成獣での KIF1A の機能は不明であった。今回 KIF1A 分子モーターの遺伝子の半分に欠損させたマウス(KIF1A ヘテロマウス)を作出したところ、マウスは進行性の感覚障害の表現型を示した。

まず、KIF1A ヘテロマウスの後根神経節を解剖したところ、特に神経栄養因子 NGF の受容体である TrkA を発現している一次感覚神経細胞が進行性に細胞死を起こしていることが分かった。さらに、KIF1A ヘテロマウスでは、TrkA の軸索輸送が特異的に減弱していた。

そこで、後根神経節の神経細胞を培養し、細胞生物学的に解析してみると、KIF1A は TrkA を含む膜小胞に、Rab3-GTP アダプタータンパク質を通して結合していることが分かった。すなわち、TrkA が KIF1A の積荷タンパク質であることが示唆された。

電気生理学的解析ならびにカルシウム顕微蛍光測

光法を試みてみると、KIF1A ヘテロマウスの一次感覚神経細胞は発痛物質であるカプサイシンへの反応性が有意に減弱していた。さらに、これらのヘテロマウス神経細胞では、NGF に対する PI3 キナーゼ経路の反応性も有意に減弱しており、このことによって、ヘテロマウス神経細胞の生存率の低下と、痛み受容体である TRPV1 の働きの低下の両方を説明することができた。

ここで、TrkA シグナル伝達の下流にある PI3 キナーゼ経路を薬理的に補充すると、これらの表現型を元通りにすることができた。さらに予期せぬことに、NGF/PI3 キナーゼ経路によって、KIF1A 遺伝子そのものの発現量が上昇するという正のフィードバック回路があることも分かった。これらのことから、KIF1A は TrkA の輸送、その下流にある PI3 キナーゼ経路の自己組織的な増強過程を通して、一次感覚神経細胞の生存と機能の双方を支えている分子モーターであることが明らかになった。このことは、生命の根源的な機能を担う KIF 分子モーターの一次感覚ニューロンにおける新しい生理機能・臨床的意義をはじめて解明するとともに、受容体型チロシンキナーゼ-PI3 キナーゼ系のシグナル伝達制御の観点から、疼痛制御等の分野における新たな創薬ターゲットとしての KIF 系の可能性を拓くものである。

発表論文

1. 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.
2. 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 somato-

-
- dendritic localization of early endosomes. *J. Neurosci.* 35 : 5067–5086, 2015.
3. Hirokawa. N. Introduction to the ECR Special Issue on Molecular Motors. *Exp Cell Res* 334: 1, 2015.
 4. 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.
 5. Ichinose, S., T. Ogawa, and N. Hirokawa. Mechanism of Activity-dependent Cargo Loading via the Phosphorylation of KIF3A by PKA and CaMKIIa. *Neuron* 87: 1022–1035, 2015.
 6. Ogawa, T. and N. Hirokawa. Microtubule destabilizer KIF2A undergoes distinct site-specific phosphorylation cascades that differentially affect neuronal morphogenesis. *Cell Reports* 12: 1–15, 2015.
 7. Takei, Y., Y. S. Kikkawa, N. Atapour, T. K.Hensch, and N. Hirokawa. Defects in synaptic plasticity, reduced NMDA-receptor transport, and instability of PSD proteins in mice lacking microtubule-associated protein 1A (MAP1A). *J Neurosci* 35(47): 15539–15554, 2015.
 8. Tanaka, Y., S. Niwa, M. Dong, A. Farkhondeh, Li. Wang, R. Zhou, and N. Hirokawa. The molecular motor KIF1A transports the trkA neurotrophin receptor and is essential for sensory neuron survival and function. *Neuron* 90: 1215-1229, 2016

生体構造学

教授

吉川雅英

助教

柳澤春明、小田賢幸、牧野司

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3名（小田賢幸、柳澤春明、牧野司）、特任助教1名（包明久）、MD研究者育成プログラムの学生3名（谷侑磨、安部樹）、技術補佐員2名（大坂谷章子、大久保彩）、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、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などの実績がある。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 やソフトウェア Ruby-Helix 等を開発して来ている。

三次元再構成を行う方法としては2種類があり、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事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、ゼブラフィッシュ、マウスを用いている。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。

“Detailed Structural and biochemical characterization of the nexin-dynein regulatory complex.”

Molecular Biology of the Cell, 26:294-304, 2015

出版物等

1. 吉川 雅英、小田 賢幸、柳澤 春明
総説「細胞はどのように長さを測るか」
日本生物物理学会・学会誌 55:250-254, 2015
2. 牧野 司、吉川雅英
細胞骨格（微小管系）
生体の科学, 66:506-507, 2015
3. Oda T., H. A. Yanagisawa, and M. Kikkawa

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、廣川信隆について第5代目となる岡部繁男が平成19年9月1日より当部門を主宰している。

神経細胞生物学部門の現在の構成員は、教授（岡部繁男）、講師1名（岩崎広英）、助教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4名（藍澤陽子、東誉人、小橋一喜、Laxmi Kumar Parajuli）、大学院生7名（井口晶絢、浦田真次、水谷俊介、Yang Luan、井口理沙、高橋愛、宮本祐希）、学部生6名（清水夕貴、中野雄太、岩崎奏子、小松大樹、張琢成、花崎史卓）、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脳マクロ・顕微鏡実習（14コマ、49時間）、肉眼解剖実習、発生学（54コマ、189時間）、細胞生物学、骨学、組織学総論・各論（36コマ、129.5時間）合計367.5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（5.25時間）を当部門単独で、またヒトの構造及び解剖実習6コマ（19.25時間）、医学共通講義14コマ（24.5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「急速に変化する」性質を併せ持つ必要がある。このシナプスのユニークな特性がどのような分子レベルでの機構によって成立しているのか、を知ることが当部門の主要なテーマである。

<シナプス後部構造の分子的理解>

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

<生体内におけるシナプス分子の動態>

近年、二光子励起顕微鏡を使用することによって生きた動物の脳皮質浅層を観察する事が可能となっている。蛍光タンパク質を発現する遺伝子

改変マウスや蛍光タンパク質融合型の PSD 蛋白を発現させたマウスを使用することで、生体内でのシナプス形成過程の解明にも取り組んでいる。また、様々な病態モデルマウスを利用することで、精神疾患に関連するシナプス動態異常の解明にも着手している。シナプスの構造と機能の理解にはシナプスの動的構造の解析が必須であり、様々なイメージング手法を活用した研究が当部門では行われている。

出版物等

1. Miyazaki, J., Iida, T., Tanaka, S., Hayashi-Takagi, A., Kasai, H., Okabe, S., Kobayashi, T.
Fast 3D visualization of endogenous brain signals with high-sensitivity laser scanning photothermal microscopy.
Biomed Opt Express., Apr 5;7(5):1702-10., 2016
2. Ochi, T., Nakatomi, H., Ito, A., Imai, H., Okabe, S., Saito, N.
Temporal changes in the response of SVZ neural stem cells to intraventricular administration of growth factors.
Brain Res., Apr 1;1636:118-29., 2016
3. Matlashov, M.E., Bogdanova, Y.A., Ermakova, G.V., Mishina, N.M., Ermakova, Y.G., Nikitin, E.S., Balaban, P.M., Okabe, S., Lukyanov, S., Enikolopov, G., Zarausky, A.G., Belousov, V.V.
Fluorescent ratiometric pH indicator SypHer2: Applications in neuroscience and regenerative biology.
Biochim Biophys Acta., Nov;1850(11): 2318-28., 2015
4. Hayashi, A., Asanuma, D., Kamiya, M., Urano, Y., Okabe, S.
High affinity receptor labeling based on basic leucine zipper domain peptides conjugated with pH-sensitive fluorescent dye: Visualization of AMPA-type glutamate

-
- receptor endocytosis in living neurons.
Neuropharmacology., Jan;100:66-75., 2016
5. Fujita, K., Okabe, S.
For Microscopy special feature on 'super resolution microscopy'.
Microscopy (Oxf)., Feb;64(4):225., 2015
6. Okabe, S.
Brain/MINDS - a new program for comprehensive analyses of the brain.
Microscopy (Oxf)., Feb;64(1):3-4., 2015
7. Ohno, N., Okabe, S.
For Microscopy special issue on 'connectome'.
Microscopy (Oxf)., Feb;64(1):1.,2015
8. Ogura, T., Hamada, T., Matsui, T., Tanaka, S., Okabe, S., Kazama, T., Kobayashi, Y.
Neuroprotection by JM-1232(-) against oxygen-glucose deprivation-induced injury in rat hippocampal slice culture.
Brain Res., Jan 12;1594:52-60., 2015
9. Oshiro, H., Hirabayashi, Y., Furuta, Y., Okabe, S., Gotoh, Y.
Up-regulation of HP1 γ expression during neuronal maturation promotes axonal and dendritic development in mouse embryonic neocortex.
Genes Cells., Feb;20(2):108-20., 2015

分子生物学

教授

水島昇

准教授

神野茂樹（～2015 年 3 月）

講師

山本林（2015 年 9 月～）

助教

久万亜紀子、西村多喜

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

沿革と組織の概要

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

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

の定量法の考案等の業績を残した。更に、本邦の生化学を担う幾多の人材を育成した。その中には、坂口反応として国際的にも広く使用されているアルギニン呈色反応を開発した坂口昌洋、化学発癌の佐々木隆興らがいる。

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

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

第四代の島蘭順雄教授は、昭和 3 年東京帝国大

学を卒業後、生化学講座助手、講師を経て、前橋医学専門学校教授、新潟医科大学教授に任ぜられ、昭和27年より本講座を担当した。ビタミンB1とコカルボキシラーゼ、ケト酸代謝、ビタミンCに関連した六炭糖の代謝の研究で業績を上げた。

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

第六代の村松正實教授は、昭和30年東京大学医学部を卒業し、第一内科に入局し米国バイラー大学H. Busch教授の元に留学、帰国後、癌研究所生化学部に入り、昭和46年徳島大学医学部生化学教授、昭和52年癌研生化学部長を歴任し、昭和57年より、本講座を担当した。留学時に開始したりボザームRNAの研究に業績を残すとともにインターフェロンを初めシトクロームP-450の遺伝子クローニングを世界に先駆けて成功した。

第七代の岡山博人教授は、昭和48年に熊本大学医学部を卒業後、京都大学大学院医学研究科に進学、京都大学医学部助手を務め、昭和53年スタンフォード大学医学部生化学講座P. Berg教授の元に留学、56年より米国NIH客員科学者、63年大阪大学微生物病研究所分子遺伝学教授を歴任し、平成4年より本講座を担当した。スタンフォード大学留学時には、遺伝子クローニング法の根幹をなす、完全長cDNAの発現クローニング法を開発した。帰国後、それを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月より本講座を担当している。基礎生物学研究所在籍時より細胞内分解系であるオートファジーの研究に従事し、オートファジーの分子機構と哺乳類での生理機能に関する研究を中心に行っている。

研 究

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

1. オートファジー分子機構の解析

オートファ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。

2015年の主要な成果は次の通りである。オートファゴソームの形成過程ではオートファジー関連(ATG)分子群が必須な機能を果たしており、その最も初期の段階で機能しているのがULK1/2、Atg13、FIP200、およびAtg101から構成されるULK複合体である。ULK複合体を構成する因子のうち、Atg101はほとんどの真核生物で保存されているものの出芽酵母には存在しない。そこで微生物化学研究所の野田展生グループと共同で、複合体サブユニットのATG101-ATG13複合体の立体構造をX線結晶構造解析法により決定した。その結果、Atg101はAtg13のN末端領域と同様にHORMAドメイン構造を持ちAtg13と

HORMA-HORMA 複合体を形成すること、その反対面に特徴的な WF フィンガーをもち下流の ATG 因子の集積に重要であることを明らかにした (Suzuki et al. Nat. Struct. Mol. Biol.). さらに、ULK1 と ATG13 の結合の意義を解析した (Hieke et al. Autophagy).

一方、私たちは、オートファゴソームの SNARE タンパク質として Syntaxin 17 を同定しており (Itakura et al. 2012)、それを指標にしてオートファジーの後期ステップの解析も推進している。

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。2015 年には、ULK 複合体のサブユニットである ATG13 の遺伝子欠損マウスの解析結果を報告した。Atg13 ノックアウトマウスは胎生致死となり、心筋の発達異常がその原因と考えられた。ATG13 と共同して機能する FIP200 のノックアウトマウスも胎児期に死亡するが、他の多くの ATG 遺伝子ノックアウトマウスは出生直後に死亡するため、Atg13-FIP200 がもつ非オートファジー機能が心臓発生に寄与していると考えられた (Kaizuka et al. Mol Cell Biol)。

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。そこで、中国 Hong Zhang 博士と共同でヒト SENDA 病のモデルとして WIPI4/WDR45 ノックアウトマウスを作製・解析し、これらがオートファジー基質の蓄積とともに学習障害、運動障害を呈することを明らかとした (Zhao et al. Autophagy)。

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. Kaizuka, T., Mizushima, N. Atg13 is essential for autophagy and cardiac development in mice. *Mol. Cell. Biol.* 36: 585-595 (2015).
2. Hieke, N., Löffler, A.S., Kaizuka, T., Berleth, N., Böhrer, P., Drießen, S., Stuhldreier, F., Friesen, O., Assani, K., Schmitz, K., Peter, C., Diedrich, B., Dengjel, J., Holland, P., Simonsen, A., Wesselborg, S., Mizushima, N., *Stork, B. Expression of a ULK1/2 binding-deficient ATG13 variant can partially restore autophagic activity in ATG13-deficient cells. *Autophagy*. 11: 1471-83 (2015).

3. Suzuki, H., Kaizuka, T., *Mizushima, N., *Noda, N. N. Structure of the Atg101–Atg13 complex reveals essential roles of Atg101 in autophagy initiation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 22: 572–580 (2015).
4. Zhao, Y.G., Sun, L., Miao, G., Ji, C., Zhao, H., Sun, H., Miao, L., Yoshii, S.R., Mizushima, N., Wang, X., Zhang, H. The autophagy gene Wdr45/Wipi4 regulates learning and memory function and axonal homeostasis. *Autophagy*. 11:881-90 (2015).
5. Schlie, K., Westerback, A., DeVorkin, L., Hughson, L.R., Brandon, J.M., MacPherson, S., Gadawski, I., Townsend, K.N., Poon, V.I., Elrick, M.A., Côté, H.C., Abraham, N., Wherry, E.J., Mizushima, N., Lum, J.J. Survival of Effector CD8+ T Cells during Influenza Infection Is Dependent on Autophagy. *J Immunol.* 194: 4277-4286 (2015).
6. Ishihara, T., Ban-Ishihara, R., Maeda, M., Matsunaga, Y., Ichimura, A., Kyogoku, S., Aoki, H., Katada, S., Nakada, K., Nomura, M., Mizushima, N., Mihara, K., Ishihara, N. Dynamics of mitochondrial DNA nucleoids regulated by mitochondrial fission is essential for maintenance of homogeneously Active Mitochondria during neonatal heart development. *Mol Cell Biol.* 35:211-23 (2015).
7. Suzuki, H., Kaizuka, T., Mizushima, N., Noda, N.N. Open and closed HORMA s regulate autophagy initiation. *Autophagy*. 11:2123-2124 (2015).
8. Mizushima, N. Nbr1, a Receptor for ESCRT-Dependent Endosomal Microautophagy in Fission Yeast. *Mol. Cell.* 59: 887-889 (2015).
9. Morishita, H., Mizushima, N. Autophagy in the lens. *Exp. Eye Res.* 144: 22-8 (2015).
10. Jiang, P., Mizushima, N. LC3- and p62-based biochemical methods for the analysis of autophagy progression in mammalian cells *Methods* 75: 13-18 (2015).
11. Yoshii, SR, Mizushima, N. Autophagy machinery in the context of mammalian mitophagy. *Biochim Biophys Acta.* 1853: 2797-2801 (2015).

細胞情報学

教授

間野博行

准教授

山下義博

助教

曾田学、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ケ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、2 名のポストドクター、2 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 1 名の事務補佐員が所属している。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) レトロウィスライブラリーによる機能スクリーニング

これまで「がん遺伝子」の同定には、3T3 繊維芽細胞にがん細胞ゲノム DNA を直接導入し形質転換フォーカスをスクリーニングする focus formation assay が 1980 年代から多用されてきた。しかしこの方法はがん細胞のゲノム DNA を直接利用するため、各遺伝子の発現はそれ自体のプロモーター・エンハンサーによって規定される。したがって繊維芽細胞で転写がオンになるプロモーターでドライブされるがん遺伝子は単離可能であるが、例えば臓器特異的プロモーターで発現制御されるがん遺伝子は繊維芽細胞内で発現がオフの

ままであり、スクリーニングから漏れてしまうのである。そこで我々は「がん組織内の mRNA から cDNA を作り、それらを発現させる組換え型レトロウィルスライブラリー」を構築するシステムを開発した。本ライブラリーを用いれば 3T3 細胞のみならず任意の増殖細胞にがん組織内 cDNA を導入・発現可能であり、しかもライブラリーに組み込んだ全ての cDNA の発現は強力なプロモーターであるレトロウィルス LTR によってドライブされる。我々のシステムは微量の臨床検体からでも cDNA を増幅し多数のクローンからなるライブラリーを構築でき、しかも得られたライブラリー内の cDNA サイズが十分に長くかつ人為的配列変異がほとんど無いことを特徴とする、世界有数の機能スクリーニング法である。

(2) がんゲノムリシーケンス

次世代シーケンサーを用いた網羅的配列解析は、近年のがん研究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ケンサー 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ケ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。

固形腫瘍に BIRC2/3 遺伝子の機能失活変異がしばしば検出されるが、RING フィンガードメインを欠失した変異体は、いずれも 3T3 線維芽細胞を形質転換させ、直接的な発がん能を有することが判った。BIRC2/3 遺伝子は NF- κ B 経路の制御に働いていると考えられるが、興味深いことに、BIRC2/3 変異体の形質転換能は NF- κ B 経路の活性化能とは独立な形質であることがわかった。

mTOR キナーゼは PI3K 系路の下流に働き、細胞の増殖・代謝の制御に関わる。我々はがん認められる mTOR の非同義変異の多くは 3T3 細胞に異常な形質転換フォーカスを形成することができ、変異 mTOR 自体が直接的な形質転換能を有

することを初めて明らかにした。また変異 mTOR を発現する 3T3 細胞は低栄養でも生存できたことから、変異 mTOR は抗アポトーシス作用も有していることが確認された。

出版物等

1. Yamato A, Soda M, Ueno T, Kojima S, Sonehara K, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Nagase T, Mano H. "Oncogenic activity of BIRC2 and BIRC3 mutants independent of nuclear factor- κ B-activating potential" *Cancer Sci* 106:1137-1142, 2015.
2. Yamaguchi H, Kawazu M, Yasuda T, Soda M, Ueno T, Kojima S, Yashiro M, Yoshino I, Ishikawa Y, Sai E, Mano H. "Transforming somatic mutations of mammalian target of rapamycin kinase in human cancer" *Cancer Sci* 106:1687-1692, 2015.
3. Suzuki HI, Katsura A, Yasuda T, Ueno T, Mano H, Sugimoto K, Miyazono K. "Small-RNA asymmetry is directly driven by mammalian Argonautes" *Nat Struct Mol Biol* 22:512-521, 2015.
4. Mano H. "Second-generation ALK inhibitors" *Clin Adv Hematol Oncol* 13:416-417, 2015.
5. Mano H. "The EML4-ALK oncogene: targeting an essential growth driver in human cancer" *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 91:193-201, 2015.
6. Ikeda K, Horie-Inoue K, Ueno T, Suzuki T, Sato W, Shigekawa T, Osaki A, Saeki T, Berezikov E, Mano H, Inoue S. "miR-378a-3p modulates tamoxifen sensitivity in breast cancer MCF-7 cells through targeting GOLT1A" *Sci Rep* 5:13170, 2015.
7. Hashizume O, Ohnishi S, Mito T, Shimizu A, Iashikawa K, Nakada K, Soda M, Mano H, Togayachi S, Miyoshi H, Okita K, Hayashi J. "Epigenetic regulation of the nuclear-coded GCAT and SHMT2 genes

confers human age-associated mitochondrial respiration defects" *Sci Rep* 5:10434, 2015.

代謝生理化学

教授

栗原裕基

講師

栗原由紀子

助教

礪波一夫

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、客員研究員3名、大学院生11名（博士課程7名、修士課程4名）、技術補佐員1名、事務補佐員2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、主に遺伝子発現制御、細胞運動、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）を担当している。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。また、文部科学省「生命動態システム科学推進拠点事業：転写の機構解明のための動態システム生物医学数理解析拠点（iBMath）」（代表研究者：東京大学 井原茂男教授）と科学技術振興機構「戦略的創造研究推進事業 CREST」生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出：「細胞動態の多様性・不均一性に基づく組織構築原理の解明」の共催により、月1回程度大学院生、学部生など若手を対象とした生命科学と数理科学の融合教育「ミニ数理デザイン道場」を開催している。

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、頭部顔面、心臓、血管を中心に、生命の「かたちづくり」の分子メカニズム解明に取り組んでいる。

(1) 頭部顔面の形成

顔顔面の原基である鰓弓（咽頭弓）は、脊椎動物に特有かつ共通の構造であり、その骨格成分は、主に頭部から遊走する神経堤細胞によって形成される。当研究室ではこれまで、元来内皮由来血管収縮ペプチドとして同定されたエンドセリン-1（ET1）とその受容体（ETAR）シグナルが神経堤細胞に作用して上顎と下顎の違いを決定することを、遺伝子改変マウスを用いて明らかにしてきた。最近、ヒトにおいて顎と耳の形成異常および先天性無毛症を合併するエンドセリンA型受容体遺伝子異常が発見され、マウスでも同じ遺伝子変異により同一の顔面形成異常を呈することからその因果関係が確認された。また、マウス胚ではエンドセリンシグナル欠損によって鼓膜や外耳道が形成されなくなるのに対し、ニワトリ胚では逆に重複形成が起こることから、鼓膜が哺乳類と爬虫類／鳥類で独立に獲得した収斂進化の産物であることを明らかにした。

さらに、頭部顔面形成においてボディープランのマスター遺伝子である HOX 遺伝子の改変により、Hoxa2 の異所性発現により第1鰓弓の第2鰓弓化が誘導されることから、Hoxa2 により HOX 陰性と陽性を分ける前後軸方向の領域性が制御されることを直接的に証明するとともに、エンドセリンシグナル欠損マウスやその下流の Dlx5/Dlx6 遺伝子欠損マウスとの比較により、鰓弓領域における腹側要素と背側要素の境界領域がどこでどのように定まるかを明らかにした。

(2) 心臓の形成

頭部の神経堤細胞が心臓内まで遊走して冠動脈

平滑筋に分化すること、その過程でエンドセリンシグナルが作動しないと冠動脈の形成異常を起こすことを発見し、さらに心臓形成の中心となる中胚葉系の細胞からの心筋分化にもこのシグナルが関与していることを明らかにしてきた。頭部形成に関与するエンドセリンシグナルは神経堤細胞に対して三量体 G タンパク質 $G_{q/11}$ を介してホメオボックス遺伝子 Dlx5/Dlx6 を誘導し、bHLH 型転写因子 Hand2 などを下流遺伝子として作用するのに対し、冠動脈平滑筋形成に対しては $G_{12/13}$ を介した Dlx5/Dlx6 非依存性のシグナルによる可能性が示された。さらに、冠動脈の形成に関与する分子シグナルを新たに同定し、心臓形成における多系譜細胞間のネットワークが明らかになってきた。

(3) 血管の形成

血管新生に関しては、これまで *in vitro* 血管新生モデルの経時的イメージングにより、特別の形質を獲得した先端細胞が血管新生を先導し、茎細胞がそれに後続するという従来の考え方とは異なり、細胞が追い越しあったり行きつ戻りつしながら相互の位置関係を変えていく複雑な集団運動によって、全体的に樹状構造が形成されていくことを発見した。さらに、これらの実験データを基盤とした確率論的数理モデルから、個々の細胞の自律的運動と細胞間相互作用との組み合わせによって、血管伸長過程での追い越し現象や速度変化などを伴う複雑な細胞動態が説明できることを明らかにした。また、東京大学大学院数理科学研究科の時弘哲治博士らとの共同研究により、2細胞間の相互作用に基づく決定論的数理モデルの確立を試み、樹枝状構造の形成をシミュレーションによって再現すると共に、その実験的裏付けとして、多種細胞と異なる内皮細胞特有の動態を見出した。

出版物等

1. Kitazawa T, Takechi M, Hirasawa T, Adachi N, Narboux-Nême N, Kume H, Maeda K, Hirai T, Miyagawa-Tomita S, Kurihara Y, Hitomi J, Levi G, Kuratani S, Kurihara H. Developmental genetic bases behind the independent origin of the tympanic membrane in mammals and diapsids. *Nat. Commun.* 6:6853, 2015.
2. Kitazawa T, Fujisawa K, Narboux-Nême N, Arima Y, Kawamura Y, Inoue T, Wada Y, Kohro T, Aburatani H, Kodama T, Kim K-S, Sato T, Uchijima Y, Maeda K, Miyagawa-Tomita S, Minoux M, Rijli FM, Levi G, Kurihara Y, Kurihara H. Distinct effects of *Hoxa2* overexpression in cranial neural crest populations reveal that the mammalian hyomandibular-ceratothyal boundary maps within the styloid process. *Dev. Biol.* 402(2):162-174, 2015.
3. Sugihara K, Nishiyama K, Fukuhara S, Uemura A, Arima S, Kobayashi R, Köhn-Luque A, Mochizuki N, Suda T, Ogawa H, Kurihara H. Autonomy and non-autonomy of angiogenic cell movements revealed by experiment-driven mathematical modeling. *Cell Rep.* 13(9):1814-1827, 2015.
4. Hidaka T, Shimada A, Nakata Y, Kodama H, Kurihara H, Tokihiro T, Ihara S. Simple model of pH-induced protein denaturation. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* 92(1):012709, 2015.
5. Gordon CT, Weaver KN, Zechi-Ceide RM, Madsen EC, Tavares AL, Oufadem M, Kurihara Y, Adameyko I, Picard A, Breton S, Pierrot S, Biosse-Duplan M, Voisin N, Masson C, Bole-Feysot C, Nitschké P, Delrue MA, Lacombe D, Guion-Almeida ML, Moura PP, Garib DG, Munnich A, Ernfors P, Hufnagel RB, Hopkin RJ, Kurihara H, Saal HM, Weaver DD, Katsanis N, Lyonnet S, Golzio C, Clouthier DE, Amiel J. Mutations in the endothelin receptor type A cause mandibulofacial dysostosis with alopecia. *Am. J. Hum. Genet.* 96(4):519-531, 2015.
6. Hamamoto H, Urai M, Ishii K, Yasukawa J, Paudel A, Murai M, Kaji T, Kuranaga T, Hamase K, Katsu T, Su J, Adachi T, Uchida R, Tomoda H, Yamada M, Souma M, Kurihara H, Inoue M, Sekimizu K. Lysocin E is a novel antibiotic that targets menaquinone in the bacterial membrane. *Nat. Chem. Biol.* 11(2):127-133, 2015.
7. Laumonnerie C, Bechara A, Vilain N, Kurihara Y, Kurihara H, Rijli FM. Facial whisker pattern is not sufficient to instruct a whisker-related topographic map in the mouse somatosensory brainstem. *Development* 142(21):3704-3712, 2015.
8. Maeda K, Asai R, Maruyama K, Kurihara Y, Nakanishi T, Kurihara H, Miyagawa-Tomita S. Postotic and preotic cranial neural crest cells differently contribute to thyroid development. *Dev. Biol.* 409(1):72-83, 2016.
9. Nishio M, Sugimachi K, Goto H, Wang J, Morikawa T, Miyachi Y, Takano Y, Hikasa H, Itoh T, Suzuki SO, Kurihara H, Aishima S, Leask A, Sasaki T, Nakano T, Nishina H, Nishikawa Y, Sekido Y, Nakao K, Shin-Ya K, Mimori K, Suzuki A. Dysregulated YAP1/TAZ and TGF- β signaling mediate hepatocarcinogenesis in Mob1a/1b⁻ deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113(1):E71-80, 2016.
10. Takechi M, Kitazawa T, Hirasawa T, Hirai T, Iseki S, Kurihara H, Kuratani S. Developmental mechanisms of the tympanic membrane in mammals and non-mammalian amniotes. *Congenit. Anom. (Kyoto)*. 56(1):12-17, 2016.

統合生理学

教授

大木 研一

ホームページ <http://www.physiol2.med.kyushu-u.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である。そのほか、非常勤講師4が教育に当たっている。

教 育

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

講義は主に教授が担当し、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、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。大脳皮質は、外界から情報を受け取り、それを処理することによって、複雑な反応選択性を獲得しているが、実際にどのような神経回路によって、この情報処理がなされているかについては、依然として不明である。近年、イメージング技術の進歩（二光子励起法）により、生体から数千個の神経細胞の活動を同時に計測することが可能になった。他にも、神経回路を調べる技術が続々と開発されており、神経科学の研究は変革期を迎えつつある。当講座では、これら最新の手法を用いて、視覚野の神経回路が情報処理を行う上での基本構造とその発生のメカニズムを解明しようとしている。

大脳皮質には数百億の神経細胞が存在するが、その機能によって何十もの領野に分かれている。各領野も神経細胞の機能によって、さらに細かいモジュールに分割されている。それでは何が機能的な神経回路の最小単位なのだろうか？そのような最小単位の存在が解明できれば、大脳皮質は単位回路が並列に組み合わさったものとして理解されるだろう。このような、単位回路の動作原理の解明を通して、神経回路の情報処理の原理を知ろうとしている。

当講座では、単一細胞レベルの解像度をもつ *in vivo* 二光子イメージング技術を用いて、機能的な大脳局所回路の解明を目指して。具体的に、6つのテーマに取り組んでいる。

①ミニコラムに対応する機能的構造の解明。大脳皮質の機能的神経回路に基本単位—ミニコラムに対応する機能的構造—が存在するかどうかを解明しようとしている。

②機能的局所回路の発生・クローン説。単一神経幹細胞の子孫（クローン）が、同一の方位選択性の細胞からなる *subnetwork* になるかどうかを解明しようとしている。方位選択性が、発生段階で

活動に依存せず、すでに決定されているのかを検証している。また、げっ歯類と高等哺乳類の間の機能構築の違いを説明しようとしている。

③機能的局所回路の発生・活動依存説。生後発達の初期段階の神経活動が、方位選択性の形成に関与しているかどうかを検証しようとしている。

④局所神経回路と細胞の反応選択性の関係。同じ方位選択性をもつ細胞の間に特異的な結合が存在するかどうかを解明しようとしている。これにより、大脳皮質の神経細胞が、どのような神経回路によって、反応選択性を獲得しているかを解明しようとしている。

⑤情報表現。複数の視覚特徴が、どのように視覚野の神経細胞の集団によって表現されているかを解明しようとしている。細胞レベルでみたときの表現のばらつき(*scatter*)が役立っているかどうかを調べている。

⑥デコーディング。神経細胞の集団の活動から、複雑な視覚刺激を再構成するための最適なデコーディング法を解明しようとしている。それとともに、複数の細胞の活動パターンによって表現される、新しい神経コーディングの可能性を探求している。

以上のように、大脳皮質における情報処理は、各領野における局所回路において行われているとともに、複数の領野間の相互作用においても行われている。視覚情報処理においては、一次視覚野から高次視覚野へのボトムアップの相互作用と、高次視覚野から一次視覚野(V1)へのトップダウンの相互作用が存在し、これらの双方向性の相互作用を介して情報処理が進められている。このような領野間の相互作用は巨視的な相互作用として研究されてきたが、それを担う神経回路の細胞・シナプスレベルでの機能は研究されていない。

当講座では、複数の領野への並列的な情報の分配、複雑な反応選択性の形成、注意による細胞の

反応修飾について、他の領野から入力する軸索と、局所の細胞体の活動を、2光子イメージングにより同時に調べ、それらの間の相互作用を明らかにし、領野間相互作用のメカニズムの解明を目指している。

①神経細胞の軸索の2光子カルシウムイメージングを開発し、軸索の活動の方位選択性を計測している。これを用いて、V1から複数の高次視覚野への並列的な情報分配のメカニズムについて、V1からの出力の段階で、既に情報が分配されているかどうか調べている。

② ①で開発した軸索の2光子カルシウムイメージングを用いて、マウスの外側膝状体からV1の4層へ方位選択的な情報が伝えられるかどうか調べている。

③マウスの全脳をマクロレベルで全て同時に機能マッピングする技術を開発して、高次視覚野の外にも視覚刺激に反応する領域があるかどうか調べている。

④ ③の技術を用いて高次視覚野を全て同時に機能マッピングし、高次視覚野間の機能的な差異があるかどうか調べている。

⑤マウスの全脳をマクロレベルで機能マッピングする方法を用いて、全脳の領野間相互作用をマクロレベルで調べている。

⑥発達期のマウスの自発活動をマクロレベルとミクロレベルの両方で調べている。

⑦マウスの高次視覚野に錯視に対応して特異的に活動する領野があるかどうか調べている。

以上、ボトムアップとトップダウンの領野間相互作用の解明を通じて、複数の領野にわたるグローバルな視覚情報処理のメカニズムを明らかにしようとしている。

出版物等

1. Murakami T, Yoshida T, Matsui T, Ohki K.: Wide-field Ca(2+) imaging reveals visually evoked activity in the retrosplenial area. *Front Mol Neurosci.*, (2015), Jun 8:8:20.
2. Hagiwara KM, Murakami T, Yoshida T, Tagawa Y, Ohki K.: Neuronal activity is not required for the initial formation and maturation of visual selectivity. *Nat Neurosci.*, (2015),18: 1780-8.
3. Kondo S, Ohki K.: Laminar differences in the orientation selectivity of geniculate afferents in mouse primary visual cortex. *Nat Neurosci.*, (2016),19: 316-9.

神経生理学

教授

狩野方伸

助教

上阪直史

橋本谷祐輝

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、助教、特任助教（渡邊貴樹）、MD研究者育成プログラム助教（菅谷佑樹）、特任研究員4名（Esther Lai、佐郡和人、田中智子、堤 新一郎）、博士課程大学院生11名（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、Alvaro Carrier Ruiz、長濱健一郎）、修士課程大学院生2名（赤松翼、鈴木穂香）、学部生3名（井上秀太郎、結城貴和、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3名（菊池夕子、関口真理子、渡邊街香）の総勢29人である。現在の研究スタッフの出身は医学部5名、他学部17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、ならびにフリークォ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、神経回路の機能発達、脊髄、脳幹、小脳を担当している。

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。上記に加え、平成27年度は、例年統合生理学分野が担当している心電図および膜電位・活動電位の実習も行った。

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

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

研究

個々のニューロンは樹状突起、細胞体、軸索からなる複雑な構造をもち、多数のニューロンが無数のシナプスによって連絡し合って複雑なネットワークを形成している。したがって脳機能の解明には個々のニューロン機能の研究とシナプス機能の研究の両方が必要となる。シナプスでは、常に一定の強さで情報伝達が行なわれるのではなく、種々の要因により情報の伝わりやすさ(伝達効率)が変化する。例えば、生後発達期の脳においては、初期に過剰なシナプス結合が作られ、発達につれて不要なものは除去され、必要なものが強化されて機能的シナプス結合が作られる。成熟動物の脳でも、長期増強や長期抑圧などのシナプス可塑性が知られ、これらが記憶や学習の基礎過程と広く考えられている。

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

(1) 発達脳におけるシナプスの刈り込みと機能成熟:

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

(2) 内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節:

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

(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. Soltesz I, Alger BE, Kano M, Lee S-H, Lovinger DM, Ohno-Shosaku T, Watanabe M: Weeding out bad waves: Towards selective cannabinoid circuit control in epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 16: 264-277, 2014
2. 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
3. Kishimoto Y, Cagniard B, Yamazaki M, Nakayama J, Sakimura K, Kirino Y, Kano M: Task-specific enhancement of hippocampus-dependent learning in mice deficient in monoacylglycerol lipase, the

- major hydrolyzing enzyme of the endo-cannabinoid 2-arachidonoylglycerol. **Front Behav Neurosci** 9: Article 134, 2015
4. Kishimoto Y, Yamamoto S, Suzuki K, Toyoda H, Kano M, Tsukada H, Kirino Y: Implicit memory in monkeys: Development of a delay eyeblink conditioning system with parallel electromyographic and high-speed video measurements. **PLoS ONE** 10: e0129828, 2015
 5. Kita Y, Yoshida K, Tokuoka SM, Hamano F, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M, Shimizu T: Fever is mediated by conversion of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol to prostaglandin E₂. **PLoS ONE** 10: e0133663, 2015
 6. Nakazawa T, Hashimoto R, Sakoori K, Sugaya Y, Tanimura A, Hashimotodani Y, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Umeda-Yano S, Kiyama Y, Konno K, Inoue T, Yokoyama K, Inoue T, Numata S, Ohnuma T, Iwata N, Ozaki N, Hashimoto H, Watanabe W, Manabe T, Yamamoto T, Takeda M, Kano M: Emerging roles of ARHGAP33 in intracellular trafficking of TrkB and pathophysiology of neuropsychiatric disorders. **Nat Commun** 7: 10594, 2016
 7. Ly R, Bouvier G, Szapiro G, Prosser H, Randall AD, Kano M, Sakimura K, Isope P, Barbour BJ, Feltz A: Contribution of postsynaptic T-type calcium channels to parallel fibre-Purkinje cell synaptic responses. **J Physiol (Lond)** 594: 915-936, 2016
 8. Ichikawa R, Hashimoto K, Miyazaki T, Uchigashima M, Yamasaki M, Aiba A, Kano M, Watanabe M: Territories of heterologous inputs onto Purkinje cell dendrites are segregated by mGluR1-dependent parallel fiber synapse elimination. **Proc Natl Acad Sci USA** 113: 2282-2287, 2016
 9. Leto K, Arancillo M, Becker EB, Buffo A, Chiang C, Ding B, Dobyns WB, Dusart I, Haldipur P, Hatten ME, Hoshino M, Joyner AL, Kano M, Kilpatrick DL, Koibuchi N, Marino S, Martinez S, Millen KJ, Millner TO, Miyata T, Parmigiani E, Schilling K, Sekerková G, Sillitoe RV, Sotelo C, Uesaka N, Wefers A, Wingate RJ, Hawkes R: Consensus Paper: Cerebellar Development. **Cerebellum**, in press

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 1、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 27 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、薬物治療の基本原則を扱う学問であり、基礎医学と臨床医学をつなぐ任務を負っている。専任教員による薬理学講義は、薬理作用の発現機序に関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、学生一人当たり一つのテーマを担当させ、問題点の発見、実験手技の習得、新たな方向性への展開、研究成果の取りまとめという一連の課題を自分でやり遂げることを通して、自立した研究者を育成することを基本的な目標としている。

研 究

Ca²⁺シグナルは、筋収縮、分泌、免疫、シナプ

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

1) Ca^{2+} シグナルの時空間制御機構解析

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

さらに Ca^{2+} オシレーションの形成メカニズムを追究するため、細胞内小器官（小胞体およびミトコンドリア）内腔の Ca^{2+} 濃度を細胞質 Ca^{2+} 濃度と同時に測定する新たな測定法を開発した。この方法を用いて、 Ca^{2+} オシレーションの際の細胞

内 Ca^{2+} 動態を詳しく解析した結果、オシレーションと同期して小胞体とミトコンドリアの間を Ca^{2+} が行き来する「 Ca^{2+} シャトル機構」を発見した。この Ca^{2+} シャトル機構により、 Ca^{2+} オシレーションの頻度が決定されることを明らかにした。

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局限した一過性の Ca^{2+} シグナルを発見して、 Ca^{2+} 雷光 (Ca^{2+} lightning) と名付けた。 Ca^{2+} 雷光は、細胞が他の細胞と接触した後に退縮する現象を制御していることも明らかにした。

小脳平行線維→プルキンエ細胞間における代謝型グルタミン酸受容体刺激に引き続く IP_3 - Ca^{2+} シグナルの機能的意義を解析した結果、シナプス入力による IP_3 - Ca^{2+} シグナルの下流に脳由来神経栄養因子があり、これがシナプス前部のグルタミン酸放出能を制御していることを明らかにした。これは、活動依存的にシナプス強度を制御するメカニズムがあることを示唆している。すなわち、神経回路を使い続けることが、その維持に必要であることの分子機構を示しているものと考えられる。

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 (バークマングリア) 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オ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認した。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局限して発生する 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。

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. Kubota, J., Mikami, Y., Kanemaru, K., Sekiya, H., Okubo, Y., Iino, M. Whisker experience- dependent mGluR signaling maintains synaptic strength in the mouse adolescent cortex. *Eur. J. Neurosci. in press*
2. Okubo, Y., Suzuki, J., Kanemaru, K., Nakamura, N., Shibata, T., Iino, M. Visualization of Ca^{2+} filling mechanisms upon synaptic inputs in the endoplasmic reticulum of cerebellar Purkinje cells. *J. Neurosci.* 35, 15837–15846, 2015.
3. Murayama, T., Kurebayashi, N., Yamazawa, T., Oyamada, H., Suzuki, J., Kanemaru, K., Oguchi, K., Iino, M., Sakurai, T. Divergent activity profiles of type 1 ryanodine receptor channels carrying malignant hyperthermia and central core disease mutations in the amino-terminal region. *PLoS ONE* 10(6): e0130606, 2015.
4. Ino, D., Sagara, H., Suzuki, J., Kanemaru, K., Okubo, Y., Iino, M. Neuronal regulation of Schwann cell mitochondrial Ca^{2+} Signaling during myelination. *Cell Rep.* 12, 1951-1959, 2015.
5. 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.
6. 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.

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10名（小野 宏晃、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 千恵、戸根 大輔、村上 達哉）、秘書1名（加藤 美峰）、特任研究員2名（大野 怜一朗、糸総 るり香）、技術補佐員2名（富田 幸子、劉 陽）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スターからなり、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、抗がん薬、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4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。

フリースターは、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グ्रेस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、個体レベルのシステム生物学を牽引する先進的な研究開発を行っている。本研究室では、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（高速変異マウス作製技術）、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（細胞ネットワーク同定技術）の構築に成功しており、これらの技術を用いて、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取り組んでいる。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内における動的恒常性（睡眠・覚醒の時間分布）の解明に取り組んでいる。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・覚醒の一日内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。

個体レベルのシステム生物学を牽引する技術

①高速変異マウス作製技術

近年、CRISPR/Cas 法の開発によりゲノムを効率よく編集できるようになり、受精卵に同手法を用いることで特定の遺伝子をノックアウトした変異マウスが従来の方法よりも高効率に作製できるようになった。しかしながら、遺伝子のノックアウト率は約 50%程度であり、遺伝子ノックアウト動物を大量に作製するには数回の交配を必要とし、少なくとも 1 年以上の時間が必要となる。また、複数の遺伝子を同時にノックアウトしようとする、効率がさらに落ちるという課題もあった。

CRISPR/Cas 法では 1 つの遺伝子（対象遺伝子）に対して 1 ヶ所をガイド RNA で切断していた。そこで本研究室では、ガイド RNA のデザイ

ンを改良し、3 ヶ所を同時に切断する「トリプル CRISPR 法」を開発した（Sunagawa et al., Cell Reports 2016）。この手法をマウスに適用したところ、1 世代目で極めて高い確率（ほぼ 100%）で大量の遺伝子ノックアウトマウスを作製することに成功した。開発した手法では、交配を重ねる必要がないため、わずか 3 ヶ月程度で遺伝子改変マウスを作製できる技術基盤を確立した。

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（Sunagawa et al., Cell Reports 2016）。また、当研究室では既に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を構築している（Sunagawa et al., Genes to Cells 2013）。これらにより、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確立しており、高速変異マウス作製技術と組み合わせて、種々の変異マウスの睡眠・覚醒の表現型解析を行っている。また、本研究室では、脳や全身における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; Tainaka et al., Cell 2014; Susaki et al., 2015）。CUBIC により全脳レベルでの神経活動の履歴を可視化することで睡眠・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んでいる。

生体の一日の動的恒常性：睡眠・覚醒の総量の問題の解明

一日の睡眠時間は恒常的に制御されており、断眠によって失われた睡眠時間は、翌日の睡眠を深くあるいは長くすることで補償される。その一方で、必要な睡眠量は生物種間で大きく異なっており、必要睡眠量を規定する要因は明らかでなかった。我々は、上記で開発した一連の技術を用いて、中枢神経細胞におけるカルシウム依存的な細胞膜電位の過分極に関わる一連の遺伝子群が、個体の睡眠時間を遺伝学的に規定する一因となっていることを明らかにした (Sunagawa et al., Cell Reports 2016; Tatsuki et al., Neuron 2016)。

我々はまず、睡眠時に於いて観察される特徴的な脳波（徐波）の基盤となっている、大脳皮質神経細胞の間欠的な発火パターンに着目した。各神経イオンチャネルの働きによる神経膜電位の変動をコンピュータシミュレーションによって解析し、 Ca^{2+} の細胞内への流入と、それによって活性化される Ca^{2+} 依存的な K^{+} チャネルが間欠的な発火パターン形成に重要であることを示した。

次に、この予測を実証するために、 Ca^{2+} 依存的な膜電位過分極経路に関わると考えられる遺伝子を網羅的にリストアップし、トリプル CRISPR 法によるノックアウトマウスの作製、および SSS を用いた睡眠表現型の解析を行った。その結果、その結果、*Cacna1g*, *Cacna1h*（電位依存性カルシウムチャネル）、*Kcnn2*, *Kcnn3*（カルシウム依存性カリウムチャネル）、*Nr3a*（NMDA 型グルタミン酸受容体）ノックアウトマウスが顕著な睡眠時間の減少を示す一方で、*Atp2b3*（カルシウムポンプ）ノックアウトマウスは顕著な睡眠時間の増加を示した。これらの遺伝子が睡眠時間制御因子であることが明らかとなった。*Atp2b3* とその他の遺伝子の表現型が逆であることから、細胞内に Ca^{2+} を取り込んだり、取り込まれた Ca^{2+} によって駆動されたりする系路が睡眠量の増加に寄与し、逆に細胞外へ Ca^{2+} を汲み出す経路が睡眠量の減少に寄与する、と解釈している。

また、いくつかのサブタイプがノックアウトによって致死となる NMDA 型グルタミン酸受容体 (*Nr1* および *Nr2b*) については、NMDA 受容体阻害薬をマウスに投与する薬理的手法により、睡眠への影響を評価したところ、予想通り NMDA 受容体阻害薬投与により、睡眠時間の短縮が生じた。興味深いことに、この条件下で CUBIC 法を用いた全脳レベルでの神経興奮性マーカー発現解析を行い、NMDA 受容体の阻害によって、大脳皮質の神経細胞（錐体細胞）の興奮性が上昇することを観察した。この結果は、 Ca^{2+} の細胞内流入が過分極を介して皮質神経の興奮性を抑制するという我々の仮説を支持する。

Ca^{2+} の細胞内流入が睡眠時間を制御するとすれば、覚醒から睡眠への切り替わりを担う分子は何であろうか。我々は Ca^{2+} 依存的に多くの神経チャネルの翻訳後制御を担う CaMKII（カルシウム・カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II）に着目し、*Camk2a*, *Camk2b* ノックアウトマウスが睡眠表現型の異常を示すことを明らかにした。これらのリン酸化酵素が神経チャネルの性質を制御することで数分から数時間の時間スケールで生じる睡眠と覚醒の状態遷移を引き起こすのかもしれない。

多くの臨床的な睡眠あるいは精神疾患モデルが齧歯類を用いて作出されていることを鑑みれば、我々の作製した一連の睡眠変異マウスが、睡眠障害およびそれに付随する精神疾患、神経変性疾患の理解と治療戦略の探索へ貢献することを期待している。

出版物等

1. Tainaka K, Kuno A, Kubota SI, Murakami T, Ueda HR. Chemical Principles in Tissue Clearing and Staining Protocols for Whole-Body Cell Profiling. Annu Rev Cell Dev Biol. 2016. [Epub ahead of print]

2. Narumi R, Shimizu Y, Ukai-Tadenuma M, Ode KL, Kanda GN, Shinohara Y, Sato A, Matsumoto K, Ueda HR. Mass spectrometry-based absolute quantification reveals rhythmic variation of mouse circadian clock proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(24):E3461-7.
3. Okamoto M, Miyata T, Konno D, Ueda HR, Kasukawa T, Hashimoto M, Matsuzaki F, Kawaguchi A. Cell-cycle-independent transitions in temporal identity of mammalian neural progenitor cells. *Nat Commun* 2016; 7:11349.
4. Tatsuki F, Sunagawa GA, Shi S, Susaki EA, Yukinaga H, Perrin D, Sumiyama K, Ukai-Tadenuma M, Fujishima H, Ohno R, Tone D, Ode KL, Matsumoto K, Ueda HR. Involvement of Ca^{2+} -Dependent Hyperpolarization in Sleep Duration in Mammals. *Neuron* 2016;90(1):70-85.
5. Susaki EA, Ueda HR. Whole-body and Whole-Organ Clearing and Imaging Techniques with Single-Cell Resolution: Toward Organism-Level Systems Biology in Mammals. *Cell Chem Biol* 2016;23(1): 137-57.
6. Sunagawa GA, Sumiyama K, Ukai-Tadenuma M, Perrin D, Fujishima H, Ukai H, Nishimura O, Shi S, Ohno R, Narumi R, Shimizu Y, Tone D, Ode KL, Kuraku S, Ueda HR. Mammalian Reverse Genetics without Crossing Reveals Nr3a as a Short-Sleeper Gene. *Cell Rep* 2016;14(3):662-77.
7. Susaki EA, Tainaka K, Perrin D, Yukinaga H, Kuno A, Ueda HR. Advanced CUBIC protocols for whole-brain and whole-body clearing and imaging. *Nat Protoc* 2015; 10(11):1709-27.

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）

池村雅子（「総合医学教育のためのCPC教育推進室」準備室）

病院講師

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，森田茂樹，阿部浩幸，林玲匡（病理部）

宮川隆（病理部特任、「放射線の健康影響に係る研究調査事業」）

技術系職員

佐久間慶，森下保幸，竹下貴三子

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。

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した。また、森田助教が帝京大学より赴任した。

大学院博士課程では、今年度4名（市村香、六反、田中淳、沼倉）が学位を取得した。新年度に3

名の新入生を迎える予定で、平成28年度には18名が在籍する予定である。

人体病理学・病理診断学分野は、東大医学部附属病院の病理診断、剖検診断業務を支える一方、ヒトの病気を対象に形態学を基盤にした研究を行っている。教育に関しては、M1の病理学総論を皮切りに、M2系統病理学、M3エレクトィヴ・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。

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」を開催している（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（池村講師）、年 1 回、全員必修 e-learning として実施している。

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）の調査分析事業」は平成 26 年度末で終了した。平成 27 年 10 月から新たな制度が開始された。

教 育

M1 に対する病理総論では、病理形態学的な部分について講義、実習の一部を担っている。

系統病理学講義、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。

エレクトティブ・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 2 名、M1 の学生を 3 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)。牛久綾特任講師は EB ウイルス関連胃癌における EB ウイルス由来 microRNA 発現プロファイルを明らかにし、miR-BART4-5p が Bid を抑制し、抗アポトーシス作用によって発癌に寄与していることを見出した(文献 26)。このようなエピゲノム異常と幹細胞との関連性に着目した研究を進めている。

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(牛久准教授、森川講師)。

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に類似した組織像を呈する肝細胞癌の一群「脂肪性肝炎様肝細胞癌」の概念を提唱し、遺伝子異常の特徴について検討を進めている（文献4）。

なお、宮川特任助教（病理部）は放射線の健康影響に係る研究調査事業を主たる業務としている（文献21）。

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. Abe H, Kaneda A, Fukayama M. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: use of host cell machineries and somatic gene mutations. *Pathobiology*. 2015, 82(5): 212-23
2. Abe Y, Kawakami H, Oba K, Hayashi T, Yasuda I, Mukai T, Isayama H, Ishiwatari H, Doi S, Nakashima M, Yamamoto N, Kuwatani M, Mitsuhashi T, Hasegawa T, Hirose Y, Yamada T, Tanaka M, Sakamoto N. Effect of a stylet on a histological specimen in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 22-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2015 Nov, 82(5):837-84.
3. Ando M, Saito Y, Morikawa T, Omura G, Kobayashi K, Akashi K, Yoshida M, Ebihara Y, Fujimoto C, Fukayama M, Yamasoba T, Asakage T. Maxillary carcinosarcoma: Identification of a novel MET mutation in both carcinomatous and sarcomatous components through next generation sequencing. *Head Neck*. 2015 Feb 37(12): E179-85.
4. Ando S, Shibahara J, Hayashi A, Fukayama M. β -catenin alteration is rare in hepatocellular carcinoma with steatohepatic features: immunohistochemical and mutational study. *Virchows Arch*. 2015 Nov, 467(5): 535-42.
5. 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. 90Y-Labeled anti-ROBO1 monoclonal antibody exhibits antitumor activity against small cell lung cancer xenografts. *PLoS One*. 2015 May, 10(5): e0125468
6. Fukuda T, Wada-Hiraike O, Oda K, Tanikawa M, Makii C, Inaba K, Miyasaka A, Miyamoto Y, Yano T, Maeda D, Sasaki T, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Putative tumor suppression function of SIRT6 in endometrial cancer. *FEBS Lett*. 2015 Aug, 589(17): 2274-81.
7. Hakimi AA, Tickoo SK, Jacobsen A, Sarungbam J, Sfakianos JP, Sato Y, Morikawa T, Kume H, Fukayama M, Homma Y, Chen YB, Sankin AI, Mano R, Coleman JA, Russo P, Ogawa S, Sander C, Hsieh JJ, Reuter VE. TCEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. *Mod Pathol*. 2015 Jun, 28(6): 845-53.
8. Ikeda Y, Oda K, Ishihara H, Wada-Hiraike O, Miyasaka A, Kashiwayama T, Inaba K, Fukuda T, Sone K, Matsumoto Y, Arimoto T, Maeda D, Ikemura M, Fukayama M, Kawana K, Yano T, Aoki D, Osuga Y, Fujii T. Prognostic importance of CDK4/6-specific activity as a predictive marker for recurrence in patients with endometrial cancer, with or without adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2015 Nov, 113(10): 1477-83.
9. Ishida M, Gono W, Hagiwara K, Okuma H, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K. Early post-mortem volume reduction of adrenal gland:

- initial longitudinal computed tomographic study. *Radiol Med*. 2015 Jul, 120(7): 662-9.
10. Ishida M, Gono W, Okuma H, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K. Common postmortem computed tomography findings following atraumatic death: Differentiation between normal postmortem changes and pathologic lesions. *Korean J Radiol*, 2015 Jul-Aug, 16(4), 798-809
 11. Ishikawa R, Amano Y, Kawakami M, Sunohara M, Watanabe K, Kage H, Ohishi N, Yatomi Y, Nakajima J, Fukayama M, Nagase T, Takai D. The chimeric transcript RUNX1-GLRX5: a biomarker for good postoperative prognosis in Stage IA non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Feb, 46(2): 185-9.
 12. Kato Y, Kunita A, Abe S, Ogasawara S, Fujii Y, Oki H, Fukayama M, Nishioka Y, Kaneko MK. The chimeric antibody chLpMab-7 targeting human podoplanin suppresses pulmonary metastasis via ADCC and CDC rather than via its neutralizing activity. *Oncotarget*. 2015 Nov, 6(34): 36003-18.
 13. Khalili H, Morikawa T (39th/60), et al; GECCO and CCFR. Identification of a common variant with potential pleiotropic effect on risk of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2015 Sep, 36(9): 999-1007.
 14. Kobayashi K, Ando M, Saito Y, Kondo K, Omura G, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Asakage T, Yamasoba T. Nerve growth factor signals as possible pathogenic biomarkers for perineural invasion in adenoid cystic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Aug, 153(2): 218-24.
 15. Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, Kunita A, Ota Y, Katoh H, Niimi A, Nomiya A, Ishikawa S, Goto A, Igawa Y, Fukayama M, Homma Y. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: A distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PLoS One*. 2015 Nov, 10(11): e0143316
 16. Mehta RS, Chong DQ, Song M, Meyerhardt JA, Ng K, Nishihara R, Qian Z, Morikawa T, Wu K, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S, Chan AT. Association between plasma levels of macrophage inhibitory cytokine-1 before diagnosis of colorectal cancer and mortality. *Gastroenterology*. 2015 Sep, 149(3): 614-22.
 17. Miyagawa R, Mizuno R, Ijiri K. Formation of Klotho Granules in Oxidative Stress-induced Human Cancer Cells. *Bioimages*. 2015, 22:17-21
 18. Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, Gono W, Abe H, Okura N, Yoshida S, Oba M, Hashimoto M, Watanabe G, Hasegawa K, Kokudo N. Radiological morphology of colorectal liver metastases after pre-operative chemotherapy predicts tumor viability and postoperative outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2015 Sep, 19(9): 1653-61.
 19. Okumura Y, Aikou S, Onoyama H, Jinbo K, Yamagata Y, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Takahashi M, Koyama K, Momose T, Abe H, Matsusaka K, Ushiku T, Fukayama M, Seto Y. Evaluation of 18F-FDG uptake for detecting lymph node metastasis of gastric cancer: a prospective pilot study for one-to-one comparison of radiation dose and pathological findings. *World J Surg Oncol*. 2015 Dec, 13: 327.
 20. Saito S, Morishima K, Ui T, Hoshino H, Matsubara D, Ishikawa S, Aburatani H, Fukayama M, Hosoya Y, Sata N, Lefor AK, Yasuda Y, Niki T. The role of HGF/MET and FGF/FGFR in fibroblast-derived

- growth stimulation and lapatinib-resistance of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2015 Feb, 25: 15:82.
21. Sakumi A, Miyagawa R, Tamari Y, Nawa K, Sakura O, Nakagawa K. External effective dose of workers in restricted area of Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant during the third year after the Great East Japan Earthquake. *J Radiat Res*. 2015, 57: 178-181
 22. Seiki T, Nagasaka K, Kranjec C, Kawana K, Maeda D, Nakamura H, Taguchi A, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Fukayama M, Banks L, Osuga Y, Fujii T. HPV-16 impairs the subcellular distribution and levels of expression of protein phosphatase 1 γ in cervical malignancy. *BMC Cancer*. 2015 Apr, 15: 230
 23. Shichijo S, Hirata Y, Sakitani K, Yamamoto S, Serizawa T, Niikura R, WatAbe H, Yoshida S, Yamada A, Yamaji Y, Ushiku T, Fukayama M, Koike K. Distribution of intestinal metaplasia as a predictor of gastric cancer development. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug, 30(8): 1260-4.
 24. Shichino S, Abe J, Ueha S, Otsuji M, Tsukui T, Kosugi-Kanaya M, Shand FH, Hashimoto S, Suzuki HI, Morikawa T, Inagaki Y, Matsushima K. Reduced supply of monocyte-derived macrophages leads to a transition from nodular to diffuse lesions and tissue cell activation in silica-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Pathol*. 2015 Nov, 185(11): 2923-38.
 25. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int J Oncol*. 2015 Apr, 46(4): 1421-34
 26. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Isogai M, Hibiya T, Ushiku T, Takada K, Fukayama M. Profiling of virus-encoded microRNAs in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and their roles in gastric carcinogenesis. *J Virol*. 2015 May, 89(10): 5581-91.
 27. Shirota G, Gonoi W, Ishida M, Okuma H, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Ikemura M, Fukayama M, Ohtomo K. Brain swelling and loss of gray and white matter differentiation in human postmortem cases by computed tomography. *PLoS One*. 2015 Nov, 10(11): e0143848
 28. Taguchi S, Fukuhara H, Shiraishi K, Nakagawa K, Morikawa T, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Fujimura T, Nakagawa T, Kume H, Homma Y. Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for cT1-4N0M0 prostate cancer: Comparison of patient outcomes including mortality. *PLoS One*. 2015 Oct, 10(10): e0141123.
 29. Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchihara T, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M, Toru S, Kobayashi T, Orimo S. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep, 86(9): 939-44.
 30. Takahashi M, Kume H, Koyama K, Nakagawa T, Fujimura T, Morikawa T, Fukayama M, Homma Y, Ohtomo K, Momose T. Preoperative Evaluation of Renal Cell Carcinoma by Using 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015 Dec, 40(12): 936-40.
 31. Tu HC, Schwitalla S, Qian Z, LaPier GS, Yermalovich A, Ku YC, Chen SC, Viswanathan SR, Zhu H, Nishihara R, Inamura K, Kim SA, Morikawa T, Mima K, Sukawa Y, Yang J, Meredith G, Fuchs CS, Ogino S, Daley GQ. LIN28 cooperates with

- WNT signaling to drive invasive intestinal and colorectal adenocarcinoma in mice and humans. *Genes Dev.* 2015 May, 29(10): 1074-86
32. Uehara Y, Oda K, Ikeda Y, Koso T, Tsuji S, Yamamoto S, Asada K, Sone K, Kurikawa R, Makii C, Hagiwara O, Tanikawa M, Maeda D, Hasegawa K, Nakagawa S, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Fujiwara K, Yano T, Osuga Y, Fujii T, Aburatani H. Integrated copy number and expression analysis identifies profiles of whole-arm chromosomal alterations and subgroups with favorable outcome in ovarian clear cell carcinomas. *PLoS One.* 2015 June, 10(6): e0128066 (Correction: *PLoS One.* 2015 Jul, 10(7): e0132751).
33. Watanabe K, Amano Y, Ishikawa R, Sunohara M, Kage H, Ichinose J, Sano A, Nakajima J, Fukayama M, Yatomi Y, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Histone methylation-mediated silencing of miR-139 enhances invasion of non-small-cell lung cancer. *Cancer Med.* 2015 Oct, 4(10): 1573-82.
34. Yamamoto K, Tanei Z, Hashimoto T, Wakabayashi T, Okuno H, Naka Y, Yizhar O, Fenno LE, Fukayama M, Bito H, Cirrito JR, Holtzman DM, Deisseroth K, Iwatsubo T. Chronic optogenetic activation augments $\alpha\beta$ pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Cell Rep.* 2015 May, 11(6): 859-65
35. Yoshida A, Yoshida H, Yoshida M, Mori T, Kobayashi E, Tanzawa Y, Yasugi T, Kawana K, Ishikawa M, Sugiura H, Maeda D, Fukayama M, Kawai A, Hiraoka N, Motoi T. Myoepithelioma-like tumors of the vulvar region: A distinctive group of SMARCB1-deficient neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2015 Aug, 39(8): 102-13

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、森川真大（平成28年1月より）

特任助教

勝野蓉子（平成27年6月より）

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28年1月より森川真大博士が分子病理学助教に着任した。平成28年3月現在の構成員は教授1、准教授1、特任講師1、助教2、特任助教1で、そのほか8人の大学院生、1人の修士学生、1人の特任研究員、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。一つのフロアでほとんどすべての実験が行え、研究の効率が極めてよいことが特徴である。分子病理学教室では月2回の教室内のプロGRESSミーティング、月1回のマンデーセミナーのほか、准教授、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27年度は教室主任の宮園浩平が、11月5日～6日に東京大学安田講堂で第61回日本病理

学会秋期特別総会を石川雄一がん研究会部長とともに会長として主催した。平成 27 年は山極勝三郎博士の世界初の人工がんの作製成功から 100 周年にあたり、山極博士にちなんだ特別講演（「山極勝三郎の業績（北川知行）」、「Mission and vision of the Nobel Prize (Carl-Henrik Heldin)」やシンポジウム「発癌の病理学からゲノム病理学へ – 山極勝三郎の業績を将来に生かす」が企画された。

平成 22 年度より開始した新学術領域研究「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）」(<http://cancer-microenvironment.jp/>) は平成 27 年度も一部を継続して研究を続けた。平成 27 年度以降は日本学術振興会基盤研究 (S)「TGF- β シグナルによる転写調節とがん悪性化機構」の支援をうけ、TGF- β ファミリーのがんとの関わり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 (<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 27 年度は Uppsala で TGF- β meeting が開催され、教授、准教授、助教に加えて 3 名の大学院生が参加した。

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 年以来、こうした基本姿勢はかわらず、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。平成 27 年度は TGF- β のシグナル伝達機構の研究と、microRNA の生合成、機能に関する研究などを行った。

TGF- β は様々な細胞に作用してアポトーシスを誘導し、腫瘍抑制因子として働く。我々は肺小細胞がんにおける TGF- β の作用の分子機構を明らかにすることを目的に研究を行った。TGF- β シグナル分子群の中で、TGF- β II 型受容体は正常の肺組織や正常の肺上皮細胞に比較して、多くの肺小細胞がん組織や肺小細胞がん細胞で発現が低下していることを見出した。肺小細胞がん細胞に TGF- β II 型受容体遺伝子を強制発現すると、TGF- β は肺小細胞がん細胞のアポトーシスを誘導することで *in vitro* の細胞増殖を抑制、*in vivo* での腫瘍形成を抑制した。肺小細胞がんでは染色体修飾タンパク複合体 PRC2 の構成分子の一つである EZH2 が高発現していた。この結果、TGF- β II 型受容体の発現がエピジェネティックな機構により低下し、TGF- β によるアポトーシスが誘導されなくなったと考えられた。さらに我々は肺上皮細胞—小細胞がん細胞における TGF- β の標的遺伝子として転写因子 ASCL1 (ASH1) を同定した。正常肺上皮細胞では ASCL1 は Smad 依存性に TGF- β で誘導が抑制されたが、肺小細胞がんでは TGF- β による ASCL1 の発現抑制が見られなくなり、細胞の生存促進が見られた。以上から、EZH2 は TGF- β -Smad-ASCL1 経路を制御することで、肺小細胞がんの進展を促進すると考えられた (村井ほか、Cell Discovery 2015)。

淡明腎臓細胞がん (ccRCC) などでは腫瘍組織特異的な RNA スプライシングががんの進行に重要な役割を果たす。The Cancer Genome Atlas (TCGA)での ccRCC の RNA sequencing データの解析で、我々は RNA スプライシング調節因子

である ESRP2 が ccRCC で重要な役割を果たすことを見出した。ESRP2 の発現レベルは ccRCC 患者の生存期間とは相関しないが、ESRP2 の標的エクソンのいくつかの発現が ccRCC 患者の予後良好因子として相関し、またユビキチンリガーゼである Arkadia の発現とも相関した。Arkadia は ESRP2 タンパクと結合し、ESRP2 のユビキチン化を誘導し、ESRP2 のスプライシング能を制御した。Arkadia と ESRP2 は協調的に ccRCC 腫瘍増殖を抑制した。さらに Arkadia の低発現は ccRCC のがんのステージや予後不良と相関した。このことから、Arkadia-ESRP2 経路は ccRCC における新たな腫瘍抑制経路と考えられた（水谷ほか、Oncogene 印刷中）。

種々の RNA 結合タンパクは、がんの進行過程において RNA の転写後調節因子として重要な役割を果たす。我々は RBM47 が、上皮間葉移行を行っているマウス乳腺上皮細胞 NMuMG 細胞において TGF- β の標的遺伝子として重要な作用を持つことを明らかにした。RBM47 の発現レベルは肺がん、乳がん、胃がんなどの予後良好因子として相関がみられた。RBM47 は、Nrf2 の標的分子である種々の代謝調節分子の発現を抑制した。RBM47 は KEAP1 や Cullin 3 の mRNA と結合し、RBM47 の発現抑制はこれらのタンパク質の発現を抑制、その結果、Nrf2 の DNA への結合を促進した。RBM47 の発現低下は p21 や MafK などの Nrf2 活性化分子の発現を誘導した。さらに RBM47 の発現低下は肺がん細胞におけるミトコンドリア呼吸鎖の活性化やがん幹細胞と関連のある SP 細胞の増加を誘導した。マウスにおける腫瘍増殖や転移能は RBM47 の発現低下で亢進した。これらの結果から、RBM47 は Nrf2 活性を抑制することで腫瘍抑制作用を発揮することを示唆した（櫻井ほか、Oncogene 印刷中）。

出版物等

1. Hoshino, Y., Nishida, J., Katsuno, Y., Koinuma, D., Aoki, T., Kokudo, N., Miyazono, K., and Ehata, S. (2015) Smad4 decreases the population of pancreatic cancer-initiating cells through transcriptional repression of ALDH1A1. *The American Journal of Pathology* 185 (5), 1457-1470.
2. Suzuki, H. I., Katsura, A., Yasuda, T., Ueno, T., Mano, H., Sugimoto, K., and Miyazono, K. (2015) Small-RNA asymmetry is directly driven by mammalian Argonautes. *Nature Structural and Molecular Biology* 22 (7), 512-521.
3. Ihida-Stansbury, K., Ames, J., Chokshi, M., Aiad, N., Sanyal, S., Kawabata, K. C., Levental, I., Sundararaghavan, H. G., Burdick, J. A., Janmey, P., Miyazono, K., Wells, R. G., and Jones, P. L. (2015) Role played by Prx1-dependent extracellular matrix properties in vascular smooth muscle development in embryonic lungs. *Pulmonary Circulation* 5 (2), 382-397.
4. Takahashi, K., Nagai, N., Ogura, K., Tsuneyama, K., Saiki, I., Irimura, T., and Hayakawa, Y. (2015) Mammary tissue microenvironment determines T cell-dependent breast cancer-associated inflammation. *Cancer Science* 106 (7), 867-874.
5. Suzuki, H. I., Katsura, A., and Miyazono, K. (2015) A role of uridylation pathway for blockade of let-7 microRNA biogenesis by Lin28B. *Cancer Science* 106 (9), 1174-1181.
6. Murai, F., Koinuma, D., Shinozaki-Ushiku, A., Fukayama, M., Miyazono, K., and Ehata, S. (2015) EZH2 promotes progression of small cell lung cancer by suppressing the TGF-beta-Smad-ASCL1 pathway. *Cell Discovery* 15026.

-
7. Sugimoto, K., Suzuki, H. I., Fujimura, T., Ono, A., Kaga, N., Isobe, Y., Sasaki, M., Taka, H., Miyazono, K., and Komatsu, N. (2015) A clinically attainable dose of L-asparaginase targets glutamine addiction in lymphoid cell lines. *Cancer Science* 106 (11), 1534-1543.
 8. Muthusamy, B. P., Budi, E. H., Katsuno, Y., Lee, M. K., Smith, S. M., Mirza, A. M., Akhurst, R. J., and Derynck, R. (2015) ShcA protects against epithelial-mesenchymal transition through compartmentalized inhibition of TGF-beta-induced Smad activation. *PLoS Biology* 13 (12), e1002325.
 9. Saito, T., Kurashige, J., Nambara, S., Komatsu, H., Hirata, H., Ueda, M., Sakimura, S., Uchi, R., Takano, Y., Shinden, Y., Iguchi, T., Eguchi, H., Ehata, S., Murakami, K., Sugimachi, K., and Mimori, K. (2015) A long non-coding RNA activated by transforming growth factor-beta is an independent prognostic marker of gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology* 22 (Suppl. 3), S915-922.
 10. Suzuki, H. I., Katsura, A., Matsuyama, H., and Miyazono, K. (2015) MicroRNA regulons in tumor microenvironment. *Oncogene* 34 (24), 3085-3094.
 11. Mizutani, A., Koinuma, D., Seimiya, H., and Miyazono, K. The Arkadia-ESRP2 axis suppresses tumor progression: Analyses in clear-cell renal cell carcinoma. *Oncogene* [Epub 2015 Nov 2].
 12. Katsura, A., Suzuki, H. I., Ueno, T., Mihira, H., Yamazaki, T., Yasuda, T., Watabe, T., Mano, H., Yamada, Y., and Miyazono, K. MicroRNA-31 is a positive modulator of endothelial-mesenchymal transition and associated secretory phenotype induced by TGF-beta. *Genes to Cells* 21 (1), 99-116. [Epub 2015 Dec 10].

微生物学

教授

畠山昌則

講師

紙谷尚子

助教

高橋昌史、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（高橋、林）、特任助教2名（藤井、西川）に加え、特任研究員1名（菊地）、学術支援職員3名（金光、島田、小松）、大学院生11名（千田、野田、橋、備後、大木、野嶋、Ben、Lu、Tang、Knight、井上）、研究生1名（Tang）の合計22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. ヘリコバクター・ピロリがんタンパク質

CagA と炎症の相互増強機構

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、Ras-Erk MAP キナーゼシグナル経路を異常活性化する。一方、CagA はリン酸化非依存的に 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。

慢性炎症はがんの発生と進行に関与すると考えられており、ピロリ菌感染による慢性胃炎が胃がん発症を促進すると理解されている。*cagA* 遺伝子を保有するピロリ菌は胃上皮細胞内に CagA を注入すると同時に慢性炎症を誘導することから、CagA と炎症が相互に関連する可能性が考えられた。

本研究では、ピロリ菌 CagA と炎症の病態生理学的な機能連関を明らかにすることを目的とした。そこで、CagA を全身性に発現する *cagA* トランスジェニックマウスに腸炎誘導剤である dextran sodium sulfate (DSS) を持続経口投与し、CagA 依存的な消化管発がんに与える効果を解析した。その結果、CagA の存在により炎症が増悪する一方で、炎症が CagA の発がん活性を増強させることが明らかになった。CagA が炎症を増強する分子機構について研究を進めた結果、*cagA* トランスジェニックマウスでは炎症関連転写因子 NF- κ B の抑制因子である I κ B が著しく減少していることが判明した。その分子機構として、CagA が PAR1 抑制を介して I κ B タンパク質分解を亢進させることが明らかになった。よって、CagA による炎症の増悪には、CagA-PAR1 相互作用を介した NF- κ B 経路の亢進が関与する。また、NF- κ B 経路とは独立して、CagA がインフラマソームを活性化することを見出した。以上の結果から、CagA と炎症の間には相互増強作用があり、細胞のがん化を促進する負のスパイラルが形成されることが明らかになった。

2. ピロリ菌 CagA の SHP2 結合強度と胃がん発症リスクとの関係

胃の上皮細胞内に注入された CagA タンパク質は

細胞膜内面に付着し、がんタンパク質として機能する脱リン酸化酵素である SHP2 と結合しその酵素活性を異常活性化する。CagA タンパク質は、東アジア諸国で採取された菌株由来の東アジア型 CagA と欧米諸国で採取された菌株由来の欧米型 CagA の二種に大別される。欧米型 CagA の SHP2 結合部位は EPIYA-C セグメントと呼ばれ、菌株によってその数が異なる（1～3 個）。疫学的調査から、EPIYA-C セグメントの数が増加するにつれて胃がん発症の危険率が上昇することが示唆されていたが、その分子基盤は不明であった。

本研究では、CagA タンパク質の EPIYA-C セグメント数が 1 個から 2 個以上に増えることで、CagA タンパク質の SHP2 結合強度が 100 倍以上増強することを明らかにした。この結果に基づき CagA を、単一の EPIYA-C セグメントを保有する I 型（type I）と複数の EPIYA-C セグメントを保有する II 型（type II）に分類した。SHP2 結合能の著しい差を反映し、II 型 CagA を発現させた胃上皮細胞は、I 型 CagA を発現させた細胞に比較して強力な組織浸潤能を獲得した。以上の結果から、EPIYA-C セグメントの重複によって CagA の SHP2 結合能が飛躍的に増強することが、胃がん発症を促進する分子基盤であることが示唆された。

3. LEOPARD (レパード) 症候群に関連する SHP2 変異体の酵素活性

SHP2 は *PTPN11* 遺伝子にコードされるタンパク質チロシン脱リン酸化酵素であり、Ras-Erk 経路の活性化を介して細胞増殖を正に制御する。加えて、SHP2 は parafibromin のチロシン脱リン酸化を介して Wnt シグナル経路を活性化する。心奇形、骨格異常、特異的顔貌、精神遅滞などの先天的な発達障害を示す Noonan 症候群ならびに LEOPARD 症候群の 50%以上の患者において、生殖細胞系列の *PTPN11* 遺伝子にミスセンス変異

が報告されている。しかしながら、Noonan 症候群では機能獲得型（gain-of-function）の *PTPN11* 変異が報告されているのに対し、LEOPARD 症候群では機能喪失型（loss-of-function）の *PTPN11* 変異が報告されている。

これまでの報告では、ホスファターゼの人工基質である *p*-nitrophenylphosphate (*p*NPP) を用いた *in vitro* ホスファターゼ試験により SHP2 の酵素活性が評価されてきた。本研究では、LEOPARD 症候群で見られる SHP2 変異体のホスファターゼ活性をより正確に測定することを目指し、SHP2 の天然基質であるチロシンリン酸化型 parafibromin を用いて *in vitro* ホスファターゼ試験を行った。その結果、LEOPARD 症候群由来の SHP2 変異体（Y279C、T468M、Q506P、Q510E）はいずれも、野生型 SHP2 と比較して parafibromin に対するホスファターゼ活性が低下していた。尚、個々の変異体に着目すると、そのホスファターゼ活性は変異体間で有意差が認められた。以上の結果から、SHP2 のホスファターゼ活性が正常範囲から逸脱した場合には、parafibromin のチロシンリン酸化異常を介して Wnt シグナル経路の制御異常に至る可能性が示唆された。それゆえ、機能獲得型 SHP2 変異体に起因する Noonan 症候群と機能喪失型 SHP2 変異体に起因する LEOPARD 症候群において共通の臨床症状が認められると推察される。

出版物等

1. Suzuki, N., Murata-Kamiya, N., Yanagiya, K., Suda, W., Hattori, M., Kaneda, H., Bingo, A., Fujii, Y., Maeda, S., Koike, K. and Hatakeyama, M. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Sci. Rep.* 5: 10024 (2015)
2. Nagase, L., Hayashi, T., Senda, T. and Hatakeyama, M. Dramatic increase in SHP2

-
- binding activity of *Helicobacter pylori* Western CagA by EPIYA-C duplication: its implications in gastric carcinogenesis. *Sci. Rep.* 5: 15749 (2015)
3. Noda, S., Takahashi, A., Hayashi, T., Tanuma, S. and Hatakeyama, M. Determination of the catalytic activity of LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutants toward parafibromin, a *bona fide* SHP2 substrate involved in Wnt signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 469 (4): 1133-1139 (2016)

感染制御学

教授

森屋恭爾

講師

奥川 周

特任講師（病院）

鈴木正志

助教

龍野桂太 湯橋一仁 池田麻穂子 佐藤信彦

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・援助に頼る所が多である。

診療

当講座の病院内業務は以下のような事項である。

1) 院内で発生したMRSAその他の多剤耐性菌感染症および各種病院感染症に対する監視、サーベイランスの実施と対策の策定・介入ならびにその評価分離状況調査と各科への定期的報告、保菌者

のスクリーニング（依頼時）、ムピロシン・バンコマイシン・テイコプラニンの適正使用の指導、多発時の警告、介入・指導、手洗法の指導など。

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

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

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

5) その他の伝染性感染症患者に対する治療および病棟での対処法に関する情報提供。結核、麻疹、水痘など感染力の強い空気感染性感染症発生時、伝染性角結膜炎や症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、患者の治療および院内感染対策についての情報を提供している。

7) その他感染症全般の診療サポート

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

9) 針刺し・血液曝露防止針刺し事故や血液・体液による皮膚・粘膜の曝露による職員の感染を防ぎ、安全な職場とするために、各種安全器材の導入や安全手技の指導を行っている。また産業医を中心に経過観察者確認、ワクチンプログラムの確認に努めている。

10) 手指洗浄・消毒法の指導：MRSA や多剤耐性緑膿菌などの院内伝播による院内感染症を防止するために最も有効な方法は職員の手洗い励行であるが、なかなか徹底しないのが現状である。この点を改善するために、各部署で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
- 11) *Clostridium difficile* 感染症の疫学的解析

出版物等

1. Ikeda M, Yagihara Y, Tatsuno K, Okazaki M, Okugawa S, Moriya K. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of *Bacillus cereus* blood stream infections. Ann Clin Microbiol Antimicrob.

- 2015;14:43.
2. Ishii K, Tabuchi F, Matsuo M, Tatsuno K, Sato T, Okazaki M, Hamamoto H, Matsumoto Y, Kaito C, Aoyagi T, Hiramatsu K, Kaku M, Moriya K, Sekimizu K. Phenotypic and genomic comparisons of highly vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains developed from multiple clinical MRSA strains by in vitro mutagenesis. *Sci Rep*. 2015;5:17092.
 3. 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*. 2015;462(4):332-8.
 4. 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(2):213-8.
 5. 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.
 6. 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.
 7. Misawa Y, Yoshida A, Okugawa S, Moriya K. First reported case of *Staphylococcus condimentii* infection associated with catheter-related bacteraemia. *New Microbes New Infect*. 2015;3:18-20.
 8. Nakamura M, Satoh N, Suzuki M, Kume H, Homma Y, Seki G, Horita S. Stimulatory effect of insulin on renal proximal tubule sodium transport is preserved in type 2 diabetes with nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;461(1):154-8.
 9. Nakamura M, Yamazaki O, Shirai A, Horita S, Satoh N, Suzuki M, Hamasaki Y, Noiri E, Kume H, Enomoto Y, Homma Y, Seki G. Preserved Na/HCO₃ cotransporter sensitivity to insulin may promote hypertension in metabolic syndrome. *Kidney Int*. 2015;87(3):535-42.
 10. 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 coinfecting hemophiliacs and HCV mono-infected patients in Japan. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119145.
 11. 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.
 12. Okushin K, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Kado A, Shibahara J, Fukayama M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. The intrahepatic expression levels of bile acid transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2015.
 13. 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. 2015;108:45-8.
14. Satoh N, Nakamura M, Suzuki M, Suzuki A, Seki G, Horita S. Roles of Akt and SGK1 in the Regulation of Renal Tubular Transport. Biomed Res Int. 2015;2015:971697.
15. 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. 2015;282(3):237-43.
16. 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.
17. 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(1):248-50.
18. Wada K, Yoshikawa T, Yoshikawa JJ, Mitsuda T, Kidouchi K, Kurosu H, Morisawa Y, Aminaka M, Okubo T, Kimura S, Moriya K. Sharp injuries in Japanese operating theaters of HIV/AIDS referral hospitals 2009-2011. Ind Health. 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

小松 紀子

ホームページ <http://www.osteimmunity.com/>

沿革と組織の概要

当免疫学教室の歴史は1918年に遡る。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27年度は非常勤講師として、九州大学の笹月健彦教授、東京医科歯科大学の鳥山一教授、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趣旨とし、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タンパク質 Tmem64 の重要性 (Kim et al., *Cell Metab.*, 2013) などを報告してきた。最近、破骨細胞を用いたプロテオーム解析により、破骨細胞分化においてリン酸化制御を受けるタンパク質の網羅的同定にも成功している (Sumiya et al., *Biochem Biophys Res Commun*. 2015)。

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)。また、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、マウスの骨折モデル実験系を用いて、骨損傷箇所においてサイトカイン IL-17 が骨芽細胞の分化と骨損傷治癒を促進すること、および損傷箇所に集積する $\gamma\delta$ T 細胞が IL-17 の主要な産生源であることを明らかにした (Ono et al., Nat Commun. 2016)。これまで IL-17 は骨吸収を促進するサイトカインと考えられてきたが、本研究により骨形成促進という全く逆の生理機能を示すことがわかり、骨と免疫系の相互作用に関する新たなパラダイムを提唱した。

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。我々は制御性 T 細胞や iNKT 細胞の成熟に、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重要な役割を果たすことを明らかにした (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 & Suzuki, Cell Mol Life Sci. 2016)。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 $\alpha\beta$ T 細胞だけでなく炎症性 $\gamma\delta$ T 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と機序の解明

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明らかにし (Sato et al., J. Exp. Med., 2006)、Th17 細胞分化に重要な転写制御因子 I κ B ζ を同定した (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を見出した (Komatsu et al., Nature Med. 2014)。さらに、滑膜特異的 RANKL 欠損マウスの解析により、関節リウマチの骨破壊において滑膜線維芽細胞によって産生される RANKL が重要な役割を担うことを明らかにした (Danks et al., Ann Rheum Dis. 2015)。これらの成果は関節リウマチにおける破骨細胞性骨破壊に対する治療法の開発基盤の確立につながると期待される。

また、Th17 細胞における RANKL の病理学的意義を追求するため、T 細胞特異的 RANKL 欠損マウスを作製した。マウスの多発性硬化症モデル (実験的自己免疫性脳脊髄炎:EAE) を検討したところ、RANKL 欠損 T 細胞は血液脳関門を超えて

中枢神経組織内に侵入できず、中枢神経組織の炎症と髄鞘破壊を誘導できなかった。種々の解析から、病原性 T 細胞は RANKL を介して中枢神経組織内のアストロサイトに働きかけてケモカインを放出させ、その結果多数の免疫細胞の浸潤を促し、慢性的な炎症を起こすことが明らかとなった。さらに RANKL に対する低分子阻害剤投与により EAE の発症が抑えられ、RANKL を標的とした多発性硬化症制御の可能性を提言した (Guerrini et al., *Immunity*. 2015)。

一方、自己免疫疾患の根源である自己反応性 T 細胞の発生機序を解明するため、胸腺における自己寛容成立機構の解析に取り組んだ。胸腺髄質上皮細胞は末梢組織自己抗原を発現することで自己反応性 T 細胞を負の選択により除去する。これまで末梢抗原の約半分は核内因子 Aire によって制御されることが知られていたが、Aire 非依存的な末梢抗原の発現制御は不明であった。我々は髄質上皮細胞に高発現する転写因子 Fezf2 が Aire 非依存的な末梢抗原の発現を制御することを見出した。Fezf2 欠損マウスは多臓器に自己免疫病態を呈するが、その標的組織は Aire 欠損マウスとは異なり、Fezf2 と Aire が互いに機能補完しながら免疫自己寛容を成立させていることが示された。これらの知見は自己寛容と自己免疫に関する理解を飛躍的に進展させた成果といえる (Takaba et al., *Cell*. 2015)

出版物等

原著論文・総説 (英文)

1. Ono T, Okamoto K, Nakashima T, Nitta T, Hori S, Iwakura Y, Takayanagi H. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells enhance bone regeneration. *Nat Commun.* 7, 10928 (2016)
2. Nitta T, Suzuki H. Thymic stromal cell subsets for T cell development. *Cell Mol Life Sci*, 73, 1021-1037 (2016)
3. Yoshikawa S, Usami T, Kikuta J, Ishii M, Sasano T, Sugiyama K, Furukawa T, Nakasho E, Takayanagi H, Tedder TF, Karasuyama H, Miyawaki A, Adachi T. Intravital imaging of Ca^{2+} signals in lymphocytes of Ca^{2+} biosensor transgenic mice: indication of autoimmune diseases before the pathological onset. *Sci Rep.* 6, 18738 (2016)
4. Guerrini MM, Okamoto K, Komatsu N, Sawa S, Danks L, Penninger JM, Nakashima T, Takayanagi H. Inhibition of the TNF Family Cytokine RANKL Prevents Autoimmune Inflammation in the Central Nervous System. *Immunity*. 43, 1174-1185 (2015)
5. Takaba H, Morishita Y, Tomofuji Y, Danks L, Nitta T, Komatsu N, Kodama T, Takayanagi H. Fezf2 Orchestrates a Thymic Program of Self-Antigen Expression for Immune Tolerance. *Cell*. 163, 975-987 (2015)
6. Sumiya E, Negishi-Koga T, Nagai Y, Suematsu A, Suda T, Shinohara M, Sato K, Sanjo H, Akira S, Takayanagi. Phosphoproteomic analysis of kinase-deficient mice reveals multiple TAK1 targets in osteoclast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 463, 1284-1290 (2015)
7. Danks L, Komatsu N, Guerrini MM, Sawa S, Armaka M, Kollias G, Nakashima T, Takayanagi H. RANKL expressed on synovial fibroblasts is primarily responsible for bone erosions during joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 75, 1187-1195 (2015)

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 壘、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、渡谷岳行

助教

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、高橋 渉

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32となっている。これに放射線部専任教員（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）（特任教授1、特任准教授2、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。

る。なお、医局、研究室及び図書室は内科研究棟と東研究棟にある。

診療

1) 放射線診断：血管・消化管・尿路などの造影検査、CTやMRIを実施している。また、血管造影技術を応用した治療（interventional radiology、IVR）も行っている。大部分は中央診療棟1階放射線診断部門と中央診療棟2地下1階MRI室で施行され、一部は手術室、救急部や2、3の診療科でも行われている。検査実績については放射線部の項を参照されたい。近年、多列検出器型CT、3.0テスラMRIや多目的血管造影装置などが相次いで導入されており、最近の放射線部における撮影件数はいずれの検査も増加傾向にある。

2) 放射線治療：ライナック3台、イリジウム小線源治療装置、前立腺癌永久挿入小線源治療装置、頭部定位放射線照射用ガンマナイフ、治療計画専用CT撮影装置、治療計画装置などを用いた放射

線治療を行っている。

各装置はネットワーク化されている。治療計画装置は、原体照射、ノンコプラナー照射、定位照射、強度変調放射線治療にも有効である。放射線治療実績については放射線部の項を参照されたい。

3) 核医学：診断用放射性医薬品を用いた in vivo 核医学検査（PET, SPECT、各種シンチグラフィ）と Y-90、Sr-89 などの治療用放射性核種を用いた RI 治療が行われている。in vivo 核医学検査には骨、ガリウム、腎動態、肺血流、甲状腺、唾液腺、センチネルリンパ節、心交感神経シンチグラフィ、心筋 SPECT や脳血流 SPECT が含まれ、トレーサー法を応用した機能画像が診療に供されている。この他、2 台の小型サイクロトロンと 5 機のホットセル内で製造されたポジトロン核種（ ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F ）標識トレーサーを用いる 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。2007 年より Sr-89 ベータ線核種による骨転移疼痛緩和治療、2008 年から CD20 抗原を標的とする Y-90 標識モノクローナル抗体による Radioimmunotherapy (RIT) を開始し、多くの癌治療の一環を担ってきた。さらに Ra-223 アルファ線核種による骨転移治療の開始にむけて、核医学専門医、核医学専門技師による技術習得と安全管理体制の整備をすすめている。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

非侵襲的で精度の高い診療を目指し、非密封放射性同位元素を様々な疾患に利用し研究を行っている。認知症やパーキンソン病関連疾患等の脳変性疾患においては脳血流、脳糖代謝、ドーパミンシステム、脳内アミロイド蓄積量変化の in vivo 計測を行い、機能と病理学的変化の両側面から疾患を捉える解析法の開発を行い成果を挙げている。腫瘍核医学では、FDG に加え、アミノ酸、核酸代謝、低酸素イメージングの放射性薬剤の開発と、その臨床応用を行っている。小動物用 PET-CT 装置を用いた基礎研究では、がん特異性の高い抗原に対する抗体や、ペプチドなど分子標的イメージング剤の開発を行い、これと平行して、イメージング剤の体内分布を高精度に検出するため、新たな PET・SPECT 装置の開発を、本学の工学部と連携し推進している。β線核種によるがん治療法の開発も成果を挙げており、イメージングと同一分子を治療標的化することで、非侵襲的診断法の確立と、それに基づく治療へと展開しつつある。予防医学と関連し、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。

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

- Amemiya S, Takahashi K, Mima T, Yoshioka N, Miki S, Ohtomo K.
Reversible alterations of the neuronal activity in spontaneous intracranial hypotension.
Cephalalgia 36(2): 162-71, 2016
- Fujisawa N, Oya S, Mori H, Matsui T.
Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids with a Significant Elevation of β -2 Microglobulin Levels.
J Korean Neurosurg Soc 58(5): 487-90, 2015
- 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.
90Y-Labeled Anti-ROBO1 Monoclonal Antibody Exhibits Antitumor Activity against Small Cell Lung Cancer Xenografts.
PLoS One 10(5): e0125468, 2015
- Hagiwara A, Akai H, Kosaka T, Suyama Y, Ogura K, Kawauchi N.
A Dorsal Pancreatic Artery Originating from the Right Inferior Phrenic Artery.
J Vasc Interv Radiol 27(1): 143-5, 2016
- Hagiwara A, Hori M, Suzuki M, Andica C, Nakazawa M, Tsuruta K, Takano N, Sato S, Hamasaki N, Yoshida M, Kumamaru KK, Ohtomo K, Aoki S.
Contrast-enhanced synthetic MRI for the detection of brain metastases.
Acta Radiol Open 5(2): 2058460115626757, 2016
- Higo T, Kobayashi T, Yamazaki S, Ando S, Gonoi W, Ishida M, Okuma H, Nakamura F, Ushiku T, Ohtomo K, Fukayama M, Kurokawa M.
Cerebral embolism through hematogenous dissemination of pulmonary mucormycosis complicating relapsed leukemia.
Int J Clin Exp Pathol 8(10): 13639-42, 2015
- Irie R, Suzuki M, Yamamoto M, Takano N, Suga Y, Hori M, Kamagata K, Takayama M, Yoshida M, Sato S, Hamasaki N, Oishi H, Aoki S.
Assessing Blood Flow in an Intracranial Stent: A Feasibility Study of MR Angiography Using a Silent Scan after Stent-Assisted Coil Embolization for Anterior Circulation Aneurysms.
AJNR Am J Neuroradiol 36(5): 967-70, 2015
- Ishida M, Gonoi W, Okuma H, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K.
Common Postmortem Computed Tomography Findings Following Atraumatic Death: Differentiation between Normal Postmortem Changes and Pathologic Lesions.
Korean J Radiol 16(4): 798-809, 2015
- Kamiya K, Amemiya S, Suzuki Y, Kunii N, Kawai K, Mori H, Kunimatsu A, Saito N, Aoki S, Ohtomo K.
Machine Learning of DTI Structural Brain Connectomes for Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy.
Magn Reson Med Sci 15(1): 121-9, 2016
- Kobayashi R, Shiraishi K, Iwase S, Ohtomo K, Nakagawa K.
Omission of axillary lymph node dissection for clinically node negative early-stage breast cancer patients.
Breast Cancer 22(6): 657-63, 2015
- Kobayashi R, Yamashita H, Okuma K, Ohtomo K, Nakagawa K.

- Details of recurrence sites after definitive radiation therapy for cervical cancer.
J Gynecol Oncol 27(2): e16, 2016
12. Nagai M, Yamaguchi M, Mori K, Furuta T, Ashino H, Kurosawa H, Kasahara H, Minami M, Fujii H.
Magnetic Resonance-Based Visualization of Thermal Ablative Margins Around Hepatic Tumors by Means of Systemic Ferucarbotran Administration Before Radiofrequency Ablation: Animal Study to Reveal the Connection Between Excess Iron Deposition and T2*-Weighted Hypointensity in Ablative Margins.
Invest Radiol 50(6): 376-83, 2015
 13. Nakayama A, Morita H, Hayashi N, Nomura Y, Hoshina K, Shigematsu K, Ohtsu H, Miyata T, Komuro I.
Inverse Correlation Between Calcium Accumulation and the Expansion Rate of Abdominal Aortic Aneurysms.
Circ J 80(2): 332-9, 2016
 14. Namiki C, Takita Y, Iwata A, Momose T, Senda M, Okubo Y, Joshi AD, Lu M, Agbulos A, Breault C, Pontecorvo MJ.
Imaging characteristics and safety of florbetapir ((18)F) in Japanese healthy volunteers, patients with mild cognitive impairment and patients with Alzheimer's disease.
Ann Nucl Med 29(7): 570-81, 2015
 15. Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, Gonoi W, Abe H, Okura N, Yoshida S, Oba M, Hashimoto M, Watanabe G, Hasegawa K, Kokudo N.
Radiological Morphology of Colorectal Liver Metastases after Preoperative Chemotherapy Predicts Tumor Viability and Postoperative Outcomes.
J Gastrointest Surg 19(9): 1653-61, 2015
 16. Oichi T, Chikuda H, Morikawa T, Mori H, Kitamura D, Higuchi J, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Oshima Y, Tanaka S.
Concurrent spinal schwannoma and meningioma mimicking a single cervical dumbbell-shaped tumor: case report.
J Neurosurg Spine 23(6): 784-7, 2015
 17. Okumura Y, Aikou S, Onoyama H, Jinbo K, Yamagata Y, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Takahashi M, Koyama K, Momose T, Abe H, Matsusaka K, Ushiku T, Fukayama M, Seto Y.
Evaluation of 18F-FDG uptake for detecting lymph node metastasis of gastric cancer: a prospective pilot study for one-to-one comparison of radiation dose and pathological findings.
World J Surg Oncol 13: 327, 2015
 18. Shinya Y, Miyawaki S, Nakatomi H, Okano A, Imai H, Shin M, Sato K, Tsuchida T, Hayashi T, Terao Y, Numakura S, Morikawa T, Shibahara J, Kikuta S, Kondo K, Tatsuno K, Mori H, Kunimatsu A, Tsuji S, Saito N.
Recurrent cerebral aneurysm formation and rupture within a short period due to invasive aspergillosis of the nasal sinus: pathological analysis of the catastrophic clinical course.
Int J Clin Exp Pathol 8(10): 13510-22, 2015
 19. Shirota G, Gonoi W, Ishida M, Okuma H, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Ikemura M, Fukayama M, Ohtomo K.
Brain Swelling and Loss of Gray and White Matter Differentiation in Human Post-mortem Cases by Computed Tomography.
PLoS One 10(11): e0143848, 2015
 20. Taguchi S, Fukuhara H, Shiraishi K, Nakagawa K, Morikawa T, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Fujimura T, Nakagawa T, Kume H, Homma Y.
Radical Prostatectomy versus External Beam Radiotherapy for cT1-4N0M0 Prostate Cancer: Comparison of Patient

- Outcomes Including Mortality.
PLoS One 10(10): e0141123, 2015
21. Takahashi M, Kume H, Koyama K, Nakagawa T, Fujimura T, Morikawa T, Fukayama M, Homma Y, Ohtomo K, Momose T.
Preoperative evaluation of renal cell carcinoma by using 18F-FDG PET/CT.
Clin Nucl Med 40(12): 936-40, 2015
 22. Takami H, Mukasa A, Ikemura M, Shibahara J, Takahashi M, Momose T, Saito N.
Findings from positron emission tomography and genetic analyses for cerebellar liponeurocytoma.
Brain Tumor Pathol 32(3): 210-5, 2015
 23. Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Tsutsumi R, Shimizu T, Hayashi T, Terao Y, Ugawa Y, Katsura M, Kunimatsu A, Ohtomo K, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S
Effects of rTMS of pre-supplementary motor area on fronto basal ganglia network activity during stop-signal task.
J Neurosci 35(12): 4813-23, 2015
 24. Yamashita H, Onishi H, Murakami N, Matsumoto Y, Matsuo Y, Nomiya T, Nakagawa K; Japanese Radiological Society multi-institutional SBRT study group (JRS-SBRTSG).
Survival outcomes after stereotactic body radiotherapy for 79 Japanese patients with hepatocellular carcinoma.
J Radiat Res 56(3): 561-7, 2015
 25. Yamashita H, Takenaka R, Omori M, Imae T, Okuma K, Ohtomo K, Nakagawa K.
Involved-field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) in combination with concurrent chemotherapy for 239 esophageal cancers: a single institutional retrospective study.
Radiat Oncol 10: 171, 2015
 26. Yamashita H, Haga A, Takenaka R, Kiritoshi T, Okuma K, Ohtomo K, Nakagawa K.
Efficacy and feasibility of ambulatory treatment-based monthly nedaplatin plus S-1 in definitive or salvage concurrent chemoradiotherapy for early, advanced, and relapsed esophageal cancer.
Radiat Oncol 11(1): 4, 2016
 27. Yasaka K, Katsura M, Akahane M, Sato J, Matsuda I, Ohtomo K.
Model-based iterative reconstruction and adaptive statistical iterative reconstruction: dose-reduced CT for detecting pancreatic calcification.
Acta Radiol Open 5(1): 2058460116628340, 2016
 28. Yasaka K, Katsura M, Hanaoka S, Sato J, Ohtomo K.
High-resolution CT with new model-based iterative reconstruction with resolution preference algorithm in evaluations of lung nodules: Comparison with conventional model-based iterative reconstruction and adaptive statistical iterative reconstruction.
Eur J Radiol 85(3): 599-606, 2016
 29. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N.
Diffusion tensor of normal facial and vestibulocochlear nerves.
Int J Comput Assist Radiol Surg 10(4): 383-92, 2015
 30. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Ino K, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N.
Feasibility of diffusion tensor tractography for preoperative prediction of the location of the facial and vestibulocochlear nerves in relation to vestibular schwannoma.
Acta Neurochir (Wien) 157(6): 939-46, 2015
 31. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa

D, Ino K, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A,
Nakatomi H, Oyama H, Saito N.

Combined use of diffusion tensor
tractography and multifused contrast-
enhanced FIESTA for predicting facial and
cochlear nerve positions in relation to
vestibular schwannoma.

J Neurosurg 123(6): 1480-8, 2015

システム生理学

講師

山本希美子

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

沿革と組織の概要

本講座は医学と工学の境界領域研究を推進することを目的として、昭和36年に医学部に設置された医用電子研究施設の基礎医学部門として発足した。平成9年における大学院講座制への移行に伴い、同施設が生体物理医学専攻の医用生体工学講座として改組された3講座の中の1つである。現在の組織は講師1となっている。

教 育

教養学部1年の学生には、「医学に接する」で医学研究の手ほどきと「メカノバイオロジー」の講義を、M1の学生には「医用工学基礎論」を、大学院生には博士課程の学生を対象に、医学共通講義「医用生体工学入門」を、医科学修士には「医科学概論・メカノバイオロジー」の講義を行っている。また、MD 研究者育成プログラムとして、M0を対象とした基礎系研究室紹介、M0～M2を対象としたフリークォーターに参加している。部門内では週1回のセミナーを実施し、論文の紹介、各自の研究成果の発表等を行っている。また、適宜各研究員とのディスカッションを通じて、研究指導、論文発表の内容及びスタイルなどについて綿密な打ち合わせを行い、一貫した教育効果のあがるように努力している。

研 究

当研究室では生体の力学的現象を扱うバイオメカニクス、とくに細胞に加わる力学的刺激とその刺激に対

する細胞の感知・応答機構に焦点を当てた細胞のメカノバイオロジー研究を行っている。主題は血流や血圧に起因する力学的刺激である流れずり応力 (shear stress) や伸展張力 (cyclic stretch) と、それが作用する血管内皮細胞の機能との関係を探ることである。これらのことは血流を介した血管系システムの生理機構制御の解明に役立つだけでなく、血流依存性に起こる血管の新生や成長、リモデリング、あるいはヒトの粥状動脈硬化症や動脈瘤の発生といった臨床医学的に重要な問題の解明にもつながる。

研究方法は培養した内皮細胞に流体力学的に生理学的な血行力学因子を再現する事のできる流れ負荷装置を設計、作製し、定量的な shear stress や cyclic stretch を作用させて細胞応答を観察するオリジナルな生体工学的実験手法を用いている。また、生体顕微鏡による遺伝子改変マウスの微小循環観察により、血流や血圧、血管のリモデリング反応を解析し、さらに、粥状動脈硬化症や動脈瘤の病態モデルマウスを作製し、病態発症機構の解析している。

これまで行ってきた研究の成果を以下の4項目に分けて紹介する。

1. 血行力学因子に対する細胞応答
2. 血行力学因子による遺伝子発現制御機構
3. 血行力学因子による細胞の分化誘導
4. メカノセンシングとメカノトランスダクション

1. 血行力学因子に対する細胞応答

内皮細胞が血行力学因子である shear stress に反応して多くの細胞機能を変化させることを明らかにした。例えば、培養内皮層に人工的に剥離部をつくると、周辺の内皮細胞が遊走・増殖して剥離部を修復するが、shear stress は内皮細胞の遊走・増殖を刺激し剥離部再生を促進した。また、内皮細胞において、shear stress が血管拡張物質である一酸化窒素 (NO) の産生を、shear stress の強さ依存性に亢進させること、及び抗血栓活性を発揮するトロンボモデュリンの細胞膜発現量を増加させることを観察した。併せて、shear stress が内皮細胞と白血球との接着に関わる接着分子 VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) の細胞膜発現量を減少させ、リンパ球の接着を抑制することを示した。さらに、shear stress が NO と同様血管拡張作用を持つ C-型利尿ペプチド、アドレノメデュリンの mRNA レベルを上昇させること、また、酸化型低比重リポ蛋白 (oxLDL) 受容体 (LOX-1) の蛋白および mRNA レベルを増加させることを明らかにした。

2. 血行力学因子による遺伝子発現制御機構

Shear stress が内皮細胞の遺伝子の発現を転写調節あるいは転写後調節することを明らかにした。転写調節に関しては、VCAM-1 遺伝子の発現が shear stress で抑制を受けるが、それには遺伝子プロモータに2個並んで存在する転写因子 AP-1 結合エレメント (TGACTCA) が shear stress 応答配列として働いていることを示した。転写後調節に関しては、顆粒級・マクロファージ・コロニー刺激因子 (GM-CSF) の遺伝子発現が shear stress で増加するが、その効果は転写ではなく mRNA の安定化を介していることを明らかにした。また既知の遺伝子だけでなく多くの未知の遺伝子も shear stress に感受性のあることを mRNA の differential display 法で示し、DNA マイクロアレイ解析で遺伝子全体の約3% (約600の遺伝子に相当) が shear stress に応答することを観察し、shear stress に反応する G 蛋白受容体ファミリーに属する未知の遺伝

子をクローニングした。また、流れで誘発される Ca^{2+} 反応に関わる P2X₄ プリノセプターの発現が shear stress で抑制を受けるが、これは転写因子 SP1 が関連した転写抑制に基づくことを明らかにした。

さらに、遺伝子に対する shear stress の作用が層流と乱流で異なることを明らかにした。線溶と血管のリモデリングに関わるウロキナーゼ型のプラスミノゲン・アクチベータ (uPA) の遺伝子の発現は層流で低下し、乱流で増加した。層流は転写因子 GATA6 を活性化し転写を抑制するとともに mRNA の分解速度を速める効果が認められた。一方、乱流は転写には影響せず mRNA の安定化を起こす作用が確認された。内皮細胞に留まらず肝細胞においても shear stress が遺伝子の発現を調節する、すなわち shear stress は転写因子 Sp1 と Ets-1 を介して PAI-1 (PA 阻害因子) の遺伝子の転写を活性化することが示された。また、最近我々が開発したシリコンチューブ型の流れ負荷装置による shear stress と cyclic stretch の同時負荷と各々の単独負荷を行った実験では、内皮遺伝子の応答が異なることを観察した。NO 合成酵素 (eNOS) の発現が shear stress により増大するが、血管を収縮させる生理活性物質である ET-1 の発現は減少した。一方、cyclic stretch により、ET-1 の発現は増大し、eNOS の発現には影響が無いことが示された。

3. 血行力学因子による細胞の分化誘導

ヒトの末梢血を流れる内皮前駆細胞 (EPCs) が shear stress に反応して増殖能が増大し、分化や管腔形成能が亢進することを観察した。さらに、shear stress が EPCs において動脈内皮のマーカーである ephrinB2 の発現を増加させる反面、静脈内皮マーカーである EphB4 の発現を抑制することから、shear stress が内皮の動静脈分化にも影響を及ぼすことを示した。

また、shear stress や cyclic stretch がマウスの胚性幹細胞 (ES 細胞) の血管細胞への分化に及ぼす影響も明らかにした。Shear stress は ES 細胞を血管内皮細胞へ分化誘導する効果があり、この際に、血管内皮増殖

因子受容体 (VEGFR2) のリガンド非依存性のリン酸化が関わっていることを明らかにした。さらに、cyclic stretch 刺激がマウスの ES 細胞を血管平滑筋細胞へ分化誘導し、その効果に血小板由来内皮増殖因子受容体 (PDGFR) のリガンド非依存性のリン酸化が関わっていることを明らかにした。これらの知見を応用し、ポリマーの管に ES 細胞を播種し拍動性の shear stress を与えることで生体の血管に近い組織を持つハイブリッドの人工血管の開発を行うことができた。また、shear stress が ES 細胞において ephrinB2 の発現を増加させることから、動脈内皮への分化を誘導する効果があり、その分子機構に shear stress による Notch シグナルの活性化が関与していることを明らかにした。以上の結果は初期胚の血管形成に及ぼす機械的な刺激の影響を示唆する。

4. メカノセンシングとメカノトランスダクション

内皮細胞が shear stress を感知して、その情報を細胞内部に伝達する機構に関して、セカンドメッセンジャーである Ca^{2+} を介する情報伝達経路のあることを世界に先駆けて明らかにした。強い機械的刺激 (バルーンによる摩擦) は単独で内皮細胞内に Ca^{2+} 上昇反応を起こすが、弱い機械的刺激である shear stress は細胞外 ATP の存在を必要とし、とくに ATP 濃度が 500 nM 付近で shear stress の強さに依存した Ca^{2+} 上昇反応の起こることを発見した。この Ca^{2+} 反応は流速依存性に増加する細胞膜への ATP の到達量の増加ではなく機械的刺激である shear stress に依存することを流れ負荷に使う灌流液の粘度を変える独自の実験方法で確認した。さらに、この Ca^{2+} 反応が細胞の辺縁の局所から開始し、 Ca^{2+} 波として細胞全体に伝搬して行くこと、この開始点はカベオリンが密に分布する場所であることから、流れ刺激の情報が細胞膜の陥入構造物であるカベオラから入力される可能性を示した。肺動脈内皮細胞に ATP 作動性カチオンチャネルの P2X4 が優勢的に発現し、それが流れ刺激で起こる Ca^{2+} 流入に中心的な役割を果たすこと、さらに P2X4 を介した Ca^{2+} 反応に

流れ刺激によって放出される ATP が関わることを示した。P2X4 遺伝子の欠損マウスを作製したところ、このマウスの内皮細胞では shear stress による Ca^{2+} 流入反応が起こらず NO 産生が抑制されていた。このため血流増加による血管拡張反応が障害され血圧が上昇していたと共に、血流を変化させたときに生じる血管のリモデリングも障害を受けていた。このことから、P2X4 を介する血流刺激の情報伝達は循環系の調節に個体レベルで重要な役割を果たしていることが示された。さらに、shear stress による内因性 ATP の放出反応に細胞膜カベオラ・ラフトに存在する F_0F_1 ATP 合成酵素が関わっていることが判明した。最近、高感度、高速で細胞外 ATP を画像化するシステムを独自に構築し、単一細胞における ATP 放出反応と Ca^{2+} 反応を観察した所、shear stress による ATP 放出と Ca^{2+} 波の発火は同一局所のカベオラ膜で起こることが観察された。

また、shear stress により細胞膜の脂質の配向性 (lipid order) が減少し、流動性が増加した一方、stretch 刺激では lipid order が増大し、流動性が減少した。この変化は人工脂質二分子膜で構成された巨大リポソームでも同様であったことから、物理現象であることが示された。さらに、shear stress により VEGFR2 が、stretch により PDGFR がリン酸化するが、細胞にコレステロールを添加して shear stress による lipid order の変化を減少させると shear stress による VEGFR2 のリン酸化が有意に抑制され、膜コレステロールを除去する働きのある methyl- β -cyclodextrin (M β CD) の作用により stretch による lipid order の変化を減少させると、stretch による PDGFR のリン酸化が抑制された。これらの結果から、内皮細胞形質膜自体がメカノセンサーとして働く可能性を示した。

出版物等

1. Yamamoto K and Ando J. Vascular endothelial cell membranes differentiate between stretch and shear stress through transitions in their lipid phases. *Am. J.*

-
- Physiol. Heart Circ. Physiol.* 309:H1178-H1185, 2015.
2. Senju Y, Rosenbaum E, Shah C, Hamada-Nakahara S, Itoh Y, Yamamoto K, Hanawa-Suetsugu K, Daumke O, and Suetsugu S. Protein kinase C (PKC)-mediated phosphorylation of PACSIN2 triggers the removal of caveolae from the plasma membrane. *J. Cell Sci.* 128:2766-2780, 2015.
 3. Kamiya A, Shibata M, and Yamamoto K. Assessment of Myogenic Power Expenditure Due to Arterial Wall Smooth Muscle Contraction Based upon the Fractal Nature of Vascular Trees. *Applied Mathematics.* 5:1750-1762, 2014.
 4. Obi S, Yamamoto K, and Ando J, Effects of shear stress on endothelial progenitor cells, *J. Biomed. Nanotechnol.*, 10:2586-2597, 2014.
 5. 山本 希美子、安藤 譲二、血管のメカノバイオロジー、メカノバイオロジー：細胞が力を感じ応答する仕組み（化学同人）曾我部正博編、pp. 143-157、2015.
 6. 山本 希美子、バイオテクノロジー：細胞工学・遺伝子工学、日本機械学会誌、118、pp. 457-458、2015.

生体情報学

教授

浦野泰照

講師

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。2010年にスタートした比較的新しい研究室であり、2015年度末現在、博士研究員2名、医学博士課程学生6名、医科学修士課程学生1名、学術支援専門職員1名が在籍している。当研究室では、「化学に基づき、新しい機能を持った光機能性分子を創出する」ことを目指し、化学・生物・医学の融合分野であるケミカルバイオロジーやケミカルメディシンの研究を進めている。

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た。フリークオーターの学生も受け入れており、化学合成や各種イメージング技術の指導を行っている。またMD研究者育成コースの学生も当教室に在籍しており、それぞれの研究テーマの実験を実施した。2015年度末にはMD研究者育成コース1名が修了した。

研究

当研究室では、各種蛍光イメージングプローブ

の開発とその生物・医療応用を目指し研究を行っている。当教室には有機合成設備を持つ部屋が二つあり、分子設計から、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。また、様々なイメージング機器が設置され、細胞培養やDNA実験を行う環境も整っており、我々が設計・開発した各種プローブの評価を当研究室内で評価可能である。2015年度はこれらの設備を活用し、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、精力的に行った。具体的には、我々が確立した光誘起電子移動や分子内スピロ環化に基づく蛍光・発光精密制御法に則り、生体分子イメージングプローブ、疾患イメージングプローブ、超解像イメージングプローブなどの各種蛍光プローブの開発を行った。

具体的には、生体分子イメージングプローブとして、発光基質の分子設計を見直し、生物発光のON/OFFを論理的に制御する柔軟性の高い新しい方法論を確立した。さらに本手法を活性酸素種の高感度イメージングへ応用することに成功し、生きた動物個体内で発生する活性酸素種を生物発光シグナルの変化として高感度に検出することに成功した。今後、従来までに観測できなかった生命現象の理解に貢献できると期待される（出版物4）。

疾患イメージングプローブとして、以前に開発

した 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用い、ヒト摘出がん組織を用いた *ex vivo* 検討を行った。その結果、九州大学や上尾乳腺外科との共同研究により、本プローブは乳癌の迅速がん検出に有効であることを示した（出版物6）。その他の部位のがんに関しても、生きているがん細胞の特徴の顕在化を目指し、蛍光プローブライブラリーの拡張と、ヒト摘出がん組織での検討を行い新たな知見を得た。具体的には、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、目的の特性を示すプローブの探索と、臨床応用を目指した有効性の検証を行っている。また、新たな蛍光母核の探索を目指し、ローダミンの分子改変を行った。その結果、従来型の色素よりも50 nm以上長波長化した新たな蛍光母核の開発に成功し、従来型プローブとの同時2色染色が可能であることを示した（出版物1）。

超解像イメージングプローブとして、昨年度までに開発した自発的ブリッキングプローブを用い、更なる応用や分子設計の拡張を行った（出版物7）。

出版物等

1. Iwatate RJ, Kamiya M, Urano Y: Asymmetric Rhodamine-Based Fluorescence Probes for Multi-colour In Vivo Imaging. *Chemistry - A European Journal*. 2016; 22: 1696-1703.
2. Hirakawa Y, Yoshihara T, Kamiya M, Mimura I, Fujikura D, Masuda T, Kikuchi R, Takahashi I, Urano Y, Tobita S, Nangaku M: Quantitating intracellular oxygen tension in vivo by phosphorescence lifetime measurement. *Sci Rep*. 2015;5:17838.
3. Anraku Y, Kishimura A, Kamiya M, Tanaka S, Nomoto T, Toh K, Matsumoto Y, Fukushima S, Sueyoshi D, Kano MR, Urano Y, Nishiyama N, Kataoka K: Systemically Injectable Enzyme-Loaded Polyion Complex Vesicles as In Vivo Nanoreactors Functioning in Tumors. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016;55:560-565.
4. Kojima R, Takakura H, Kamiya M, Kobayashi E, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Hanaoka K, Nagano T, Urano Y: Development of a Sensitive Bioluminogenic Probe for Imaging Highly Reactive Oxygen Species in Living Rats. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015;54:14768-14771.
5. Hirabayashi K, Hanaoka K, Takayanagi T, Toki Y, Egawa T, Kamiya M, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Yoshida K, Uchiyama M, Nagano T, Urano Y: Analysis of Chemical Equilibrium of Silicon-Substituted Fluorescein and Its Application to Develop a Scaffold for Red Fluorescent Probes. *Anal Chem*, 2015; 87:9061-9069.
6. Ueo H, Shinden Y, Tobo T, Gamachi A, Udo M, Komatsu H, Nambara S, Saito T, Ueda M, Hirata H, Sakimura S, Takano Y, Uchi R, Kurashige J, Akiyoshi S, Iguchi T, Eguchi H, Sugimachi K, Kubota Y, Kai Y, Shibuta K, Kijima Y, Yoshinaka H, Natsugoe S, Mori M, Maehara Y, Sakabe M, Kamiya M, Kakareka JW, Pohida TJ, Choyke PL, Kobayashi H, Ueo H, Urano Y, Mimori K: Rapid intraoperative visualization of breast lesions with γ -glutamyl hydroxymethyl rhodamine green. *Scientific Reports*, 2015; 5:12080.
7. Uno S, D.K.Tiwari, Kamiya M, Arai Y, Nagai T, Urano Y: A guide to use photocontrollable fluorescent proteins and synthetic smart fluorophores for nanoscopy, 2015; dfv037.

生体機能制御学

准教授

阿部裕輔

講師

磯山 隆

ホームページ <http://www.bme.gr.jp/>

沿革と組織の概要

1963 年、東京大学医学部に我が国で最初の医工学研究機関として医用電子研究施設が設立された。翌 1964 年、ME (Medical engineering 医工学) 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 10、客員研究員 16、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工学領域の学際研究を行っているために、学部を越えて内外の多くの研究室と共同研究を行っている。

教育

医学部医学科の 1 年生に対しては、専門科目「医工学基礎論」を、生体情報学分野、システム生理学分野および疾患生命工学センター再生医療工学部門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、学生は自由に入出可能である。

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ゼミ、連絡ゼミおよび研究ゼミに参加する義務を有する。研究ゼミでは、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ME診断治療技術の研究と開発を行っている。ME診断治療技術は、科学技術の進歩に伴い常に進歩しなければならない重要な技術であり、特に近年は、コンピュータ技術の画期的な進歩により急速に発展している分野である。

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

的ワイヤレス情報通信、数値流体解析、解剖学的適合性、組織適合性、血液適合性、循環生理や病態生理の研究など多岐に渡る。

ハードウェアに関しては、最新型の螺旋流ポンプを用いた完全人工心臓（螺旋流完全人工心臓）の完成度が向上し、慢性動物実験が遂行できるレベルに達している。螺旋流ポンプは、完全人工心臓の小型高性能化と優れた耐久性を両立するために、2005年当研究室で発明された新しい原理の連続流ポンプであり、動圧軸受けを用いて血液を潤滑液としてインペラーが非接触で浮上回転するポンプである。現在までに、螺旋流完全人工心臓のヤギへの埋め込み実験で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に変動する。 $1/R$ 制御は、空気圧駆動方式の完全人工心臓で最長532日の実績がある。この記録は、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となる。

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、ハードウェアの制御系と生体の制御系との時定数が合わないことに起因する制御の発散が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。現在、数ヶ月使用できるシステムを開発するために、シーケンシャルフローポンプという新しい血液ポンプの開発を行っている。シーケンシャルフローポンプは、2013 年に当研究室で発明された特殊な遠心ポンプであり、一枚のインペラーで流体に 2 回遠心力を負荷するため、一般的な遠心ポンプよりも高い駆出圧を実現する。それにより一般的な遠心ポンプよりもインペラーの回転数を低減できるため、血液に対するシアストレスを低く抑えることが出来る。また、シーケンシャルフローポンプは入出力ポートの配置が一般的な遠心ポンプとは逆になっているため、人工肺と血液ポンプの一体化が容易であり、装置の小型化を実現できると期待している。緊急生命維持装置は、最終的には、直径 180mm、長さ 390mm、重さ 20kg 程度のデバイスとなる予定である。

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。

出版物等

1. Abe Y, Isoyama T, Saito I, Inoue Y, Ishii K, Sato M, Hara S, Yurimoto T, Li X, Murakami H, Ariyoshi K, Kawase Y, Ono T, Fukazawa K, Ishihara K. Animal experiments of the helical flow total artificial heart. *Artif Organs*, 2015;39: 670-80, DOI 10.1111/aor.12543.
2. Ishii K, Hosoda K, Nishida M, Isoyama T, Saito I, Ariyoshi K, Inoue Y, Ono T, Nakagawa H, Sato M, Hara S, Lee X, Wu S, Imachi K, Abe Y. Hydrodynamic characteristics of the helical flow pump. *J Artif Organs*, 2015;18:206-12, DOI 10.1007/s10047-015-0828-y.
3. Fukuda H, Hara S, Asakawa K, Ishikawa H, Noshiro M, Katuya M. Computer simulation of color confusion for dichromats in video device gamut under proportionality law. *IPSJ Trans Comp Vision Appl*, 2015;7: 41-49, DOI 10.2197/ipsjtcva.7.41.

神経病理学

教授

岩坪 威

特任准教授

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

成する γ -secretase と次項で述べるプレセニリンの関係について集中的に研究している。また最近、神経活動とアミロイド蓄積の関係を光遺伝学を用いて実証した。

2. 家族性アルツハイマー病病因遺伝子プレセニリンに関する研究

アルツハイマー病の一部は、常染色体優性遺伝を示す家族性アルツハイマー病(FAD)として初老期に発症する。FAD の病因遺伝子が追求された結果、9回膜貫通型蛋白をコードするプレセニリン遺伝子の点突然変異が、多くのAD家系の原因であることが明らかになった。当研究室では、FAD 変異を有するプレセニリンがAPPの γ -cleavageに影響を与え、蓄積性の高いA β 42の産生を亢進させることを明らかにし、アルツハイマー病発症におけるA β 、ことにA β 42の重要性を示すとともに、プレセニリンとAPP、 γ -secretaseの関連を指摘した。 γ -cleavageの遂行に関わる機能型プレセニリンは、他の必須結合蛋白とともに高分子量の複合体を形成する。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A β であるが、他にもいくつかの蛋白性構成成分が同定されており、アミロイド線維の形成やアルツハイマー病発症への関与が考えられている。アルツハイマー脳アミロイドを抗原として作製したモノクローナル抗体を手掛かりに、老人斑アミロイドを構成す

る50/100 kDa蛋白を分離し、構造を解析したところ、細胞外部分に反復するコラーゲン様配列を持つ新規の一回膜貫通型蛋白の細胞外部分からなることを見出し、CLAC (collagenous Alzheimer amyloid plaque component)ならびにCLAC precursor (CLAC-P)と命名した。CLACがアミロイド形成過程の"elongation"過程を抑制することをin vitroで実証するとともに、CLAC-Pの膜結合型コラーゲンとしての生理機能について研究を進めている。最近ではCLAC-P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て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、A β 免疫療法などのアルツハイマー病根本治療法の実現、すなわち臨床治験の成功を導くためには、アルツハイマー病の発症過程を反映する画像、体液等のバイオマーカーを確立することが必須である。全国 38 臨床施設からなる Japanese ADNI 臨床研究プロジェクト(J-ADNI)の主任研究者として、2008 年度より本格的な臨床研究を展開、指揮をとっており、今年度 J-ADNI 第一期の成果として科学技術振興機構 NBDC よりデータベースを公開した。

出版物等

- 1) Tagawa K, Homma H, Saito A, Fujita K, Chen X, Imoto S, Oka T, Ito H, Motoki K, Yoshida C, Hatsuta H, Murayama S, Iwatsubo T, Miyano S, Okazawa H: Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet* 24: 540-558, 2015
- 2) 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* 8:64-72, 2015
- 3) Takasugi N, Shinohara M, Sasaki T, Iwatsubo T, Tomita T: Synthetic ceramide analogues increase A β 42 production by modulating γ -secretase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 457:194-199, 2015
- 4) Takagi-Niidome S, Sasaki T, Osawa S, Sato T, Morishima K, Cai T, Iwatsubo T, Tomita T: Cooperative roles of hydrophilic loop 1 and the C terminus of presenilin 1 in the substrate-gating mechanism of γ -secretase. *J Neurosci* 35: 2646-2656, 2015
- 5) Kukharsky MS, Quintiero A, Matsumoto T, Matsukawa K, Hashimoto T, Iwatsubo T, Buchman VL, Shelkovernikova TA: Calcium-responsive transactivator (CREST) protein shares a set of structural and functional traits with other proteins associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Neurodegeneration* 10:20, 2015
- 6) Yamamoto K, Tanei Z, Hashimoto T, Wakabayashi T, Okuno H, Naka Y, Yizhar O, Fenno LE, Fukayama M, Bito H, Cirrito JR, Holtzman DM, Deisseroth K, Iwatsubo T: Chronic optogenetic activation augments A β pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Cell Reports* 11:859-865, 2015
- 7) Hori Y, Hashimoto T, Nomoto H, Hyman BT, Iwatsubo T: Role of apolipoprotein E in β -amyloidogenesis: isoform-specific effects on protofibril to fibril conversion of A β *in vitro* and brain A β deposition *in vivo*. *J Biol Chem* 290:15163-15174, 2015
- 8) Doody RS, Raman, R Sperling RA, Siemers E, Sethuraman G, Mohs R, Farlow MR, Iwatsubo T, Vellas B, Sun X, Ernststrom K, Thomas RG, Aisen PS: Alzheimer's Disease Cooperative Study: Peripheral and central effects of γ -secretase inhibition by semagacestat in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy* 7:36, 2015

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27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)。

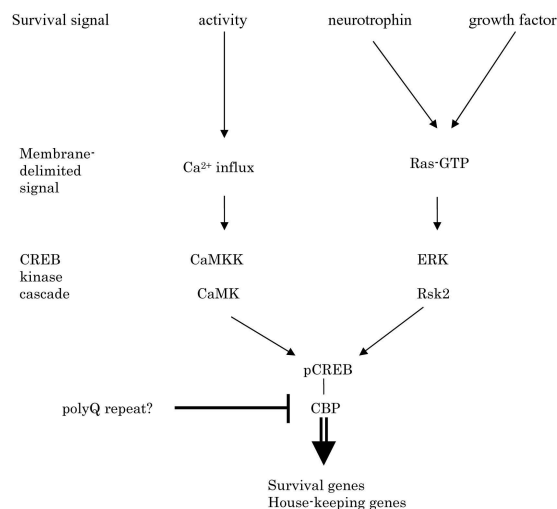


図1: CaMK シグナルの神経生存における役割の模式図

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

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

さらに、当教室で蓄積のある CaMKK-CaMKIV シグナル伝達の研究を応用した可視化技術として、合理的な分子デザインにより単一活動電位の検出が可能である高感度赤色 Ca^{2+} インディケーター R-CaMP2 の開発に成功した (Inoue et al., 2015)。従来用いられてきた緑色 Ca^{2+} インディケーター

G-CaMP と組み合わせることで、興奮性細胞と抑制性細胞の活動の違いをマウス大脳体性感覚野において明らかにした(Inoue et al., 2015)

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行っていることが近年明らかになってきている。

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

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

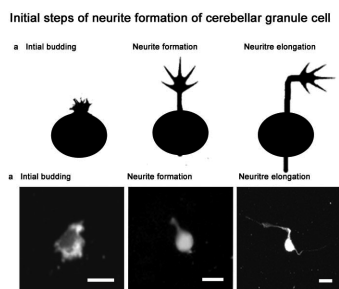


図2：小脳顆粒細胞の突起進展機構

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

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。

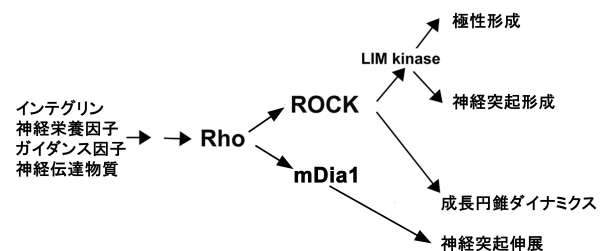


図3：ROCK と mDia1 の協調による突起伸展

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)。

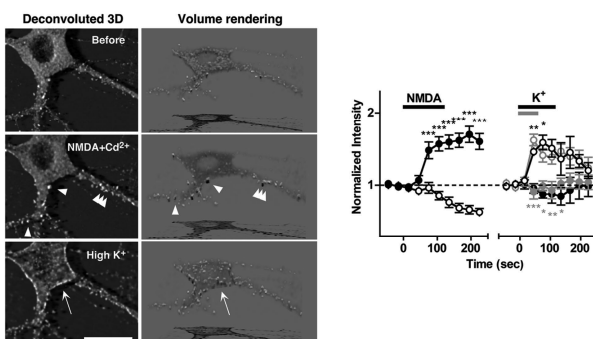


図4: NMDA刺激依存的アクチン集積のスパインへの誘導の可視化

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、重要な役割を果たしており、神経細胞の形態制御の時間的ダイナミクスが高次脳機能に大きく寄与している可能性を強く裏付けるものである。

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

CLICK-IIIは、膜局在シグナルであるC末端CAAX配列により prenyl 化修飾を受ける結果、Golgi膜および形質膜へ局在化する。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)。

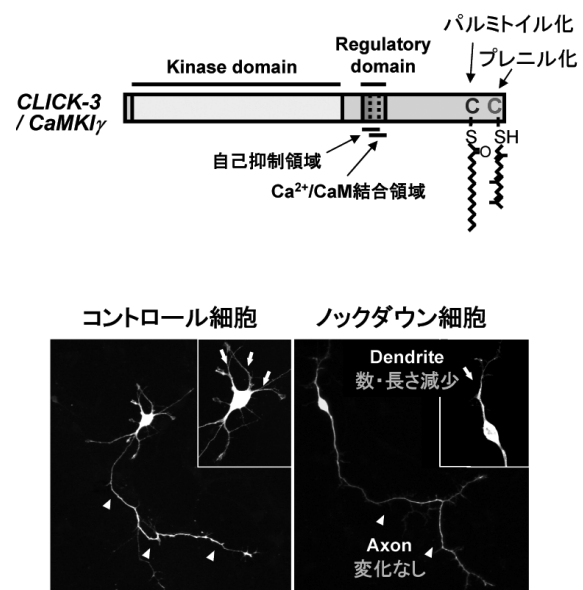


図5: CLICK-IIIノックダウン細胞で観察される樹状突起形成異常

興味深いことに、類似の機構が軸索伸張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 (2015 年 1 月～2015 年 12 月)

1. 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 high-affinity, fast, red calcium indicator R-CaMP2. *Nat Methods* 12(1):64-70, 2015.
2. Fukuchi M, Nakashima F, Tabuchi A, Shimotori M, Tatsumi S, Okuno H, Bito H, Tsuda M. Class I histone deacetylase-mediated repression of the proximal promoter of the activity-regulated cytoskeleton-associated protein gene regulates its response to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem.* 290(11):6825-6836, 2015.
3. Fukuchi M, Tabuchi A, Kuwana Y, Watanabe S, Inoue M, Takasaki I, Izumi H, Tanaka A, Inoue R, Mori H, Komatsu H, Takamori H, Okuno H, Bito H, Tsuda M. Neuro-modulatory effect of Gas- or Gq-coupled GPCR on NMDAR selectively activates the NMDAR/Ca2+/calcineurin/CREB-regulated transcriptional coactivator 1 (CRTC1) pathway to effectively induce Bdnf expression in neurons. *J Neurosci.* 35(14):5606-24, 2015.
4. Yamamoto K, Tanei Z, Hashimoto T, Wakabayashi T, Okuno H, Naka Y, Yizhar O, Fenno LE, Fukayama M, Bito H, Cirrito JR, Holtzman DM, Deisseroth K, Iwatsubo T. (2015) Chronic optogenetic activation augments Abeta pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Cell Rep* 11(6):859-65, 2015.
5. Vusden DA, Epp J, Okuno H, Nieman BJ, van Eede M, Dazai J, Ragan T, Bito H, Frankland PW, Lerch JP, Henkelman RM. Whole-brain mapping of behaviourally induced neural activation in mice. *Brain Struct Funct.* 220(4): 2043-2057, 2015.

神経生物学

教授

廣瀬謙造

助教

並木繁行、浅沼大祐

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

沿革と組織の概要

神経生物学分野の前身は旧医学部附属脳研究施設の心理学部門である。1984年に神経生物学部門に改組され、高橋國太郎が初代教授となった。1997年の大学院講座化に伴い、脳神経医学専攻に所属することになった。2008年に現教授である廣瀬謙造が名古屋大学医学系研究科細胞生理学分野より着任（兼担）し、2009年2月に医学部3号館6階への研究室の移転作業を完了した。順次、研究設備の整備を進め、日常の研究、教育活動が軌道に乗ってきている段階である。2015年度の構成は教授以下、助教2名、研究員3名、大学院生6名、研究補助員3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、主に中枢神経系のシナプス機能の制御を担う分子メカニズムの解明を目指して研究を進めている。当研究室では分子生物学、生化学、ケミカルバイオロジーなどを駆使して先端的な技術を独自に開発し、神経科学の問題に取り組んでいる。現在はシナプス機能の精密な解析を目指して蛍光イメージング技術や超解像イメージング技術など新規技術の開発を進めつつ、中枢神経系の機能制御メカニズムについて、主にシナプス機能に着目した研究に取り組んでいる。

神経伝達物質放出の可視化解析技術の開発

神経細胞間の情報伝達はシナプス前部からの神経伝達物質の放出量や放出されるタイミングによって制御されている。神経細胞上に無数にあるシナプスのうち、どのシナプスが、いつ、どれくらいの量の神経伝達物質を放出しているのかを精密に理解することはシナプス伝達を理解する上で重要である。当研究室では、中枢神経系の主要な神経伝達物質であるグルタミン酸の精密解析のためにグルタミン酸の蛍光イメージング技術の開発と応用に関する研究を進めてきた。これまでに多くの高性能なグルタミン酸プローブの開発に成功し、神経細胞のシナプス前部から放出されたグルタミン酸の可視化を実現した。今後もこれまで

の可視化プローブ開発のノウハウを生かしてグルタミン酸以外の神経伝達物質の可視化解析を実現していく予定である。

中枢神経シナプスのグルタミン酸放出様式の解明

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きた。これまでに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高精度に可視化する系を確立した。また、培養海馬神経細胞において活動電位発生に伴って生じる放出されたグルタミン酸を単一シナプスレベルで精密に可視化し、放出されたグルタミン酸量をシナプス毎に見積もることによって、シナプス小胞の開口放出のダイナミクスの解析を実現した。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。今後は単一シナプスグルタミン酸イメージングを脳組織標本や動物個体の脳に応用することで神経回路の制御機構の理解への貢献が期待できる。

シナプス関連分子の微細配置の実態とその機能的意義の解明

微小領域であるシナプスでは分子のナノメートルスケールの微細な配置がシナプス機能の調節に重要であることが示唆されている。当研究室では最先端の超解像顕微鏡技術を駆使することで、シナプス関連分子の微細な空間配置の実態を明らかにするとともに、シナプス分子の微細配置がシナプス機能制御において担う機能的意義の解明を目指し研究を進めている。また、シナプス分子の微細配置の異常に伴うシナプス機能の変容と精神疾患の病態との関連を精神疾患モデル動物の解析を通じて明らかにすることを目指して研究を進めている。

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。これまでに、ゲノムワイドな高性能 RNAi ライブラリーの作製に成功し、それを用いた細胞機能を指標とした機能遺伝子のハイスループットスクリーニング系を確立した。

これまでに本系を用いることで、中枢神経系でのシナプス伝達機構に関与する分子や細胞内カルシウム動態制御に関連する分子の探索を行っている。機能分子探索は、当研究室の強みである蛍光イメージングによる神経細胞の受容体の局在変化や伝達物質の放出過程の変化の定量的解析と組み合わせで行っており、現在までのスクリーニングで細胞機能制御への関与が考えられる複数の分子を同定している。

出版物等

1. Isa M, Namiki S, Asanuma D, Hirose K. Spatiotemporal Control of Receptor Tyrosine Kinase Activity by Caged Ligands. Chemistry Letters 44(2) 150-1 2015.

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

2015年度には8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療育などの治療法に関する研究も行っている。

2015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 や ADHD をもつ児童及び成人を対象にして 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ケンスによる解析を進めている。

・ ADHD に対する薬物療法及びペアレントトレーニングの効果予測指標の開発

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

・ ASD の療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. 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.* 37(1): 130-136, 2015.
2. Kano Y, Matsuda N, Nonaka M, Fujio M, Kuwabara H, Kono T. Sensory phenomena in relation to tics, obsessive-compulsive symptoms, and global functioning in patients with Tourette syndrome. *Compr Psychiatry.* 62: 141-146, 2015.
3. Nonaka M, Matsuda N, Kono T, Fujio M, Scabhill L, Kano Y. Preliminary study of behavioral therapy for Tourette Syndrome patients in Japan. *Children's Health Care.* 44(3): 293-306, 2015.
4. Inai A, Tochigi M, Kuwabara H, Nishimura F, Kato K, Eriguchi Y, Shimada T, Furukawa M, Kawamura Y, Sasaki T, Kakiuchi C, Kasai K, Kano Y. Analysis of SLITRK1 in Japanese patients with Tourette syndrome using a next-generation sequencer. *Psychiatr Genet.* 25(6): 256-258, 2015.
5. Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Hamada K, Okuhata S, Kawasaki S, Kuwabara H, Shimada T, Todokoro A, Igarashi T, Watanabe K, Yamasue H, Kato N, Kasai K, Kano Y. Neuroimaging-aided prediction of the effect of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* 40(12): 2676-2685, 2015.
6. Inada N, Ito H, Yasunaga K, Kuroda M, Iwanaga R, Hagiwara T, Tani I, Yukihiro R, Uchiyama T, Ogasahara K, Hara K, Inoue M, Murakami T, Someki F, Nakamura K, Sugiyama T, Uchida H, Ichikawa H, Kawakubo Y, Kano Y, Tsujii M. Psychometric properties of the Repetitive Behavior Scale-Revised for individuals with autism spectrum disorder in Japan. *Res Autism Spectr Disord.* 15-16: 60-68, 2015.
7. Aoki Y, Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Kawakubo Y, Kasai K, Yamasue H. Oxytocin's neurochemical effects in the medial prefrontal cortex underlie recovery of task-specific brain activity in autism: a randomized controlled trial. *Mol Psychiatry.* 20(4): 447-453, 2015.
8. Watanabe T, Kuroda M, Kuwabara H, Aoki Y, Iwashiro N, Tatsunobu N, Takao H, Nippashi Y, Kawakubo Y, Kunimatsu A, Kasai K, Yamasue H. Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain.* 138 (Pt 11):

- 3400-3412, 2015.
9. Kinoshita A, Takizawa R, Koike S, Satomura Y, Kawasaki S, Kawakubo Y, Marumo K, Tochigi M, Sasaki T, Nishimura Y, Kasai K. Effect of metabotropic glutamate receptor-3 variants on prefrontal brain activity in schizophrenia: An imaging genetics study using multi-channel near-infrared spectroscopy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 62: 14-21, 2015.
 10. Matsuda N, Kono T, Nonaka M, Fujio M, Kano Y. Self-initiated coping with Tourette's syndrome: Effect of tic suppression on QOL. *Brain Dev.* (in press).
 11. Okada N, Takahashi K, Nishimura Y, Koike S, Ishii-Takahashi A, Sakakibara E, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kawasaki S, Nakakita M, Ohtani T, Okazaki Y, Kasai K. Characterizing prefrontal cortical activity during inhibition task in methamphetamine-associated psychosis versus schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Addict Biol.* (in press).
 12. Liu X, Shimada T, Otowa T, Wu YY, Kawamura Y, Tochigi M, Iwata Y, Umekage T, Toyota T, Maekawa M, Iwayama Y, Suzuki K, Kakiuchi C, Kuwabara H, Kano Y, Nishida H, Sugiyama T, Kato N, Chen CH, Mori N, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K, Tokunaga K, Sasaki T, Gau SS. Genome-wide association study of autism spectrum disorder in the East Asian populations. *Autism Res.* (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、岡村毅、和田明、安藤友子、里村嘉弘、
多田真理子、西村文親

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、一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、統合失調症や広汎性発達障害の診断と治療法の開発に加え、コホート研究などの社会精神医学の分野でも大きな成果を挙げている。2008年6月に、外来・病棟の診療統合後の入局世代である笠井清澄教授が就任し、精神医学・医療への更なる貢献を目指して新たな体制作りが進んでいる。

診 療

外来：2014年4月から2015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、また最近では試験的に集団認知行動療法も試みている。

入院患者の年齢分布は、10歳台から80歳台までの拡がりがある。疾患構成は、統合失調症圏、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、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、2015年度の対応件数は年間約2000件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応の必要な患者への体制を強化した。

平成17年度の特別教育研究経費によって4月より「こころの発達」臨床教育フロンティア事業が開始された。平成22年度に、大学院講座こころの発達医学分野が設置され、診療部門である「こころの発達」診療部と連携して、引き続き精神神経科(小児部)での長年にわたる発達障害の治療教育などの蓄積を踏まえて活動を展開している。

教 育

(1) M2：系統講義

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

(2) M3：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指して開講したユースメンタルヘルズ講座とも協力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) 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* 56C 117-121 2014
- (2) Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fukunaga M, Nemoto K, Takahashi T, Tochigi M, Onitsuka T, Yamasue H, Matsuo K, Iidaka T, Iwata N, Suzuki M, Takeda M, Kasai K, and Ozaki N. Common variants at 1q36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Translational Psychiatry* 4:e472 2014
- (3) Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K. Anxiety and Performance: The disparate roles of prefrontal sub-regions under maintained psychological stress. *Cerebral Cortex* 24 1858-1866 2014
- (4) Takizawa R*, Fukuda M*, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85 498-507 2014
- (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 frontal activation during a verbal fluency task: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *NeuroImage* 85 508-517 2014
- (6) 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* 85 516-526 2014
- (7) 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. Decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task associated with EGR3 gene polymorphism in both patients with schizophrenia and healthy individuals. *NeuroImage* 85 527-534 2014
- (8) Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K. Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 49 63-69 2014
- (9) Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, Kasai K. Potential biomarker of subjective quality of life: prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. *Social Neuroscience* 9 63-73 2014
- (10) Takizawa R, Maughan B, Arseneault L. Adult health outcomes of childhood bullying victimization: Evidence from a 5-decade longitudinal British cohort. *American Journal of Psychiatry* 171 777-784 2014
- (11) 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. *Transl Psychiatry* 4 2014
- (12) Natsubori T, Hashimoto R, Yahata N, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Koike S, Gono W, Sasaki H, Takano 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.* 157 218-224 2014
- (13) Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, Takano Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Iwashiro N, Natsubori T, Inoue H, Suga M, Takao H, Sasaki H, Gono W, Kunimatsu S, Kasai K, Yamasue H. Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. *Brain* 137 3073-3086 2014
- (14) Tada M, Nagai T, Kirihara K, Koike S, Suga M, Araki T, Kobayashi T, Kasai K. Differential alterations of auditory gamma oscillatory responses between pre-onset high-risk individuals and first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2014

- (15) 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*. 71 166-175 2014
- (16) 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* 9 767-775 2014
- (17) Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, Niizato K, Oshima K, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S, Toyota T, Ujike H, Arinami T, Kasai K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 68 83-84 2014
- (18) 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* 81 306-313 2014
- (19) Murata Y, Nishioka M, Bundo M, Sunaga F, Kasai K, Iwamoto K Comprehensive DNA methylation analysis of human neuroblastoma cells treated with blonanserin. *Neurosci Lett* 563 123-128 2014
- (20) Imamura K, Kawakami N, Furukawa T, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kasakami 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* 9 2014
- (21) 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* 9 1443-1450 2014
- (22) 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 1128-1139 2014
- (23) Ando S, Yasugi D, Matsumoto T, Kanata S, Kasai K Serious outcomes associated with overdose of medicines containing barbiturates for treatment of insomnia. *Psychiatry Clin Neurosci* 68 721 2014
- (24) Okamura T, Ito K, Morikawa S, Awata S. Suicidal behavior among homeless people in Japan. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 49 573-582 2014
- (25) Ito K, Morikawa S, Okamura T, Shimokado K, Awata S. Factors associated with mental well-being of homeless people in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 68 145-153 2014
- (26) Okamura T, Arai H, Furukawa M, Tanaka O, Hosoda M, Nakajima S, Furuta K, Ito K, Awata S, Matsushita M Case of

- “Premonitory Depression” in Patient with Major Depressive Disorder Followed by Pancreatic Cancer *Activ Nerv Super* 56 135-139 2014
- (27) 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
- (28) Aoki Y, Inokuchi R, Nakao T and Yamasue H. Neural bases of antisocial behavior: a voxel-based meta-analysis. *Soc Cogn Affect Neurosci* 9 1223-1231 2014
- (29) 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* 7 2014
- (30) 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* 79 2014
- (31) 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* 23 648-656 2014
- (32) Sakakibara E, Takahashi Y, Murata Y, Taniguchi G, Sone D, and Watanabe M. Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Epileptic Disorders* 16 218-222 2014
- (33) Taniguchi G, Miyajima M, Watanabe M, Murata Y, Sone D, Okazaki Y, Kobayashi-Kimura N, Kato M, Onuma T. Non-convulsive status epilepticus in the elderly associated with newer antidepressants at therapeutic doses: A report of three cases. *Epilepsy Behav Case Rep* 4 8-11 2014
- (34) Aoki R, Matsumoto M, Yomogida Y, Izuma K, Murayama K, Sugiura A, Camerer CF, Adolphs R, Matsumoto K. Social equality in the number of choice options is represented in the ventromedial prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience* 34 6413-6421 2014

神経内科学

教授

辻 省次

准教授

清水 潤

講師

岩田 淳, 林 俊宏

助教

作石 かおり, 濱田 雅, 石浦 浩之, 三井 純, 宮川 統爾, 久保田 暁

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，救急部へのローテーション，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，2011年に開設したゲノム医学センターを基盤に，次世代シーケンサーを駆使したゲノム解析研究を進めている。対象疾患としては，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。遺伝性神経疾患としては，遺伝性筋萎縮性側索硬化症，遺伝性痙攣性対麻痺，遺伝性脊髄小脳変性症，遺伝性多系統萎縮症に対する家系解析を行い，病因遺伝子の同定を進めている。孤発性神経疾患としては，多系統萎縮症，筋萎縮性側索硬化症に対して，網羅的ゲノム配列解析に基づく患者・対照関連解析を行い，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，iPS細胞を活用した病態研究，バイオマーカー探索，患者レジストリー，医師主導治験に取り組んでいる。さらに，ゲノム医学センターにおける共同研究から，遺伝性脊髄小脳変性症家系の病因遺伝子 *ELOVL4* 遺伝子 (SCA34) の同定，SCA23 の変異報告，Boucher-Neuhäuser 症候群の変異報告，成人発症 vanishing white matter 病の変異報告

を行った。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，波多野敬子，大崎雅央，佐藤奈穂子，中元ふみ子，安田勉，成瀬紘也，川辺美穂，上田順子）

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，functional MRI，近赤外分光法による脳血流測定（NIRS），positron emission tomography（PET）などの神経機能画像を用いて，中枢神経生理，特に運動・感覚生理と運動機能障害の生理学的病態機序について研究をおこなってきている。運動系の研究では，運動神経を非侵襲的に刺激できる経頭蓋磁気刺激についてその開発当初から研究に携わり，これまで多くの新しい磁気刺激法の臨床応用を実現してきた（錐体交叉刺激，大型円形コイルによる馬尾刺激・脊髄円錐刺激法，二発刺激法，小脳刺激法など）。最近では，neuromodulation を可能にする反復経頭蓋磁気刺激法（rTMS）を用いた神経疾患の治療応用実現に向けて新規 rTMS 法の開発や機序解明といった基礎的研究から実際の多施設共同研究による臨床研究まで幅広く先駆的に研究を展開している。具体的には quadripulse stimulation（QPS）と呼ばれる，これまでになく強力な効果を誘導できる新しい rTMS を開発し，臨床応用を目指した基礎的な研究を行っている。またパーキンソン病に対する rTMS の多施設共同・臨床治験を統括し rTMS 治療確立について研究を進めている。実地臨床面では，針筋電図，神経伝導検査，経頭蓋磁気刺激法，脳波・脳磁図，各種誘発電位，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。（濱田雅，寺田さと

み, 徳重真一, 佐々木拓也, 富樫尚彦, 小玉聡, 鵜沼敦, 杉山雄亮, 佐藤和也, 大塚十里, 後藤隆之介, 入江航生, 山崎晃)

末梢神経・筋疾患に対するアプローチとしては, 年間約 200 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, 久保田暁, 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, レビー小体型認知症, 多系統萎縮症, 筋萎縮性側索硬化症に対して剖検脳を用い, 神経細胞に特化したメチル化解析を中心として neuro-epigenetics 研究を推進している. Epigenetics 研究から得られた病態仮説を証明するため, 神経前駆細胞を用いたヒト型アルツハイマー病モデルを樹立し, 病態モデルの検証を行っている. また, メチル化解析以外の重要な発現制御因子として, ヒストン修飾解析から分子病態への新たなアプローチを行っている. 神経核内封入体病について FACS を用いて原因の探索を行っている. 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. その他, ラマン分光法を用いた新規の組織観察法の開発を継続しており, 自発ラマン分光顕微鏡を用いてアミロイド

β (Aβ) の in vitro 凝集過程の観察や Fabry 病の末梢神経における globotriaosylceramide の空間分布を行った. また, ポリマー性フォトリソグラフィを用いた高感度認知症生化学バイオマーカーセンサーの開発を行っており, 髄液および血液検体中の Aβ 定量実験において ELISA を超える測定感度を達成した. 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 (AMED Preclinical 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. (岩田淳, 鈴木 一詩, 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, 大友岳)

高次脳機能に関しては, 個別症例での詳細な研究と大規模データ解析の二本柱で神経疾患の高次脳機能障害の解明を目指している. 個別症例では, 認知症や脳卒中における記憶障害や失語・失認・失行などの神経心理学的評価を行う専門診療のほか, 病巣解析と認知神経心理学的アプローチを用いた病態生理の解明を目指した臨床研究を行っている. また神経機能画像法には力を入れており, 安静時 fMRI や ASL などの新しい方法論の開発や少数例での臨床応用にも取り組んでいる. 大規模データ解析として各種バイオマーカーなども含むマルチモードデータを用いた認知症の早期診断や予後予測の方法論確立を目指している. また多施設共同研究「パーキンソン病発症予防のための運動症状発症前 biomarker の特定研究 (J-PPMI)」の心理評価を担当し, パーキンソン病の非運動症状の解明と早期診断法の確立を目指している. (林俊宏)

出版物等

1. Fujisawa T, Yamaguchi N, Kadowaki H, Tsukamoto Y, Tsuburaya N, Tsubota A, Takahashi H, Naguro I, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Nishitoh H, Homma K and Ichijo

- H. A systematic immunoprecipitation approach reinforces the concept of common conformational alterations in amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants. *Neurobiol Dis* 82: 478-486, 2015. (DOI: 10.1016/j.nbd.2015.08.010)
2. Hanajima R, Shadmehr R, Ohminami S, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Terao Y, Tsuji S, Ugawa Y, Uchimura M, Inoue M and Kitazawa S. Modulation of error-sensitivity during a prism adaptation task in people with cerebellar degeneration. *J Neurophysiol* 114: 2460-71, 2015. (DOI: 10.1152/jn.00145.2015)
 3. Ishiura H and Tsuji S. Epidemiology and molecular mechanism of frontotemporal lobar degeneration/amyotrophic lateral sclerosis with repeat expansion mutation in C9orf72. *Neurogenet* 29: 85-94, 2015. (DOI: 10.3109/01677063.2015.1085980)
 4. Kanbayashi T, Saito F, Matsukawa T, Oba H, Hokkoku K, Hatanaka Y, Tsuji S, and Sonoo M. Adult-onset vanishing white matter disease with novel missense mutations in a subunit of translational regulator, EIF2B4. *Clin Genet* 88: 401-3, 2015. (DOI: 10.1111/cge.12554)
 5. Koh K, Kobayashi F, Miwa M, Shindo K, Isozaki E, Ishiura H, and Tsuji S. Novel mutations in the PNPLA6 gene in Boucher-Neuh?user syndrome. *J Hum Genet* 60: 217-20, 2015. (DOI 10.1038/jhg.2015.3)
 6. Maeda MH, Ohta H, Izutsu K, Shimizu J, Uesaka Y. Sporadic late-onset nemaline myopathy as a rare cause of slowly progressive muscle weakness with young adult onset. *Muscle Nerve*. 51:772-4, 2015. (DOI: 10.1002/mus.24509)
 7. Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Fukuda H, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, and Terao Y. Visual scanning area is abnormally enlarged in hereditary pure cerebellar ataxia. *Cerebellum*. 14:63-71, 2015. (DOI: 10.1007/s12311-014-0600-5)
 8. Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, and Terao Y. The 3-second rule in hereditary pure cerebellar ataxia: a synchronized tapping study. *PLoS One*. 10:e0118592, 2015. (DOI: 10.1371/journal.pone.0118592)
 9. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, W?llner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, and Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2: 417-426, 2015. (DOI: 10.1002/acn3.185)
 10. Miyagawa T, Tsuji S, Iwata A. Large subdural hematoma in advanced Huntington's disease. *Intern Med*. 54:1461, 2015. (DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4159)
 11. Namiki C, Takita Y, Iwata A, Momose T, Senda M, Okubo Y, Joshi AD, Lu M, Breault C and Pontecorvo MJ. Imaging characteristics and safety of florbetapir (18F) in Japanese healthy volunteers, patients with mild cognitive impairment

- and patients with Alzheimer's disease *Ann Nucl Med* 29: 570-581, 2015. (DOI: 10.1007/s12149-015-0978-2)
12. Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, and Ishikawa K. A Novel Mutation in ELOVL4 Leading to Spinocerebellar Ataxia (SCA) With the Hot Cross Bun Sign but Lacking Erythrodermia: A Broadened Spectrum of SCA34. *JAMA Neurol.* 72:797-805, 2015. (DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0610)
 13. Saigoh K, Mitsui J, Hirano M, Shioyama M, Samukawa M, Ichikawa Y, Goto J, Tsuji S, and Kusunoki S. The first Japanese familial case of spinocerebellar ataxia 23 with a novel mutation in the PDYN gene. *Parkinsonism Relat Disord.* 21: 332-4, 2015. (DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.028)
 14. Shinya Y, Miyawaki S, Nakatomi H, Okano A, Imai H, Shin M, Sato K, Tsuchida T, Hayashi T, Terao Y, Numakura S, Morikawa T, Shibahara J, Kikuta S, Kondo K, Tatsuno K, Mori H, Kunimatsu A, Tsuji S and Saito N. Recurrent cerebral aneurysm formation and rupture within a short period due to invasive aspergillosis of the nasal sinus; pathological analysis of the catastrophic clinical course. *Int J Clin Exp Pathol* 8:13510-13522, 2015.
 15. Tanaka N, Hayashi T, Tsuji S, Iwata A. Abdominal tremor in Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice.* 2, 2015. (DOI: 10.1002/mdc3.12119)
 16. Tokushige S, Sasaki T, Hatsuta H, Uchino A, Kakuta Y, Shimizu J, Tsuji S, Nakayama T, Imafuku I, Murayama S. Accumulation of Transportin 1 in the FUS-positive neuronal inclusions in sporadic ALS without FUS mutation. *Neurol Clin Neurosci.* (Article first published online : 1 APR 2015, DOI: 10.1111/ncn3.181)
 17. Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, and Sobue G. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration.* 16:230-6, 2015. (DOI: 10.3109/21678421.2014.990036)
 18. Yamashita S, Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, Misumi Y, Ueyama H, Imamura S, Higuchi Y, Hashiguchi A, Higuchi I, Morishita S, Yoshimura J, Uchino M, Takashima H, Tsuji S, and Ando Y. Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 41: 391-8, 2015. (DOI: 10.1111/nan.12179)

脳神経外科学

教授

齊藤延人

准教授

中富浩文

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

越智崇、金太一、田中將太、宮脇哲、國井尚人、高柳俊作、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19名、また、国外へ留学中の医師が4名いる。(2016年7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27年度の外来患者数は延べ16,715名であった。

入院診療は、主に7階南病棟と4階第1第2ICU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。

平成27年の入院患者数は869例であった。手

術件数は平成 27 年 429 件であり、この他にガンマナイフ治療例が 116 件であった。平成 27 年の手術の内訳は、脳腫瘍 149 件、脳血管障害 45 件、頭部外傷 35 件、脳脊髄奇形 5 件、水頭症 39 件、脊髄脊椎疾患 11 件、機能的疾患 54 件、血管内手術 60 件、その他 31 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・難治性がん・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ーアクティブに実地に必要な知識を習得させるよう配慮した。実習の効率を上げるよう、ポイント集・問題集などの教材を充実し、一方ではより実際の臨床に近くようカンファ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 27 年度は 1 年目 13 名、2 年目 8 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 26 年度は 9 名、平成 27 年度は 14 名、平成 28 年度は 4 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、ラットやミニプタを用いた大脳白質のオリジナルの脳梗塞モデルもある。これらのin vivo実験を通じて、脳虚血後の遺伝子発現解析や、Imaging mass spectrometryによる網羅的な解析を行い、虚血ストレスに対する脳の反応機構を解明し、脳保護治療への可能性を探る基礎研究を行っている。

脳虚血後の神経再生の研究

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

悪性脳腫瘍に対する新規治療法の開発

脳腫瘍の遺伝子解析として、手術で摘出した神経膠腫組織の遺伝子変異のシーケンス解析(IDH 遺伝子、TP53、ヒストン遺伝子)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。正中に発生する神経膠腫に成人でもヒストン遺伝子変異が見られるという我々の知見から、脊髄神経膠腫に対しても関連施設との共同研究の形で解析を進めている。また、神経膠腫の多様性や悪性転化の研究に特に力を入れており、腫瘍免疫の見地も含めて新規治療の開発を目指している。さらに、von Hippel-Lindau病(VHL病)やNF2などの家族性脳腫瘍では、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。

また、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も行っている。

さらには、基礎の研究室と共同で、脳腫瘍の術中の同定を容易にし摘出度を向上させるための新たな蛍光プローブの開発研究を行っており、臨床応用を目指している。

難治性てんかんに対する機能温存的・低侵襲的治療法の開発と評価

抗てんかん薬で発作を抑制できない薬性抵抗性の難治性てんかんのうち、側頭葉てんかんなど一部の患者には、既に標準化された外科治療法が存在するが、多くの患者には根本的な治療法が存在しない。これまで積極的治療の対象外だった難治度の高いてんかんを対象としてその治療法の開発や評価、標準化を目的とした研究を行っている。迷走神経刺激療法は、薬事承認前より研究医療として施行を開始し、本邦導入の契機となった。国内最多の症例数を生かし、他施設に先駆けて有効性と安全性の検証を行い、確実な手術のための術中モニタリング法を確立した。また同時に、ラットVNSモデルを用いた基礎研究も展開している。機能温存的手術手技として開発された軟膜下皮質多切術や海馬多切術は、国内・国外とも一部のて

んかん治療施設で導入されているが、評価は定まっていない。手術器具の開発とともに、豊富な症例数を生かした有効性の評価を目指している。また、難治性てんかんの治療におけるガンマナイフの応用について、基礎的・臨床的研究を行っている。てんかん焦点局在診断の精度向上やてんかん原性機構の解明を目指して、次世代型頭蓋内電極の開発研究も行っている。

非侵襲的・侵襲的検査による大脳機能の解明

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

脳神経外科手術における脳機能画像の応用と 3 次元手術シミュレーション

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

全ての画像データを 3DCG として描出した手術シミュレーションを行い、詳細な術前検討が可能になった。

ガンマナイフ

ガンマナイフは病変に対し一回で大線量の放射線を照射する定位放射線治療装置の一種で、脳腫瘍、脳血管疾患、脳機能性疾患といった幅広い脳疾患の治療に応用されている。当院ではガンマナイフを我が国で最初に導入し、多くの症例の治療を行ってきた。それらの臨床データの蓄積は、国内外の学会、学術誌に広く発表されている。近年脳神経外科では、より安全で低侵襲な治療が求められており、頭蓋底腫瘍や脳深部の脳動静脈奇形などの治療に際しては、合併症のない範囲で手術を行い、それに組み合わせてガンマナイフ治療を行うことも多く、脳神経外科領域において、ガンマナイフの重要性は今後も増していくと考えられる。さらに、ガンマナイフの技術も更新されており、例えば拡散テンソル tractography を治療計画に導入するといった先進的な治療も当院で試みられている。治療技術の進歩によって、ガンマナイフによる治療がより安全なものとなることが期待される。

出版物等 (2015)

1. Amagasaki K., Watanabe S., Naemura K., Nakaguchi H. Microvascular decompression for hemifacial spasm: how can we protect auditory function? **Br J Neurosurg** 29(3):347-352, 2015
2. Desy N. M., Lipinski L. J., Tanaka S., Amrami K. K., Rock M. G., Spinner R. J. Recurrent intraneural ganglion cysts: Pathoanatomic patterns and treatment implications. **Clin Anatomy (New York, NY)** 28(8):1058-1069, 2015
3. Fukushima Y., Miyawaki S., Inoue T., Shimizu S., Yoshikawa G., Imai H., Saito N.,

- Tsutsumi K. Repeated de novo aneurysm formation after anastomotic surgery: Potential risk of genetic variant RNF213 c.14576G>A. **Surg Neurol Int** 6:41, 2015
4. Hana T., Tanaka S., Shin M., Mukasa A., Kugasawa K., Saito N. Neuroendoscopic Ventriculocisternostomy with Stent Placement for Trapped Temporal Horn After the Resection of Glioblastoma. **World Neurosurg** 84(6):2078.e2075-2078, 2015
 5. Hasegawa H., Inoue T., Tamura A., Saito I. Emergent intracranial surgical embolectomy in conjunction with carotid endarterectomy for acute internal carotid artery terminus embolic occlusion and tandem occlusion of the cervical carotid artery due to plaque rupture. **J Neurosurg** 122(4): 939-947, 2015
 6. Imai H., Miyawaki S., Ono H., Nakatomi H., Yoshimoto Y., Saito N. The importance of encephalo-myo-synangiosis in surgical revascularization strategies for moyamoya disease in children and adults. **World Neurosurg** 83(5):691-699, 2015
 7. Kamiya K., Amemiya S., Suzuki Y., Kunii N., Kawai K., Mori H., Kunimatsu A., Saito N., Aoki S., Ohtomo K. Machine Learning of DTI Structural Brain Connectomes for Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy. **Magn Reson Med Sci**, 2015
 8. Kimura T., Kin T., Shojima M., Morita A. Clip reconstruction of giant vertebral artery aneurysm after failed flow reduction therapy. **Neurosurg Focus** 39 Video Suppl 1:V5, 2015
 9. Kimura T., Kidani N., Ibayashi K., Kawai K. Visualization of declamping procedure during carotid endarterectomy by ICG videoangiography. **Br J Neurosurg** 29(5): 726-727, 2015
 10. Koizumi S., Shojima M., Iijima A., Oya S., Matsui T., Yoshikawa G., Tsutsumi K., Nakatomi H., Saito N. Stent-assisted Coiling for Ruptured Basilar Artery Dissecting Aneurysms: An Initial Experience of Four Cases. **Neurol Med Chir (Tokyo)**, 2015
 11. Matsuo T., Kawasaki K., Kawai K., Majima K., Masuda H., Murakami H., Kunii N., Kamitani Y., Kameyama S., Saito N., Hasegawa I. Alternating zones selective to faces and written words in the human ventral occipitotemporal cortex. **Cereb Cortex** 25(5):1265-1277, 2015
 12. Miyawaki S., Imai H., Shimizu M., Yagi S., Ono H., Nakatomi H., Shimizu T., Saito N. Genetic Analysis of RNF213 c.14576G>A Variant in Nonatherosclerotic Quasi-Moyamoya Disease. **J Stroke Cerebrovasc Dis** 24(5):1075-1079, 2015
 13. 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** 18(3):191-193; discussion 193, 2015
 14. Shimada S., Kunii N., Kawai K., Usami K., Matsuo T., Uno T., Koizumi T., Saito N. Spontaneous Temporal Pole Encephalocele Presenting with Epilepsy: Report of Two Cases. **World Neurosurg** 84(3):867.e861-866, 2015
 15. Shin M., Kondo K., Kin T., Suzukawa K., Saito N. Endoscopic transnasal interseptal approach for invasive clival tumors: development of an approach method regarding maximal preservation of the nasal anatomy. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 55(4):336-344, 2015
 16. Shin M., Kondo K., Hanakita S., Suzukawa K., Kin T., Shojima M., Nakagawa D., Saito N. Endoscopic transnasal approach for resection of locally aggressive tumors in the orbit. **J Neurosurg** 123(3):748-759, 2015

17. Shinya Y., Miyawaki S., Nakatomi H., Okano A., Imai H., Shin M., Sato K., Tsuchida T., Hayashi T., Terao Y., Numakura S., Morikawa T., Shibahara J., Kikuta S., Kondo K., Tatsuno K., Mori H., Kunimatsu A., Tsuji S., Saito N. Recurrent cerebral aneurysm formation and rupture within a short period due to invasive aspergillosis of the nasal sinus: pathological analysis of the catastrophic clinical course. **Int J Clin Exp Pathol** 8(10):13510-13522, 2015
18. Takami H., Yoshida A., Fukushima S., Arita H., Matsushita Y., Nakamura T., Ohno M., Miyakita Y., Shibui S., Narita Y., Ichimura K. Revisiting TP53 Mutations and Immunohistochemistry--A Comparative Study in 157 Diffuse Gliomas. **Brain Pathol** 25(3):256-265, 2015
19. Takami H., Mukasa A., Ikemura M., Shibahara J., Takahashi M., Momose T., Saito N. Findings from positron emission tomography and genetic analyses for cerebellar liponeurocytoma. **Brain Tumor Pathol** 32(3):210-215, 2015
20. Takami H., Fukushima S., Fukuoka K., Suzuki T., Yanagisawa T., Matsushita Y., Nakamura T., Arita H., Mukasa A., Saito N., Kanamori M., Kumabe T., Tominaga T., Kobayashi K., Nagane M., Iuchi T., Tamura K., Maehara T., Sugiyama K., Nakada M., Kanemura Y., Nonaka M., Yokogami K., Takeshima H., Narita Y., Shibui S., Nakazato Y., Nishikawa R., Ichimura K., Matsutani M. Human chorionic gonadotropin is expressed virtually in all intracranial germ cell tumors. **J Neurooncol** 124(1):23-32, 2015
21. Tateishi K., Wakimoto H., Iafrate A. J., Tanaka S., Loebel F., Lelic N., Wiederschain D., Bedel O., Deng G., Zhang B., He T., Shi X., Gerszten R. E., Zhang Y., Yeh J. R., Curry W. T., Zhao D., Sundaram S., Nigim F., Koerner M. V., Ho Q., Fisher D. E., Roider E. M., Kemeny L. V., Samuels Y., Flaherty K. T., Batchelor T. T., Chi A. S., Cahill D. P. Extreme Vulnerability of IDH1 Mutant Cancers to NAD⁺ Depletion. **Cancer cell** 28(6):773-784, 2015
22. Uno T., Kawai K., Sakai K., Wakebe T., Ibaraki T., Kunii N., Matsuo T., Saito N. Dissociated roles of the inferior frontal gyrus and superior temporal sulcus in audiovisual processing: top-down and bottom-up mismatch detection. **PLoS One** 10(3):e0122580, 2015
23. van Thuijl H. F., Mazor T., Johnson B. E., Fouse S. D., Aihara K., Hong C., Malmstrom A., Hallbeck M., Heimans J. J., Kloezeman J. J., Stenmark-Askmal M., Lamfers M. L., Saito N., Aburatani H., Mukasa A., Berger M. S., Soderkvist P., Taylor B. S., Molinaro A. M., Wesseling P., Reijneveld J. C., Chang S. M., Ylstra B., Costello J. F. Evolution of DNA repair defects during malignant progression of low-grade gliomas after temozolomide treatment. **Acta Neuropathol** 129(4):597-607, 2015
24. Yoshino M., Saito T., Kin T., Nakagawa D., Nakatomi H., Oyama H., Saito N. A Microscopic Optically Tracking Navigation System That Uses High-resolution 3D Computer Graphics. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 55(8):674-679, 2015
25. Yoshino M., Kin T., Ito A., Saito T., Nakagawa D., Kamada K., Mori H., Kunimatsu A., Nakatomi H., Oyama H., Saito N. Diffusion tensor tractography of normal facial and vestibulocochlear nerves. **Int J Comput Assist Radiol Surg** 10(4):383-392, 2015
26. Yoshino M., Kin T., Ito A., Saito T., Nakagawa D., Ino K., Kamada K., Mori H.,

- Kunimatsu A., Nakatomi H., Oyama H., Saito N. Feasibility of diffusion tensor tractography for preoperative prediction of the location of the facial and vestibulo-cochlear nerves in relation to vestibular schwannoma. *Acta Neurochir (Wien)* 157(6):939-946; discussion 946, 2015
27. Yoshino M., Kin T., Ito A., Saito T., Nakagawa D., Ino K., Kamada K., Mori H., Kunimatsu A., Nakatomi H., Oyama H., Saito N. Combined use of diffusion tensor tractography and multifused contrast-enhanced FIESTA for predicting facial and cochlear nerve positions in relation to vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 123(6):1480-1488, 2015
28. Desy N. M., Wang H., Elshiekh M. A., Tanaka S., Choi T. W., Howe B. M., Spinner R. J. Intraneural ganglion cysts: a systematic review and reinterpretation of the world's literature. *J Neurosurg*:1-16, 2016
29. Hanakita S., Shin M., Koga T., Igaki H., Saito N. Outcomes of Volume-Staged Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations Larger Than 20 cm(3) with More Than 3 Years of Follow-Up. *World Neurosurg* 87:242-249, 2016
30. Ikemura M., Shibahara J., Mukasa A., Takayanagi S., Aihara K., Saito N., Aburatani H., Fukayama M. Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas. *Histopathology*, 2016
31. Inoue T., Ohwaki K., Tamura A., Tsutsumi K., Saito I., Saito N. Extracranial-intracranial bypass for internal carotid/middle cerebral atherosclerotic steno-occlusive diseases in conjunction with carotid endarterectomy for contralateral cervical carotid stenosis: clinical results and cognitive performance. *Neurosurg Rev*, 2016
32. Inoue T., Ohwaki K., Tamura A., Tsutsumi K., Saito I., Saito N. Postoperative transient neurological symptoms and chronic subdural hematoma after extracranial-intracranial bypass for internal carotid/middle cerebral atherosclerotic steno-occlusive diseases: negative effect on cognitive performance. *Acta Neurochir (Wien)* 158(1):207-216, 2016
33. Jiang J., Nakajima Y., Sohma Y., Saito T., Kin T., Oyama H., Saito N. Marker-less tracking of brain surface deformations by non-rigid registration integrating surface and vessel/sulci features. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2016
34. Kamiya K., Amemiya S., Suzuki Y., Kunii N., Kawai K., Mori H., Kunimatsu A., Saito N., Aoki S., Ohtomo K. Machine Learning of DTI Structural Brain Connectomes for Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy. *Magn Reson Med Sci* 15(1):121-129, 2016
35. Teranishi Y., Shin M., Yoshino M., Saito N. Solitary Langerhans cell histiocytosis of the occipital condyle: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 32(2):399-404, 2016

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 3 名、学生 8 名およびテクニカルスタッフ 6 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シーケンサーとネットワーク解析を用いて明らかにした線維芽細胞の分化・活性化の分子機序に基づき、臓器線維症の新規治療法を目指した研究を行っている。

②がん関連線維芽細胞 (CAF) の役割解明

がん部位はがん細胞だけでなく線維芽細胞、内皮細胞、免疫細胞といった細胞と細胞外マトリックスから構成されている。これまでの研究はがん細胞自身の増殖や浸潤、転移、血管新生の能力に主に注目されてきたが、がん細胞の周囲に存在する線維芽細胞などとの相互作用によってもがん部位の増殖などが制御されることが明らかとなってきた。がん部位に存在する線維芽細胞はcancer-associated fibroblasts (CAFs) と名付けられており、alpha-SMAの発現など通常の線維芽細胞とは性質が違うことが報告されているが詳細には検討されていない。我々はCAFsの分子発現パターンを詳細に解析することによってCAFsとがん細胞との相互作用などを解明し、抗がん

治療のターゲットの探索をめざしている。

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、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 (FROUT)」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。マクロファージは、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。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。フロント欠損マウスは B16 メラノーマ細胞株および LLC 肺がん細胞株を用いたマウスモデルにおいて腫瘍増生・転移の低下を示した。また創薬スクリーニングを通して同定したフロント阻害剤を投与したマウスはフロント欠損マウスと同様の抗腫瘍作用を示した。これらの結果をもとに新規がん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 において早期に抗 CD4 除去抗体を投与することで、P815 白血病細胞に対する GVL 効果を温存しつつ GVHD を軽減できることを見だし論文発表するとともに特許申請をした。また、Colon26 大腸がん株皮下接種に対する GVT 効果評価系においても、移植後の抗 CD4 抗体投与は、GVHD を抑制する一方、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。これらの知見に基づき、ヒト型抗 CD4 抗体の同種造血幹細胞移植への応用を目指した共同研究を進めている。

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: Shichino S, Abe J, Ueha S, Otsuji M, Tsukui T, Kosugi-Kanaya M, Shand FH, Hashimoto S, Suzuki HI, Morikawa T, Inagaki Y, Matsushima K. Reduced supply of monocyte-derived macrophages leads to a transition from nodular to diffuse lesions and tissue cell activation in silica-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Pathol*. 2015 Nov;185(11):2923-38.
- 2: Tsukui T, Ueha S, Shichino S, Inagaki Y, Matsushima K. Intratracheal cell transfer demonstrates the profibrotic potential of resident fibroblasts in pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 2015 Nov;185(11):2939-48.
- 3: 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.
- 4: 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.
- 5: 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.
- 6: Yoshie O, Matsushima K. CCR4 and its ligands: from bench to bedside. *Int Immunol*. 2015 Jan;27(1):11-20.
- 7: 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.
- 8: 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.
- 9: 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.
- 10: 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.

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

富尾 淳

助教

中村 文明（2015 年 9 月まで）

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。

2015（平成 27）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 18（医博 17、研究委託 1）、外国人研究生 1、非常勤講師 17、客員研究員 22 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、地域医療、感染症・結核対策、精神保健、人類生態学、グローバルヘルス、医療政策・行政、診療の質、災害医療などである。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（24班）に分かれて実施した。M4の秋には社会医学集中講義（6コマ）を担当した。内容は、公衆衛生学・保健医療論の総括や産業・環境医学、栄養疫学、高齢者医療などについてである。

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）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）わが国の医療保険制度のもとでのインセンティブ構造に基づく医療の効率性、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、6）ユニバーサルヘルスカバレッジに係わる医療制度研究などである。これらの研究を通じて、根拠に基づく健康医療政策形成のあり方を検討している。

（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疾病罹患などの縦断調査をととして、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）地域住民および保健医療機関の災害対策に関する研究、2）健康危機におけるコミュニケーション手法に関する研究、3）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。

出版物等

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). *Reproductive Health* 12 (1) : 10, doi:10.1186/1742-4755-12-10, 2015.
2. Maeda E, Iwata T, Murata K. Effects of work stress and home stress on autonomic nervous function in Japanese male workers. *Industrial Health* 53(2): 132-138, 2015.
3. 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, 2015.
4. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-

2011. Journal of the American Heart Association doi: 10.1161/JAHA.114.001445, 2015.
5. Stickley A, Koyanagi A, Leinsalu M, Ferlander S, Sabawoon W, McKee M. Loneliness and health in Eastern Europe: Findings from Moscow, Russia. Public Health 129 (4): 403-410, doi: org/10.1016/j.puhe.2014.12.021, 2015.
6. Sugiyama T, Steers WN, Wenger NS, Duru OK, Mangione CM. Effect of a community-based diabetes self-management empowerment program on mental health-related quality of life: A causal mediation analysis from a randomized controlled trial. BMC Health Services Research 15:115, doi: 10.1186/s12913-015-0779-22015, 2015.
7. Morioka N, Tomio J, Seto T, Kobayashi Y. Trends in the geographic distribution of nursing staff before and after the Great East Japan Earthquake: A longitudinal study. Human Resources for Health 13:70, doi: 10.1186/s12960-015-0067-6, 2015.
8. Kamitani S, Nakamura F, Itoh M, Sugiyama T, Toyokawa S, Kobayashi Y. Differences in medical school type and year of establishment: Effect of new schools built under government policy. BMC Health Services Research 15:581, doi: 10.1186/s12913-015-1240-22015, 2015.
9. Nakahara S, Tomio J, Ichikawa M, Nakamura F, Nishida M, Takahashi H, Morimura N, Sakamoto T. Association of bystander interventions with neurologically intact survival among patients with bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrest in Japan. The Journal of the American Medical Association 314(3): 247-54, 2015.
10. Tsukada Y, Nakamura F, Iwamoto M, Terahara A, Higashi T. Patterns of prescribing radiotherapy and bevacizumab in nationwide practice - Analysis of 101 designated cancer care hospitals in Japan. Journal of Radiation Research 2015 Dec 9. pii: rrv080. [Epub ahead of print]
11. Iwamoto M, Nakamura F, Higashi T. Monitoring and evaluating the quality of cancer care in Japan using administrative claims data. Cancer Science doi: 10.1111/cas.12837, 2015
12. Arima N, Nakamura F, Yabe T, Tanaka J, Fuji S, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Mori T, Kobayashi N, Hoshino T, Kato C, Kanamori H, Nakamae H, Atsuta Y, Morishima Y, Kanda Y. Influence of differently licensed KIR2DL1-positive natural killer cells in transplant recipients with acute leukemia: a Japanese national registry study. Biology of Blood and Marrow Transplantation doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.029, 2015
13. Tsukada Y, Nakamura F, Iwamoto M, Nishimoto H, Emori Y, Terahara A, Higashi T. Are hospitals in Japan with larger patient volume treating younger and earlier-stage cancer patients? An analysis of hospital-based cancer registry data in Japan. Japanese Journal of Clinical Oncology 45(8):719-26, 2015.
14. 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 37(4): 605-611, 2015.
15. Zaitzu 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 4 (3): 363-370, 2015.
16. 田中宏和, 中村文明, 東尚弘, 小林廉毅: 健康

-
- 保険組合レセプトデータ分析によるがん患者の受療医療施設の分布. 日本公衆衛生雑誌 62(1): 28-38, 2015.
17. 原 湖楠, 福村和也, 小林廉毅, 小室一成, 中島敏明: 心臓リハビリテーションの費用効用分析. 日本心臓リハビリテーション学会誌 (JJCR) 20(1): 156-159, 2015.
18. 瀬戸さち恵, 梶原健, 前田恵理, 石原理: 本邦女子大学生の「医学的理由でない卵子凍結・保存」に関する意識調査研究. 産婦人科の実験 64(12): 1941-1948, 2015.
19. 前田恵理: 第6章担当 [中山 健夫, 杉森 裕樹(監訳): FDA リスク&ベネフィット コミュニケーション: エビデンスに基づく健康・医療に関する指針] 丸善出版, 2015
20. 富尾 淳: フロントエッセイ: 感染対策とリスクコミュニケーション. インфекションコントロール 2015.
21. 小林廉毅: 第10章 社会保障制度. 川上憲人, 橋本英樹, 近藤尚己編. 社会と健康. 東京大学出版会, 195-208, 2015.

法医学

教授

岩瀬博太郎

講師

槇野陽介

助教

千葉文子

鳥光優

特任助教

猪口剛

本村あゆみ

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

沿革と組織の概要

明治 7 年 (1874)、東京大学医学部の前身である東京医学校で、解剖学教師デーニッツが法医学に関連した講義を行った。その後、デーニッツは警視庁の裁判医学校(すぐ警視医学校に名称変更)で裁判医学の講義を行うとともに、解剖を実施した。警視医学校の廃校後、その学生が東京大学医学部に編入したこともあり、この時期が当法医学教室の源流とも言える。一方、明治 15 年 (1882) の刑法施行に備え、政府は法医学の知識を有する日本人医師の養成を喫緊の課題と考えた。当時、東大では生理学教師のティーゲルが司法省所員や警視庁医員に裁判医学の講義を行っていたが、当時学生であった初代教授片山國嘉がその通訳をしていた。明治 14 年 (1881)、司法卿の要請により、その片山が医学部卒業後 2 年で助教授となり、東京大学別課生に日本人教師として初めて裁判医学の講義を行った。その後 4 年間のドイツ・オーストリア留学を経て、明治 21 年 (1888)、帝国医科大学 (帝国大学令により名称変更) 教授に就任、

翌明治 22 年 (1889)、裁判医学教室を開いた。これがわが国における専門教室の始まりである。さらに、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た。司法解剖は当初司法省内で行われていたが、これも片山の意向によって明治 30 年 (1897) より東大の解剖室で行われるようになり、現在に至っている。

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。八代教授吉田謙一は、心臓性突然死や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する研究を行なった。

平成26年からは、九代教授岩瀬博太郎が千葉大学法医学教室教授と兼任する形で就任した。従来の小規模な講座制の下では、死体解剖や基礎研究のみに偏りがちであり、本来の社会医学としての法医学の魅力が失われる傾向があることから、千葉大学、東京医科歯科大学等と連携し、法医学を構成する法病理学、法画像診断学、臨床法医学、法歯科学、法遺伝学、法中毒学といった6分野を共同で運営することで、本来の社会医学としての魅力ある法医学を創生し、その中で人材を育成するモデルを開始した。法画像診断学分野に関連して、平成27年から解剖室の隣にCT室を設置し、解剖が実施される死体について全例CT検査を実施することを開始したほか、死因身元調査法に基づく死後CT検査を警察の囑託により実施している。

平成27年度における、教室の構成員は教授1、講師1、助教2、特任助教2、専門技術職員3、博士課程2、研究員3である。医師は、教員6、院生2である。国にとって、法医の人材難は問題であり、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。

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あるいは調査解剖）及び死後CT検査が行われている。平成27年度は、司法解剖は31体、死因・身元調査法に基づく解

剖は94体、同法に基づく死後CT検査は84件行われた。解剖では、組織検査、薬毒物検査、血液型検査等を行い、全例について鑑定書あるいは報告書を作成している。

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法中毒、法遺伝学、法病理学に関わる実習を行っている。M2の講義では、法病理学、法画像診断学、臨床法医学、法歯科学、法遺伝学、法中毒学といった法医学を構成する各分野に関する講義を行っている。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、研究に関心のある学生に対しては、教室で実施している研究を分担してもらっている。法学部、法科大学院、公衆衛生大学院の講義を担当しており、これまでも増して、法医学の医療現場や社会への普及を目指した教育に取り組んでいる。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

千葉大学、東京医科歯科大学等と連携し、法病理学、法画像診断学、臨床法医学、法歯科学、法遺伝学、法中毒学といった各分野において多面的な研究を行っている。各分野の主な研究テーマを紹介する。

1. 法病理学

死因診断の精度向上を目指し、解剖において剖出することが困難である椎骨動脈に対して血管内視鏡を用いて検査を行う研究を行っている。また、冠状動脈や脳底部動脈の検索において、血管造影を3D-CTを用いて行うことを試みている。実験的な研究においては、筋挫滅症候群

や覚せい剤中毒事例における、血中あるいは組織中の脂質酸化に関する研究を行っている。

2. 臨床法医学

臨床法医学とは、各臨床科と連携し、何らかの侵襲を受けた可能性のある生体を診察し、侵襲の有無を判定する学問領域であるほか、死因情報の集積から得られた情報を元に、事故予防などの施策に活用することを考案する学問領域である。現在、小児科医と連携し、小児の死亡事例を集積・分析し、予防に活用する研究を行っている。その一環として、千葉大学との協力の下、千葉県 child death review (CDR) 研究会を立ちあげている。

3. 法中毒学

LC/MS/MS、LC/QTOF-MS 等を用い、危険ドラッグなどの検出方法に関する研究を行っている。また、死後の薬物の再分布に関して、動物実験による研究を行っている。さらには、全国的な統一された精度管理方法がこれまで日本に存在しなかったことから、複数大学と連携して、統一的精度管理のシステム構築に関する研究を行っている。

4. 法歯科学

一本の歯から、薬物分析、年齢推定、DNA 検査等を実施する方法に関して研究を行っている。

5. 法遺伝学

突然死事例などについて、疾患遺伝子を検索する研究を行っている。また人体寄生生物の DNA 型から、出身地域の推定を行う研究を行っている。

6. 法画像診断学

3D-CT を用い、骨長や骨の形態等から、死者の身長や性別、年齢を推定可能か研究を行っている。また死後画像検査を実施し、死因を判定するにあたって、どのような利点や危険性があるかについて研究を行っている。

出版物等

1. Yajima D, Asari M, Okuda K, Maseda C, Yamada H, Ichimaru C, Matsubara K, Shiono H, Iwase H, Makino Y, Shimizu K. An objective approach using three indexes for determining fatal hypothermia due to cold exposure; statistical analysis of oxyhemoglobin saturation data. *Leg Med (Tokyo)*. 2015 Nov;17(6):451-8.
2. Yamaguchi R, Makino Y, Chiba F, Torimitsu S, Yajima D, Shinozaki T, Iwase H. Fluid-Fluid Level and Pericardial Hyperdense Ring Appearance Findings on Unenhanced Postmortem CT Can Differentiate Between Postmortem and Antemortem Pericardial Hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Dec;205(6):W568-77.
3. Torimitsu S, Makino Y, Saitoh H, Sakuma A, Ishii N, Yajima D, Inokuchi G, Motomura A, Chiba F, Yamaguchi R, Hashimoto M, Hoshioka Y, Iwase H. Morphometric analysis of sex differences in contemporary Japanese pelves using multi-detector computed tomography. *Forensic Sci Int*. 2015 Dec;257:530.e1-7.
4. Nara A, Nagai H, Yamaguchi R, Makino Y, Chiba F, Yoshida K, Yajima D, Iwase H. An unusual autopsy case of lethal hypothermia exacerbated by body lice-induced severe anemia. *Int J Legal Med*. 2016 May;130(3):765-9.
5. Inokuchi G, Makino Y, Yajima D, Motomura A, Chiba F, Torimitsu S, Hoshioka Y, Iwase H. A case of acute subdural hematoma due to ruptured aneurysm detected by postmortem angiography. *Int J Legal Med*. 2016 Mar;130(2):441-6.
6. Watanabe M, Unuma K, Makino Y, Noritake K, Yamada A, Iwase H, Uemura K. An Autopsy Case of Acute Massive Hematochezia Caused by Superior Mesen-

- teric Vein Thrombosis: A First Report in Forensic Medicine. *J Forensic Sci.* 2016 Jan;61(1):271-3.
7. Makino Y, Abe H, Yokoyama M, Torimitsu S, Chiba F, Yokota H, Oka T, Iwase H. Mercury embolism of the lung and right ventricle revealed by postmortem computed tomography and X-ray analytic microscopy. *Forensic Sci Med Pathol.* 2015 Sep;11(3):464-7.
 8. Inokuchi G, Makino Y, Motomura A, Chiba F, Torimitsu S, Hoshioka Y, Iwase H. Fatal right coronary artery rupture following blunt chest trauma: detection by post-mortem selective coronary angiography. *Int J Legal Med.* 2016 May;130(3):759-63.
 9. Makino Y, Inokuchi G, Yokota H, Hayakawa M, Yajima D, Motomura A, Chiba F, Torimitsu S, Nakatani Y, Iwase H. Sudden death due to coronary artery dissection associated with fibromuscular dysplasia revealed by postmortem selective computed tomography coronary angiography: A case report. *Forensic Sci Int.* 2015 Aug;253:e10-5.
 10. Yamaguchi R, Makino Y, Chiba F, Motomura A, Inokuchi G, Yajima D, Iwase H. Fatal *Clostridium perfringens* septicemia suggested by postmortem computed tomography: A medico-legal autopsy case report. *Forensic Sci Int.* 2015 Aug;253:e4-9.
 11. Torimitsu S, Nishida Y, Takano T, Yajima D, Inokuchi G, Makino Y, Motomura A, Chiba F, Yamaguchi R, Hashimoto M, Hoshioka Y, Iwase H. Differences in biomechanical properties and thickness among frontal and parietal bones in a Japanese sample. *Forensic Sci Int.* 2015 Jul;252:190.e1-6.
 12. Makino Y, Yamamoto S, Shiotani S, Hayakawa H, Fujimoto H, Yokota H, Horikoshi T, Iwase H, Uno T. Can ruptured abdominal aortic aneurysm be accurately diagnosed as the cause of death without postmortem computed tomography when autopsies cannot be performed? *Forensic Sci Int.* 2015 Apr;249:107-11.
 13. Torimitsu S, Makino Y, Saitoh H, Sakuma A, Ishii N, Inokuchi G, Motomura A, Chiba F, Hoshioka Y, Iwase H. Estimation of sex in Japanese cadavers based on sternal measurements using multidetector computed tomography. *Leg Med (Tokyo).* 2015 Jul;17(4):226-31.
 14. Torimitsu S, Nishida Y, Takano T, Koizumi Y, Hayakawa M, Yajima D, Inokuchi G, Makino Y, Motomura A, Chiba F, Iwase H. Statistical analysis of biomechanical properties of the adult sagittal suture using a bending method in a Japanese forensic sample. *Forensic Sci Int.* 2015 Apr;249:101-6.
 15. Torimitsu S, Makino Y, Saitoh H, Sakuma A, Ishii N, Hayakawa M, Inokuchi G, Motomura A, Chiba F, Hoshioka Y, Iwase H. Stature estimation in Japanese cadavers based on the second cervical vertebra measured using multidetector computed tomography. *Leg Med (Tokyo).* 2015 May;17(3):145-9.
 16. Sakuma A, Makino Y, Saitoh H, Chiba F, Ishii N, Iwase H. Evaluation of a personal identification method using the fusion function of CT images and dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2015;44(2):20140137.
 17. Nagasawa S, Yajima D, Torimitsu S, Chiba F, Iwase H. Postmortem memantine concentration in a non-intoxication case, and the possibility of postmortem redistribution: A case report. *Forensic Sci Int.* 2015 Dec;257:e12-5.
 18. Nagasawa S, Torimitsu S, Chiba F, Kubo Y, Yajima D, Iwase H. Donepezil distribution

-
- in postmortem cases and potential for redistribution. *Forensic Sci Int.* 2015 Jun; 251:132-8.
19. Nara A, Nagai H, Shintani-Ishida K, Ogura S, Shimosawa T, Kuwahira I, Shirai M, Yoshida K. Pulmonary arterial hypertension in rats due to age-related arginase activation in intermittent hypoxia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015 Aug;53(2):184-92.
20. Nara A, Nagai H, Yamaguchi R, Yoshida K, Iwase H, Mizuguchi M. An unusual autopsy case of cytokine storm-derived influenza-associated encephalopathy without typical histopathological findings: autopsy case report. *Am J Forensic Med Pathol.* 2015 Mar;36(1):3-5.

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

田中勝弥

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

沿革と組織の概要

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

対象領域をキーワードとして列举すると、医療情報システム、次世代電子カルテ、医療情報ネットワーク、バーチャル医療情報環境、医学概念のコンピュータ表現と標準化、オントロジー、医用知識工学、病院情報疫学、医療の質の評価、臨床情報工学、プライバシー保護と暗号化、情報セキュリティ、医療分析、病院経営分析、医療安全管理、などがある。

教授は東京大学医学部附属病院の企画情報運営部の部長を併任しており、同部所属のスタッフとともにこれらの組織を運営していることから、大学院教育と研究の場は、医学部附属病院企画情報運営部と一体となっている。企画情報運営部は医学部附属病院の将来計画や企画に関する情報分析を医療情報システムにより行う実践の場であるとともに、病院全体の医療情報システムの企画・設計・開発・運用など実務のすべてを行っている。

当教室は、1983年に医学部附属病院中央医療情報部が正式に設置され、当時の大学院第一基礎医

学に医療情報学博士課程が設置されたことに始まる。初代教授は日本の医療情報学を確立した開原成允（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。平成28年4月から分野名を医療情報経済学から医療情報学に変更することになった。

教 育

2015年度は教授の他、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任する教員は、附属病院企画情報運営部所属の講師（新秀直）、特任講師・病院（横田慎一郎）、助

教（野口貴史、河添悦昌、佐藤大介、毛利王海、井田有亮、笠井暁史）、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任教員として大学院教育を担当し協力を得ている。

医学博士課程では医療情報学の院生教育を行い、公共健康医学専攻（専門職修士課程）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。前者講義は「1）4 月 10 日 国内外の医療情報化政策と関連する情報技術基盤、制度の概要、2）4 月 17 日 病院情報システム、電子カルテシステム、医療情報の標準化、3）4 月 24 日 医療パーソナルデータの安全管理と情報ネットワーク技術、4）5 月 8 日 医療情報データベース—ナショナル DB とセンチネル DB、5）5 月 15 日 モバイル IT 医療、生活習慣病マネジメントと IT、6）5 月 22 日 医療における知識と情報の取扱い、言語処理、7）5 月 29 日 オープンデータの取扱い、議論」といった内容であった。また後者実習は「1）データ作成・変換・インターネットの基本技術実習、2）データベース設計とデータベース操作：医療サンプルデータをもとに、リレーショナルデータベースの一連の基本操作を学ぶ。他のソフトウェアとデータベースとのデータ相互変換の基本的な技術を習得する。3）データの標準化コードへの変換を学ぶ。4）データベースを作成し、与えられた課題に適合するデータの抽出、変換をプログラム作成により行い、研究に必要なデータを作成する。」という内容で行った。

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おり、医科学修士課程では医療情報学と臨床医学オントロジーに関する講義を 1 コマ担当した。従って、当教室では医学博士、公共健康医学専門職修士、保健学博士、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 2015 年度：医博課程 4 名であった。

医学部では M2 において 4 コマの医療情報学講義を「(1) 大江教授：情報学の視点から見た医療と、診療データの取扱いについて講義する。(2) 小山博史：人間の学習能力と同様の機能をコンピュータで実現させるための技術・手法とされる機械学習 (Machine learning) など臨床情報工学の応用について概説する。(3) 脇特任准教授：モバイル IT 環境を駆使したこれからの疾患管理手法を概説する。(4) 山本特任准教授：個人情報保護、パーソナルゲノム情報の取扱い、情報保護の課題などを概説する。(5) 木内教授研究者のために必須の医学文献情報の投稿、査読、公表、業績評価を巡る諸問題について講義する。」という内容で行った。

研 究

2015 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、講師：田中勝弥、新秀直、今井健（疾患生命工学センター）、特任講師・病院（横田慎一郎）、助教（野口貴史、河添悦昌、佐藤大介、毛利王海、井田有亮、笠井暁史）、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に関する研究、6) 医療資源の現状分析と適正配置に関する研究、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、医療の間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院大学などと共同で2013年度から実施してきた。2015年度に本研究事業は国の支援としては終了し、約6,000疾患について記述され、特に主要7診療領域の約3,100疾患については異常状態約35,000ノードについて異常状態連鎖により記述された[4,6]。今後慢性疾患における患者の異常状態と本オントロジーとの自動マッピングを生成して臨床支援アプリケーションの開発研究に発展される計画となっている。

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。また SS-MIX2 と連携する機構を有する多目的臨床症例登録システム MCDRS を開発し国内の研究者グループに普及を進めた。厚生労働省臨床効果データベース事業の虚血性心疾患データベース、救急医学統合症例データベース、腎臓病データベース J-CKD-DB、AMED 糖尿病症例データベース J-DREAMS など採用されるに至っている[7,8]。

3) 2015年9月から AMED の受託研究により医用人工知能基盤開発研究が開始された。この研究では、札幌データセンターの4大学病院の SS-MIX2 バックアップデータベースを統合する匿名化データベースを構築し、これをベースに類似症例の高速検索システム、臨床オントロジーへのマッピング、時系列データマイニングによる予測モデル構築を行うとともに、Deep Learning による胸部X線画像所見自動検出システムの開発を向こう3年間で目指している。

4) 上記のプロジェクト型の大規模研究テーマに加えて、研究者個人の研究課題として、横田らが入院患者の転倒リスク予測モデルと評価に関する研究[1]、田中、大江らが電子処方箋の仕様と標準用法の拡張仕様の策定[7,8]、篠原らが臨床検査コード JLAC10 の自動コーディングの開発[11]、今井らが ICD11 に向けた診療情報と Omics 情報の構造的表現[5]などで論文発表、学会発表を行った。

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）、厚生省・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. Yokota S, Ohe K. Construction and evaluation of FiND, a fall risk prediction model of inpatients from nursing data. *Japan Journal of Nursing Science*. 2016; 13(2): 247–255. doi:10.1111/jjns.12103
2. Waki K, Aizawa K, Kato S, Fujita H, Lee H, Kobayashi H, Ogawa M, Mouri K, Kadowaki T, Ohe K.:DialBetics With a Multimedia Food Recording Tool, FoodLog: Smartphone-Based Self-Management for Type 2 Diabetes.,*J Diabetes Sci Technol*. 2015 May;9(3):534-40.
3. Takeuchi I, Fujita H, Yanagisawa T, Sato N, Mizutani T, Hattori J, Asakuma S, Yamaya T, Inagaki T, Kataoka Y, Ohe K, Ako J, Asari Y.:Impact of Doctor Car with Mobile Cloud ECG in reducing door-to- balloon time of Japanese ST-elevation myocardial infarction patients.,*Int Heart J*. 2015;56(2): 170-3.
4. Kozaki K, Yamagata Y, Mizoguchi R, Imai T and Ohe K. Disease Compass – Navigation System for Disease Knowledge based on Ontology and Linked Data Techniques. In *Proc. of the 4th International Conference on Biomedical Ontology (ICBO 2015)*, Lisbon, Portugal, pp.77-81, July 27-30, 2015
5. Nakaya J, Imai T, Hiroi K, Watari M, Tanaka H. Progress around Clinical Omics sub information model for ICD11 (iCOs). WHO Family of International Classifications (WHO-FIC) Network Annual Meeting 2015, Manchester, United Kingdom, October 17-23,2015.
6. Osumi H, Shinozaki E, Osako M, Kawazoe Y, Oba M, Misaka T, Goto T, Kamo H, Suenaga M, Kumekawa Y, Ogura M, Ozaka M, Matsusaka S, Chin K, Hatake K, Mizunuma N, Cetuximab treatment for metastatic colorectal cancer with KRAS p.G13D mutations improves progression-free survival. *Mol Clin Oncol*. 2015 Sep;3(5):1053-1057.
7. Koike S, Matsumoto M, Ide H, Kashima S, Atarashi H, Yasunaga H, The effect of concentrating obstetrics services in fewer hospitals on patient access: a simulation., *Int J Health Geogr*. 2016 Jan 22;15:4.
8. Koike S, Shimizu A, Matsumoto M, Ide H, Atarashi H, Yasunaga H, Career pathways of board-certified surgeons in Japan. *Surg Today*. 2016 Jun;46(6):661-7.
9. 山縣友紀, 古崎晃司, 今井 健, 大江和彦, 溝口理一郎. 疾患知識統合に向けた異常状態オントロジーの Linked Data 化. *人工知能学会論文誌* 31(1):pp.LOD-A_1-15, 2016.
10. 野口 貴史, 大江 和彦, 杉山 雄大, 辻本 哲郎, 脇 嘉代, 美代 賢吾, 植木 浩二郎, 梶尾 裕.SS-MIX2 ストレージからデータ取得できる多目的臨床データ登録クラウドシステム MCDRS の開発と活用.第 35 回医療情報学連合大会,2016.11.2,沖縄県宜野湾市,沖縄コンベンションセンター
11. 大江 和彦. 多施設臨床症例データベース事業における医療情報学の役割. 第35回医療情報学連合大会シンポジウム, 2016.11.3,沖縄県宜野湾市, 沖縄コンベンションセンター
12. 田中 勝弥, 星本 弘之, 大原 信, 山本 隆一, 大江 和彦. 電子処方箋の運用に向けた処方情報・調剤情報の標準的記述規格案の策定. 第 35 回医療情報学連合大会, 2016.11.2,沖縄県宜野湾市,沖縄コンベンションセンター
13. 土屋 文人, 大江 和彦, 田中 勝弥, 下邨 雅一, 松木 蘭 孝二, 天海 宏昭, 山口 慶太, 椎葉 貴宏, 高島 浩二, 中川 昌彦. 内服薬処方箋記載の在り方検討会その後, 第35回医療情報学連合大会シンポジウム, 2016.11.3,沖縄県宜野湾市,沖縄コンベンションセンター

-
14. 篠原 恵美子, 大江 和彦. 医療機関独自の臨床検査マスターに対する自動JLAC10コーディング手法の開発. 第35回医療情報学連合大会, 2016.11.2, 沖縄県宜野湾市, 沖縄コンベンションセンター

循環器内科学

教授

小室一成

講師

渡辺昌文、森田啓行、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

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編成された。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 10、大学院生 36 などであり、他科・講座と連携して、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、循環器に関わるすべての疾患を対象とし診断、治療を行っている。とりわけ、当院は心臓移植認定施設であり、重症心不全患者の診療に、重点が置かれている。

循環器内科外来は平日の午前と午後に行っており、2015 年度の受診者は一日平均 218.5 人であった。午前中に初診外来（年 862 人）、午後に外科系診療科からの術前コンサルトのための専門外来（術前外来）を毎日開いている。他の内科部門と協力し総合内科の外来も担当している。さらに、専門外来として、移植後外来・ペースメーカー外来・不整脈外来・マルファン外来・肺高血圧外来・成人先天性心疾患外来が設置されている。

また冠動脈疾患、大動脈疾患の救急患者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。

2015 年の新入院患者数は 1,850 名、平均在院日数は 12.7 日で、入院患者は状態に応じて CCU (Coronary Care Unit) で治療をうけている。心臓カテーテルは、冠動脈造影検査 1,118 件、経皮的冠動脈インターベンション 568 件、うち 45 件が緊急治療であった。冠動脈 CT は 409 件、心血管 MRI は 76 件、負荷心筋血流シンチは 388 件、肺血流シンチは 171 件が行われた。不整脈部門では、電気生理学的検査のみ 23 件、カテーテルアブレーション 299 件、ペースメーカー植え込み 新規 45 件・交換 28 件、植え込み型除細動器植え込み 新規 17 件・交換 12 件、除細動器付き心臓再同期療法 (CRTD) (含交換) 7 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多く、左室補助装置 (LVAD) の使用症例数は 38 件、PCPS 38 件であった。2006 年に最初の心移植手術が行われ、これまでに、2015 年の 16 例を含めて、総計 66 例を数える。移植後、または心不全の精査目的などで、心筋生検数は、219 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。経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI, transcatheter aortic valve implantation)、Amplatzer による心房中隔欠損孔閉鎖術、肺動脈バルーン形成術 (BPA)、エキシマレーザーシースを用いたリード抜去術などにも、積極的に、取り組んでいる。

教 育

医学部学生に対しては、他の内科学教室と分担し、循環器内科学の臨床診断学実習、内科系統講義、臨床講義、ベッドサイド教育 (Clinical Clerkship)、Elective Clinical Clerkship を行っている。ベッドサイド教育では、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

【2015年】

1. Yabumoto C, Akazawa H, Yamamoto R, Yano M, Kudo-Sakamoto Y, Sumida T, et al. Angiotensin II receptor blockade promotes repair of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression. Scientific reports. 2015;5:14453.
2. Ikeda Y, Kumagai H, Motozawa Y, Suzuki J, Komuro I. Next Generation ARBs. Going Beyond Modulation of the Renin-Angiotensin System. International heart journal. 2015;56(6):585-6.
3. Yamaguchi T, Amiya E, Watanabe M, Komuro I. Improvement of Severe Heart Failure after Endovascular Stent Grafting for Thoracic Aortic Aneurysm. International heart journal. 2015;56(6):682-5
4. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Hatano M, Ono M, Nakamura F, et al. How Should We Treat Early Post-Transplant Lymphoproliferative Disease After Heart Trans-

- plantation? International heart journal. 2015;56(6):676-8
5. Yano M, Akazawa H, Oka T, Yabumoto C, Kudo-Sakamoto Y, Kamo T, et al. Monocyte- derived extracellular Nampt- dependent biosynthesis of NAD(+) protects the heart against pressure overload. Scientific reports. 2015;5:15857.
 6. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Komuro I. Complete left bundle branch block and smaller left atrium are predictors of response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2015;79(11):2414-21. Epub 2015/09/18.
 7. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Endo M, Amiya E, Inaba T, et al. An Experience of Landiolol Use for an Advanced Heart Failure Patient With Severe Hypotension. International heart journal. 2015;56(5):564-7
 8. Nakayama A, Morita H, Nakao T, Yamaguchi T, Sumida T, Ikeda Y, et al. A Food-Derived Flavonoid Luteolin Protects against Angiotensin II-Induced Cardiac Remodeling. PloS one. 2015;10(9):e0137106.
 9. Ikeda Y, Kumagai H, Motozawa Y, Suzuki J, Komuro I. Biased Agonism of the Angiotensin II Type I Receptor. International heart journal. 2015;56(5):485-8.
 10. Sakamoto A, Higashikuni Y, Hongo M, Imai Y, Koike K, Nagai R, et al. Pioglitazone Reduces Vascular Lipid Accumulation in Angiotensin II-Induced Hypertensive Rat. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2015;22(12):1225-34.
 11. Motozawa Y, Uozumi H, Maemura S, Nakata R, Yamamoto K, Takizawa M, et al. Acute Myocardial Infarction That Resulted From Poor Adherence to Medical Treatment for Giant Coronary Aneurysm. International heart journal. 2015;56(5):551-4.
 12. Muraoka H, Imamura T, Hatano M, Maki H, Yao A, Kinugawa K, et al. Secure Combination Therapy With Low-Dose Bosentan and Ambrisentan to Treat Portopulmonary Hypertension Minimizing Each Adverse Effect. International heart journal. 2015;56(4):471-3.
 13. Ikeda Y, Kumagai H, Okazaki H, Fujishiro M, Motozawa Y, Nomura S, et al. Monitoring beta-arrestin recruitment via beta-lactamase enzyme fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors. PloS one. 2015;10(6):e0127445.
 14. Kumagai H, Ikeda Y, Motozawa Y, Fujishiro M, Okamura T, Fujio K, et al. Quantitative Measurement of GPCR Endocytosis via Pulse-Chase Covalent Labeling. PloS one. 2015;10(5):e0129394.
 15. Yagi H, Hatano M, Takeda N, Harada S, Suzuki Y, Taniguchi Y, et al. Congenital Contractural Arachnodactyly without FBN1 or FBN2 Gene Mutations Complicated by Dilated Cardiomyopathy. Intern Med. 2015;54(10):1237-41.
 16. Son BK, Sawaki D, Tomida S, Fujita D, Aizawa K, Aoki H, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is required for aortic dissection/intramural haematoma. Nature communications. 2015;6:6994.
 17. Takahashi M, Miyazaki S, Myojo M, Sawaki D, Iwata H, Kiyosue A, et al. Impact of the distance from the stent edge to the residual plaque on edge restenosis following everolimus-eluting stent implantation. PloS one. 2015;10(3):e0121079.
 18. Fujino T, Yao A, Hatano M, Inaba T,

- Muraoka H, Minatsuki S, et al. Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hypertension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. *International heart journal*. 2015;56(1):86-93.
19. Suzuki J, Aoyama N, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Hirata Y. Effect of periodontitis on cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. Critical common role of TGF-beta. *International heart journal*. 2015;56(2):121-4.
20. Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, et al. Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, imatinib, is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *International heart journal*. 2015;56(2):245-8.
21. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Inaba T, Maki H, Hatano M, et al. Novel scoring system using cardiopulmonary exercise testing predicts prognosis in heart failure patients receiving guideline-directed medical therapy. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(5):1068-75.
22. Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, et al. Complement C1q-induced activation of beta-catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling. *Nature communications*. 2015; 6:6241.
23. Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Nawata K, et al. A deleterious MYH11 mutation causing familial thoracic aortic dissection. *Human genome variation*. 2015;2:15028.
24. Nakayama A, Morita H, Hayashi N, Nomura Y, Hoshina K, Shigematsu K, et al. Inverse Correlation Between Calcium Accumulation and the Expansion Rate of Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;80(2):332-9. Epub 2015/12/08.
25. Myojo M, Takahashi M, Tanaka T, Higashikuni Y, Kiyosue A, Ando J, et al. Midterm follow-up after retrievable inferior vena cava filter placement in venous thromboembolism patients with or without malignancy. *Clinical cardiology*. 2015;38(4): 216-21.
26. Ko T, Higashitani M, Sato A, Uemura Y, Norimatsu T, Mahara K, et al. Impact of Acute Kidney Injury on Early to Long-Term Outcomes in Patients Who Underwent Surgery for Type A Acute Aortic Dissection. *The American journal of cardiology*. 2015; 116(3):463-8.
27. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Yamada N, Watanabe A, Kawarasaki S, et al. The association between orthostatic increase in pulse pressure and ischemic heart disease. *Clin Exp Hypertens*. 2015:1-7.
28. Fujita D, Takeda N, Morita H, Kato M, Nishimura H, Inuzuka R, et al. A novel mutation of TGFBR2 causing Loays-Dietz syndrome complicated with pregnancy-related fatal cervical arterial dissections. *International journal of cardiology*. 2015; 201:288-90.
29. Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, et al. Association between serum IgG4 concentrations and the morphology of the aorta in patients who undergo cardiac computed tomography. *Journal of cardiology*. 2015;65(2):150-6.
30. Yokota J, Fujiu K, Tanimoto 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. *International journal of cardiology*. 2015; 179:510-3.
31. Okada K, Naito AT, Higo T, Nakagawa A, Shibamoto M, Sakai T, et al. Wnt/beta-Catenin Signaling Contributes to Skeletal Myopathy in Heart Failure via Direct Interaction With Forkhead Box O. *Circulation Heart failure*. 2015;8(4):799-808.
 32. Suzuki J, 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 and vessels*. 2015;30(4): 498-502.
 33. Ikeda Y, Takimoto E, Komuro I. SH2B1: a new player in the regulation of cardiac hypertrophic response in failing hearts. *Cardiovascular research*. 2015;107(2):197-9.
 34. Kimura K, Morita H, Daimon M, Kawata T, Nakao T, Lee SL, et al. Prognostic impact of venous thromboembolism in patients with Duchenne muscular dystrophy: Prospective multicenter 5-year cohort study. *International journal of cardiology*. 2015;191: 178-80.
 35. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Komuro I. Should cardiac resynchronization therapy be a rescue therapy for inotrope-dependent patients with advanced heart failure? *Journal of cardiac failure*. 2015;21(6):535-8.
 36. Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M. A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. *Heart and vessels*. 2016;31(6):1016-9.
 37. Kamo T, Akazawa H, Komuro I. Cardiac nonmyocytes in the hub of cardiac hypertrophy. *Circulation research*. 2015; 117(1):89-98.
 38. Yagi H, Amiya E, Shintani Y, Nitta D, Numakura S, Hosoya Y, et al. A representative case of hereditary transthyretin amyloidosis complicated by intramyocardial hemorrhage. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2015;22(1):70-2.
 39. 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. *European journal of human genetics : EJHG*. 2015;23(3):374-80.
 40. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, et al. Brachial artery diameter has a predictive value in the improvement of flow-mediated dilation after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Heart and vessels*. 2015;30(2): 218-26.
 41. 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 and vessels*. 2015;30(3):304-8.
 42. Fujita D, Takahashi M, Doi K, Abe M, Tazaki J, Kiyosue A, et al. 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 and vessels*. 2015;30(3):296-303.
 43. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, et al. IL-1alpha induces thrombopoiesis through

- megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *The Journal of cell biology*. 2015;209(3):453-66.
44. Kamo T, Akazawa H, Komuro I. Pleiotropic Effects of Angiotensin II Receptor Signaling in Cardiovascular Homeostasis and Aging. *International heart journal*. 2015;56(3):249-54.
45. Kimura K, Daimon M, Morita H, Kawata T, Nakao T, Okano T, et al. Evaluation of right ventricle by speckle tracking and conventional echocardiography in rats with right ventricular heart failure. *International heart journal*. 2015;56(3):349-53.
46. Morita H, Komuro I. Mendelian randomisation study for statin treatment. *Lancet*. 2015;385(9981):1945-6.
47. Shimizu Y, Itoda Y, Higashikuni Y, Kadowaki Y, Saito A, Fujita H, et al. Giant left atrial myxoma that caused mitral valve obstruction and pulmonary hypertension. *International journal of cardiology*. 2015;199:38-9.
48. Katagiri M, Takahashi M, Doi K, Myojo M, Kiyosue A, Ando J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart and vessels*. 2015.
49. Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Imai Y, et al. Congenital contractural arachnodactyly complicated with aortic dilatation and dissection: Case report and review of literature. *American journal of medical genetics Part A*. 2015;167A(10):2382-7.
50. Takamura C, Suzuki JI, Ogawa M, Watanabe R, Tada Y, Maejima Y, et al. Suppression of murine autoimmune myocarditis achieved with direct renin inhibition. *Journal of cardiology*. 2015.
51. 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 and vessels*. 2015;30(5):587-94.
52. Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, et al. High incidence and severity of periodontitis in patients with Marfan syndrome in Japan. *Heart and vessels*. 2015;30(5):692-5.
53. Sawaki D, Hou L, Tomida S, Sun J, Zhan H, Aizawa K, et al. Modulation of cardiac fibrosis by Kruppel-like factor 6 through transcriptional control of thrombospondin 4 in cardiomyocytes. *Cardiovascular research*. 2015;107(4):420-30.
54. Imai Y, Morita H, Takeda N, Miya F, Hyodo H, Fujita D, et al. A deletion mutation in myosin heavy chain 11 causing familial thoracic aortic dissection in two Japanese pedigrees. *International journal of cardiology*. 2015;195:290-2.

呼吸器内科学

教授

長瀬隆英

講師

山内康宏、田中 剛

特任講師（病院）

鹿毛秀宣

助教

渡邊広祐、田宮浩之、漆山博和、天野陽介、野口智史、山戸 梓、平石尚久

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、特任講師（病院）1 名、助教 7 名を含め約 60 名が所属している。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 23 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、急速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。疾患別の症例数では、原発性肺癌が多数を占め、次いで呼吸器感染症、間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、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、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ものの一つである。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から、コンサルト依頼を日常的に受けている。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。

＊2015年度の年間入院症例数：

1. 原発性肺癌	315
2. 胸部異常陰影	77
3. 呼吸器感染症	47
4. 間質性肺炎	38
5. 原発性肺癌以外の悪性腫瘍	32
6. 慢性閉塞性肺疾患	13
7. 非結核性抗酸菌症	11
8. 気管支喘息	8

＊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、呼吸器外科、放射線診断部、放射線治療部の医師が参加す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、悪性腫瘍のみならず、その他の多彩な呼吸疾患についても含めて、診断・治療方針を集学的に検討し、個々の症例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。臨床導入実習においては、呼吸器疾患の診断に必須の医療面接、身体診察、血液ガス分析、呼吸機能検査、胸部X線写真読影などについて、講義とケーススタディを組み合わせ

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症例程度を担当し、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トィブ・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（病院診療医と助教）が研修医とチームを組み、症例について診療しながら、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、呼吸器感染症などを主な対象として、その病態の解明と診断・治療法の開発にむけて、基礎的・臨床的研究を行っている。呼吸器外科との協力で、切除肺癌組織を用いたの遺伝子解析や、気道上皮細胞・線維芽細胞・平滑筋細胞などを用いた細胞

レベルでの研究、遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルでの研究など、多方面に及んでおり、方法論も疫学的、臨床病理学的手法から分子細胞生物学的方法までを駆使して、精力的に行われている。その成果は、日本呼吸器学会・日本癌学会・ATS・ERS・APSR・AACRなどの国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

オキシレーション法を用いた末梢気道病変の検出とその臨床応用

肺癌を中心とした癌化学療法における効果予測因子の探索

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

- Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, Nagase T. Clinical features of 280 hospitalized patients with lymph-angioleiomyomatosis in Japan. *Respirology*. 2015; 20(1): 160-165.
- Horie M, Saito A, Yamaguchi Y, Ohshima M, Nagase T. Three-dimensional Co-culture model for tumor-stromal interaction. *J Vis Exp*. 2015; 2(96).
- Amano Y, Ishikawa R, Sakatani T, Ichinose J, Sunohara M, Watanabe K, Kage H, Nakajima J, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Oncogenic TPM3-ALK activation requires dimerization through the coiled-coil structure of TPM3. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 457(3): 457-460.
- Ishibashi F, Sunohara M, Kawagoe S. Performance of severity scores for home care-based patients suffering from pneumonia. *Geriatr Gerontol Int*. 2015; 15(3):311-7.
- Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, Nagase T. Factors that predict in-hospital mortality in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy*. 2015; 70(5):585-90.
- Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, Fushimi K, Nagase T. Comparison of in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap exacerbations. *Respirology*. 2015; 20(6):940-6.
- Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, Fushimi K, Nagase T. Comparison of clinical characteristics and outcomes between aspiration pneumonia and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2015; 15: 69.
- Watanabe K, Amano Y, Ishikawa R, Sunohara M, Kage H, Ichinose J, Sano A, Nakajima J, Fukayama M, Yatomi Y, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Histone methylation-mediated silencing of miR-139 enhances invasion of non-small-cell lung cancer. *Cancer Med*. 2015; 4(10):1573-82.
- Yoshida Y, Kage H, Murakawa T, Sato Y, Ota S, Fukayama M, Nakajima J. Worse Prognosis for Stage IA Lung Cancer

-
- Patients with Smoking History and More Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 21(3):194-200.
10. Urushiyama H, Terasaki Y, Nagasaka S, Terasaki M, Kunugi S, Nagase T, Fukuda Y, Shimizu A. Role of $\alpha 1$ and $\alpha 2$ chains of type IV collagen in early fibrotic lesions of idiopathic interstitial pneumonias and migration of lung fibroblasts. *Lab Invest*. 2015; 95(8):872-85.
11. Saito A, Nagase T. Hippo and TGF- β interplay in the lung field. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 309(8):L756-67.
12. Matsuzaki H, Mikami Y, Makita K, Takeshima H, Horie M, Noguchi S, Jo T, Narumoto O, Kohyama T, Takizawa H, Nagase T, Yamauchi Y. Interleukin-17A and Toll-like Receptor 3 Ligand Poly(I:C) Synergistically Induced Neutrophil Chemoattractant Production by Bronchial Epithelial Cells. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0141746.

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、工藤洋太郎、早河翼、辻陽介、水野卓

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 22、特任臨床医 13、大学院生 65、研究生および留学生が数名であり、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・南をコアとしているが、B 棟 4・5 階への入院患者数も多い。消化器内科の研究室は、2016 年初旬に大半がクリニカルリサーチセンター A 棟 1 期に移転したが、一部の研究室が第一研究棟に残った形で研究を行っている。

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 5,700 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、2015 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 400 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。現在までに約700人が治療を受け、そのほとんどで著効が得られている。

胆膵領域の診療においても ERCP は年間約1,000例施行しており、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があり、現在も新規機器開発のための臨床研究を行っている。他にも慢性膵炎・膵石症に対する内視鏡治療も行っている。近年では超音波内視鏡(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 下での膵仮性嚢胞あるいは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、胆道癌に対する新規化学療法の開発も先進医療として開始しているほか、国内外の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320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300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9,500件、大腸内視鏡検査は年間約6,000件行われている。これに伴い年間約790例の胃癌と1300例の大腸腫瘍を経験している。その約50%は内視鏡的切除術により治療されているが、切除検体を用いた基礎的研究も積極的に行って、その成果を臨床へ還元することを目指している。

教 育

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。また実習中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、全体カンファでは受け持ち症例のプレゼンテーションを行い、また教授試問の際には、海外一流誌に掲載された最新の消化器病関連論文を要約する機会がある。

卒後教育としては、当科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、初期研修を行っている。現状では内科研修医の大多数が消化器内科の研修を1ヶ月～4ヶ月間行っている。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。また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、初期研修医が症例報告発表をできる機会を積極的に(年7～8件)設けている。

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、新規の病態モデルマウスの樹立、などに取り組んでいる。臨床観察に根ざした基礎研究が求められており、Non-coding RNA やオルガノイドなど、新しい方法論に基づいた臨床検体の解析を行い、研究成果の臨床へ還元を目指した研究を行っている。

臨床面では、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 後膵炎予防の為に膵管 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、悪性疾患を中心とした多くの消化器疾患症例を通じて、最新・最高の臨床を実践するとともに、これに根ざした臨床・基礎・疫学研究を展開することによって、新しい医学を創造することを目標としている。

業績（英語論文）

- 1) Takata A, Otsuka M, Ohno M, et al. Mutual antagonism between hepatitis B viral mRNA and host microRNA let-7. *Sci Rep*. 2016;6:23237.
- 2) Nagata N, Niikura R, Yamada A, et al. Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Anti-thrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study. *PLoS One*. 2016;11:e0151332.
- 3) Takeuchi C, Yamamichi N, et al. Gastric polyps diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography mostly arise from the *Helicobacter pylori*-negative stomach with low risk of gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. 2016 Mar 14. [Epub ahead of print]
- 4) Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. No weekend effect on outcomes of severe acute pancreatitis in Japan: data from the diagnosis procedure combination database. *J Gastroenterol*. 2016 Feb 20. [Epub ahead of print]
- 5) Hamada T, Nakai Y, Isayama H, et al. Against duodenobiliary reflux: implications from a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2016;83:673-4.
- 6) Hakuta R, Kogure H, Isayama H, et al. Electrohydraulic lithotripsy as a salvage option for stone impaction during double-balloon endoscope-assisted ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2016 Feb 6. [Epub ahead of print]

- print]
- 7) Serizawa T, Hirata Y, Hayakawa Y, et al. Gastric Metaplasia Induced by *Helicobacter pylori* Is Associated with Enhanced SOX9 Expression via Interleukin-1 Signaling. *Infect Immun*. 2015;84:562-72.
 - 8) Niimi K, Aikou S, Kodashima S, et al. Video of the Month: A Novel Endoscopic Full-Thickness Resection for Early Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1535.
 - 9) Mohri D, Ijichi H, et al. A potent therapeutics for gallbladder cancer by combinatorial inhibition of the MAPK and mTOR signaling networks. *J Gastroenterol*. 2015 Nov 27. [Epub ahead of print]
 - 10) Okushin K, Tsutsumi T, et al. The intrahepatic expression levels of bile acid transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2015 Nov 25. [Epub ahead of print]
 - 11) Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Outcome of Long-term Maintenance Steroid Therapy Cessation in Patients With Autoimmune Pancreatitis: A Prospective Study. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:331-7.
 - 12) Sakitani K, Hirata Y, Hikiba Y, et al. Inhibition of autophagy exerts anti-colon cancer effects via apoptosis induced by p53 activation and ER stress. *BMC Cancer*. 2015;15:795.
 - 13) Nakai Y, Isayama H, Tsujino T, et al. Cholecystectomy after endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones reduced late biliary complications: a propensity score-based cohort analysis. *Surg Endosc*. 2015 Oct 20. [Epub ahead of print]
 - 14) Niikura R, Yamada A, Nagata N, et al. New predictive model of rebleeding during follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding: A multicenter cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:752-60.
 - 15) Sakitani K, Hirata Y, Suzuki N, et al. Gastric cancer diagnosed after *Helicobacter pylori* eradication in diabetes mellitus patients. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:143.
 - 16) Yamamichi N, Hirano C, Ichinose M, et al. Atrophic gastritis and enlarged gastric folds diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography are useful to predict future gastric cancer development based on the 3-year prospective observation. *Gastric Cancer*. 2015 Oct 20. [Epub ahead of print]
 - 17) Niikura R, Nagata N, Shimbo T, et al. Adverse Events during Bowel Preparation and Colonoscopy in Patients with Acute Lower Gastrointestinal Bleeding Compared with Elective Non-Gastrointestinal Bleeding. *PLoS One*. 2015;10:e0138000.
 - 18) Kishikawa T, Otsuka M, Ohno M, et al. Development of a screening method to identify regulators of MICA shedding. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;465:764-8.
 - 19) Yamamichi N, Hirano C, Takahashi Y, et al. Comparative analysis of upper gastrointestinal endoscopy, double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography, and the titer of serum anti-*Helicobacter pylori* IgG focusing on the diagnosis of atrophic gastritis. *Gastric Cancer*. 2016;19:670-5.
 - 20) Yoshikawa T, Wu J, Otsuka M, et al. ROCK inhibition enhances microRNA function by promoting deadenylation of targeted mRNAs via increasing PAIP2 expression. *Nucleic Acids Res*. 2015;43:7577-89.
 - 21) Mizuno S, Hirano K, Isayama H, et al. Prospective study of bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:

- 766-70.
- 22) Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Bleeding after endoscopic sphincterotomy or papillary balloon dilation among users of antithrombotic agents. *Endoscopy*. 2015;47:997-1004.
 - 23) Yamada A, Niikura R, Kobayashi Y, et al. Risk factors for small bowel angioectasia: The impact of visceral fat accumulation. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7242-7.
 - 24) Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, et al. Novel therapeutic approaches for hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7084-8.
 - 25) Minami T, Tateishi R, Kondo M, et al. Serum Alpha-Fetoprotein Has High Specificity for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma After Hepatitis C Virus Eradication in Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e901.
 - 26) Suzuki N, Murata-Kamiya N, Yanagiya K, et al. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Sci Rep*. 2015;5:10024.
 - 27) Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, et al. *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.
 - 28) Yamamichi N, Shimamoto T, Takahashi Y, et al. Trend and risk factors of diverticulosis in Japan: age, gender, and lifestyle/metabolic-related factors may cooperatively affect on the colorectal diverticula formation. *PLoS One*. 2015;10:e0123688.
 - 29) Watanabe T, Hirano K, Tada M, et al. Short-term prognostic factors for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:486-90.
 - 30) Kishikawa T, Otsuka M, Tan PS, et al. Decreased miR122 in hepatocellular carcinoma leads to chemoresistance with increased arginine. *Oncotarget*. 2015;6:8339-52.
 - 31) Uchino K, Tateishi R, Fujiwara N, et al. Impact of serum ferritin level on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res*. 2016;46:259-68.
 - 32) Shichijo S, Hirata Y, Sakitani K, et al. Distribution of intestinal metaplasia as a predictor of gastric cancer development. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:1260-4.
 - 33) Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015;63:131-40.
 - 34) Takahara N, Isayama H, Nakai Y, et al. Pancreatic cancer with malignant ascites: clinical features and outcomes. *Pancreas*. 2015;44:380-5.
 - 35) Sasahira N, Kawakami H, Isayama H, et al. Early use of double-guidewire technique to facilitate selective bile duct cannulation: the multicenter randomized controlled EDUCATION trial. *Endoscopy*. 2015;47:421-9.
 - 36) Ono S, Fujishiro M, Yoshida N, et al. Thienopyridine derivatives as risk factors for bleeding following high risk endoscopic treatments: Safe Treatment on Anti-platelets (STRAP) study. *Endoscopy*. 2015;47:632-7.
 - 37) Kobayashi Y, Watabe H, Yamada A, et al. Impact of fecal occult blood on obscure gastrointestinal bleeding: observational study. *World J Gastroenterol*. 2015;21:326-32.
 - 38) Minami T, Tateishi R, Shiina S, et al. Comparison of improved prognosis between hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*.

- 2015;45:E99-E107.
- 39) Suzuki H, Hirata Y, Suzuki N, et al. Characterization of a new small bowel adenocarcinoma cell line and screening of anti-cancer drug against small bowel adenocarcinoma. *Am J Pathol*. 2015;185:550-62.
- 40) Nakai Y, Isayama H, Sasahira N, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in wire-guided cannulation for therapeutic biliary ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:119-26.
- 41) Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Polyglycolic acid sheets and fibrin glue decrease the risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms (with video). *Gastrointest Endosc*. 2015;81:906-12.
- 42) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. The inhibition of renin-angiotensin system in advanced pancreatic cancer: an exploratory analysis in 349 patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141:933-9.
- 43) Sakaguchi Y, Tsuji Y, Ono S, et al. Polyglycolic acid sheets with fibrin glue can prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2015;47:336-40.
- 44) Mochizuki S, Uedo N, Oda I, et al; 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;64:397-405.
- 45) Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Severe bleeding after percutaneous transhepatic drainage of the biliary system: effect of antithrombotic agents--analysis of 34 606 cases from a Japanese nationwide administrative database. *Radiology*. 2015;274:605-13.
- 46) Niikura R, Yasunaga H, Yamaji Y, et al. Factors affecting in-hospital mortality in patients with lower gastrointestinal tract bleeding: a retrospective study using a national database in Japan. *J Gastroenterol*. 2015;50:533-40.
- 47) Nakagawa H, Fujiwara N, Tateishi R, et al. Impact of serum levels of interleukin-6 and adiponectin on all-cause, liver-related, and liver-unrelated mortality in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:379-88.
- 48) Fujiwara N, Tateishi R, Nakagawa H, et al. Slight elevation of high-sensitivity C-reactive protein to predict recurrence and survival in patients with early stage hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2015;45:645-55.
- 49) Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. *J Gastroenterol*. 2015;50:350-60.
- 50) Mikami S, Tateishi R, Hagiwara S, et al. Tumor markers are more useful in patients undergoing surveillance for hepatocellular carcinoma with unreliable results by ultrasonography. *Hepatol Res*. 2015;45:415-22.
- 51) Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, et al. Variceal hemorrhage: Analysis of 9987 cases from a Japanese nationwide database. *Hepatol Res*. 2015;45:288-93.

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

藤乗嗣泰、榎田紀子、田中哲洋（10月～）、和田健彦（～9月）

助教

高橋克敏、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、中谷嘉寿、木下祐加（7月～）、三村維真理（11月～）、田口学（～6月）、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、助教 12（含腎疾患総合医療学）、医員 2、大学院生など約 80 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、骨ミネラル代謝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関係を取りつつ診療に当たっている。

教 育

卒前教育として、診断学、内科系統講義、内科臨床講義と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レンスを行っている。

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

研 究

大きく腎臓と内分泌に分かれるが、高血圧などではオーバーラップする面もある。

（腎臓）

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-HCO₃ 共輸送体 NBCe1 の生理的病態的意義

（内分泌）

1. ミネラル・骨代謝異常症の病因と治療法の検討
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レンスが

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画して設立された。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。同時に本部門が業務担当しているICU透析、持続透析、血漿交換等の器械情報をクラウド化することで、院内のどこからでもリアルタイムにモニターを可能とした。機器統一を図ることで、このような高度の安全性・透明性・教育性を確保している。

① 教 育

卒前教育はM2の系統講義等を行っており、内容は腎不全の病態の理解、腎疾患の自然経過と治療、近年透析導入患者の第一位疾患として急増している糖尿病性腎症の病態と臨床研究についてである。BSLは血液浄化療法部としては行っていないが、腎臓・内分泌内科での教育における腎不全治療に関しての内容を分担している。近年、救急部・集中治療部との合同で臨床研究者育成プログラムにCritical care nephrologyコースを推進している。卒後研修教

育では、後期研修の希望者を中心に透析治療の基本的考え方から、日々行われている持続的血液濾過療法、血漿交換、DFPP、LCAP、GCAPなどの特殊治療における病態の把握と処方決め方を実践的に教え、これらをアフェレシス療法ポケットマニュアル（第二版）・CRRT ポケットマニュアルの2部構成にマニュアル化した。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。腹膜透析の導入や維持管理も、腎臓・内分泌内科と連携しながら積極的に行っている。また、担癌患者などの難治性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注法（CART）を各科と協力の上で行っている。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。腎代替療法導入期の因子と長期予後との関連を明らかにするための研究を進めている。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) Hirakawa Y, Yoshihara T, Kamiya M, Mimura I, Fujikura D, Masuda T, Kikuchi R, Takahashi I, Urano Y, Tobita S, Nangaku M. Quantitating intracellular oxygen tension in vivo by phosphorescence lifetime measurement. *Sci Rep*. 2015 Dec 8;5:17838.
- (2) Wada T, Nangaku M. A circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis: the hunt continues. *Clin Kidney J*. 2015 Dec;8(6):708-15.
- (3) Katagiri D, Hamasaki Y, Doi K, Negishi K, Sugaya T, Nangaku M, Noiri E. Interstitial renal fibrosis due to multiple cisplatin treatments is ameliorated by semicarbazide-sensitive amine oxidase inhibition. *Kidney Int*. Available online 31 December 2015
- (4) Yamashita T, Noiri E, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Erythropoietin concentration in acute kidney injury is associated with insulin-like growth factor-binding protein-1. *Nephrology (Carlton)*. 2015 Oct 19.
- (5) Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. How the Target Hemoglobin of Renal Anemia Should Be. *Nephron*. 2015;131(3):202-9.
- (6) Hirahashi J, Hanafusa N, Wada T, Arita M, Hishikawa K, Hayashi M, Nangaku M. Aspirin and Eicosapentaenoic Acid May Arrest Progressive IgA Nephropathy: A Potential Alternative to Immunosuppression. *Intern Med*. 2015;54(18):2377-82.
- (7) Takashi Y, Kinoshita Y, Makita N, Taguchi M, Takahashi K, Nangaku M, Fukumoto S. Rapid Recovery of Hypothalamic-Pituitary Axis after Successful Resection of an ACTH-secreting Neuroendocrine Tumor. *Intern Med*. 2015;54(17):2201-5.
- (8) Bazzi C, Tagliabue E, Raimondi S, Rizza V, Casellato D, Nangaku M. High (≥ 6.5) Spontaneous and Persistent Urinary pH Is Protective of Renal Function at Baseline and during Disease Course in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Int J Nephrol*. 2015;2015:730234.
- (9) Tojo A, Asaba K, Kinugasa S, Ikeda Y, Shintani Y, Fukayama M, Nangaku M. The reduced expression of proximal tubular transporters in acquired Fanconi syndrome with κ light chain deposition. *Med Mol Morphol*. Epub 2015 Jul 4.
- (10) Kato H, Ishida J, Matsusaka T, Ishimaru T, Tanimoto K, Sugiyama F, Yagami K, Nangaku M, Fukamizu A. Erythropoiesis and Blood Pressure Are Regulated via AT1 Receptor by Distinctive Pathways. *PLoS One*. 2015 Jun 24;10(6):e0129484.
- (11) Imai E, Maruyama S, Nangaku M, Hirakata H, Hayashi T, Narita I, Kono H, Nakatani E, Morita S, Tsubakihara Y, Akizawa T. Rationale and study design of a randomized controlled trial to assess the effects of maintaining hemoglobin levels using darbepoetin alfa on prevention of development of end-stage kidney disease in non-diabetic CKD patients (PREDICT Trial). *Clin Exp Nephrol*. Epub 2015 Jun 17.
- (12) Johnson RJ, Nangaku M. Endothelial Dysfunction: The Secret Agent Driving Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. Epub 2015 Jun 2.
- (13) Saito H, Hamasaki Y, Tojo A, Shintani Y, Shimizu A, Nangaku M. Phospholipase A2

- receptor positive membranous nephropathy long after living donor kidney transplantation between identical twins. *Nephrology (Carlton)*. 2015 Jul;20 Suppl 2: 101-4.
- (14) Okubo K, Ishibashi Y, Kume H, Hirahashi J, Nangaku M. Successful management of a chest exit site in a psoriasis patient. *Perit Dial Int*. 2015 May-Jun;35(3):372-3.
- (15) Okamoto K, Honda K, Doi K, Ishizu T, Katagiri D, Wada T, Tomita K, Ohtake T, Kaneko T, Kobayashi S, Nangaku M, Tokunaga K, Noiri E. Glypican-5 Increases Susceptibility to Nephrotic Damage in Diabetic Kidney. *Am J Pathol*. 2015 Jul; 185(7):1889-98.
- (16) Hishikawa K, Takase O, Yoshikawa M, Tsujimura T, Nangaku M, Takato T. Adult stem-like cells in kidney. *World J Stem Cells*. 2015 Mar 26;7(2):490-4.
- (17) Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Current state of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in Japanese intensive care units in 2011: analysis of a national administrative database. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jun;30(6):988-95.
- (18) Tojo A, Hatakeyama S, Kinugasa S, Nangaku M. Angiotensin receptor blocker telmisartan suppresses renal gluconeogenesis during starvation. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Feb 13;8:103-13.
- (19) Yamaguchi J, Tanaka T, Eto N, Nangaku M. Inflammation and hypoxia linked to renal injury by CCAAT/enhancer-binding protein δ . *Kidney Int*. 2015 Aug;88(2): 262-75.
- (20) Hayashi M, Uchida S, Kawamura T, Kuwahara M, Nangaku M, Iino Y. Prospective randomized study of the tolerability and efficacy of combination therapy for hypertensive chronic kidney disease: results of the PROTECT-CKD study. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Oct;19(5): 925-32.
- (21) Higashijima Y, Tanaka T, Yamaguchi J, Tanaka S, Nangaku M. Anti-inflammatory role of DPP-4 inhibitors in a nondiabetic model of glomerular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Apr 15;308(8):F878-87.
- (22) Sumida M, Doi K, Ogasawara E, Yamashita T, Hamasaki Y, Kariya T, Takimoto E, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Dynamin-Related Protein-1 in Acute Cardiorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Oct;26(10):2378-87.
- (23) Shimizu K, Doi K, Imamura T, Noiri E, Yahagi N, Nangaku M, Kinugawa K. 37. Ratio of urine and blood urea nitrogen concentration predicts the response of tolvaptan in congestive heart failure. *Nephrology (Carlton)*. 2015 Jun;20(6):405-12.
- (24) Nangaku M, Inagi R, Mimura I, Tanaka T. Epigenetic Changes Induced by Hypoxia-Inducible Factor: a Long Way Still To Go as a Target for Therapy? *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul;26(7):1478-80.
- (25) Nangaku M, Mimura I, Yamaguchi J, Higashijima Y, Wada T, Tanaka T. Role of uremic toxins in erythropoiesis-stimulating agent resistance in chronic kidney disease and dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2015 Mar;25(2):160-3.
- (26) Yamaguchi J, Tanaka T, Nangaku M. 40. Recent advances in understanding of chronic kidney disease. *F1000Res*. 2015 Nov 4;4. pii: F1000 Faculty Rev-1212.

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

飯塚陽子、高本偉碩

助教

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13、専門研修医4、大学院生22、その他計65名であり、糖尿病・代謝内科として糖尿病を中心とした代謝疾患全般にわたる診療、教育、研究に携わっている。また、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准教授1（岩部真人）、同講座特任講師1（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准教授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、肥満症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。病態の背景にある生活習慣に対し合理的対応を行い、さらに代謝疾患の分子病態と遺伝要因を明らかにし、先進的医療を推進している。疾患の性質上、外来診療の比重が大きい。糖尿病・代謝内科が開設されてからは、入院患者数も増加している。外来診療は糖尿病・代謝内科外来を毎日午前・午後、それぞれ4～13ブ

ース行い、外来受診者数は1日平均約181人（新患268人、延数43,883人）であった。栄養指導、透析予防指導、外来糖尿病教室、バストウェイト教室など患者教育にも配慮している。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階北とB4階を固有床として、腎臓・内分泌内科、循環器内科、消化器内科等の各内科と協力して病棟運営を行っている。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。基準病床割り当ては28床で、今年度の年間新入院数は486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。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

教育にも大きな力を注ぎ、医学部学生に対して、M2の臨床診断学実習、内科系統講義、M3のクリニカルクラークシップとエレクトィブクラークシップ、M4の統合臨床講義を担当している。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。クリニカルクラークシップでは、

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、診療参加型の臨床実習を行っている。さらに、教授による糖尿病臨床セミナーや口頭試問等を通して、糖尿病・代謝疾患について一層理解を深めることを目指している。

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、理化学研究所やコホートと共同で、日本人における2型糖尿病感受性遺伝子多型の探索研究を実施している。さらに、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、アディポネクチン受容体活性化低分子化合物(アデ

イボロン)の開発、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、褐色・白色脂肪細胞における転写・エピゲノム制御の解明などについて研究を行っており、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などの臨床的に重要なテーマに関する疫学的解析、新規糖尿病治療薬の開発を目指した臨床研究などを実施している。

出版物等

1. Kabeya Y, Goto A, Kato M, Matsushita Y, Takahashi Y, Isogawa A, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M. Time Spent Walking and Risk of Diabetes in Japanese Adults: The Japan Public Health Center-Based Prospective Diabetes Study. *J Epidemiol*. 2016;26(4):224-32. Epub 2015 Dec 26.
2. Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, Takamoto I, Katsuyama H, Suzuki Y, Fukazawa M, Ikeda S, Iwayama K, Tokuyama K, Ueki K, Kadowaki T. Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Accelerates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice. *Endocrinology*. 2016. Epub 2015 Dec 29.
3. Kurano M, Dohi T, Nojiri T, Kobayashi T, Hirowatari Y, Inoue A, Kano K, Matsumoto H, Igarashi K, Nishikawa M, Miyauchi K, Daida H, Ikeda H, Aoki J, Yatomi Y. Blood levels of serotonin are specifically correlated with plasma lysophosphatidylserine among the glycerol-lysophospholipids. *BBA Clin*. 2015;4:92-8.
4. Amemiya A, Noguchi H, Oe M, Ohashi Y, Takehara K, Ueki K, Kadowaki T, Sanada H, Mori T. Comparison of Gait Features Between Feet With Callus or Corns and Normal Feet Using Motion Sensors in People With Diabetes and People Without Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;10(2):614-5.
5. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T. Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity. *Diabetes Metab J*. 2015;39(5):363-72.
6. Goto A, Noda M, Sawada N, Kato M, Hidaka A, Mizoue T, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S; JPHC Study Group. High hemoglobin A1c levels within the non-diabetic range are associated with the risk of all cancers. *Int J Cancer*. 2016;138(7):1741-53. Epub 2015 Dec 1.
7. Hara K, Kadowaki T, Odawara M. Genes associated with diabetes: potential for novel therapeutic targets? *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(3):255-67. Epub 2015 Oct 12.
8. Kurano M, Hara M, Nojiri T, Ikeda H, Tsukamoto K, Yatomi Y. Resveratrol exerts a biphasic effect on apolipoprotein M. *Br J Pharmacol*. 2016;173(1):222-33. Epub 2015 Nov 12.
9. Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Masamoto Y, Kurokawa M, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells.

- Nat Commun. 2015;6:7687.
10. Yamada T, Hara K, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Daytime Napping and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Prospective Study and Dose-Response Meta-Analysis. *Sleep*. 2015;38(12):1945-53.
 11. Tokuhara Y, Kurano M, Shimamoto S, Igarashi K, Nojiri T, Kobayashi T, Masuda A, Ikeda H, Nagamatsu T, Fujii T, Aoki J, Yatomi Y. A New Enzyme Immunoassay for the Quantitative Determination of Classical Autotaxins (ATX α , ATX β , and ATX γ) and Novel Autotaxins (ATX δ and ATX ϵ). *PLoS One*. 2015;10(6):e0130074.
 12. Tsukube S, Ikeda Y, Kadowaki T, Odawara M. Improved Treatment Satisfaction and Self-reported Health Status after Introduction of Basal-Supported Oral Therapy Using Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes: Sub-Analysis of ALOHA2 Study. *Diabetes Ther*. 2015;6(2):153-71.
 13. Ikeda Y, Kumagai H, Okazaki H, Fujishiro M, Motozawa Y, Nomura S, Takeda N, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Komuro I, Yanagisawa M. Monitoring β -arrestin recruitment via β -lactamase enzyme fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127445.
 14. Kumagai H, Ikeda Y, Motozawa Y, Fujishiro M, Okamura T, Fujio K, Okazaki H, Nomura S, Takeda N, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Yamamoto K, Komuro I, Yanagisawa M. Quantitative Measurement of GPCR Endocytosis via Pulse-Chase Covalent Labeling. *PLoS One*. 2015;10(5):e0129394.
 15. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, Ohmori T, Manabe I, Italiano JE Jr, Ryu T, Takayama N, Komuro I, Kadowaki T, Eto K, Nagai R. IL-1 α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biol*. 2015;209(3):453-66.
 16. Moriyama M, Fujimoto Y, Rikimaru S, Ushikai M, Kuroda E, Kawabe K, Takano K, Asakawa A, Inui A, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Okano Y, Yazaki M, Ikeda S, Zhang C, Song YZ, Sakamoto O, Kure S, Mitsubuchi H, Endo F, Horiuchi M, Nakamura Y, Yamamura K, Saheki T. Mechanism for increased hepatic glycerol synthesis in the citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mouse: Urine glycerol and glycerol 3-phosphate as potential diagnostic markers of human citrin deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(9):1787-95.
 17. Goto A, Noda M, Matsushita Y, Goto M, Kato M, Isogawa A, Takahashi Y, Kurotani K, Oba S, Nanri A, Mizoue T, Yamagishi K, Yatsuya H, Saito I, Kokubo Y, Sawada N, Inoue M, Iso H, Kadowaki T, Tsugane S: JPHC Study Group. Hemoglobin a1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(17):e785.
 18. Shiomi Y, Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Nakayama R, Orikawa Y, Yoshioka Y, Tanaka K, Ueki K, Kadowaki T. A Novel Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) α Agonist and PPAR γ Antagonist, Z-551, Ameliorates High-fat Diet-induced Obesity and Metabolic Disorders in Mice. *J Biol Chem*. 2015;290(23):14567-81.
 19. Waki K, Aizawa K, Kato S, Fujita H, Lee H, Kobayashi H, Ogawa M, Mouri K, Kadowaki T, Ohe K. DialBetics With a Multimedia Food Recording Tool, FoodLog: Smartphone-Based Self-Management for Type 2 Diabetes. *J*

- Diabetes Sci Technol. 2015;9(3):534-40.
20. Ohkawa R, Kurano M, Mishima Y, Nojiri T, Tokuhara Y, Kishimoto T, Nakamura K, Okubo S, Hosogaya S, Ozaki Y, Yokota H, Igarashi K, Ikeda H, Tozuka M, Yatomi Y. Possible involvement of sphingomyelin in the regulation of the plasma sphingosine 1-phosphate level in human subjects. *Clin Biochem.* 2015;48(10-11):690-7.
21. Kadowaki T, Marubayashi F, Yokota S, Katoh M, Iijima H. Safety and efficacy of teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of two Phase III clinical studies. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(7):971-81.
22. Tanabe H, Fujii Y, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Nakamura Y, Hosaka T, Motoyama K, Ikeda M, Wakiyama M, Terada T, Ohsawa N, Hato M, Ogasawara S, Hino T, Murata T,
23. Iwata S, Hirata K, Kawano Y, Yamamoto M, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Yokoyama S. Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature.* 2015;520(7547):312-6.
24. Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin monotherapy for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Adv Ther.* 2015;32(4):306-18.
25. 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. *Nurs Res Pract.* 2015 (doi: 10.1155/2015/872678).
26. Nagashima S, Yagyu H, Tozawa R, Tazoe F, Takahashi M, Kitamine T, Yamamuro D, Sakai K, Sekiya M, Okazaki H, Osuga J, Honda A, Ishibashi S. Plasma cholesterol-lowering and transient liver dysfunction in mice lacking squalene synthase in the liver. *J Lipid Res.* 2015;56(5):998-1005.
27. Nakatsu D, Horiuchi Y, Kano F, Noguchi Y, Sugawara T, Takamoto I, Kubota N, Kadowaki T, Murata M. L-cysteine reversibly inhibits glucose-induced biphasic insulin secretion and ATP production by inactivating PKM2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(10):E1067-76.
28. Kurano M, Hara M, Satoh H, Tsukamoto K. Hepatic NPC1L1 overexpression ameliorates glucose metabolism in diabetic mice via suppression of gluconeogenesis. *Metabolism.* 2015;64(5):588-96.
29. Tanabe H, Motoyama K, Ikeda M, Wakiyama M, Terada T, Ohsawa N, Hosaka T, Hato M, Fujii Y, Nakamura Y, Ogasawara S, Hino T, Murata T, Iwata S, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Hirata K, Kawano Y, Yamamoto M, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Yokoyama S. Expression, purification, crystallization, and preliminary X-ray crystallographic studies of the human adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2. *J Struct Funct Genomics.* 2015;16(1):11-23.
30. 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;290(4):2477-88.
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, Alm  ras N, Haffner SM, Balkau B, Despr  s 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;115(3):307-15.
32. Odawara M, Kadowaki T, Naito Y.

- Effectiveness and safety of basal supported oral therapy with insulin glargine, in Japanese insulin-naïve, 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;29(1):127-33.
33. Nishikawa M, Kurano M, Ikeda H, Aoki J, Yatomi Y. Lysophosphatidylserine has Bilateral Effects on Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(5):518-26.
 34. 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 ;35(2): 463-70.
 35. 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*. 2015;26(8):1939-59.
 36. 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;23(1):183-91.
 37. 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;64(3):876-86.
 38. 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;64(1): 291-8.
 39. 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;23(3): 374-80.

血液・腫瘍病態学

教授

黒川峰夫

講師

荒井俊也

特任講師（病院）

中村文彦

助教

中崎久美、田岡和城、藤岡洋成、遠矢嵩、那須涼、古屋淳史、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1、特任講師（病院）1、助教7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. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, Tsurumi H, Nakao S, Urabe A, Fujisawa S, Yonemura Y, Kawano F, Oshimi K, Sugimoto K, Matsuda A, Karasawa M, Arai A, Komatsu N, Harigae H, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M; PRCA Collaborative Study Group. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. *Br J Haematol*. 2015; 169:879-86.
2. Kogure Y, Yoshimi A, Ueda K, Nannya Y, Ichikawa M, Nakamura F, Kurokawa M. Modified ESHAP regimen for relapsed/refractory T cell lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2015; 94:989-94.
3. Mishima Y, Tsuno NH, Matsushashi M, Yoshizato T, Sato T, Ikeda T, Watanabe-Okochi N, Nagura Y, Sone S, Kurokawa M, Okazaki H. Effects of universal vs bedside leukoreductions on the alloimmunization to platelets and the platelet transfusion refractoriness. *Transfus Apher Sci*. 2015; 52: 112-21.
4. Uni M, Kagoya Y, Nannya Y, Nakamura F, Kurokawa M. Central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: analysis of incidence and prognostic factors. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56:1869-71.
5. Higo T, Miyagaki T, Nakamura F, Shinohara A, Asano H, Abe H, Senda N, Yoshizaki A, Fukayama M, Kurokawa M. Paraneoplastic pemphigus occurring after bendamustine and rituximab therapy for relapsed follicular lymphoma. *Ann Hematol*. 2015; 94:683-5.
6. Hangai S, Nannya Y, Kurokawa M. Role of procalcitonin and C-reactive protein for discrimination between tumor fever and infection in patients with hematological diseases. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56:910-4.
7. Higo T, Kobayashi T, Yamazaki S, Ando S, Gonoi W, Ishida M, Okuma H, Nakamura F, Ushiku T, Ohtomo K, Fukayama M, Kurokawa M. Cerebral embolism through hematogenous dissemination of pulmonary mucormycosis complicating relapsed leukemia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8:13639-42.
8. Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Masamoto Y, Kurokawa M, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Commun*. 2015; 6:7687.
9. Arai S, Miyauchi M, Kurokawa M. Modeling of hematologic malignancies by iPSC technology. *Exp Hematol*. 2015; 43:654-60.
10. Iizuka H, Kagoya Y, Kataoka K, Yoshimi A, Miyauchi M, Taoka K, Kumano K, Yamamoto T, Hotta A, Arai S, Kurokawa M. Targeted gene correction of RUNX1 in induced pluripotent stem cells derived from familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy restores normal megakaryopoiesis. *Exp Hematol*. 2015; 43:849-57.
11. Uni M, Yoshimi A, Yamazaki S, Taoka K, Shinohara A, Nannya Y, Nakamura F, Kurokawa M. Comparison of garenoxacin with levofloxacin as antimicrobial prophylaxis in acute myeloid leukemia. *Jpn J Clin Oncol*. 2015; 45:745-8.
12. Wong WF, Kohu K, Nagashima T, Funayama R, Matsumoto M, Movahed E, Tan GM, Yeow TC, Looi CY, Kurokawa M, Osato M, Igarashi K, Nakayama K, Satake M. The artificial loss of Runx1 reduces the expression of

-
- quiescence-associated transcription factors in CD4(+) T lymphocytes. *Mol Immunol.* 2015; 68:223-33.
13. Kobayashi H, Kobayashi CI, Nakamura-Ishizu A, Karigane D, Haeno H, Yamamoto KN, Sato T, Ohteki T, Hayakawa Y, Barber GN, Kurokawa M, Suda T, Takubo K. Bacterial c-di-GMP affects hematopoietic stem/progenitors and their niches through STING. *Cell Rep.* 2015; 11:71-84.

アレルギー・リウマチ学

教授

山本一彦

講師

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1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5名、大学院生21名である。医局と研究室は東研究棟、クリニカルリサーチセンターA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、クルーズを通じて知識の横断的な把握につとめ、また患者との接し方について指導をしている。

卒後教育では、研修医を受け入れて、臨床医としてのトレーニングを行っている。当科病棟の主治医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病院全体の専門診療をサポートしている。コンサルトチーム配属の後期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

2015

1. Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A, Kochi Y. Genetic studies of rheumatoid arthritis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2015; 91(8):410-22
2. Terao C, Suzuki A, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Katayama M, Nakabo S, Yamamoto N, Suzuki T, Iwamoto T, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Takasugi K, Kubo M, Saji H, Taniguchi A, Momohara S, Yamamoto K, Yamanaka H, Mimori T, Matsuda F. An association between amino acid position 74 of HLA-DRB1 and anti-

- citrullinated protein antibody levels in Japanese patients with anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2038-45.
3. Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, T Sumida T. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol.* 2015;25(3):393-400
 4. Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A and Kochi Y. Genetics of rheumatoid arthritis in Asia—present and future. *Nat.Rev.Rheumatol.* 2015;11(6):375-9.
 5. Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. Interleukin-27 in T cell immunity. *Int J Mol Sci.* 2015 Jan 27;16(2):2851-63.
 6. Kato R, Sumitomo S, Kawahata K, Fujio K, Yamamoto K. Successful treatment of cerebral large vessel vasculitis in systemic lupus erythematosus with intravenous pulse cyclophosphamide. *Lupus.* 2015 Jul; 24(8):880-4.
 7. Seri Y, Shoda H, Hanata N, Nagafuchi Y, Sumitomo S, Fujio K, Yamamoto K. A case of refractory polyarteritis nodosa successfully treated with rituximab. *Mod Rheumatol.* 2015 Mar 12;1-3
 8. Sakaue S, Sumitomo S, Fujio K, Yamamoto K. Unilateral proptosis in a woman with asthma. *BMJ Case Rep.* 2015 Feb 12;2015.
 9. Okamura T, Sumitomo S, Morita K, Iwasaki Y, Inoue M, Nakachi S, Komai T, Shoda H, Miyazaki J, Fujio K, Yamamoto K. TGF- β 3-expressing CD4+CD25(-)LAG3+ regulatory T cells control humoral immune responses. *Nat Commun.* 2015 Feb 19;6: 6329.
 10. Shoda H, Fujio K, Sakurai K, Ishigaki K, Nagafuchi Y, Shibuya M, Sumitomo S, Okamura T, Yamamoto K. Autoantigen BiP-Derived HLA-DR4 Epitopes Differentially Recognized by Effector and Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5): 1171-81.
 11. Shibuya M, Fujio K, Shoda H, Okamura T, Okamoto A, Sumitomo S, Yamamoto K. A new T-cell activation mode for suboptimal doses of antigen under the full activation of T cells with different specificity. *Eur J Immunol.* 2015 Jun;45(6):1643-53.
 12. Kumagai H, Ikeda Y, Motozawa Y, Fujishiro M, Okamura T, Fujio K, Okazaki H, Nomura S, Takeda N, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Yamamoto K, Komuro I, Yanagisawa M. Quantitative Measurement of GPCR Endocytosis via Pulse-Chase Covalent Labeling. *PLoS One.* 2015 May 28;10(5):e0129394.
 13. Ishigaki K, Shoda H, Kochi Y, Yasui T, Kadono Y, Tanaka S, Fujio K, Yamamoto K. Quantitative and qualitative characterization of expanded CD4+ T cell clones in rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep.* 2015 Aug 6;5:12937.
 14. Seri Y, Shoda H, Suzuki A, Matsumoto I, Sumida T, Fujio K, Yamamoto K. Peptidylarginine deiminase type 4 deficiency reduced arthritis severity in a glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis model. *Sci Rep.* 2015 Aug 21;5:13041.
 15. Kubo K, Yamamoto K. IgG4-related disease. *Int J Rheum Dis.* 2015 Aug 10. doi: 10.1111/1756-185X.12586.
 16. 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 Mar;25(2):219-23.
 17. Okamura T, Morita K, Iwasaki Y, Inoue M, Komai T, Fujio K, Yamamoto K. Role of TGF- β 3 in the regulation of immune

- responses. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jul-Aug;33(4 Suppl 92):S63-9.
18. Fujio K, Okamura T, Sumitomo S, Yamamoto K. Therapeutic potential of regulatory cytokines that target B cells. *Int Immunol*. 2016 Apr;28(4):189-95. Epub 2015 Dec 8.
19. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*. 2016; 26(1):80-6. Epub 2015 Aug 19.
20. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):75-83. Epub 2015 Jul 2.
21. Okada Y, Raj T, and Yamamoto K. Ethnically shared and heterogeneous impacts of molecular pathways suggested by the genome-wide meta-analysis of rheumatoid arthritis *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(1):186-9. Epub 2015 Aug 28.

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1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、クリニカルリサーチセンターA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。

エレクトティブ・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) Hashimoto H, Hatakeyama S, Yotsuyanagi H. Development of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome 41 months after the initiation of antiretroviral therapy in an AIDS patient. *AIDS Res Ther* 2015; 12:33.
- 2) Ogishi M, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Gatanaga H, Ode H, Sugiura W, et al. Deconvoluting the composition of low-frequency hepatitis C viral quasispecies: comparison of genotypes and NS3 resistance-associated variants between HCV/HIV co-infected hemophiliacs and HCV mono-infected patients in Japan. *PLoS One* 2015; 10: e0119145.
- 3) Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Enooku K, Fujinaga H, et al. *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.
- 4) Okushin K, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Kado A, Shibahara J, et al. The intrahepatic expression levels of bile acid transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015.
- 5) Saito M, Hatakeyama S, Wakabayashi Y, Yanagimoto S, Takemura T, Yotsuyanagi H. A pathologically proven case of adult-onset HIV-related lymphocytic interstitial pneumonia with acute exacerbation treated with steroid and antiretroviral therapy. *J Infect Chemother* 2015; 21:868-872.
- 6) Sato M, Hikita H, Hagiwara S, Soroida Y, Suzuki A, Gotoh H, et al. Potential associations between perihepatic lymph node enlargement and liver fibrosis, hepatocellular injury or hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2015; 45:397-404.
- 7) Watanabe Y, Yamamoto H, Oikawa R, Toyota M, Yamamoto M, Kokudo N, et al. DNA methylation at hepatitis B viral integrants is associated with methylation at flanking human genomic sequences. *Genome Res* 2015; 25:328-337.
- 8) Yotsuyanagi H, Fujinaga H, Okushin K. [Basic diagnostic tests and diagnosis]. *Nihon Rinsho* 2015; 73 Suppl 9:481-486.
- 9) Yotsuyanagi H, Koike K. [Coinfection of HBV and HIV]. *Nihon Rinsho* 2015; 73 Suppl 9:555-558.
- 10) Yotsuyanagi H, Koike K. [Coinfection of HCV and HIV]. *Nihon Rinsho* 2015; 73 Suppl 9: 300-305.
- 11) Yotsuyanagi T, Yamauchi M, Yamashita K, Sugai A, Gonda A, Kitada A, et al. Abnormality of Auricular Muscles in Congenital Auricular Deformities. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136:78e-88e.
- 12) Ikeda M, Yagihara Y, Tatsuno K, Okazaki M, Okugawa S, Moriya K. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of *Bacillus cereus* blood stream infections. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015; 14:43.
- 13) Kato I, Fujimoto F, Higurashi Y, Yamaguchi R, Takayama K, Suzuki M, et al. Antibiotic Susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Blood Samples and Antibiotic Utilization in a University Hospital in Japan. *Infect Dis Ther* 2015; 4:213-218.
- 14) Yoshino Y, Okugawa S, Kimura S, Makita E, Seo K, Koga I, et al. Infective endocarditis due to *Enterobacter cloacae* resistant to third- and fourth-generation cephalosporins. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 48:226-228.
- 15) Ishii K, Tabuchi F, Matsuo M, Tatsuno K, Sato T, Okazaki M, et al. Phenotypic and genomic comparisons of highly vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains

-
- developed from multiple clinical MRSA strains by in vitro mutagenesis. *Sci Rep* 2015; 5:17092.
- 16) Shinya Y, Miyawaki S, Nakatomi H, Okano A, Imai H, Shin M, et al. Recurrent cerebral aneurysm formation and rupture within a short period due to invasive aspergillosis of the nasal sinus; pathological analysis of the catastrophic clinical course. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8:13510-13522.
- 17) Ito S, Hirabayashi K, Moriishi K, Matsui Y, Moriya K, Koike K, et al. Novel sex-dependent differentially methylated regions are demethylated in adult male mouse livers. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 462: 332-338.
- 18) Minami T, Tateishi R, Kondo M, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, et al. Serum Alpha-Fetoprotein Has High Specificity for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma After Hepatitis C Virus Eradication in Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e901.
- 19) Moriya K, Miyoshi H, Koike K. [Hepatocellular carcinoma animal models]. *Nihon Rinsho* 2015; 73 Suppl 9:74-78.
- 20) Uchino K, Tateishi R, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Enooku K, et al. Impact of serum ferritin level on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2016; 46:259-268.
- 21) Wada K, Yoshikawa T, Lee JJ, Mitsuda T, Kidouchi K, Kurosu H, et al. Sharp injuries in Japanese operating theaters of HIV/AIDS referral hospitals 2009-2011. *Ind Health* 2016; 54:224-229.

ストレス防御・心身医学

准教授

吉内一浩

特任講師（病院）

榎野真美

助教

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27年度末現在のメンバーは、准教授1、非常勤講師5、特任講師（病院）1、助教1、医員2、届出診療医1、届出研究医2、登録研究医2、登録研究員1、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27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27年度の外来初診患者は195名、延べ数は3,335名、入院患者は59、延べ数は1,565名であった。入院患者は、男性3名、女性56名と女性が9割以上を占め、主診断名の内訳は、摂食障害53名、気分障害6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、筋骨格系及び消化器系心身症、摂食障害、心身医学的治療法、糖尿病と行動変容、循環器系及び呼吸器系心身症について講義した。

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) Wada S, Shimizu K, Inoguchi H, Shimoda H, Yoshiuchi K, Akechi T, Uchida M, Ogawa A, Fujisawa D, Inoue S, Uchitomi Y, Matsushima E. The association between depression and age in cancer patients: a multicenter cross-sectional study. *Journal of Pain and Symptom Management* 50(6):768-777, 2015
- (2) Kikuchi H, Yoshiuchi K, Ando T, Yamamoto Y. Influence of psychological factors on acute exacerbation of tension-type headache: investigation by ecological momentary assessment. *J Psychosom Res* 79:239-242, 2015
- (3) Kim J, Nakamura T, Kikuchi H, Yoshiuchi K, Sasaki T, Yamamoto Y. Co-Variation of Depressive Mood and Spontaneous Physical Activity in Major Depressive Disorder: Towards Continuous Monitoring of Depres-

-
- sive Mood. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 19:1347-1355, 2015
- (4) Hashimoto T, Yoshiuchi K, Inada S, Shirakura K, Wada N, Takeuchi 4, Matsushita M. Physical activity of elderly patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals: an actigraphy study. *Biopsychosoc Med* 9:19, 2015
- (5) Shimizu K, Nakaya N, Saito-Nakaya K, Akechi T, Fujimori M, Ogawa A, Fujisawa D, Sone T, Yoshiuchi K, Ooshima Y, Inoguchi H, Goto K Iwasaki M, Tsugane S, Uchitomi Y. Personality traits and coping styles explain anxiety in lung cancer patients to a greater extent than other factors. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 45:456-463, 2015
- (6) Odawara M, Hashizume M, Yoshiuchi K, Tsuboi K. Real-time assessment of the effect of biofeedback therapy in Japanese patients with migraine: a pilot study. *International Journal of Behavioral Medicine* 22:748-754, 2015 (PMID: 25670026)
- (7) Kikuchi H, Yoshiuchi K, Inada S, Ando T, Yamamoto Y. Development of an ecological momentary assessment scale for appetite. *BioPsychoSocial Medicine* 9:2, 2015
- (8) Matsuoka H, Yoshiuchi K, Koyama A, Otsuka M, Nakagawa K. Chemotherapeutic drugs that penetrate the blood-brain barrier affect the development of hyperactive delirium in cancer patients. *Palliative & Supportive Care* 13:859-864, 2015

輸血医学

教授

岡崎 仁

助教

池田敏之、正本庸介、高柳俊作

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 型肝炎ウイルス（HBs 抗原）の発見、十字猛夫元教授による移植片対宿主病（Graft-versus Host Disease, GVHD）の発症機序の解明、また柴田洋一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、高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、末梢血幹細胞の採取・保存も関連診療科と連携しながら積極的に行っている。

I. 輸血用血液（血液製剤）の管理供給

II. 輸血関連検査

- 1) 血液型検査、交差適合試験、不規則抗体同定検査；
- 2) 赤血球抗体、白血球抗体（HLA 抗体、顆粒球抗体）及び血小板抗体；
- 3) 感染症検査（A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、エイズウイルス、ATLA など）
- 4) 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；

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) 輸血に関する法律、血液製剤の使用指針、輸血療法の実施に関する指針などについて把握する。
- 11) 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。また、医療材料の開発に関する研究も行っている。さらに、貯血式自己血輸血患者における循環動態の把握を通じた有害事象関連リスク因子の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. 造血幹細胞の増殖・分化に関する研究；
9. 輸血関連急性肺障害、輸血関連循環負荷に関する研究；
10. 貯血式自己血輸血患者の有害事象関連リスク

因子に関する研究

11. 医療材料の開発に関する研究。

出版物等

1. Mishima Y, Tsuno NH, Matsuhashi M, Yoshizato T, Sato T, Ikeda T, Watanabe-Okochi N, Nagura Y, Sone S, Kurokawa M, Okazaki H. Effects of Universal vs Bedside Leukoreductions on the Alloimmunization to Platelets and the Platelet Transfusion Refractoriness. **Transfus Apher Sci** 52:112-21, 2015
2. Hitomi Y, Kawashima M, Aiba Y, Nishida N, Matsuhashi M, Okazaki H, Nakamura M, Tokunaga K. Human primary biliary cirrhosis susceptible allele of rs4979462 enhances TNFSF15 expression by binding NF-1. **Human Genetics** 134:737-47, 2015
3. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. **Nat Genet** 47:458-68, 2015.
4. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki H, Wu CO, Shiraishi Y, Clemente MJ, Kataoka K, Shiozawa Y, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Nagata Y, Katagiri T, Kon A, Sanada M, Scheinberg P, Miyano S, Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, Ogawa S. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. **N Engl J Med** 373:35-47, 2015
5. Morita K, Masamoto Y, Kataoka K, Koya J, Kagoya Y, Yashiroda H, Sato T, Murata S, Kurokawa M. BAALC potentiates oncogenic ERK pathway through interactions with MEKK1 and KLF4. **Leukemia** 29: 2248-56, 2015
6. Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Masamoto Y, Kurokawa M, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells. **Nat Commun** 6:7687, 2015

生殖内分泌学・生殖腫瘍学・周産期医学・分子細胞生殖医学

はじめに

産科婦人科学講座は生殖・発達・加齢医学専攻に属し、生殖内分泌学、生殖腫瘍学、周産期医学および分子細胞生殖医学の4つの専攻分野に分かれている。前三者は各々産科婦人科学の主要3臨床部門である生殖内分泌医学、腫瘍医学、周産期医学に対応し、分子細胞生殖医学は主として基礎的領域を取り扱う専攻分野として設置された。また、附属病院の診療科としては、女性診療科・産科、女性外科を担当しており、また診療部としての周産母子診療部（平成23年4月より総合周産期母子医療センター）を運営している。現在の構成員は、教授：藤井知行（周産期医学、女性診療科・産科科長、総合周産期母子医療センター長）、大須賀穰（生殖内分泌医学、女性外科科長）、准教授：川名敬、織田克利、平池修、甲賀かをり、講師：有本貴英、廣田泰、永松健、平田哲也、特任講師：小松篤史、助教19名、医員8名、後期研修医6名、大学院生46名、留学生2名、出張者約100名である（平成28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 27 年は 965

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。子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮全摘術や子宮脱に対する腹腔鏡下仙骨靱帯固定術、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 200 件行っており、これらの治療により年間約 60 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、陰癌、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ることで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 27 年は約 450 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. Elective single-embryo transfer improves cumulative pregnancy outcome in young patients but not in women of advanced reproductive age. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Dec; 32(12):1773-9.
- (2) Takamura M, et al. Simultaneous Detection and Evaluation of Four Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Dec; 74(6): 480-6.
- (3) Koga K, et al. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril.* 2015 Oct; 104(4): 793-801.
- (4) Harada M, et al. Evidence of the activation of unfolded protein response in granulosa and cumulus cells during follicular growth and maturation. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Oct; 31(10): 783-7.
- (5) Hirata T, et al. Four Cases of Postoperative Pneumothorax Among 2814 Consecutive Laparoscopic Gynecologic Surgeries: A Possible Correlation Between Postoperative Pneumothorax and Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Sep-Oct; 22(6): 980-4.
- (6) Miyashita M, et al. Drospirenone induces decidualization in human eutopic endometrial stromal cells and reduces DNA synthesis of human endometriotic stromal cells. *Fertil Steril.* 2015 Jul; 104(1): 217-24.e2.
- (7) Harada M, et al. Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2015 May; 32(5): 685-9.
- (8) Sakurabashi A, et al. CCAR2 negatively regulates nuclear receptor LXR α by competing with SIRT1 deacetylase. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 May; 149: 80-8.
- (9) Izumi G, et al. Cyclic stretch augments production of neutrophil chemokines, matrix metalloproteinases, and activin a in human endometrial stromal cells. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Jun; 73(6): 501-6.
- (10) Yamamoto N, et al. Temporary balloon occlusion of the uterine arteries to control hemorrhage during hysterectomy in a case of uterine arteriovenous fistula. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Feb; 41(2): 314-8.
- (11) Samejima T, et al. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Feb; 185: 28-32.
- (12) Miyasaka A, et al. A coexistence case of right tubal adenomyoma and ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Jan; 22(1): 6.
- (13) Fukuda T, et al. HAND2-mediated proteolysis negatively regulates the function of estrogen receptor α . *Mol Med Rep.* 2015 Oct; 12(4): 5538-44.

II 生殖腫瘍学

- (1) Nagasaka K, et al. Positive peritoneal cytology at interval surgery is a poor prognostic factor in patients with stage T3c advanced ovarian carcinoma: A retrospective study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 May;

-
- 41(5): 755-62.
- (2) Taguchi A, et al. Characterization of novel transcripts of human papillomavirus type 16 using cap analysis gene expression technology. *J Virol*. 2015 Feb; 89(4): 2448-52.
 - (3) Fukuda T, et al. The anti-malarial chloroquine suppresses proliferation and overcomes cisplatin resistance of endometrial cancer cells via autophagy inhibition. *Gynecol Oncol*. 2015 Jun; 137(3): 538-45.
 - (4) Seiki T, et al. HPV-16 impairs the subcellular distribution and levels of expression of protein phosphatase 1 γ in cervical malignancy. *BMC Cancer*. 2015 Apr 7; 15: 230.
 - (5) Miyasaka A, et al. PI3K/mTOR pathway inhibition overcomes radioresistance via suppression of the HIF1- α /VEGF pathway in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Jul; 138(1): 174-80.
 - (6) Inaba K, et al. Antitumor activity of a combination of dual PI3K/mTOR inhibitor SAR245409 and selective MEK1/2 inhibitor pimasertib in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015 Aug; 138(2): 323-31.
 - (7) Uehara Y, et al. Integrated copy number and expression analysis identifies profiles of whole-arm chromosomal alterations and subgroups with favorable outcome in ovarian clear cell carcinomas. *PLoS One*. 2015 Jun 4; 10(6): e0128066.
 - (8) Fukuda T, et al. Putative tumor suppression function of SIRT6 in endometrial cancer. *FEBS Lett*. 2015 Aug 4; 589(17): 2274-81.
 - (9) Ikeda Y, et al. Prognostic importance of CDK4/6-specific activity as a predictive marker for recurrence in patients with endometrial cancer, with or without adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2015 Nov 17; 113(10): 1477-83.
- ### Ⅲ 周産期医学
- (1) Itaoka N, et al. Cervical Expression of Elafin and SLPI in Pregnancy and Their Association with Preterm Labor. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Jun; 73(6): 536-44.
 - (2) Furuya H, et al. Resveratrol Protects Against Pathological Preterm Birth by Suppression of Macrophage-Mediated Inflammation. *Reprod Sci*. 2015 Dec; 22(12): 1561-8.
 - (3) Ichikawa M, et al. Placental autotaxin expression is diminished in women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Sep; 41(9): 1406-11.
 - (4) Oki S, et al. A case of pregnancy complicated with dilated cardiomyopathy 1X. *Oxf Med Case Reports*. 2015 Nov 3; 2015(11): 351-3.
 - (5) Taguchi A, et al. Recent Progress in Therapeutics for Inflammation-Associated Preterm Birth: A Review. *Reprod Sci*. 2015 Dec 1.

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、樋渡光輝（無菌治療部）

助教

清水信隆、西村 力、垣内五月、田中広輔、神田祥一郎、佐藤敦志、安戸裕貴、磯島 豪、進藤考洋、半谷まゆみ、下田木の実、大島拓也、古川陽介、久保田泰央、中野克俊、朝海廣子、水野葉子、太田さやか、井上毅信、関口昌央、笠神崇平

（2016年3月末現在）

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

沿革と組織の概要

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

現在の小児科学教室のスタッフは教授1、准教授3、講師5、助教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27年度には9名の後期（専門）研修医が入局した。

診療

新外来棟2階南に小児科外来と小児外科外来があり、現在両科は小児心理部門と一緒に外来診療を行っている。午前中は一般外来と専門外来、午後は専門外来が主体の外来である。平均外来患者数は1日に約70名、救急外来の平均患者数は10～15名である。小児科外来は助教以上のすべての常勤小児科医が担当する。さらに、院外から数名の届け出診療医が主に月数回専門外来を担当している。

小児病棟は2008年7月より増床され小児用病床は100床となり、小児総合医療施設と名乗ることが可能となった。入院A棟の2階北と南に小児用の一般床が、2階南にPediatric Intensive Care Unit (PICU) が6床、3階南にはNeonatal Intensive Care Unit (NICU) が9床、Growing Care Unit (GCU) が15床存在する。

PICUは国立大学病院としてはわが国初の治療ユニットである。PICUには小児の重症患者が入

院するが、その半数以上が心臓外科の先天性心疾患の術後患者である。

小児科への新規の入院患者数は年間約 800 名で、先天性心疾患患者と血液・悪性腫瘍患者、NICU/GCU への新生児患者が約 200 名、神経・筋疾患が約 150 名を占める。その他、感染症、免疫・アレルギー疾患、腎疾患、内分泌代謝疾患が主な入院患者である。小児医療センターとなってから小児科入院患者数は増加し 60・70 名となり、病床稼働率は 90%以上を占める。准教授、講師、助教、医員、専門（後期）研修医の 5-10 名から構成される 5 つの臨床班（〔1〕血液・悪性腫瘍、〔2〕神経、〔3〕腎・内分泌・免疫・一般、〔4〕循環器、〔5〕新生児）が分担して入院患者を担当する。後期研修医は 5 つの診療グループを 1~3 ヶ月単位でローテーションし研修を受ける。

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

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

小児病棟に入院中の学童・生徒の多くは院内学級である「こだま学級」に通学している。入院中であっても教育を受ける権利が患児に確保されていることは、患児と親御さんの両方にとって極めて有用である。また、病院全体のボランティア組織「にこにこボランティア」に所属するボランティアによる患児と親御さんへの訪問活動も子供達

にとって大変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 力所の公的病院に学生が訪問し、それらの施設の外来にて学生は外来実習を受ける。大学病院小児科外来で小児の common diseaseを経験することは現在難しい状況にある。外部病院と診療所における外来実習で学生は小児の common diseaseを経験し、さらに乳児健診や保育園検診を通じて健康小児に接することができる。なお、東京大学医学部における臨床実習において開業されている先生方が非常勤講師となって

外来実習を担当しているのは小児科だけである。このような実習に対する医学部学生からの評判は極めて良好である。

研 究

血液・悪性腫瘍グループは、小児固形腫瘍の分子病態を解明するために、次世代シーケンサー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。横紋筋肉腫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、メサング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、次世代シーケ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, Tokuhiko 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, Kajiwarra 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, Ogawa 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

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

佐藤かおり

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

沿革と組織の概要

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

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

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

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

1985年（昭和60年）より中條俊夫先生が教授に就任され、臍帯ヘルニアの腹壁閉鎖法や胆道閉鎖症の逆流防止弁など、オリジナルな小児外科の術式を開発された。これらの術式は、中條法とし

て現在も日本の小児外科医に受け継がれている。

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

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

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

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

2006年（平成18年）8月より岩中督教授が第6代教授として着任し、小児内視鏡手術に関する臨床、研究を精力的に行い、2015年3月に退官された。

現在、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多いのは鼠径ヘルニアであるが、その他に神経芽腫、ウィルムス腫瘍などの小児悪性腫瘍、胆道閉鎖症、胆道拡張症などの胆道疾患、気管狭窄症、肺嚢胞症などの呼吸器外科疾患、新生児の消化管奇形、水腎症、膀胱尿管逆流症などの泌尿器科疾患などバラエティに富んでいる。

他施設の小児外科と較べて特記すべき点は、内視鏡手術（腹腔鏡手術・胸腔鏡手術）に積極的に取り組んでいることである。保険に収載されていない小児外科疾患に対しても、先進医療への申請をめざして様々な術式の開発を行なっている。一方で、重症心身障害児・神経難病疾患患児の外科的治療にも積極的に取り組み、患児の生活の質（Quality of Life：QOL）を改善するために内視鏡手術を駆使し、在宅療養の支援を行なっている。また、総合周産期母子医療センターとの協力により、出生前診断症例に対しては、出生前治療ならびに予定分娩による待機手術を行なっており、小児科（新生児科）との連携も確立している。

教 育

学部M1、M2の学生に対しては、研究室配属とフリークォーターでの指導を行なっている。臨床の現場に積極的に係わるように指導されており、研究プロジェクトの一部を担当させ、実習の終わりに成果発表会を行なっている。また、M2学生に対しては様々な小児外科疾患の臨床講義を、M4学生には、5日間のBSLで、1回の手術見学、1回の小児病院見学、5回のクルーズを行っている。その中で、ビデオ、医学教育用モデルなどを用いて、学生が理解しやすいよう、またクルーズにおいても、問題解決型の教育を行うよう、スタッフは鋭意工夫を重ねている。

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

研 究

岩中教授赴任後、低侵襲手術研究グループを立ち上げ、動物資源研究領域棟に実験設備を設置し、家兎を用いた小児内視鏡手術研究およびトレーニングプログラムを開始した。さらに、ロボット技術を利用して、胆道閉鎖症に対する葛西手術を可能とする、小児専用の腹腔鏡併用ロボティクスサージェリーシステムの開発プロジェクトが開始された。現在、多機能な3mm径の鉗子作成に取り組んでいる。また、最新のNOTES（Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery）を用いたLong Gapタイプの食道閉鎖症に対する手術法を開発中である。

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) Otani Y, Komura M, Komura H, Ishimaru T, Konishi K, Komuro H, Hoshi K, Takato T, Tabata Y, Iwanaka T. Optimal amount of basic fibroblast growth factor (b-FGF) in gelatin sponges incorporating β -tricalcium phosphate (TCP) with chondrocytes. *Tissue Eng Part A* 21(3-4), 2015. PMID: 25287675
- (2) 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*. 25(5) 2015. PMID: 25423170
- (3) Nagata K, Usui N, Terui K, Takayasu H, Goishi K, Hayakawa M, Tazuke Y, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T. Risk factors for the recurrence of the congenital diaphragmatic hernia-report from the long-term follow-up study of Japanese CDH study group. *Eur J Pediatr Surg*. 2015, 25(1):9-14.. PMID: 25526606
- (4) Fujishiro J, Ishimaru T, Sugiyama M, Arai M, Uotani T, Yoshida M, Miyakawa K, Kakihara T, Iwanaka T. Thoracoscopic plication for diaphragmatic eventration after surgery for congenital heart disease in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015; 25(4):348-51. PMID: 25536425
- (5) Okuyama H, Koga H, Ishimaru T, Kawashima H, Yamataka A, Urushihara N, Segawa O, Uchida H, Iwanaka T. Current Practice and Outcomes of Thoracoscopic Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula Repair: A Multi-institutional Analysis in Japan. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 25(5): 441-4, 2015. PMID: 25594776
- (6) Harada K, Takazawa S, Tsukuda Y, Ishimaru T, Sugita N, Iwanaka T, Mitsuishi M. Quantitative pediatric surgical skill assessment using a rapid-prototyped chest model. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 24(4): 226-32, 2015. PMID: 25600864
- (7) Ishimaru T, Komura M, Sugiyama M, Komura H, Arai M, Fujishiro J, Uotani C, Miyakawa K, Kakihara T, Hoshi K, Takato T, Tabata Y, Komuro H, Iwanaka T. Slow release of basic fibroblast growth factor (b-FGF) enhances mechanical properties of rat trachea. *J Pediatr Surg* 50(2): 255-9, 2015. PMID: 25638613
- (8) Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, Sato K, Takazawa S, Deie K, Masuko T, Kanno K, Shimizu M. Influence of surgical intervention on neurodevelopmental outcome in infants with focal intestinal perforation *Pediatrics International*, 57(4):687-9, 2015. PMID: 25676146
- (9) Komura M, Komura H, Otani Y, Suzuki K, Satake R, Kodaka T, Terawaki K, Yonekawa H, Ikebukuro K, Hoshi K, Takato T, Tabata Y, Komuro H, Iwanaka T. Tracheoplasty with cartilage-engineered esophagus environments. *J Pediatr Surg*. 50(7):1093-8, 2015. PMID: 25783340
- (10) Takayasu H, Masumoto K, Hagiwara K, Sasaki T, Ono K, Jimbo T, Uesugi T, Gotoh C, Urita Y, Shinkai T, Tanaka H. Increased pulmonary RhoA expression in the nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. *J Pediatr Surg*. 2015 Sep;50(9): 1467-71. PMID: 25783350
- (11) Takazawa S, Uchida H, Kawashima H, Tanaka Y, Sato K, Jimbo T, Iwanaka T. Laparoscopic partial gastrectomy of a huge gastric duplication cyst in an infant.

- Nagoya J Med Sci.* 77(1-2):291-6, 2015. PMID: 25797994
- (12) Amano H, Uchida H, Kawashima H, Deie K, Murase N, Makita S, Yokota K, Tanaka Y. The umbilical Benz incision for reduced port surgery in pediatric patients. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 19(1), 2015. PMID: 25848185
- (13) Takayasu H, Masumoto K, Jimbo T, Sakamoto N, Sasaki T, Uesugi T, Gotoh C, Urita Y, Shinkai T. Analysis of risk factors of long-term complications in congenital diaphragmatic hernia: A single institution's experience. *Asian J Surg.* 2015 Apr 30.. PMID: 25937583
- (14) Takeyama E, Tanaka M, Fujishiro J, Kitagawa N, Iwanaka T, Tanaka Y. A case of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer in a child presenting with rupture of multiple liver metastases. *Pediatr Surg Int.* 2015 Sep;31(9):885-8. PMID: 26081312
- (15) Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, Fujiogi M, Takazawa S, Deie K, Amano H. Long-term outcomes of operative versus nonoperative treatment for uncomplicated appendicitis. *J Pediatr Surg.* 50(11):1893-7, 2015. PMID: 26259556
- (16) Fujiogi M, Tanaka Y, Kawashima H, Toma M, Suzuki K, Amano H, Morita K, Uchida H, Iwanaka T. An Easy and Safe Technique for Laparoscopic Pyloromyotomy: Using a Vascular Clamp for Stabilization of the Pylorus. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 25(12):1036-9, 2015.. PMID: 26262762
- (17) Terui K, Nagata K, Hayakawa M, Okuyama H, Goishi K, Yokoi A, Tazuke Y, Takayasu H, Yoshida H, Usui N. Growth Assessment and the Risk of Growth Retardation in Congenital Diaphragmatic Hernia: A Long-Term Follow-Up Study from the Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *Eur J Pediatr Surg.* 2015 Oct 28.. PMID: 26509310
- (18) Takazawa S, Ishimaru T, Fujii M, Harada K, Deie K, Fujishiro J, Sugita N, Mitsuishi M, Iwanaka T. A multi-degree-of-freedom needle driver with a short tip and small shaft for pediatric laparoscopic surgery: in vivo assessment of multi-directional suturing on the vertical plane of the liver in rabbits. *Surg Endosc.* 2015 Oct 28. [Epub ahead of print]. PMID: 26511118
- (19) Iwanaka T, Yamataka A, Uemura S, Okuyama H, Segawa O, Nio M, Yoshizawa J, Yagi M, Ieiri S, Uchida H, Koga H, Sato M, Soh H, Take H, Hirose R, Fukuzawa H, Mizuno M, Watanabe T. Pediatric Surgery. *Asian J Endosc Surg.* 8(4):390-407, 2015. PMID: 26708583
- (20) Fujishiro J, Ishimaru T, Sugiyama M, Arai M, Suzuki K, Kawashima H, Iwanaka T. Minimally invasive surgery for diaphragmatic diseases in neonates and infants *Surg Today.* 2015, *in press.* PMID: 27246508
- (21) Ishimaru T, Komura M, Sugiyama M, Komura H, Arai M, Fujishiro J, Uotani C, Miyakawa K, Kakihara T, Hoshi K, Takato T, Tabata Y, Komuro H, Iwanaka T. . Slow release of basic fibroblast growth factor (b-FGF) enhances mechanical properties of rat trachea. *J Pediatr Surg.* 2015, 50(2): 255-9. PMID: 25638613
- (22) Komura M, Komura H, Otani Y, Suzuki K, Satake R, Kodaka T, Terawaki K, Yonekawa H, Ikebukuro K, Hoshi K, Takato T, Tabata Y, Komuro H, Iwanaka T. Tracheoplasty with cartilage-engineered esophagus environments. *J Pediatr Surg.* 2015; 50(7):1093-8.. PMID: 25783340

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、石井正紀、山田容子、柴崎孝二

ホームページ <http://geriatrics.umin.jp/>

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により、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
- 2) 性ホルモンの血管壁細胞に対する作用の分子生物学的検討
- 3) 老化制御の分子機序の解明—血管・神経老化関連およびSirt1の役割

- 4) サルコペニアの発症機序と治療法探索のための分子生物学的検討
- 5) 高齢者高血圧や高齢者脂質異常症の至適管理探索のための大規模臨床試験
- 6) 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. Akiyoshi T, Ota H, Iijima K, Son BK, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Ouchi Y, Akishita M: A novel organ culture model of aorta for vascular calcification. *Atherosclerosis* 244:51-8, 2016.
2. Azuma K, Shiba S, Hasegawa T, Ikeda K, Urano T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Amizuka N, Inoue S: Osteoblast-specific γ -glutamyl carboxylase-deficient mice display enhanced bone formation with aberrant mineralization. *J Bone Miner Res* 30(7):

- 1245-1254, 2015.
3. Ebihara S, Izukura H, Miyagi M, Okuni I, Sekiya H, Ebihara T: Chemical Senses Affecting Cough and Swallowing. *Curr Pharm Des*, 2016. [Epub ahead of print] PMID: 26881438
4. Ebihara S, Sekiya H, Miyagi M, Ebihara T, Okazaki T: Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people. *J Thorac Dis* 8:632-9, 2016. doi: 10.21037/jtd.2016.02.60.
5. Ebihara T: Aromatic innovations in geriatric care: preventing aspiration pneumonia. (Invited Editorial Interview) *Intern J Clin Aromatherapy* 10:15-20, 2015.
6. Fujimura T, Takahashi S, Kume H, Urano T, Takayama K, Yamada Y, Suzuki M, Fukuhara H, Nakagawa T, Inoue S, Homma Y: Toremifene, a selective estrogen receptor modulator, significantly improved biochemical recurrence in bone metastatic prostate cancer: a randomized controlled phase II a trial. *BMC Cancer* 15:836, 2015.
7. Htun NC, Ishikawa-Takata K, Kuroda A, Tanaka T, Kikutani T, Obuchi SP, Hirano H, Iijima K: Screening for malnutrition in community dwelling older Japanese: preliminary development and evaluation of the Japanese Nutritional Risk Screening Tool (NRST). *J Nutr Health Aging* 20(2): 114-120, 2016.
8. Ikeda K, Horie-Inoue K, Ueno T, Suzuki T, Sato W, Shigekawa T, Osaki A, Saeki T, Berezhikov E, Mano H, Inoue S: miR-378a-3p modulates tamoxifen sensitivity in breast cancer MCF-7 cells through targeting GOLT1A. *Sci Rep* 5:13170, 2015.
9. Ishii S, Ogawa S, Akishita M: The State of Health in Older Adults in Japan: Trends in Disability, Chronic Medical Conditions and Mortality. *PLoS One* 10(10):e0139639, 2015.
10. Ishiki A, Okinaga S, Tomita N, Kawahara R, Tsuji I, Nagatomi R, Taki Y, Takahashi T, Kuzuya M, Morimoto S, Iijima K, Koseki T, Arai H, Furukawa K: Changes in Cognitive Functions in the Elderly Living in Temporary Housing after the Great East Japan Earthquake. *PLoS One* 13:0147025, 2016.
11. Iwamoto J, Okano H, Furuya T, Urano T, Hasegawa M, Hirabayashi H, Kumakubo T, Makita K: Patient preference for monthly bisphosphonate versus weekly bisphosphonate in a cluster-randomized, open-label, crossover trial: Minodroate Alendronate/Risedronate Trial in Osteoporosis (MARTO). *J Bone Miner Metab* 34:201-8, 2016.
12. Izumi G, Koga K, Nagai M, Urata Y, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Ogawa K, Inoue S, Fujii T, Osuga Y: Cyclic stretch augments production of neutrophil chemokines, matrix metalloproteinases, and Activin A in human endometrial stromal cells. *Am J Reprod Immunol* 73(6): 501-506, 2015.
13. Kuroda A, Tanaka T, Hirano H, Ohara Y, Kikutani T, Furuya H, Obuchi SP, Kawai H, Ishii S, Akishita M, Tsuji T, Iijima K: Eating Alone as Social Disengagement is Strongly Associated With Depressive Symptoms in Japanese Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* 16(7):578-85, 2015.
14. Matsushita S, Suzuki K, Ogino Y, Hino S, Sato T, Suyama M, Matsumoto T, Omori A, Inoue S, Yamada G: Androgen regulates Mafb expression through its 3'UTR during mouse urethral masculinization. *Endocrinology* 157(2):844-857, 2016.
15. Miyazaki T, Ikeda K, Sato W, Horie-Inoue K, Okamoto K, Inoue S: MicroRNA library-based functional screening identified androgen-sensitive miR-216a as a player in bicalutamide resistance in prostate cancer.

- J Clin Med 4(10):1853-1865, 2015.
16. 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.
 17. Nakajima Y, Osakabe A, Waku T, Suzuki T, Akaogi K, Fujimura T, Homma Y, Inoue S, Yanagisawa J: Estrogen exhibits a biphasic effect on prostate tumor growth through the ER β -KLF5 pathway. *Mol Cell Biol* 36(1):144-156, 2015.
 18. Nihei M1, Okazaki T, Ebihara S, Kobayashi M, Niu K, Gui P, Tamai T, Nukiwa T, Yamaya M, Kikuchi T, Nagatomi R, Ebihara T, Ichinose M: Chronic inflammation, lymphangiogenesis, and effect of an anti-VEGFR therapy in a mouse model and in human patients with aspiration pneumonia. *J Pathol* 235:632-45, 2015. doi: 10.1002/path.4473, Epub, 2015.
 19. Obinata D, Takada S, Takayama K, Urano T, Ito A, Ashikari D, Fujiwara K, Yamada Y, Murata T, Kumagai J, Fujimura T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Homma Y, Takahashi S, Inoue S: ABHD2, an androgen target gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. *Eur J Cancer* 57:39-49, 2016.
 20. Ota H, Ogawa S, Ouchi Y, Akishita M: Protective effects of NMDA receptor antagonist, memantine, against senescence of PC12 cells: a possible role of nNOS and combined effects with donepezil. *Exp Gerontol* 72:109-116, 2015.
 21. Saito-Kanatani M, Urano T, Hiroi H, Momoeda M, Ito M, Fujii T, Inoue S: Identification of TRIM22 as a progesterone-responsive gene in Ishikawa endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 154:217-225, 2015.
 22. Sawaki D, Hou L, Tomida S, Sun J, Zhan H, Aizawa K, Son BK, Kariya T, Takimoto E, Otsu K, Conway SJ, Manabe I, Komuro I, Friedman SL, Nagai R, Suzuki T: Modulation of Cardiac Fibrosis by Krüppel-like Factor 6 through Transcriptional Control of Thrombospondin 4 in Cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 107(4):420-30, 2015
 23. Seino S, Shinkai S, Iijima K, Obuchi S, Fujiwara Y, Yoshida H, Kawai H, Nishi M, Murayama H, Taniguchi Y, Amano H, Takahashi R: Reference Values and Age Differences in Body Composition of Community-Dwelling Older Japanese Men and Women: A Pooled Analysis of Four Cohort Studies. *PLoS One* 10(7):e0131975, 2015.
 24. Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y, Akishita M: Favorable Effect of Sympathetic Nervous Activity on Rehabilitation Outcomes in Frail Elderly. *J Am Med Dir Assoc* 16, 799, e7-799, e12, 2015.
 25. Son BK, Sawaki D, Tomida S, Fujita D, Aizawa K, Aoki H, Akishita M, Manabe I, Komuro I, Friedman SL, Nagai R, Suzuki T: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is required for aortic dissection/intramural haematoma. *Nat Commun.* 29, 6, 6994. doi: 10.1038/ncomms7994, 2015.
 26. Takayama K, Misawa A, Suzuki T, Takagi K, Hayashizaki Y, Fujimura T, Homma Y, Takahashi S, Urano T, Inoue S: TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression. *Nat Commun* 6, 8219, 2015.
 27. Tamiya H, Miyakawa M, Takeshita A, Miura D, Takeuchi Y: Ultrasonographic

- evaluation of parathyroid hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1: Positive correlation between parathyroid volume and circulating parathyroid hormone concentration. *J Bone Miner Metab* (Springer) 33:523-9, 2015. 査読あり.
28. Tamiya H, Yasunaga H, Matusi H, Fushimi K, Akishita M, Ogawa S: Comparison of short-term mortality and morbidity between parenteral and enteral nutrition for adults without cancer: a propensity-matched analysis using a national inpatient database. *Am J Clin Nutr* (American Society for Nutrition) 102:1222-1228, 2015.
 29. Tamiya H, Yasunaga H, Matusi H, Fushimi K, Ogawa S, Akishita M: Hypnotics and the occurrence of bone fractures in hospitalized dementia patients: a matched case-control study using a national inpatient database. *PLoS ONE* (Public Library of Science) 10(6):e0129366, 2015.
 30. Tsuda Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Ogawa S, Kawano H, Tanaka S: Association between dementia and postoperative complications after hip fracture surgery in the elderly: analysis of 87,654 patients using a national administrative database. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 135:1511-1517, 2015.
 31. Urano T, Shiraki M, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S: SLC25A24 as a novel susceptibility gene for low fat mass in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab* 100(4):E655-E663, 2015.
 32. Yakabe M, Ogawa S, Ota H, Iijima K, Eto M, Ouchi Y, Akishita M: Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate Inhibits Lipopolysaccharide-induced Interleukin-6 Expression by Increasing Protein Phosphatase-1 α Expression. *RNA and Transcription* 1(1):1-5, 2015.
 33. Yamada Y, Eto M, Ito Y, Mochizuki S, Son BK, Ogawa S, Iijima K, Kaneki M, Kozaki K, Toba K, Akishita M, Ouchi Y: Suppressive Role of PPAR γ -Regulated Endothelial Nitric Oxide Synthase in Adipocyte Lipolysis. *PLoS One* 10:e0136597, 2015.
 34. Yamaguchi Y, Hibi S, Ishii M, Hanaoka Y, Yamamoto H, Ouchi Y, Akishita M: Removal of the CPAP Therapy Device During Sleep and Its Association With Body Position Changes and Oxygen Desaturations. *Respir Care* 60:658-665, 2015.
 35. Zhang P, Elabd S, Hammer S, Solozobova V, Yan H, Barte F, Inoue S, Heinrich T, Wittbrodt J, Loosli F, Davidson G, Blattner C: TRIM25 has a dual function in the p53/Mdm2 circuit. *Oncogene* 34(46):5729-5738, 2015.
- 英文短報
1. Hashizume T, Tokumaru AM, Harada K: Small intestine perforation due to accidental press-through package ingestion in an elderly patient with Lewy body dementia and recurrent cardiopulmonary arrest. *BMJ Case Rep.* pii: bcr2015212723, 2015.
 2. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Iijima K: Re: Growing research on sarcopenia in Asia. *Geriatr Gerontol Int* 15:238-9, 2015.
 3. Ishii S, Tanaka T, Ouchi Y, Akishita M, Iijima K: Development of conversion formulae between 4-m, 5-m and 6-m gait speed. *Geriatr Gerontol Int* 15:233-4, 2015
 4. Nanao M, Kojima T, Yamaguchi Y, Ogawa S, Akishita M: An elderly man with rapidly progressive depression and activities of daily living decline: Case report of late-onset hypogonadism syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 15(8):1098-9, 2015.

-
5. Noguchi M, Yamada Y, Sakakura K, Katayama T, Momomura S, Ako J. Coronary thrombus aspiration revealed tumorous embolism of myxofibrosarcoma from the left atrium. *Cardiovasc Interv Ther* 31(1):75-8, 2016.

英文総説

1. Misawa A, Inoue S: Estrogen-related receptors in breast cancer and prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 6:83, 2015.
2. Takayama K, Inoue S: The emerging role of non-coding RNA in prostate 1 cancer progression and its implication on diagnosis and treatment. *Brief Funct Genomics* (in press)
3. Urano T, Inoue S: Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity. *Endocr J* 62(6):475-484, 2015.
4. Yakabe M, Ogawa S, Akishita M: Clinical manifestations and pathophysiology of sarcopenia. *RNA and Transcription* 1:10-17, 2015.

呼吸器外科学

教授

中島 淳

講師

佐藤 雅昭

特任講師

安樂 真樹

助教

似鳥 純一、長山 和弘、桑野 秀規

ホームページ <http://cts.m.u-tokyo.ac.jp/>

沿革と組織の概要

現在からちょうど 100 年前の 1916 年に、我が国で初めて日本外科学会にて肺臓外科の宿題報告が行われたとあり、日本の呼吸器外科学がこの頃から始まったと考えられる。東京大学における呼吸器外科学は前身の第二外科教室が担当された。都築 正男 教授 (1917 卒) は肺結核治療を教室の主題とし、1934 年から Coryllos 氏変法胸成術を行い、1942 年には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。

既に欧米では第二次大戦前から気管内麻酔による手術が始められたが、日本では当時「平圧開胸論争」を経て自発呼吸による開胸術が主に行われた。安全な気管内挿管・人工呼吸下全身麻酔が肺切除では必要とされたが、本学では 1950 年に日本初の気管内麻酔器を作成し臨床に応用した。

肺結核は抗結核薬の出現のために治療法の主体は外科から内科に移り、呼吸器外科は肺癌をはじめとする悪性腫瘍が対象疾患となっていった。我が国における肺癌治療は 1920 年代には既に報告が散見されたが、戦後 10 年を経たころから国内の肺癌研究が盛んになってきた。教室では 1950

年右肺癌に対する肺全摘が行われた。縦隔腫瘍に対する手術治療も同年に始まった。さらに 1954 年重症筋無力症 (MG) (胸腺腫合併例) に対する胸腺摘除が胸骨正中切開下に行われた。

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にある。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 6 名 {中島・佐藤・安樂・似鳥・長山・桑野} が中心となって高度な専門的治療をおこなっている。呼吸器外科学関連疾患として、

肺・縦隔悪性腫瘍の治療に最も重点をおいている。

原発性肺癌はわが国における癌死の臓器別第一位を占める疾患である。厚生労働省人口動態統計によると、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。

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年からビデオモニターによる内視鏡下手術(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。2015年には全肺癌手術の約90%以上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。我々は本学免疫細胞治療学と共同でT細胞 $\gamma\delta$ 分画による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 $\gamma\delta$ T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、肺移植適応患者の登録を開始した。2015年4月には東京都で初めての生体肺移植を肺線維症の患者に行い、成功に導いた。また、2015年7月には脳死ドナー肺による両側肺移植を肺高血圧症の患者に行い、患者は順調に回復し退院した。

教育

5名の教員および2名の非常勤講師によって、医学部医学科学生に対する系統講義・統合臨床講義・臨床実習・フリークォーター等の教育を行っている。リサーチマインドを医学生のうちから育

てるべく、自主的な研究を積極的に支援し、学術集会での発表や論文作成を指導している。同様に大学院生に対しては上記の研究分野における研究指導を行っている。卒後臨床教育については、東大病院研修医のうち当科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 (2015)

1. Qiang G, Nakajima J. Simultaneous Stapling of Pulmonary Vein and Bronchus in Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 21(1):78-80
2. 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; 47(3):567-72
3. Sato T, Kondo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, Okami J, Okumura N, Sugio K, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Kondo T, Date H. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 63(3):164-72.
4. Murakawa T, Ichinose J, Hino H, Kitano K, Konoeda C, Nakajima J. Long-Term Outcomes of Open and Video-Assisted Thoracoscopic Lung Lobectomy for the Treatment of Early Stage Non-small Cell Lung Cancer are Similar: A Propensity-LMatched Study. *World J Surg.* 2015; 39(5):1084-91
5. Amano Y, Ishikawa R, Sakatani T, Ichinose J, Sunohara M, Watanabe K, Kage H, Nakajima J, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Oncogenic TPM3-ALK activation requires dimerization through the coiled-coil structure of TPM3. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 457(3):457-60
6. 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*. 2015; 21(2):119-24.
7. Konoeda C, Nakajima J, Murakawa T. Fibroblasts of recipient origin contribute to airway fibrosis in murine tracheal transplantations. *Transpl Int*. 2015; 28(6):761-3.
8. Hino H, Murakawa T, Ichinose J, Nagayama K, Nitadori J, Anraku M, Nakajima J. Results of Lung Cancer Surgery for Octogenarians. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 21(3):209-16
9. Shiono S, Matsutani N, Okumura S, Nakajima J, Horio H, Kohno M, Ikeda N, Kawamura M; The Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. The prognostic impact of lymph-node dissection on lobectomy for pulmonary metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 48(4):616-21
10. Yoshida Y, Kage H, Murakawa T, Sato Y, Ota S, Fukayama M, Nakajima J. Worse Prognosis for Stage IA Lung Cancer Patients with Smoking History and More Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 21(3): 194-200, 2015
11. Yamada Y, Yoshino I, Nakajima J, Miyoshi S, Ohnuki T, Suzuki M, Nagayasu T, Iwasaki A, Okumura M; Japanese Association for Research of the Thymus. Surgical outcomes of patients with Stage III thymoma in the Japanese Nationwide Database. *Ann Thorac Surg*. 2015; 100(3): 961-7.
12. Miyai M, Eikawa S, Hosoi A, Iino T, Matsushita H, Isobe M, Uenaka A, Udon H, Nakajima J, Nakayama E, Kakimi K. Detection and Tracking of NY-ESO-1-Specific CD8+ T Cells by High-Throughput T Cell Receptor β (TCRB) Gene Rearrangements Sequencing in a Peptide-Vaccinated Patient. *PLoS One*. 2015 Aug 20; 10(8):e0136086. doi: 10.1371/journal.pone.0136086. eCollection 2015. PMID: 26291626
13. Matsumiya R, Hosono O, Yoshikawa N, Uehara M, Kobayashi H, Oda A, Matsubara E, Tanada S, Shintani Y, Nagayama K, Nakajima J, Tanaka H. Elevated Serum IgG4 Complicated by Pericardial Involvement with a Patchy (18)F-FDG Uptake in PET/CT: Atypical Presentation of IgG4-related Disease. *Intern Med*. 2015; 54(18):2337-41.
14. Kawashima M, Murakawa T, Shinozaki T, Ichinose J, Hino H, Konoeda C, Tsuchiya T, Murayama T, Nagayama K, Nitadori JI, Anraku M, Nakajima J. Significance of the Glasgow Prognostic Score as a prognostic indicator for lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 21(5):637-43
15. Watanabe K, Amano Y, Ishikawa R, Sunohara M, Kage H, Ichinose J, Sano A, Nakajima J, Fukayama M, Yatomi Y, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Histone methylation-mediated silencing of miR-139 enhances invasion of non-small-cell lung cancer. *Cancer Med*. 2015 Oct; 4(10):1573-82.
16. Nozawa H, Tanaka J, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Nakajima J, Kokudo N, Watanabe T. Predictors and outcome of complete removal of colorectal cancer with synchronous lung metastases. *Mol Clin Oncol*. 2015; 3(5):1041-1047.
17. Tajima S, Yanagiya M, Sato M, Nakajima J, Fukayama M. Metaplastic thymoma with myasthenia gravis presumably caused by an accumulation of intratumoral immature T cells: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(11):15375-80, PMID: 26823897

心臓外科学

教 授

小野 稔

准教授

平田康隆

講 師

縄田 寛、山内治雄、木村光利

助 教

高岡哲弘、益澤明広、木下 修、井戸田佳史、尾崎晋一、山本晃裕、岩瀬友幸、
吉竹修一

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、ファロー四徴症では手術成績を著しく向上させた。

第 4 代古瀬彰教授は、多忙極まる胸部外科の病棟運営や診療システムの整備を行い、手術成績のさらなる向上を図られた。当時の東京大学の大学院重点化に伴い、胸部外科学教室は医学系研究科外科学専攻・心臓外科と同・呼吸器外科に再編成された。

平成 9 年 6 月より高本眞一教授が第 5 代教授（心臓外科・呼吸器外科兼任）として着任された。診療グループを成人心疾患、大動脈疾患、先天性心疾患、肺縦隔疾患に分け、急速な心臓・呼吸器外科の進歩を先取りできる体制を導入した。平成 21 年 11 月に小野稔教授が第 6 代教授に就任した。重症心不全外科治療のニーズの高まりに応えるために、新たな診療グループとして重症心不全チームを創設した。心臓外科は、教授 1、准教授 1、講師 2～3、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。

2015年は心臓大血管手術数が年間約340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8名おり、それぞれの分野を得意とする専門医を有する。得意分野はオフポンプ冠状動脈バイパス、僧帽弁形成術、感染性心内膜炎の手術、重症心不全に対する補助人工心臓植込み、自己弁温存大動脈基部置換手術、逆行性脳灌流を用いた弓部大動脈瘤や広範囲胸部大動脈瘤の治療、ハイリスク症例に対するステントグラフト治療、複雑心奇形に対する手術（Jatene, Fontan, Norwood手術）や新生児開心術など多岐にわたっている。僧帽弁形成術・自己弁温存大動脈基部置換手術や補助人工心臓植込みでは日本のみならず、世界に誇れる実績を残している。2015年からカテーテル大動脈弁置換実施施設認定を受け、高齢者ハイリスクの大動脈弁狭窄症の治療を数例に実施した。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2016年3月までに心臓移植67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さない人工心臓治療を2014年3月までに210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1～2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・治療計画、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単位の实習およびクルズスがあり、心臓解剖・疾患・手術などにおける重要ポイントをわかりやすく解説している。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プログラムを作成している。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) 重症心不全の外科治療への再生医療の応用、4) 右心不全に対する薬物治療の研究、5) 新しい縫合デバイスの開発、6) 新しい脊髄保護に関する臨床研究、7) 開心術における人工臓器の有用性に関する研究などがある。

発表論文

1. 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; 30: 218-26.
2. Yokota J, Fujiu K, Tanimoto 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; 179: 510-3.
3. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Aortic Insufficiency in Patients With Sustained Left Ventricular Systolic Dysfunction After Axial Flow Assist Device Implantation. *Circ J*. 2015; 79: 104-11.
4. Panthee N, Ono M. Spinal cord injury following thoracic and thoracoabdominal aortic repairs. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015; 23: 235-46.

5. Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Nishimura T, Hatano M, Imamura T, Endo M, Kagami Y, Kubo H, Kashiwa K, Kinugawa K, Kyo S, Komuro I, Ono M: Midterm outcome of implantable left ventricular assist devices as a bridge to transplantation: Single-center experience in Japan. *J Cardiol*. 2015; 65: 383-9
6. Komae H, Sekine H, Dobashi I, Matsuura K, Ono M, Okano T, Shimizu T: Three-dimensional functional human myocardial tissues fabricated from induced pluripotent stem cells. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015 Jan 28. doi: 10.1002/term.1995.
7. 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 Jun; 18(2): 120-7.
8. Kikuchi R, Ono M, Kinugawa K, Endo M, Mizuta K, Urahashi T, Ihara Y, Yoshida S, Ito S, and Kamibeppu K: Health-related quality of life in parents of pediatric solid organ transplant recipients in Japan. *Pediatr Transplant*. 2015 May; 19(3): 332-41.
9. 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.
10. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M: Perioperative Hypoalbuminemia Affects Improvement in Exercise Tolerance After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Circ J* 2015; 79(9): 1970-5.
11. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M: Prophylactic Intra-Aortic Balloon Pump Before Ventricular Assist Device Implantation Reduces Perioperative Medical Expenses and Improves Postoperative Clinical Course in INTERMACS Profile 2 Patients. *Circ J*. 2015; 79(9): 1963-9.
12. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Ono M: Opening of Aortic Valve during Exercise is Key to Preventing Development of Aortic Insufficiency during Ventricular Assist Device Treatment. *ASAIO J*. 2015 Sep-Oct; 61(5): 514-9.
13. Sawa Y, Yoshikawa Y, Toda K, Fukushima S, Yamazaki K, Ono M, Sakata Y, Hagiwara N, Kinugawa K, Miyagawa S: Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. *Circ J*. 2015; 79(5): 991-9.
14. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M: Opening of native aortic valve accomplished after left ventricular assist device implantation in patients with insufficient preoperative Beta-blocker treatment. *Int Heart J*. 2015 May 13; 56(3): 303-8.
15. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M: Biventricular failure with low pulmonary vascular resistance was managed by left ventricular assist device alone without right-sided mechanical support. *J Artif Organs*. 2015 Sep; 18(3):272-5.
16. Fujino T, Yao A, Hatano M, Inaba T, Muraoka H, Minatsuki S, Imamura T, Maki H, Kinugawa K, Ono M, Nagai R, Komuro I: Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hyper-

- tension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J.* 2015; 56(1): 86-93.
17. Imamura T, Kinugawa K, Okada I, Kato N, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Awata K, Kyo S, Ono M: Parasympathetic reinnervation accompanied by improved post-exercise heart rate recovery and quality of life in heart transplant recipients. *Int Heart J.* 2015; 56(2): 180-5.
 18. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M: Late rejection occurred in recipients who experienced acute cellular rejection within the first year after heart transplantation. *Int Heart J.* 2015; 56(2): 174-9.
 19. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M: Advantage of Pulsatility in Left Ventricular Reverse Remodeling and Aortic Insufficiency Prevention During Left Ventricular Assist Device Treatment. *Circ J.* 2015; 79(9): 1994-9.
 20. Shimizu Y, Itoda Y, Higashikuni Y, Kadowaki Y, Saito A, Fujita H, Yamashita H, Watanabe M, Ono M, Komuro I: Giant left atrial myxoma that caused mitral valve obstruction and pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2015 Nov; 199: 38-9.
 21. Kato NP, Okada I, Imamura T, Kagami Y, Endo M, Nitta D, Fujino T, Muraoka H, Minatsuki S, Maki H, Inaba T, Kinoshita O, Nawata K, Hatano M, Yao A, Kyo S, Ono M, Jaarsma T, Kinugawa K: Quality of Life and Influential Factors in Patients Implanted With a Left Ventricular Assist Device. *Circ J.* 2015; 79(10): 2186-92.
 22. Kimura M, Nawata K, Kinoshita O, Hatano M, Imamura T, Kinugawa K, Ono M: Successful Treatment of Intractable Fluid Retention Using Tolvaptan After Treatment for Postoperative Mediastinitis in a Patient With a Left Ventricular Assist Device. *Int Heart J.* 2015; 56(5): 574-7.
 23. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Hatano M, Ono M, Nakamura F, Kurokawa M, Komuro I: How Should We Treat Early Post-Transplant Lymphoproliferative Disease After Heart Transplantation? *Int Heart J.* 2015; 56(6): 676-8.
 24. Ando M, Yamauchi H, Morota T, Taketani T, Shimada S, Nawata K, Umeki A, Ono M: Long-term outcome after the original and simple modified technique of valve-sparing aortic root reimplantation in Marfan-based population, David V University of Tokyo modification. *J Cardiol.* 2016 Jan; 67(1) : 86-91.
 25. Nakatani T, Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Matsuda H, Nunoda S, Sawa Y, Isobe M: The Registry Report of Heart Transplantation in Japan (1999-2014). *Circ J.* 2016 Jan; 80(1): 44-50.
 26. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Kinoshita O, Nawata K, Ono M: Preoperative iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging is a novel predictor of left ventricular reverse remodeling during treatment with a left ventricular assist device. *J Artif Organs.* 2016 Mar; 19(1): 29-36.
 27. Takura T, Kyo S, Ono M, Tominaga R, Miyagawa S, Tanoue Y, Sawa Y: Preliminary report on the cost effectiveness of ventricular assist devices. *J Artif Organs.* 2016 Mar; 19(1): 37-43.
 28. Imamura T, Kinugawa K, Sakata Y, Miyagawa S, Sawa Y, Yamazaki K, Ono M: Improved clinical course of autologous skeletal myoblast sheet (TCD-51073) transplantation when compared to a propensity

- score-matched cardiac resynchronization therapy population. *J Artif Organs*. 2016 Mar; 19(1): 80-6.
29. Imamura T, Kinugawa K, Kinoshita O, Nawata K, Ono M.: High pulmonary vascular resistance in addition to low right ventricular stroke work index effectively predicts biventricular assist device requirement. *J Artif Organs*. 2016 Mar; 19(1): 44-53.
30. Hasumi E, Fujiu K, Imamura T, Iwata H, Sawaki D, Hosoya Y, Ando J, Kojima T, Shimizu Y, Oguri G, Matsubara T, Hatano M, Akazawa H, Watanabe M, Ono M, Komuro I.: Cardiac Arrest Triggered by Subepicardial Aneurysm Without Cardiac Rupture. *Circ J*. 2016 Jan; 80(2): 538-40.
31. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Endo M, Inaba T, Maki H, Amiya E, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M.: Novel Scoring System to Predict Ineligibility for Bridge to Implantable Left Ventricular Assist Device as Destination Therapy Before Extracorporeal Ventricular Assist Device Implantation For the Coming Era of Destination Therapy in Japan. *Circ J*. 2016 Jan; 80(2): 387-94.
32. Itoda Y, Panthee N, Tanaka T, Ando T, Sakuma I, Ono M.: Novel Anastomotic Device for Distal Coronary Anastomosis: Preclinical Results From Swine Off-Pump Coronary Artery Bypass Model. *Ann Thorac Surg*. 2016 Feb; 101(2): 736-41.
33. Panthee N, Okada JI, Washio T, Mochizuki Y, Suzuki R, Koyama H, Ono M, Hisada T, Sugiura S. Tailor-made heart simulation predicts the effect of cardiac resynchronization therapy in a canine model of heart failure. *Med Image Anal*. 2016 Feb; 31: 46-62.
34. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Kinoshita O, Nawata K, Ono M.: Everolimus Attenuates Myocardial Hypertrophy and Improves Diastolic Function in Heart Transplant Recipients. *Int Heart J*. 2016 Mar; 57(2): 204-10.

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

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.

八木浩一 M.D., Ph.D.

三ツ井崇司 M.D., Ph.D.

安川佳美 M.D.

菅原弘太郎 M.D.

浅岡礼人 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

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についての修練を行っている。初期研修を終えた後は、学外施設にて臨床修練を数年間継続的に積み、その後、本院の病棟担当医としてさらなる専門的課題について修練をし、外科専門医（認定医）を取得あるいは、前後して、より専門的な分野への道、あるいは大学院生としての課程を歩むことになる。このように、研修医と学部学生に対する当教室の教育制度は、先に触れた理念を反映している。

研究活動

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

教室における従来からの重要な基礎的テーマは「外科と炎症」である。炎症には大きく分けて「慢性炎症」と「急性炎症」とがあり、それぞれ

を背景として様々な外科的疾患が発生する。とくに癌の発生においては、多種多様な原因による慢性炎症に対する生体の適応反応からの逸脱がその本態であり、そのメカニズムの解析により新たな癌の診断、治療・予防の展望が開かれてくる。また外科手術や侵襲に伴う「急性炎症」は、周術期管理において重要な課題であると同時に、患者の予後にも影響を与えることになる。最近では、神経に関連させた（特に迷走神経）、この領域での研究も重要であると考え、手術部とも協力して研究を行なっている。

当教室は日本消化器癌発生学会を1989年に創立し、消化器癌発生メカニズムの基礎的検討も行っている。これまで様々な成果をあげてきたが、とくに、胃の発癌機序に関する研究においては、愛知県がんセンター研究所との共同研究にて *Helicobacter pylori* 感染が胃癌発生の強力なプロモーターであることを世界で初めて実験的に証明してきた。また、胃癌における epigenetic change の研究から hypermethylation のみならず hypomethylation も胃癌発生に重要な役割を果たしていること、さらに、bone marrow-derived progenitor cell の胃発癌における意義についても新たな知見を得ている。

また、社会環境の欧米化に伴い肥満あるいはメタボリック・シンドロームに伴う各種の疾患の治療が重要となるが、肥満に対する内視鏡的、腹腔鏡的手術による新たな治療を開始し、治療効果のみならず生体におけるホルモンやサイトカインの分泌を視野に入れた研究を模索している。

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

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

積極的に取り組んでいる。蛍光プローブを用いて癌を光らせる手法は、生体情報学教室との共同研究、アイソトープを用いて微小転移をとらえる研究は放射線部門との共同研究である。蛍光プローブは臨床応用へ向けて薬剤の臨床試験、機器開発を進めている段階にある。

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. Okumura Y, Aikou S, Onoyama H, Jinbo K, Yamagata Y, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Takahashi M, Koyama K, Momose T, Abe H, Matsusaka K, Ushiku T, Fukayama M, Seto Y. Evaluation of 18F-FDG uptake for detecting lymph node metastasis of gastric cancer: a prospective pilot study for one-to-one comparison of radiation dose and pathological findings. *World J Surg Oncol*. 2015 Dec 2;13:327.
2. Niimi K, Aikou S, Kodashima S, Yagi K, Oya S, Yamaguchi D, Yamashita H, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K, Seto Y. Video of the Month: A Novel Endoscopic Full-Thickness Resection for Early Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov; 110(11):1535
3. Yamagata K, Uno K, Mori K, Seto Y. Unusual U wave induced by reconstructed retrosternal esophagus. *Clin Case Rep*. 2015 Nov;3(11):949-51.
4. Hirano K, Hosoi A, Matsushita H, Iino T, Ueha S, Matsushima K, Seto Y, Kakimi K. The nitric oxide radical scavenger carboxy-PTIO reduces the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells and potentiates the antitumor activity of adoptive cytotoxic T lymphocyte immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2015 Apr 1;4(8): e1019195. eCollection 2015 Aug.
5. Ikemura M, Kunita A, Miwa Y, Jimbo K,

-
- Mori K, Seto Y, Fukayama M. Gut wall replacing type of gastrointestinal stromal tumor presenting as a perforation of the ileal diverticulum. *Pathol Res Pract*. 2015 Nov;211(11):892-5.
6. Ri M, Miyata H, Aikou S, Seto Y, Akazawa K, Takeuchi M, Matsui Y, Konno H, Gotoh M, Mori M, Motomura N, Takamoto S, Sawa Y, Kuwano H, Kokudo N. Effects of body mass index (BMI) on surgical outcomes: a nationwide survey using a Japanese web-based database. *Surg Today*. 2015 Oct;45(10):1271-9.
7. Urabe M, Yamagata Y, Aikou S, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Shibahara J, Fukayama M, Seto Y. Solitary fibrous tumor of the greater omentum, mimicking gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: a case report. *Int Surg*. 2015 May;100(5):836-40.
8. Tada K, Nishioka K, Kikuchi Y, Niwa T, Seto Y. Virtual Touch tissue quantification cannot assess breast cancer lesions except for ductal carcinomas in situ and small invasive cancers: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2015 Apr 15;13:147

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/>

1. 沿革と組織の概要

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。

2. 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、胆道再建を伴った摘

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。

3. 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。

4. 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。

5. 出版物等（2015）

1. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Nagata R, Kaneko J, Sakamoto Y, Aoki T, et al. Exclusion criteria for assuring safety of single-incision laparoscopic cholecystectomy. *Bioscience trends*. 2015;9(6):407-13.
2. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Kokudo N. [II. Liver resection for recurrence of metastatic liver tumor following primary intervention with special reference to colorectal liver metastasis]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2015;42(10):1169-72.
3. Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. *Clinical journal of gastroenterology*. 2016; 9(1):32-7.
4. Abe S, Akamatsu N, Hoshikawa M, Shirata C, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Ectopic Jejunal Variceal Rupture in a Liver Transplant Recipient Successfully Treated With Percutaneous Transhepatic Coil Embolization: A Case Report. *Medicine*. 2015;94(47): e2151.
5. Sun Z, Tang W, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. A systematic review and meta-analysis of feasibility, safety and efficacy of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus two-stage hepatectomy (TSH). *Bioscience trends*. 2015;9(5):284-8.
6. Sun Z, Zhu Y, Xia J, Sawakami T, Kokudo N, Zhang N. Status of and prospects for cancer vaccines against hepatocellular carcinoma in clinical trials. *Bioscience trends*. 2016;10(2):85-91.
7. Tanaka T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Hasegawa K, et al. Daclatasvir and Asunaprevir for Recurrent Hepatitis C following Living-Donor Liver Transplantation with Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2015.
8. Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, Mise Y, Arita J, Sakamoto Y, et al. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular

- carcinoma. *Journal of hepatology*. 2016;64 (3):594-600.
9. Oba M, Hasegawa K, Shindoh J, Yamashita S, Sakamoto Y, Makuuchi M, et al. Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2016;159(2):632-40.
 10. Sakamoto Y, Kokudo N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Izumi N, Kadoya M, et al. Proposal of a new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: Analysis of surgical patients from a nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer*. 2016;122(1):61-70.
 11. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Asunaprevir (BMS-650032) for the treatment of hepatitis C virus. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(11):1307-17.
 12. Kawaguchi Y, Velayutham V, Fuks D, Christidis C, Kokudo N, Gayet B. Usefulness of Indocyanine Green-Fluorescence Imaging for Visualization of the Bile Duct During Laparoscopic Liver Resection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(6):e113-7.
 13. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Tanaka N, Ishizawa T, Kaneko J, Sakamoto Y, et al. Advances in Assessment and Planning for Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2015;33(5):683-90.
 14. Kokudo N, Kawaguchi Y. Foreword. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2015;33(5):633-4.
 15. Kokudo N. How case reports have contributed to the progress of surgery. *Surgical case reports*. 2015;1(1):1.
 16. Mori K, Ishizawa T, Yamashita S, Kamiya M, Urano Y, Kokudo N. Intraoperative visualization of pancreatic juice leaking from the pancreatic stump in a swine model. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1334-6.
 17. Kawaguchi Y, Tanaka N, Nagai M, Nomura Y, Fuks D, Gayet B, et al. Usefulness of Intraoperative Real-Time Tissue Elastography During Laparoscopic Hepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(5):e103-11.
 18. Omichi K, Shindoh J, Yamamoto S, Matsuyama Y, Akamatsu N, Arita J, et al. Postoperative Outcomes for Patients with Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma: A Subgroup Analysis of Patients with a History of Hepatitis B Infection. *Annals of surgical oncology*. 2015;22 Suppl 3:S1034-40.
 19. Kawaguchi Y, Nagai M, Nomura Y, Kokudo N, Tanaka N. Usefulness of indocyanine green-fluorescence imaging during laparoscopic hepatectomy to visualize subcapsular hard-to-identify hepatic malignancy. *Journal of surgical oncology*. 2015;112(5):514-6.
 20. Kawaguchi Y, Nomi T, Fuks D, Mal F, Kokudo N, Gayet B. Hemorrhage control for laparoscopic hepatectomy: technical details and predictive factors for intraoperative blood loss. *Surgical endoscopy*. 2016;30(6):2543-51.
 21. Kawaguchi Y, Akamatsu N, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, et al. Evaluation of hepatic perfusion in the liver graft using fluorescence imaging with indocyanine green. *International journal of surgery case reports*. 2015;14:149-51.
 22. Miyata A, Ishizawa T, Tani K, Shimizu A, Kaneko J, Aoki T, et al. Reappraisal of a Dye-Staining Technique for Anatomic Hepatectomy by the Concomitant Use of Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(2):e27-36.
 23. Ishizawa T, Lim C, Kokudo N. Reply to "Liver Malignancies in Segment VII: The

- Role of Robot-assisted Surgery". *Annals of surgery*. 2015.
24. Kono Y, Ishizawa T, Tani K, Harada N, Kaneko J, Saiura A, et al. Techniques of Fluorescence Cholangiography During Laparoscopic Cholecystectomy for Better Delineation of the Bile Duct Anatomy. *Medicine*. 2015;94(25):e1005.
 25. Nishioka Y, Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia with Hepatic Vascular Malformations. *Case reports in medicine*. 2015;2015:917818.
 26. Kokudo T, Hasegawa K, Uldry E, Matsuyama Y, Kaneko J, Akamatsu N, et al. A new formula for calculating standard liver volume for living donor liver transplantation without using body weight. *Journal of hepatology*. 2015;63(4):848-54.
 27. Abe H, Hayashi A, Kunita A, Sakamoto Y, Hasegawa K, Shibahara J, et al. Altered expression of AT-rich interactive domain 1A in hepatocellular carcinoma. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(3):2763-70.
 28. Kawaguchi Y, Otsuka Y, Kaneko H, Nagai M, Nomura Y, Yamamoto M, et al. Comparisons of financial and short-term outcomes between laparoscopic and open hepatectomy: benefits for patients and hospitals. *Surgery today*. 2016;46(5):535-42.
 29. Takahashi M, Hasegawa K, Oba M, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. Repeat resection leads to long-term survival: analysis of 10-year follow-up of patients with colorectal liver metastases. *American journal of surgery*. 2015;210(5):904-10.
 30. Song P, Inagaki Y, Wang Z, Hasegawa K, Sakamoto Y, Arita J, et al. High Levels of Gamma-Glutamyl Transferase and Indocyanine Green Retention Rate at 15 min as Preoperative Predictors of Tumor Recurrence in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*. 2015;94(21):e810.
 31. Inagaki Y, Song P, Tang W, Kokudo N. Cancer-associated carbohydrate antigens for clinical diagnostic markers -- its effectiveness and limitations. *Drug discoveries & therapeutics*. 2015;9(2):129-32.
 32. Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, Gonoi W, Abe H, Okura N, et al. Radiological Morphology of Colorectal Liver Metastases after Preoperative Chemotherapy Predicts Tumor Viability and Postoperative Outcomes. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015;19(9):1653-61.
 33. Togashi J, Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tanaka T, et al. One-year extended, monthly vaccination prophylaxis combined with hepatitis B immune globulin for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2016;46(3):E51-9.
 34. Inagaki NF, Inagaki FF, Kokudo N, Miyajima A. Cell-based therapy for preventing postoperative adhesion and promoting regeneration after hepatectomy. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2015;22(7):524-30.
 35. Yamaguchi T, Hasegawa K, Kokudo N. An unusual cause of ascites. *Gastroenterology*. 2015;148(5):e3-4.
 36. Han G, Xia J, Gao J, Inagaki Y, Tang W, Kokudo N. Anti-tumor effects and cellular mechanisms of resveratrol. *Drug discoveries & therapeutics*. 2015;9(1):1-12.
 37. Yamamoto S, Hasegawa K, Inoue Y, Shindoh J, Aoki T, Sakamoto Y, et al. Bile duct preserving surgery for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus. *Annals of surgery*. 2015;261(5):e123-5.
 38. Kokudo T, Bonard E, Gillet M, Kokudo N,

- Halkic N. Reappraisal of shunt surgery for extrahepatic portal vein obstruction in adults: Report of a single-center case series. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2015;45(13):1307-11.
39. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Intractable & rare diseases research*. 2015;4(1):33-8.
 40. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable & rare diseases research*. 2015;4(1):24-32.
 41. Omichi K, Inoue Y, Hasegawa K, Sakamoto Y, Okinaga H, Aoki T, et al. Differential diagnosis of liver tumours using intra-operative real-time tissue elastography. *The British journal of surgery*. 2015;102(3):246-53.
 42. Kokudo N. Is it a time to modify the BCLC guidelines in terms of the role of surgery? *World journal of surgery*. 2015;39(2):469-70.
 43. Inagaki NF, Inagaki FF, Kokudo N, Miyajima A. Use of mouse liver mesothelial cells to prevent postoperative adhesion and promote liver regeneration after hepatectomy. *Journal of hepatology*. 2015;62(5):1141-7.
 44. Yamashita S, Aoki T, Inoue Y, Kaneko J, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. Outcome of salvage hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma after radio-frequency ablation therapy. *Surgery*. 2015;157(3):463-72.
 45. Akamatsu N, Sugawara Y, Nakazawa A, Nishioka Y, Kaneko J, Aoki T, et al. Hemostatic status in liver transplantation: association between preoperative procoagulants/anticoagulants and post-operative hemorrhaging/thrombosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015;21(2):258-65.
 46. Tanaka T, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, 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. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2015;22(2):144-50.
 47. Kokudo T, Hasegawa K, Kokudo N. Reply to: "ALPPS procedure for hepatocellular carcinoma with macrovascular thrombosis: a new opportunity?". *Journal of hepatology*. 2015;62(1):243.
 48. Mise Y, Hasegawa K, Shindoh J, Ishizawa T, Aoki T, Sakamoto Y, et al. The Feasibility of Third or More Repeat Hepatectomy for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Annals of surgery*. 2015;262(2):347-57.
 49. Yamashita S, Hasegawa K, Takahashi M, Arita J, Sakamoto Y, Aoki T, et al. Hobson's choice two-stage hepatectomy for multiple and bilobar colorectal liver metastases with portal vein embolization: report of two cases. *Surgery today*. 2015;45(4):511-6.
 50. Inoue Y, Arita J, Sakamoto T, Ono Y, Takahashi M, Takahashi Y, et al. Anatomical Liver Resections Guided by 3-Dimensional Parenchymal Staining Using Fusion Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Annals of surgery*. 2015;262(1):105-11.
 51. Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, Roa JC, Roa I, Zimmitti G, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Annals of surgery*. 2015;261(4):733-9.
 52. Shindoh J, Hasegawa K, Kokudo N. Anatomic resection of hepatocellular

carcinoma: a step forward for the precise resection of the tumor-bearing portal territory of the liver. *Annals of surgery*. 2015;261(5):e145.

53. Ichida A, Sakamoto Y, Akahane M, Ishizawa T, Kaneko J, Aoki T, et al. Successful case of pancreaticoduodenectomy with resection of the hepatic arteries preserving a single aberrant hepatic artery for a pancreatic neuroendocrine tumor: report of a case. *Surgery today*. 2015;45(3):363-8.

泌尿器外科学

教授

本間之夫

准教授

福原浩、藤村哲也

講師

中川徹、宮寄英世、松本明彦

助教

高橋さゆり、熊谷仁平、川合剛人、新美文彩、山田雄太、佐藤悠佑、前川滋克、
角谷成紀、金谷淳志、渡邊大仁、遠藤圭織

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

沿革と組織の概要

泌尿器科学は外科的、内科的手法を用いて副腎、腎臓、尿管、膀胱、尿道、前立腺をはじめとする男性生殖器の疾患を取り扱う臨床医学の一分野である。更に泌尿器科学に包括される分野には、小児泌尿器科学、神経泌尿器科学、女性泌尿器科学、腎移植、腎血管外科学、内分泌外科学、老年泌尿器科学が存在する。そのため、泌尿器科医は腫瘍学、腎臓病学、内分泌学、男性学、免疫学、小児科学、解剖学、微生物学、神経学、老年学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・レーザー碎石術、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・腎部分切除術・膀胱全摘術が挙げられる。

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、一对一の指導のもとに診療を行う。2015 年 1 月から 12 月までの入院患者数は約 1,200 人であった。

待機手術は火曜日、水曜日、木曜日に施行されている。2015 年の手術件数は 1,466 例であった。2015 年における主な手術症例数は、副腎摘除術 21 件、腎摘出術 41 件、腎部分切除術 36 件、尿管摘出術 35 件、膀胱全摘術 21 件、前立腺全摘術 138 件、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt)

140 件、経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 17 件、腹腔鏡視下手術 66 件、ロボット支援下手術 143 件 (うち前立腺全摘術 138 件、腎部分切除術 5 件) であった。

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

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

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

2015 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 24,000 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., 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
2. 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
3. Aizawa, N., Ogawa, S., Sugiyama, R. et al.: Influence of urethane-anesthesia on the effect of resiniferatoxin treatment on bladder function in rats with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn*, **34**: 274, 2015
4. Akiyama, Y., Nomiya, A., Niimi, A. et al.: Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. *Int J Urol*, **22**: 835, 2015
5. Amemiya, T., Honma, M., Kariya, Y. et al.: Elucidation of the molecular mechanisms underlying adverse reactions associated with a kinase inhibitor using systems toxicology. *Systems Biology and Applications*, **1**: 15005, 2015
6. Azuma, T., Nagase, Y., Oshi, M.: Pyuria predicts poor prognosis in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin. *Mol Clin Oncol*, **3**: 1113, 2015
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. Fujimura, T., Takahashi, S., Kume, H. et al.: Toremifene, a selective estrogen

- receptor modulator, significantly improved biochemical recurrence in bone metastatic prostate cancer: a randomized controlled phase II a trial. *BMC cancer*, 15: 836, 2015
9. Fukuhara, H., Todo, T.: New generation of oncolytic herpes virus. *Current Cancer Therapy Reviews*, 11: 163, 2015
 10. Hakimi, A. A., Tickoo, S. K., Jacobsen, A. et al.: TCEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. *Mod Pathol*, 28: 845, 2015
 11. 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
 12. Iwamoto, H., Zhang, Y., Seki, T. et al.: PlGF-induced VEGFR1-dependent vascular remodeling determines opposing anti-tumor effects and drug resistance to Dll4-Notch inhibitors. *Sci Adv*, 1: e1400244, 2015
 13. Jensen, L. D., Nakamura, M., Bräutigam, L. et al.: VEGF-B-Neuropilin-1 signaling is spatiotemporally indispensable for vascular and neuronal development in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112: E5944, 2015
 14. Kakutani, S., Fukuhara, H., Taguchi, S. et al.: Combination of docetaxel, ifosfamide and cisplatin (DIP) as a potential salvage chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 45: 281, 2015
 15. Kamei, J., Furuta, A., Akiyama, Y. et al.: Video-urodynamic effects of mirabegron, a beta3 -adrenoceptor agonist, in patients with low-compliance bladder. *Int J Urol*, 22: 956, 2015
 16. 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
 17. Kanayama, H. O., Fukumori, T., Fujimoto, H. et al.: Clinicopathological characteristics and oncological outcomes in patients with renal cell carcinoma registered in 2007: The first large-scale multicenter study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*, 22: S1, 2015
 18. Kawai, T., Suzuki, M., Otsuka, M. et al.: Hypertensive crisis during hemostasis of adrenal bleeding using a soft-coagulation device. *Int J Urol*, 22: 799, 2015
 19. Kume, H., Kawai, T., Nagata, M. et al.: Intermittent docetaxel chemotherapy is feasible for castration-resistant prostate cancer. *Mol Clin Oncol*, 3: 303, 2015
 20. Maeda, D., Akiyama, Y., Morikawa, T. et al.: Hunner-Type (Classic) Interstitial Cystitis: A Distinct Inflammatory Disorder Characterized by Pancystitis, with Frequent Expansion of Clonal B-Cells and Epithelial Denudation. *PLoS One*, 10: e0143316, 2015
 21. Maekawa, S., Nagata, M., Watanabe, H. et al.: Resection of bulky chromophobe renal cell carcinoma resolved severe idiopathic thrombocytopenic purpura: A case report. *Int J Urol*, 22: 1167, 2015
 22. Makino, K., Kume, H., Morikawa, T. et al.: Adenocarcinoma at Anastomotic Site of Ureterosigmoidostomy Potentially of Urothelial Origin Spreading to the Upper Urinary Tract. *Case Rep Urol*, 564082, 2015
 23. Makise, N., Morikawa, T., Kawai, T. et al.: Squamous differentiation and prognosis in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 8: 7203, 2015
 24. Makise, N., Morikawa, T., Takeshima Y. et al.: Urinary bladder urothelial carcinoma with concurrent plasmacytoid and micro-papillary differentiations: A report of two cases with an emphasis on serum

- carbohydrate antigen 19-9. *Pathol Int*, **65**: 495, 2015
25. Matsumoto, S., Matsumoto, S., Homma, Y.: Measurement of oxyhemoglobin concentration changes in interstitial cystitis female patients: A near-infrared spectroscopy study. *Int J Urol*, **22**: 689, 2015
26. Michel, M., Igawa Y.: Therapeutic targets for overactive bladder other than smooth muscle. *Exper Opin Ther Targets*, **5**: 687, 2015
27. Miyama, Y., Morikawa, T., Nakagawa, T. et al.: Lipid Cell and Micropapillary Variants of Urothelial Carcinoma of the Ureter. *Case Rep Oncol*, **8**: 515, 2015
28. Nakajima, Y., Osakabe, A., Waku, T. et al.: Estrogen Exhibits a Biphasic Effect on Prostate Tumor Growth through the Estrogen Receptor beta-KLF5 Pathway. *Mol Cell Biol*, **36**: 144, 2015
29. Nakamura, M., Satoh, N., Suzuki, M. et al.: Stimulatory effect of insulin on renal proximal tubule sodium transport is preserved in type 2 diabetes with nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun*, **461**: 154, 2015
30. Nakamura, M., Yamazaki, O., Shirai, A. et al.: Preserved Na/HCO₃ cotransporter sensitivity to insulin may promote hypertension in metabolic syndrome. *Kidney Int*, **87**: 535, 2015
31. Nishimatsu, H., Suzuki, E., Saito, Y. et al.: Senescent Cells Impair Erectile Function through Induction of Endothelial Dysfunction and Nerve Injury in Mice. *PLoS One*, **10**: e0124129, 2015
32. Nishimatsu, H., Suzuki, E., Saito, Y. et al.: Neuromedin B Restores Erectile Function by Protecting the Cavernous Body and the Nitrergic Nerves from Injury in a Diabetic Rat Model. *PLoS One*, **10**: e0133874, 2015
33. Otsuka, M., Nagata, M., Suzuki, M. et al.: Primary Retroperitoneal Tumor with Unexpected Gingival Involvement. *Intern Med*, **54**: 1787, 2015
34. 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. *J Endourol*, **29**: 770, 2015
35. Suzuki, E., Fujita, D., Takahashi, M. et al.: Adipose tissue-derived stem cells as a therapeutic tool for cardiovascular disease. *World J Cardiol*, **26**: 454, 2015
36. Tabata, M., Ikeda, M., Urakami, S. et al.: Impact of adjuvant chemotherapy on patients with pathological stage T3b and/or lymph node metastatic bladder cancer after radical cystectomy. *Jpn J Clin Oncol*, **45**: 963, 2015
37. Taguchi, S., Fukuhara, H., Shiraishi, K. et al.: Radical Prostatectomy versus External Beam Radiotherapy for cT1-4N0M0 Prostate Cancer: Comparison of Patient Outcomes Including Mortality. *PLoS One*, **10**: e0141123, 2015
38. Taguchi, S., Nakagawa, T., Matsumoto, A. et al.: Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of survival in patients with metastatic urothelial carcinoma: A multi-institutional study. *Int J Urol*, **22**: 638, 2015
39. Taguchi, S., Kishida, Y., Tamura, K. et al.: Intrapelvic Bulky Tumor as an Unusual Presentation of Erdheim-Chester Disease. *Intern Med*, **54**: 3241, 2015
40. Takahashi, M., Kume, H., Koyama, K. et al.: Preoperative Evaluation of Renal Cell Carcinoma by Using 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*, **40**: 936, 2015
41. Takahashi, S., Shiraishi, T., Miles, N. et al.: Nanowire analysis of cancer-testis antigens as biomarkers of aggressive prostate cancer.

-
- Urology, 85: 704 .e1, 2015
42. Takahashi, S., Aruga, S., Yamamoto, Y. et al.: Urinary Oxalate Excretion Decreased in Androgen Receptor-Knockout Mice by Suppressing Oxalate Synthesis in The Liver. *Open Journal of Urology*, 5: 123, 2015
 43. Takayama, K., Misawa, A., Suzuki, T. et al.: Corrigendum: TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression. *Nat Commun*, 6: 8219, 2015
 44. 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
 45. Wang, J., Cao, Z., Zhang, X. M. et al.: Novel mechanism of macrophage-mediated metastasis revealed in a zebrafish model of tumor development. *Cancer Res*, 75: 306, 2015
 46. Yamada, Y., Nomiya, A., Niimi, A. et al.: A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. *Transl Androl Urol*, 4: 486, 2015
 47. Yamaguchi, O., Kakizaki, H., Homma, Y. et al.: Safety and efficacy of mirabegron as 'add-on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). *BJU Int*, 116: 612, 2015
 48. Yamaguchi, O., Marui, E., Igawa, Y. et al.: Efficacy and Safety of the Selective β_3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. *Low Urin Tract Symptoms*, 7: 84, 2015
 49. Yamamoto, S., Yoshida, K., Tsumura, K. et al.: Xanthogranulomatous cystitis treated by transurethral resection. *Urol Case Rep*, 3: 143, 2015
 50. Yokoyama, O., Igawa, Y., Takeda, M.: Tadalafil for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a review of clinical data in Asian men and an update on the mechanism of action. *Ther Adv Urol*, 7: 249, 2015
 51. Zaitzu, 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

渡邊聡明

講師

石原聡一郎、野澤宏彰、川合一茂

助教

畑啓介、清松知充、田中敏明、西川武司、大谷研介、安田幸嗣、室野浩司、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、講師3、非常勤講師7、助教8、医員6、大学院生19、研修医4です(平成28年3月現在)。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索しています。

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。2015年の腫瘍外科の手術件数は、483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

卒前教育は他の外科教室と分担でM2の系統講義・臨床導入実習、M3 M4の臨床統合講義を担当しています。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、臨床導入実習では腹部診断学について講義を行っております。また臨床統合講義では、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(クリニカル・クラークシップ)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、個々の患者に必要なかつ十分な検査・処置・治療を実施できるようになることを目標としています。

研 究

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

本教室の主な研究テーマを下記に列挙します。

- 1) 下部直腸癌に対する術前照射療法
- 2) 潰瘍性大腸炎に対する大腸癌サーベイランス
- 3) 潰瘍性大腸炎の発癌機構
- 4) 腹腔鏡補助下大腸切除術
- 5) 大腸癌における局所免疫
- 6) 大腸癌と大腸腺腫の遺伝子解析
- 7) 早期大腸癌の予後因子
- 8) 大腸癌術後のサーベイランスプログラム
- 9) 大腸癌肝転移の発現機構
- 10) 樹状細胞を用いた癌免疫療法
- 11) 腫瘍血管を標的とした癌免疫療法
- 12) がん転移における活性脂質とその産生酵素の役割
- 13) 癌の発生、進展と脂質代謝

- 14) 癌の進展における末梢神経の役割
- 15) 抗癌剤感受性と関連する遺伝子解析
- 16) 癌と血液凝固、線溶系
- 17) 消化器癌におけるアディポネクチンとその受容体の解析
- 18) 腹膜播種における腹腔内抗癌剤治療
- 19) 腹腔内化学療法後の薬物動態の検索
- 20) 炎症性腸疾患における繊維芽細胞増殖因子 (FGF) の役割
- 21) 低分化大腸癌の遺伝子解析
- 22) 固形癌に対する集束超音波治療
- 23) 腹膜播種における腹腔細胞の定量的検討
- 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) がんオートファジー
- 26) ロボット支援腹腔鏡補助下大腸切除術 (da Vinci 手術)
- 27) 直腸癌術後の排便機能、性機能および排尿機能の評価

出版物等

1. Anzai H, Kazama S, Kiyomatsu T, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Hata K, Kawai K, Yamaguchi H, Nozawa H, Kanazawa T, Ushiku T, Ishihara S, Sunami E, Fukayama M, Watanabe T. Alpha-fetoprotein-producing early rectal carcinoma: a rare case report and review. World journal of Surgical oncology. 13: 180. 2015.
2. Anzai H, Hata K, Kishikawa J, Ishii H, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Clinical patterns and progression of ulcerative proctitis in the Japanese population: A retrospective study of incidence and risk factors influencing progression. Colorectal Disease. 2015.
3. Emoto S, Kitayama J, Ishigami H,

- Yamaguchi H, Watanabe T. Clinical significance of cytological status of peritoneal lavage fluid during intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with overt peritoneal dissemination. *Annals of Surgical Oncology*. 22(3): 780-6. 2015.
4. Ernst J. Kuipers, William M. Grady, David Lieberman, Thomas Seufferlein, Joseph J. Sung, Petra G. Boelens, Cornelis J. H. van de Velde and Toshiaki Watanabe. Colorectal cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015.
 5. Fujii M, Matano M, Nanki K, Sato T. Efficient genetic engineering of human intestinal organoids using electroporation. *Nature Protocols*. 10(10): 1474-1485. 2015.
 6. Hata K, Ishihara S, Watanabe T. Successful Surveillance Colonoscopy for Patients with Ulcerative Colitis After Ileorectal Anastomosis. *J Crohns Colitis*. 9(10). 937-8. 2015.
 7. Hata K, Kazama S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka J, Tanaka T, Nishikawa T, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Laparoscopic Surgery for Ulcerative Colitis: review of the literature. *Surgery Today*. 45(8). 933-8. 2015.
 8. Hata K, Kishikawa J, Anzai H, Shinagawa T, Kazama S, Ishii H, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka J, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Surveillance colonoscopy for colitis-associated dysplasia and cancer in ulcerative colitis patients. *Dig Endosc*. Epub ahead. 2015.
 9. Hata K, Yamamoto Y, Kiyomatsu T, Tanaka T, Kazama S, Nozawa H, Kawai K, Tanaka J, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Kishikawa J, Anzai H, Shinagawa T, Arakawa K, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Hereditary gastrointestinal cancer. *Surgery Today*. in press. 2015.
 10. Hiyoshi M, Kawai K, Shibuya M, Ozawa T, Kishikawa J, Nirei T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Tada T, Kanazawa T, Kazama S, Shoda H, Sumitomo S, Kubo K, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Yamamoto K, Watanabe T. A case of tracheobronchitis with dyspnea in ulcerative colitis. *Internal Medicine*. 54(7): 749-53. 2015.
 11. Hongo K, Kazama S, Tsuno NH, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Immunohistochemical detection of high-mobility group box 1 correlates with resistance of preoperative chemoradiotherapy for lower rectal cancer: a retrospective study. *World journal of surgical oncology*. 13(1): 7. 2015.
 12. Iida Y, Sunami E, Yamashita H, Hiyoshi M, Ishihara S, Yamaguchi H, Inoue A, Makide K, Tsuno NH, Aoki J, Kitayama J, Watanabe T. Phosphatidylserine-specific phospholipase A1 (PS-PLA1) expression in colorectal cancer correlates with tumor invasion and hematogenous metastasis. *Anticancer Research*. 35(3): 1459-64. 2015.
 13. Ishihara S, Otani K, Yasuda K, Nishikawa T, Tanaka J, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Recent advances in robotic surgery for rectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 20(4): 633-640. 2015.
 14. Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Nozawa H, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Sugihara K, Watanabe T. Benefit of primary tumor resection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a multicenter retrospective study using a propensity score analysis.

- International Journal of Colorectal Disease. 30(6): 807-812. 2015.
15. Ishihara S, Matsuda K, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Kazama S, Kanazawa T, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Hashiguchi Y, Watanabe T. Patient factors predisposing to complications following laparoscopic surgery for colorectal cancers. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 25(2): 168-172. 2015.
 16. Ishihara S, Matsusaka S, Kondo K, Horie H, Uehara K, Oguchi M, Murofushi K, Ueno M, Mizunuma N, Shinbo T, Kato D, Okuda J, Hashiguchi Y, Nakazawa M, Sunami E, Kawai K, Yamashita H, Okada T, Ishikawa Y, Nakajima T, Watanabe T. A phase I dose escalation study of oxaliplatin plus oral S-1 and pelvic radiation in patients with locally advanced rectal cancer (SHOGUN trial). *Radiation Oncology*. 10(24): online journal. 2015.
 17. Ishii H. Comparison of Functional Outcomes of Patients Who Underwent Hand-sewn or Stapled Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis. *International Surgery*. 100(7-8): 1169-76. 2015.
 18. Kaneko K, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, Watanabe T. Perioperative Allogeneic Blood Transfusion Is Associated With Surgical Site Infection After Abdominoperineal Resection-a Space for the Implementation of Patient Blood Management Strategies. *International Surgery*. 100(5): 797-804. 2015.
 19. Kaneko M, Sasaki S, Ishimaru K, Terai E, Nakayama H, Watanabe T. The impact of perioperative allogeneic blood transfusion on survival in the aged patients with colorectal cancer. *Anticancer Res*. 35: 3553-3558. 2015.
 20. Kawai K, Sunami E, Yamaguchi H, Ishihara S, Kazama S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka J, Tanaka T, Nishikawa T, Kitayama J, Watanabe T. Nomograms for colorectal cancer: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 21(41):11877-11886. 2015.
 21. Kawai K, Sunami E, Tanaka J, Tanaka T, Kiyomatsu T, Nozawa H, Kazama S, Kanazawa T, Hosaka A, Ishihara S, Yamaguchi H, Shigematsu K, Watanabe T. Synchronous colorectal malignancy and abdominal aortic aneurysm treated with endovascular aneurysm repair followed by laparoscopic colectomy. *International Surgery*. 100(4): 600-603. 2015.
 22. Kawai K, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Miyata H, Watanabe T. Nomogram prediction of metachronous colorectal neoplasms in patients with colorectal cancer. *Annals of Surgery*. 261(5): 926-932. 2015.
 23. Kawai K, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Miyata H, Sugihara K, Watanabe T. Nomograms for predicting the prognosis of stage IV colorectal cancer after curative resection: a multicenter retrospective study. *European Journal of Surgical Oncology*. 41(4): 457-465. 2015.
 24. Kazama S, Kitayama J, Hiyoshi M, Taketomi Y, Murakami M, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Yamaguchi H, Nozawa H, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T. Phospholipase A2 Group III and Group X Have Opposing Associations with Prognosis in Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 35(5): 2983-90. 2015.
 25. Kishikawa J, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S, Yamaguchi H, Sunami E, Watanabe T. Characteristics and prognosis of colorectal cancer associated with rheumatic disease. *International Surgery*. 100(5): 783-789. 2015.
 26. Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Onoyama H, Yamashita H, Seto

- Y, Matsuzaki K, Watanabe. Flow cytometric quantification of intraperitoneal free tumour cells is a useful biomarker in gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *Ann Surg Oncol*. 22(7): 2336-42. 2015.
27. Kiyomatsu H, Kawai K, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T. "Mesalazine-induced pleuropericarditis in a patient with Crohn's disease" *Internal Medicine*. 54(13): 1605-1608. 2015.
28. Kotaka M, Yoshino T, Oba K, Shinozaki K, Touyama T, Manaka D, Matsui T, Ishigure K, Hasegawa J, Inoue K, Goto K, Sakamoto J, Saji S, Ohtsu A, Watanabe T. Initial safety report on the tolerability of modified FOLFOX6 as adjuvant therapy in patients with curatively resected stage II or III colon cancer (JFMC41-1001-C2: JOIN trial). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 76(1): 75-84. 2015.
29. Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nature Medicine*. 21(3): 256-262. 2015.
30. Nagai Y, Yamamoto Y, Yasuhara T, Hata K, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Yamanaka T, Miyagawa K, Watanabe T. High RAD54B expression: an independent predictor of postoperative distant recurrence in colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 6(25): 21064-73. 2015.
31. Nagata H, Yamaguchi H, Watanabe T. Peritoneal metastasis of pancreas cancer mimicking the local recurrence of colon cancer after laparoscopic colectomy. *ANZ Surgery*. Epub ahead of print. 2015.
32. Nishikawa T, Sunami E, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Kazama S, Nozawa H, Ishihara S, Watanabe T. Incidence and prognostic significance of positive peritoneal lavage in colorectal cancer. *Surg Today*. 45(9): 1073-1081. 2015.
33. Nozawa H, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. 'Deepness of Response' is associated with overall survival in standard systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Chemotherapy*. 60(5-6): 360-367. 2015.
34. Nozawa H, Tanaka J, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Nakamura J, Kokudo N, Watanabe T. Predictors and outcome of complete removal of colorectal cancer with synchronous lung metastases. *Mol Clin Onc*. 3: 1041-1047. 2015.
35. Nozawa H, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Large colorectal carcinoma is predictive of recurrence after adjuvant chemotherapy using oxaliplatin. *Anticancer Res*. 35(9): 5073-5078. 2015.
36. Nozawa H, Ishihara S, Morikawa T, Tanaka J, Yasuda K, Ohtani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Fukayama M, Watanabe T. Metachronous tubulovillous and tubular adenomas of the anal canal. *Diagn Pathology*. 10: 139. 2015.
37. Nozawa H, Ishihara S, Fujishiro M, Kodashima S, Ohtani K, Yasuda K, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Kazama S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Outcome of salvage surgery for colorectal cancer initially treated by upfront endoscopic therapy. *Surgery*. 2015.

-
38. Ohta K, Hoshino H, Wang J, Ono S, Iida Y, Hata K, Huang SK, Colquhoun S, Hoon DS. MicroRNA-93 activates c-Met/PI3K/Akt pathway activity in hepatocellular carcinoma by directly inhibiting PTEN and CDKN1A. *Oncotarget*. 6(5): 3211-24. 2015.
39. Oka S, Tanaka S, Saito Y, Iishi H, Kudo SE, Ikematsu H, Igarashi M, Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisabe T, Tsuruta O, Sano Y, Yamano H, Shimizu S, Yahagi N, Watanabe T, Nakamura H, Fujii T, Ishikawa H, Sugihara K: Colorectal Endoscopic Resection Standardization Implementation Working Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, Tokyo, Japan. Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan. *The American journal of gastroenterology*. 110(5): 697-707. 2015.
40. Oki E, Ando K, Kasagi Y, Zaito Y, Sugiyama M, Nakashima Y, Sonoda H, Ohgaki K, Saeki H, Maehara Y. Recent advances in multidisciplinary approach for rectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 20(4): 641-9. 2015.
41. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Kanazawa T, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Prognostic significance of the lymph node ratio in stage IV colorectal cancer patients who have undergone curative resection. *Ann Surg Oncol*. 22(5): 1513-9. 2015.
42. Ozawa T, Yamaguchi H, Kiyomatsu T, Saito S, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. A case report of idiopathic systemic capillary leak syndrome that occurred during the postoperative period of abdominoperineal resection for colorectal cancer. *Int Surg*. 100(1): 58-62. 2015.
43. Ozawa T, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Log odds of positive lymph nodes as a prognostic indicator in stage IV colorectal cancer patients undergoing curative resection. *J Surg Oncol*. 111(4): 465-71. 2015.
44. Ozawa T, Saito S, Matsuura S, Kishi H, Maeda M, Watanabe T. Thyroid gland metastasis of rectal cancer. *J Surg Case Rep*. 2015(5): pii: rjv053. 2015.
45. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. The preoperative platelet to lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with stage II colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 30(9): 1165-71. 2015.
46. Ozawa T, Ishihara S, Kawai K, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Impact of a lymphocyte to monocyte ratio in stage IV colorectal cancer. *J Surg Res*. 199(2):386-92. 2015.
47. Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Sakai Y, Hasegawa S, Watanabe T, Kim SH. Distinctive oncological features of stage IIIA colorectal cancer: Analysis of prognostic factors for selective adjuvant chemotherapy. *Journal of Surgical Oncology*. 111(7): 882-90. 2015.
48. Sasaki K, Kawasaki H, Abe H, Nagai H, Yoshimi F. Retrocecal hernia successfully treated with laparoscopic surgery: a case report and literature review of 15 cases in Japan. *International Journal of Surgery Case Reports Online*. 2015.
49. Shibata J, Kawai K, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Sugihara K, and Watanabe T. Prognostic Impact of Histologic Type in Curatively Resected Stage IV

-
- Colorectal Cancer: A Japanese Multicenter Retrospective Study. *Annals of Surgical Oncology*. 22 (Suppl 3): 621-9. 2015.
50. Shibata J, Ishihara S, Tada N, Kawai K, Tsuno N.H., Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Surgical stress response after colorectal resection: a comparison of robotic, laparoscopic, and open surgery. *Techniques in Coloproctology*. 19(5): 275-80. 2015.
51. Shida D, Tagawa K, Inada K, Nasu K, Seyama Y, Maeshiro T, Miyamoto S, Inoue S, Umekita N. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols for colorectal cancer in Japan. *BMC Surg*. 15(90): 001-006. 2015.
52. Shida D, Wakamatsu K, Tanaka Y, Yoshimura A, Kawaguchi M, Miyamoto S, Tagawa K. The postoperative patient-reported quality of recovery in colorectal cancer patients under enhanced recovery after surgery using QoR-40. *BMC Cancer*. 15(799): 001-006. 2015.
53. Shinagawa T, Hata K, Watanabe T. Hepatic Portal Venous Gas After Colonoscopy for Ulcerative Colitis: A Case Report. *Journal of Crohn's and Colitis*. 9(11): 1058-9. 2015.

血管外科学

教授

渡邊聡明

講師

保科克行

助教

宮原拓也、山本晃太、赤木大輔

ホームページ <http://all-1su.umin.jp/>

沿革と組織の概要

大学院講座制に伴い、旧第一外科は血管外科学、腫瘍外科学を担当することになりました。本教室は、現在もお旧外科学講座第一の構成や内容の多くを踏襲しており、教育・研究・診療に関しては腫瘍外科と共同で行っている部分が少なくありません。構成員は、教授 1 以下、講師 1、助教 3、大学院生 9、研修医 1 (平成 28 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

卒前教育は他の外科教室と分担で M2 の系統講義・臨床導入実習、M3 M4 の臨床統合講義を担当しています。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、個々の患者に必要なかつ十分な検査・処置・治療を実施できるようにす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レンスを行っています。

本教室の主な研究テーマを下記に列挙します。

- 1) 低侵襲血管外科手術をめざしたナビゲーションシステムの確立
- 2) 動脈瘤発育の病態生理学的研究
- 3) ステント再狭窄の病態生理学的研究
- 4) 血管平滑筋細胞における細胞間伝達機構
- 5) 近赤外線分光法を用いた組織酸素動態
- 6) 動脈硬化症関連遺伝子の探索
- 7) 動物モデルを用いた微小循環の薬学的解析
- 8) 血管新生メカニズムの解明
- 9) 血管新生を目指した新しいドラッグデリバリーシステムの開発
- 10) ステントグラフト挿入後の血行力学的検討
- 11) ナノテクノロジーを応用した血管壁細胞への遺伝子導入法の開発
- 12) 血管形成を伴った人工臓器開発のための基礎研究
- 13) 下肢虚血評価のための新しい診断法の開発
- 14) 生体内皮機能自動測定装置の開発
- 15) 間欠性跛行患者の歩行様式に関する研究
- 16) 嚢状瘤モデルの作成とシミュレーション

出版物等

1. Akagi D, Chen M, Toy R, Chatterjee A, Conte MS. Systemic delivery of proresolving lipid mediators resolvin D2 and maresin 1 attenuates intimal hyperplasia in mice. *FASEB J.* 29(6): 2504-13. 2015.
2. Akai T, Hoshina K, Yamamoto S, Takeuchi H, Nemoto Y, Ohshima M, 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.* 4: e001547. 2015.
3. Haga M, Hoshina K, Shigematsu K, Watanabe T. Feasibility of perioperative strategy for abdominal aortic aneurysm in patients with pre-existing chronic renal insufficiency at a single institute. *Surg Today.* in press. 2015.
4. Hashimoto T, Chen L, Kimura H, Endler A, Koyama H, Miyata T, Shibasaki F, Watanabe T. Silencing of eIF3e promotes blood perfusion recovery after limb ischemia through stabilization of hypoxia-

- inducible factor-2 α activity. *Journal of Vascular Surgery*. 7-Mar: pii: S0741-5214 (15)00067-1. 2015.
5. Hashimoto T, Shibasaki F. Hypoxia-inducible factor as an angiogenic master switch. *Frontiers in Pediatrics*. 24(3): 33. 2015.
 6. Hashimoto T, Yamamoto K, Foster T, Bai H, Shigematsu K, Dardik A. Intraluminal drug delivery to the arteriovenous fistula endothelium. *Journal of Visualized Experiments*. in press. 2015.
 7. Kobayashi M, Hoshina K, Yamamoto S, Nemoto Y, Akai T, Shigematsu K, Watanabe T, Ohshima M. Development of an Image-Based Modeling System to Investigate Evolutional Geometric Changes of a Stent Graft in an Abdominal Aortic Aneurysm. *Circulation Journal*. 79(7): 1534-41. 2015.
 8. Matsukura M, Hoshina K, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T. Paramalleolar Bollinger score in the era of diabetes and end-stage renal disease: its usefulness for predicting operative outcome of critical limb ischemia patients. *Circ J*. in press. 2015.
 9. Miyahara T, Shigematsu K, Nishiyama A, Hashimoto T, Hoshina K, Watanabe T. Long-term results of combined aortoiliac and infrainguinal arterial reconstruction for the treatment of critical limb ischemia. *Annals of Vascular Diseases*. 8(1): 14-20. 2015.
 10. Miyahara T, Suhara M, Nemoto Y, Shirasu T, Haga M, Mochizuki Y, Matsukura M, Akai T, Taniguchi R, Nemoto M, Yamamoto S, Nishiyama A, Hosaka A, Hoshina K, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T. Long-term results of treatment for critical limb ischemia. *Ann Vasc Dis*. 8: 192-197. 2015.
 11. Mochizuki Y, Hoshina K, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T. Distal bypass to a critically ischemic foot increases the skin perfusion pressure at the opposite site of the distal anastomosis. *Vascular*. Epub ahead of print. 2015.
 12. Nemoto M, Koyama H, Nishiyama A, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T. Adequate selection of a therapeutic site enables efficient development of collateral vessels in angiogenic treatment with bone marrow mononuclear cells. *J Am Heart Assoc*. 4(9): e002287. 2015.
 13. Shirasu T, Hoshina K, Nishiyama A, Akagi D, Miyahara T, Yamamoto K, Shigematsu K, Watanabe T. Favorable outcomes of very elderly patients with critical limb ischemia who undergo distal bypass surgery. *J Vasc Surg*. Epub ahead of print. 2015.
 14. Shirasu T, Hoshina K, Yamamoto S, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T. Poor Prognosis in Critical Limb Ischemia Without Pre-Onset Intermittent Claudication. *Circ J*. 79(7): 1618-23. 2015.
 15. Shirasu T, Miyata T, Nishiyama A, Miyahara T, Hoshina K, Shigematsu K, Watanabe T. Useful predictors for critical limb ischemia in severely ischemic limbs. *Int Angiol*. Epub ahead of print. 2015.
 16. Tajima K, Hoshina K, Oushik T, Shigematsu K, Fukayama M. Intimal sarcoma of the abdominal aorta and common iliac arteries presenting as epithelioid angiosarcoma of the skin: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 8: 5856-62. 2015.
 17. Takayama T, Shi X, Wang B, Franco S, Zhou Y, DiRenzo D, Kent A, Hartig P, Zent J, Guo LW. A Murine Model of Arterial Restenosis: Technical Aspects of Femoral Wire Injury. *J Vis Exp*. 10-Mar: 97. 2015.
 18. Urabe G, Hoshina K, Deguchi J, Miyata T. Structural analysis of adventitial collagen

-
- to feature aging and aneurysm formation in human aorta. *J Vasc Surg*. Epub ahead of print. 2015.
19. Urabe Y, Tanaka S, Saito Y, Igarashi M, Watanabe T, Sugihara K. Impact of revisions of the JSCCR guidelines on the treatment of T1 colorectal carcinomas in Japan. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 53(4): 291-301. 2015.
20. Yamamoto K, Protack CD, Kuwahara G, Tsuneki M, Hashimoto T, Hall MR, Assi R, Brownson KE, Foster TR, Bai H, Wang M, Madri JA, Dardik A. Disturbed shear stress reduces Klf2 expression in arterial-venous fistulae in vivo. *Physiol Report*. 3(3): e12348. 2015.

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いある実習として評価が高い。

卒後初期研修については、主に乳腺、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。2015年における症例は、乳腺外科としては乳癌が149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56例である。

一週間の勤務スケジュールとしては、まず月曜日に教授の総回診が行われ、術後、術前の症例検討会が水・木・金の早朝に、術後経過検討と手術予定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

乳癌・甲状腺・副甲状腺の症例を蓄積して、新しい臨床的な視点を発見し、積極的に公表している。

- 1) 乳腺 C'領域の研究
- 2) 超音波による乳癌硬度の定量的測定と臨床的な意義
- 3) 乳癌での Ki67 の臨床的な意義
- 4) 新しい乳癌補助化学療法の適切・合理的な運用とその広報活動
- 5) 新規乳癌化学療法薬の使用実績の調査とその

広報活動

- 6) センチネルリンパ節生検術を含めた、乳癌腋窩治療の適切・合理的な運用とその広報活動
- 7) 新しい甲状腺薬の使用実績の調査
- 8) 抗がん剤副作用に対する副作用対策の研究
- 9) 癌治療にともなう体表変化を最小限にするカバーメイクの研究

また、多くの業績のある研究室と協同して、基礎的な研究の発展にも貢献している。

- 1) 甲状腺腫瘍におけるエピジェネティック解析
- 2) 乳癌組織からの癌幹細胞株の樹立とそれを用いた分子標的治療薬の開発
- 3) 乳腺腫瘍および甲状腺腫瘍のゲノム・遺伝子解析および腫瘍由来の無細胞 DNA の研究
- 4) Digital PCR を用いた乳癌 HER2 タンパク定量法の開発
- 5) TGF β 細胞内情報伝達物質をターゲットにした分子標的治療薬の開発

出版物等

1. Tada K, Nishioka K, Kikuchi Y, Niwa T, Seto Y. Virtual Touch tissue quantification cannot assess breast cancer lesions except for ductal carcinomas in situ and small invasive cancers: a retrospective study. *World J Surg Oncol*;13:147,2015.
2. 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 J Surg Oncol*;11:217, 2013.
3. Kikuchi Y, Tsuji E, Yagi K, Matsusaka K, Tsuji S, Kurebayashi J, Ogawa T,

- Aburatani H, Kaneda A. Aberrantly methylated genes in human papillary thyroid cancer and their association with BRAF/RAS mutation. *Front Genet*;4:271, 2013.
4. Yamashita H, Okuma K, Tada K, Shiraishi K, Takahashi W, Shibata-Mobayashi S, Sakumi A, Saotome N, Haga A, Onoe T, Ino K, Akahane M, Ohtomo K, Nakagawa K. Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial and skin markers during 320-multislice computed tomography scanning of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;84(2):331-5,2012.
 5. Hinohara K, Kobayashi S, Kanauchi H, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E, Tada K, Umezawa K, Mori M, Ogawa T, Inoue J, Tojo A, Gotoh N. ErbB receptor tyrosine kinase/NF-kappaB signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*;109(17):6584-9,2012.
 6. Ogawa T, Tsuji E, Shirakawa K, Hayashibara N, Kurabayashi R, Terada K, Kikuchi Y, Kanauchi H, Sakatani T. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast treated nonsurgically: report of three cases. *Breast Cancer*;18(1):68-72, 2011.
 7. Terada K, Okochi-Takada E, Akashi-Tanaka S, Miyamoto K, Taniyama K, Tsuda H, Asada K, Kaminishi M, Ushijima T. Association between frequent CpG island methylation and HER2 amplification in human breast cancers. *Carcinogenesis*; 30(3):466-71,2009.
 8. Niwa T, Saito H, Imajoh-ohmi S, Kaminishi M, Seto Y, Miki Y, Nakanishi A. BRCA2 interacts with the cytoskeletal linker protein plectin to form a complex controlling centrosome localization. *Cancer Sci*;100(11):2115-25,2009.

皮膚科学

教授

佐藤伸一

准教授

菅谷誠、浅野善英

講師

宮垣朝光、吉崎歩、鎌田昌洋

特任講師

増井友里、赤股要

助教

山田大資、谷口隆志、市村洋平、高橋岳浩、吉崎麻子、尾松淳、伊藤亜理紗

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

沿革と組織の概要

1990年に開講100周年を迎えている。現在のスタッフは教授1、准教授2、講師3、特任講師2、助教7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。また、乾癬や悪性腫瘍に生物学的製剤による治療を行っている。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』ができてい場合に意味をもつものである。病理組織検査や臨床検査と相俟って『皮疹を正確に把握できる眼』をもつ皮膚科医を育てるべく力を注いでいる。

教育

卒前教育では、皮膚科学の総論・各論について系統的な講義を行う一方、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ます。大学院生は、講師レベル以上で留学経験のある指導者と共に研究を始めるようになっている。以下に主な研究内容を挙げる。

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

出版物等

1. Higo T, Miyagaki T, Nakamura F, Shinohara A, Asano H, Abe H, Senda N, Yoshizaki A, Fukayama M, Kurokawa M: Paraneoplastic pemphigus occurring after bendamustine and rituximab therapy for relapsed follicular lymphoma. *Ann Hematol.* 2015;94(4):683-5.
2. Saigusa R, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis. *Exp Dermatol.* 2015;24(2):127-32.
3. Asano Y, Sato S: New criteria improve recognition of early systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(1):3-4.
4. Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Trojanowska M, Sato S: Fli1 haploinsufficiency induces fibrosis, vascular activation and immune abnormalities resembling systemic sclerosis in bleomycin-treated mice. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(5): 1335-44.
5. Mitsui A, Tada Y, Shibata S, Kamata M, Hau C, Asahina A, Sato S: Deficiency of both L-selectin and ICAM-1 exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation through increased infiltration of antigen presenting cells. *Clin Immunol.* 2015;157(1):43-55.
6. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, Toyama T, Taniguchi T, Noda S, Aozasa N, Akamata K, Sumida H, Miyazaki M, Tamaki Z, Yanaba K, Kuwano Y, Sato S: The association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2015;42(5): 524-7.
7. Miura S, Asano Y, Saigusa R, Yamashita T, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T: Serum vaspilin levels: a possible correlation with digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2015;42(5): 528-31.

8. Miura S, Asano Y, Saigusa R, Yamashita T, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T: Serum omentin levels: a possible contribution to vascular involvement in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2015;42(5):461-6.
9. Akamata K, Asano Y, Yamashita T, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Trojanowska M, Sato S: Endothelin receptor blockade ameliorates vascular fragility in endothelial cell-specific Fli1 knockout mice by increasing Fli1 DNA-binding ability. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1335-44.
10. Watanabe R, Gehad A, Yang C, Campbell L, Teague JE, Schlapbach C, Elco C, Huang V, Matos TR, Kupper TS, Clark RA: Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med*. 2015;7(279):279ra39.
11. Yoshizaki A, Sato S: Abnormal B lymphocyte activation and function in systemic sclerosis. *Ann Dermatol*. 2015; 27(1):1-9.
12. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E: The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):324-36.
13. Wu CY, Asano Y, Taniguchi T, Sato S, Yu HS: Serum heparanase levels: a protective marker against digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2015; 42(6):625-8.
14. Miyagaki T, Sugaya M: Recent advances in atopic dermatitis and psoriasis: genetic background, barrier function, and therapeutic targets. *J Dermatol Sci*. 2015;78(2): 89-94.
15. Kimura T, Tse K, Sette A, Ley K: Vaccination to modulate atherosclerosis. *Autoimmunity*. 2015;48(3):152-60.
16. Saeki H, Imafuku S, Abe M, Shintani Y, Onozuka D, Hagihara A, Katoh N, Murota H, Takeuchi S, Sugaya M, Tanioka M, Kaneko S, Masuda K, Hiragun T, Inomata N, Kitami Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Morisky DE, Furue M: Poor adherence to medication as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8 and low satisfaction with treatment in 237 psoriasis patients. *J Dermatol*. 2015;42(4):367-72.
17. Nakajima R, Miyagaki T, Oka T, Nakao M, Kawaguchi M, Suga H, Morimura S, Kai H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S, Sugaya M: Elevated serum galectin-9 levels in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2015; 42(7):723-6.
18. Kimura T, Sugaya M, Oka T, Blauvelt A, Okochi H, Sato S: Lymphatic dysfunction attenuates tumor immunity through impaired antigen presentation. *Oncotarget*. 2015;6(20): 18081-93.
19. Shibata S, Tada Y, Hau CSY, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Masamoto Y, Kurokawa M, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S: Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ T cells. *Nat Commun*. 2015;6:7687.
20. Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T: Progranulin overproduction due to Fli1 deficiency contributes to the resistance of dermal fibroblasts to tumor necrosis factor alpha in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Dec;67(12):3245-55.
21. Sugaya M: Chemokines and skin diseases. *Arch Immunol Ther Exp*. 2015;63(2): 109-115.

22. Furue M, Onozuka D, Takeuchi S, Murota H, Sugaya M, Masuda K, Hiragun T, Kaneko S, Saeki H, Shintani Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Kitami Y, Tanioka M, Imafuku S, Abe M, Inomata N, Morisky DE, Katoh N: Poor adherence to oral and topical medication in 3096 dermatological patients as assessed by Morisky Medication Adherence Scale-8. *Br J Dermatol.* 2015; 172(1):272-275.
23. Sugaya M, Morimura S, Suga H, Kawaguchi M, Miyagaki T, Ohmatsu H, Fujita H, Sato S: CCR4 is expressed on infiltrating cells in lesional skin of early mycosis fungoides and atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2015; 42(6):613-615.
24. Kaneko S, Masuda K, Hiragun T, Inomata N, Furue M, Onozuka D, Takeuchi S, Murota H, Sugaya M, Saeki H, Shintani Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Tanioka M, Kitami Y, Imafuku S, Abe M, Hagihara A, Morisky D, Katoh N: Transient improvement of urticaria induces poor adherence as assessed by Morisky Medication Adherence Scale-8. *J Dermatol.* 2015;42(11):1078-1082.
25. Murota H, Takeuchi S, Sugaya M, Tanioka M, Onozuka D, Hagihara A, Saeki H, Imafuku S, Abe M, Shintani Y, Kaneko S, Masuda K, Hiragun T, Inomata N, Kitami Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Donald E, Morisky DE, Furue M, Katoh N: Characterization of socioeconomic status of Japanese patients with atopic dermatitis showing poor medical adherence and reasons for drug discontinuation. *J Dermatol Sci.* 2015;79(3):279-287.
26. Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Kitami Y, Onozuka D, Hagihara A, Takeuchi S, Murota H, Sugaya M, Masuda K, Hiragun T, Kaneko S, Saeki H, Shintani Y, Tanioka M, Imafuku S, Abe M, Inomata N, Morisky DE, Furue M, Katoh N: Adherence to oral and topical medication in 445 patients with tinea pedis as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8. *Eur J Dermatol.* 2015; 25(6):570-577.
27. Kitadate A, Ikeda S, Teshima K, Ito M, Toyota I, Hasunuma N, Takahashi N, Miyagaki T, Sugaya M, Tagawa H: MicroRNA-16 mediates the regulation of a senescence-apoptosis switch in cutaneous T-cell and other non-Hodgkin lymphomas. *Oncogene.* 2015 Dec 7. doi:10.1038/onc.2015.435.
28. Higo T, Miyagaki T, Nakamura F, Shinohara A, Asano H, Abe H, Senda N, Yoshizaki A, Fukayama M, Kurokawa M: Paraneoplastic pemphigus occurring after bendamustine and rituximab therapy for relapsed follicular lymphoma. *Ann Hematol.* 2015;94:683-685.
29. Miyagaki T, Sugaya M: Recent advances in atopic dermatitis and psoriasis: genetic background, barrier function, and therapeutic targets. *J Dermatol Sci.* 2015;78: 89-94.
30. Miyagaki T, Sugaya M, Oka T, Fujita H, Sato S: Serum chemokine levels differentially regulated by vorinostat in a Sézary syndrome patient. *Br J Dermatol.* 2015; 173:620-622.
31. Miyagaki T, Fujimoto M, Sato S: Regulatory B cells in human inflammatory and autoimmune diseases: from mouse models to clinical research. *Int Immunol.* 2015;27: 495-504.
32. Takahashi T, Asano Y, Noda S, Aozasa N, Akamata K, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S: A possible contribution of lipocalin-2 to the development of dermal fibrosis, pulmonary vascular involvement, and renal dys-

- function in systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2015 Sep;173(3):681-9.
33. Nakamura K, Asano Y, Shibata S, Nakao M, Shida R, Takahashi T, Mitsui A, Araki M, Yamada A, Sato S: A case of psoriasis vulgaris developing ulcerative colitis during adalimumab treatment. *J Dermatol*. 2015 Oct;42(10):1029-30.
34. Nakajima R, Komine M, Miyamoto Y, Fusumae T, Fujita Y, Maekawa T, Murata S, Ohtsuki M: Sarcomatoid carcinoma arising in the congenital pigmented nevus after treatment with carbon dioxide snow freezing method. *J Dermatol*. 2015 Nov;42(11):1083-6.
35. Takahashi N, Noda S, Taniguchi T, Adachi M: Efficacy comparison of ustekinumab between anti-TNF- α drug naïve and anti-TNF- α drug resistant Japanese psoriasis cases. *Int J Dermatol*. 2015 Oct;54(10):1194-8.
36. Saigusa R, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Ichimura Y, Takahashi T, Toyama T, Yoshizaki A, Sugawara K, Tsuruta D, Taniguchi T, Sato S: Multi-facet contribution of the TLR4-activated IRF5 transcription factor in systemic sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Dec 8;112(49):15136-41.
37. Nakamura K: Case of psoriasis vulgaris developing ulcerative colitis during adalimumab treatment. *J Dermatol*. 2015 Oct;42(10):1029-30.
38. Yoshizaki A, Sato S: Abnormal B lymphocyte activation and function in systemic sclerosis. *Ann Dermatol*. 2015;27(1):1-9.
39. Yokoyama T, Yoshizaki A, Simon KL, Kirby MR, Anderson SM, Candotti F: Age-Dependent Defects of Regulatory B Cells in Wiskott-Aldrich Syndrome Gene Knockout Mice. *PLoS One*. 2015;10(10).
40. Miyagawa T, Kadono T, Taniguchi T, Nakamura K, Saigusa R, Yoshizaki A, Miyagaki T, Yamada D, Masui Y, Sato S: Cutaneous apocrine carcinoma of the scrotum: A case with widespread subcutaneous induration. *J Dermatol*. 2015;42(8):815-817.
41. Takahashi T, Asano Y, Shibata S, Nakamura K, Nakao M, Shida R, Mitsui A, Araki M, Watanabe R, Fujita H, Tada Y, Sato S: Arthritis possibly induced and exacerbated by TNF antagonist in a patient with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1458-60.

形成外科学

教授

光嶋 勲

講師

飯田 拓也、成島 三長

特任講師

山下 修二

助教

吉田 周平、富岡 容子、高木 克也、吉松 英彦、播磨 光宣、荻島 信也

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 2 名、特任講師 1 名、助教 6 名、特任臨床医（医員）4 名、専門研修医 6 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、講師室、医員室、医局およびカンファランス室は CRC-A 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ブ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 28 年 7 月現在、大学院生 1 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、癬痕、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。

毎週火曜日午後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、臨床抄読会が火曜日夕と木曜日朝に、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(2015)

1. Yamamoto T, Ishiura R, Hayashi A, Yoshimatsu H, Iida T. Hands-free vein visualizer for preoperative assessment of recipient veins. *Microsurgery*. 2016 May; 36(4):351-2. doi: 10.1002/micr.22449. Epub 2015 Jul 7. PubMed PMID: 26152884.
2. Ogata F, Fujiu K, Matsumoto S, Nakayama Y, Shibata M, Oike Y, Koshima I, Watabe T, Nagai R, Manabe I. Excess Lymphangiogenesis Cooperatively Induced by Macrophages and CD4(+) T Cells Drives the Pathogenesis of Lymphedema. *J Invest*

Dermatol. 2016 Mar;136(3):706-14. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.001. Epub 2015 Dec 10. PubMed PMID: 27015456.

3. Tashiro K, Yamashita S, Araki J, Narushima M, Iida T, Koshima I. Preoperative color Doppler ultrasonographic examination in the planning of thoracodorsal artery perforator flap with capillary perforators. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Mar;69(3):346-50. doi: 10.1016/j.bjps.2015.10.026. Epub 2015 Nov 14. PubMed PMID: 26732295.
4. Tashiro K, Yamashita S, Saito T, Iida T, Koshima I. Proximal and distal patterns: Different spreading patterns of indocyanine green lymphography in secondary lower extremity lymphedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Mar;69(3):368-75. doi: 10.1016/j.bjps.2015.10.042. Epub 2015 Nov 5. PubMed PMID: 26644082.
5. Iida T, Yamamoto T, Yoshimatsu H, Abe N, Tsuchiya M, Nemoto N, Watanabe S. Supermicrosurgical free sensate superficial circumflex iliac artery perforator flap for reconstruction of a soft tissue defect of the ankle in a 1-year-old child. *Microsurgery*. 2016 Mar;36(3):254-258. doi: 10.1002/micr.22525. Epub 2015 Oct 29. PubMed PMID: 26510923.
6. Yamamoto T, Yoshimatsu H, Hayashi A. A method of continuous indirect aspiration for field clearance in lymphatic supermicrosurgery. *Microsurgery*. 2016 Feb;36(2):175. doi: 10.1002/micr.22426. Epub 2015 May 19. PubMed PMID: 25989528.
7. Yamashita S, Hayashi D, Nakano A, Hayashi Y, Hirama M. Total synthesis of avermectin B1a revisited. *J Antibiot (Tokyo)*. 2016 Jan;69(1):31-50. doi: 10.1038/ja.2015.47. Epub 2015 Sep 9. PubMed PMID: 26350782.
8. Fuse Y, Yamamoto T, Saito T, Ishiura R,

- Iida T. Near-infrared fluorescent swallow test for detection of the alimentary tract anastomotic leakage. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016 Jan;69(1):141. doi: 10.1016/j.bjps.2015.09.019. Epub 2015 Oct 9. PubMed PMID: 26481925.
9. Fuse Y, Yamamoto T. Half notching method for supermicrosurgical lambda-shaped lymphaticovenular anastomosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016 Jan;69(1):e13-4. doi: 10.1016/j.bjps.2015.08.039. Epub 2015 Sep 5. PubMed PMID: 26371424.
 10. Ito T, Nakagawa R, Ishiura R, Yamamoto T, Narushima M. Nerve reconstruction after sural nerve biopsy with supermicrosurgical fascicular turnover flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016 Jan;69(1):146. doi: 10.1016/j.bjps.2015.08.005. Epub 2015 Aug 18. PubMed PMID: 26299828.
 11. Narushima M, Yamamoto T, Ogata F, Yoshimatsu H, Mihara M, Koshima I. Indocyanine Green Lymphography Findings in Limb Lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* 2016 Jan;32(1):72-9. doi: 10.1055/s-0035-1564608. Epub 2015 Sep 30. PubMed PMID: 26422172.
 12. Koshima I, Narushima M, Mihara M, Yamamoto T, Hara H, Ohshima A, Kikuchi K, Todokoro K, Seki Y, Iida T, Nakagawa M. Lymphadiposal Flaps and Lymphaticovenular Anastomoses for Severe Leg Edema: Functional Reconstruction for Lymph Drainage System. *J Reconstr Microsurg.* 2016 Jan;32(1):50-5. doi: 10.1055/s-0035-1554935. Epub 2015 Aug 10. PubMed PMID: 26258914.
 13. Fuse Y, Yamamoto T. Diamond-shaped anastomosis for supermicrosurgical side-to-side lymphaticovenular anastomosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015 Dec;68(12):e209-10. doi: 10.1016/j.bjps.2015.08.033. Epub 2015 Sep 5. PubMed PMID: 26363810.
 14. Mineda K, Feng J, Ishimine H, Takada H, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, Kanayama K, Kato H, Mashiko T, Hashimoto I, Nakanishi H, Kurisaki A, Yoshimura K. Therapeutic Potential of Human Adipose-Derived Stem/Stromal Cell Microspheroids Prepared by Three-Dimensional Culture in Non-Cross-Linked Hyaluronic Acid Gel. *Stem Cells Transl Med.* 2015 Dec;4(12):1511-22. doi: 10.5966/sctm.2015-0037. Epub 2015 Oct 22. PubMed PMID: 26494781; PubMed Central PMCID: PMC4675504.
 15. Uda H, Tomioka YK, Sarukawa S, Sunaga A, Sugawara Y. Comparison of abdominal wall morbidity between medial and lateral row-based deep inferior epigastric perforator flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015 Nov;68(11):1550-5. doi: 10.1016/j.bjps.2015.06.028. Epub 2015 Jul 17. PubMed PMID: 26248491.
 16. Ito T, Saito T, Ishiura R, Yamamoto T. Diagnosis of trauma-induced lymphedema using indocyanine green lymphography. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015 Nov;68(11):e177-8. doi: 10.1016/j.bjps.2015.07.013. Epub 2015 Jul 26. PubMed PMID: 26239376.
 17. Hayashi N, Yamamoto T, Hayashi A, Yoshimatsu H. Correlation between indocyanine green (ICG) patterns and real-time elastography images in lower extremity lymphedema patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015 Nov;68(11):1592-9. doi: 10.1016/j.bjps.2015.06.027. Epub 2015 Jul 6. PubMed PMID: 26239375.
 18. Todokoro T, Hara H, Yamamoto T, Koshima I. A threader technique using an 11-0 loop needle for supermicrosurgery. *Microsurgery.* 2015 Nov;35(8):672-3. doi: 10.1002/micr.

22365. Epub 2014 Dec 20. PubMed PMID: 25529110.
19. Seki Y, Yamamoto T, Yoshimatsu H, Hayashi A, Kurazono A, Mori M, Kato Y, Koshima I. The Superior-Edge-of-the-Knee Incision Method in Lymphaticovenular Anastomosis for Lower Extremity Lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Nov;136(5):665e-75e. doi: 10.1097/PRS.00000000000001715. PubMed PMID: 26505724.
 20. Mashiko T, Kinoshita K, Kanayama K, Feng J, Yoshimura K. Perpendicular Strut Injection of Hyaluronic Acid Filler for Deep Wrinkles. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015 Dec 9;3(11):e567. doi: 10.1097/GOX.0000000000000552. eCollection 2015 Nov. PubMed PMID: 26893992; PubMed Central PMCID: PMC4727719.
 21. Yoshimatsu H, Yamamoto T, Hayashi N, Kato M, Iida T, Koshima I. Reconstruction of the ankle complex wound with a fabricated superficial circumflex iliac artery chimeric flap including the sartorius muscle: A case report. *Microsurgery*. 2015 Oct 29. doi: 10.1002/micr.22518. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26513645.
 22. Yamamoto T, Yoshimatsu H, Hayashi A, Koshima I. Parallel pocket incision: Less invasive surgical intervention for the treatment of intractable pressure ulcer with wound edge undermining. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015 Oct;68(10):1432-7. doi: 10.1016/j.bjps.2015.06.004. Epub 2015 Jun 17. PubMed PMID: 26159471.
 23. Yoshimatsu H, Yamamoto T, Iida T. Deep branch of the superficial circumflex iliac artery for backup. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015 Oct;68(10):1478-9. doi: 10.1016/j.bjps.2015.05.041. Epub 2015 Jun 18. PubMed PMID: 26113280.
 24. Yoshino Y, Yamamoto T, Fujisawa K, Saito T, Ishiura R, Iida T. Inguinal seroma prevention after superficial circumflex iliac artery perforator flap harvest using non-microsurgical lympho-venous shunt. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015 Oct;68(10):1479-81. doi: 10.1016/j.bjps.2015.06.007. Epub 2015 Jun 12. PubMed PMID: 26113273.
 25. Saito T, Yoshimatsu H, Yamamoto T, Narushima M. Precise measurement using a new background sheet with crack scales for super microsurgical anastomosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015 Oct;68(10):1476-7. doi: 10.1016/j.bjps.2015.05.030. Epub 2015 May 30. PubMed PMID: 26072122.
 26. Yamamoto T, Mito D, Hayashi A, Narushima M. Multiple-in-one concept for lymphatic supermicrosurgery. *Microsurgery*. 2015 Oct;35(7):588-9. doi: 10.1002/micr.22345. Epub 2014 Oct 28. PubMed PMID: 25350401.
 27. Hara H, Mihara M, Ohtsu H, Narushima M, Iida T, Koshima I. Indication of Lymphaticovenous Anastomosis for Lower Limb Primary Lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Oct;136(4):883-93. doi: 10.1097/PRS.0000000000001631. PubMed PMID: 26086382.
 28. Yamamoto T, Yoshimatsu H, Yamamoto N, Yokoyama A, Numahata T, Koshima I. Multisite Lymphaticovenular Anastomosis Using Vein Graft for Uterine Cancer-Related Lymphedema After Pelvic Lymphadenectomy. *Vasc Endovascular Surg*. 2015 Oct;49(7):195-200. doi: 10.1177/1538574415614402. Epub 2015 Oct 29. PubMed PMID: 26516190.
 29. Mashiko T, Akizuki T, Watanabe Y, Sasaki R, Yokoyama M, Yoshimura K, Mineda K. Clinicopathologic Assessment of Myositis Ossificans Circumscripta of the Masseter

-
- Muscles. *J Craniofac Surg.* 2015 Sep;26(6):2025-6. doi: 10.1097/SCS.0000000000001908. PubMed PMID: 26147032.
30. Yoshimatsu H, Yamamoto T, Iwamoto T, Haragi M, Narushima M, Iida T, Koshima I. Pedicle-in-a-trench technique for lower extremity reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015 Sep;68(9):1318-9. doi: 10.1016/j.bjps.2015.05.002. Epub 2015 May 22. PubMed PMID: 26037221.
 31. Ishiura R, Yoshimatsu H, Yamamoto T, Iida T. Near-infrared fluorescent angiography for demarcation of infected ulcer debridement. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015 Sep;68(9):1315-7. doi: 10.1016/j.bjps.2015.04.017. Epub 2015 Apr 30. PubMed PMID: 25971416.
 32. Yoshimatsu H, Yamamoto T, Iida T. Indocyanine green angiography for prediction of thrombosis in the internal jugular vein. *Microsurgery.* 2015 Sep;35(6):469-73. doi: 10.1002/micr.22460. Epub 2015 Sep 2. PubMed PMID: 26331715.
 33. Yamamoto T, Fujita M, Ishiura R, Yoshimatsu H, Narushima M. Trans-flap anchoring suture technique for tension-free skin flap interposition. *Microsurgery.* 2015 Sep;35(6):494-5. doi: 10.1002/micr.22337. Epub 2014 Oct 3. PubMed PMID: 25277072.
 34. Fujisawa K, Yamamoto T, Saito T, Ishiura R, Iida T. Inguinal seroma prevention by reverse mapping using indocyanine green lymphography. *Microsurgery.* 2015 Aug 25. doi: 10.1002/micr.22468. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26303783.
 35. Mihara M, Hara H, Shibasaki J, Seki Y, Hayashi A, Iida T, Adachi S, Uchida Y, Kaneko H, Haragi M, Murakami A. Indocyanine green lymphography and lymphaticovenous anastomosis for generalized lymphatic dysplasia with pleural effusion and ascites in neonates. *Ann Vasc Surg.* 2015 Aug;29(6):1111-22. doi: 10.1016/j.avsg.2015.02.013. Epub 2015 May 27. PubMed PMID: 26025477.

口腔外科学

教授

高戸 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、藤原夕子、井口隆人
菅野勇樹、杉山 円、米永一理、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性疾患や“受け口”のような疾患）や、顎顔面外傷、口腔内炎症、口腔腫瘍など歯や顎に先天性または後天性異常のある方を対象としています。医師、歯科医師、言語聴覚士、歯科衛生士などがチームを組んで集学的治療を行っているのが、当科の特徴です。

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

年 10 月に設立され当教室の高戸毅教授が部長を兼任しておりますが、近い将来の臨床応用を目標とし、トランスレーショナル・リサーチセンターとして機能すべく研究を行っています。口腔外科学教室は軟骨・骨再生医療寄付講座をティッシュ・エンジニアリング部に有しており、ここで助教や大学院生が顎顔面領域における再生医療に関する基礎的研究を日々行っています。

診 療

顎口腔外科・歯科矯正歯科においては主に、口唇口蓋裂を始めとする先天性疾患、顎顔面変形症、外傷、腫瘍などの疾患を持つものを対象として専門外来を開設して診療にあたっています。また重い全身疾患のある方の歯科診療も対象としています。外来には、12 の歯科治療ブースと外来手術室 1 室、および言語治療室を備えており、1 日の再来患者数は現在約 100 名となっています。

実際の診療では、大きく 2 つの部門に分かれて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（症例報告含む）

1. 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*. 2015 Jan; 27(1): 29-32.
2. Abe M, Inaki R, Kanno Y, Hoshi K, Takato T. Molecular analysis of a mammary analogue secretory carcinoma in the upper lip-Novel search for genetic and epigenetic abnormalities in MASC. *Int J of Surg Case Rep*. 2015 Feb; 9: 8-11.
3. Ishimaru T, Komura M, Sugiyama M, Komura H, Arai M, Fijishiro J, Uotani C, Miyakawa K, Kakihara T, Hoshi K, Takato T, Tabata Y, Komuro H, Iwatake T. Slow release of basic fibroblast growth factor (b-FGF) enhances mechanical properties of rat trachea: *J Pediatr Surg*. 2015 Feb; 50(2): 255-9.
4. Otani Y, Komura M, Komura H, Ishimaru T, Konishi K, Komuro H, Hoshi K, Takato T, Tabata Y, Iwanaka T. Optimal amount of basic fibroblast growth factor in gelatin sponges incorporating β -tricalcium phosphate with chondrocytes. *Tissue Eng Part A*. 2015 Feb; 21(3-4): 627-36.
5. 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; 112(10): 3080-5.
6. 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*. 2015 Mar; 40: 147-59.
7. Komatsu N, Suenaga H, Sugiyama M, Hoshi K, Takato T. Inflammatory internal carotid aneurysm detected in a patient with benign fibro-osseous lesion in the maxillary sinus: A rare case report. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2015 Apr; 402.
8. Mikoya T, Shibukawa T, Susami T, Sato Y, Tengan T, Katashima H, Oyama A, Matsuzawa Y, Itoh 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*. 2015 May; 52(3): 277-286.
9. Nakayachi M, Ito J, Hayashida C, Ohyama Y, Kakino A, Okayasu M, Sato T, Ogasawara T, Kaneda T, Suda N, Sawamura T, Hakeda Y. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 abrogation causes resistance to inflammatory bone destruction in mice, despite promoting osteoclastogenesis in the steady state. *Bone*. 2015 Jun; 75: 170-82.
10. Saito T, Ohba S, Yano F, Seto I, Yonehara Y, Takato T, Ogasawara T. Runx1 and Runx3 Are Downstream Effectors of Nanog in

- Promoting Osteogenic Differentiation of the Mouse Mesenchymal Cell Line C3H10T1/2. Cell Reprogram. 2015 Jun; 17(3): 227-34.
11. Komura M, Komura H, Otani Y, Suzuki K, Satake R, Kodaka T, Terawaki K, Yonekawa H, Ikebukuro K, Hoshi K, Takato T, Tabata Y, Komuro H, Iwanaka T. Tracheoplasty with cartilage-engineered esophagus environments. *J Pediatr Surg*. 2015 Jul; 50(7): 1093-8.
 12. Yoshitake T, Takeda A, Ohki K, Inoue Y, Yamawaki T, Otsuka S, Akimoto M, Nemoto M, Shimakura Y, Sato A. Five-year efficacy of finasteride in 801 Japanese men with androgenetic alopecia. *J Dermatol*. 2015 Jul; 42(7): 735-8.
 13. Misawa M, Nitta N, Shirasaki Y, Hayashi K, Kosaka R, Hyodo K, Numano T, Homma K, Kuribayashi S, Fujihara Y, Hoshi K. Characteristic X-ray absorptiometry applied to the assessment of tissue-engineered cartilage development. *J Xray Sci Technol*. 2015; 23(4): 489-502.
 14. Sato T, Suenaga H, Igarashi M, Hoshi K, Takato T. Rare case of external dental fistula of the submental region misdiagnosed as inverted follicular keratosis and thyroglossal duct cyst. *Int J Surg Case Rep*. 2015 Sep; 16:39-43.
 15. Kawase-Koga Y, Mori Y, Kanno Y, Hoshi K, Takato T. Short Lingual Osteotomy Using a Piezosurgery Ultrasonic Bone-Cutting Device During Sagittal Split Ramus Osteotomy. *J Craniofac Surg*. 2015 Oct; 26(7): e567-8.
 16. Kishi Y, Fujihara H, Kawaguchi K, Yamada H, Nakayama R, Yamamoto N, Fujihara Y, Hamada Y, Satomura K, Masutani M. PARP Inhibitor PJ34 Suppresses Osteogenic Differentiation in Mouse Mesenchymal Stem Cells by Modulating BMP-2 Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 19; 16(10): 24820-38.
 17. Wang J, Suenaga H, Yang L, Liao H, Ando T, Kobayashi E, Sakuma I. 3D Surgical Overlay with Markerless Image Registration Using a Single Camera. *Lecture Notes in Computer Science*. 2015 Oct; 9365: 124-133.
 18. Satake R, Komura M, Komura H, Kodaka T, Terawaki K, Ikebukuro K, Komuro H, Yonekawa H, Hoshi K, Takato T, Nakayama Y. Patch tracheoplasty in body tissue engineering using collagenous connective tissue membranes (biosheets). *J Pediatr Surg*. 2015 Nov 5.
 19. Suenaga H, Furukawa KS, Suzuki Y, Takato T, Ushida T. Bone regeneration in calvarial defects in a rat model by implantation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cell spheroids. *J Mater Sci Mater Med*. 2015 Nov; 26(11): 254.
 20. Suenaga H, Hosokawa R, Saijo H, Hoshi K, Takato T. Nasolabial cyst in a patient with cleft lip and alveolus: a case report. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2015 Nov; 27(6): 839-842.
 21. Suenaga H, Tran HH, Liao H, Masamune K, Dohi T, Hoshi K, Takato T. Vision-based Markerless Registration Using Stereo Vision and an Augmented Reality Surgical Navigation System: A Pilot Study. *BMC Med Imaging*. 2015 Nov 2; 15(1): 51.
 22. Chang SH, Yasui T, Taketomi S, Matsumoto T, Kim-Kaneyama JR, Omiya T, Hosaka Y, Inui H, Omata Y, Yamagami R, Mori D, Yano F, Chung UI, Tanaka S, Saito T. Comparison of mouse and human ankles and establishment of mouse ankle osteoarthritis models by surgically-induced instability. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov 17. pii: S1063-4584(15)01389-8.
 23. Kobayashi R, Tsunoda K, Ueha R, Fujimaki

- Y, Saijo H, Itoh K, Yamasoba T. Effect of a nasal clip on inhaling a sufficient corticosteroid powder dose. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Dec; 115(6): 525-6.
24. 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.
 25. Saito T, Yano F, Mori D, Kawata M, Hoshi K, Takato T, Masaki H, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Chung UI, Tanaka S. Hyaline cartilage formation and tumorigenesis of implanted tissues derived from human induced pluripotent stem cells. *Biomed Res.* 2015; 36(3): 179-86.
 26. Kawase-Koga Y, Mori Y, Fujii Y, Kanno Y, Chikazu D, Susami T, Takato T. Complications after intraoral vertical ramus osteotomy: relationship to the shapes of osteotomy line. *Int J Oral Maxillofac Surg.* (in press)
 27. Saijo H, Sugiyama M, Kanno Y, Ohkubo K, Hoshi K, Takato T. A 2-Stage Reconstruction of The Jaw Using Vascularized Bone and Secondary Alveolar Ridge augmentation with Particulate Cancellous Bone and Marrow. *Implant Dentistry.* (in press)
 28. Sato T, Suenaga H, Sugiyama M, Hoshi K, Takato T. Rare case report of huge Inflammatory Pseudotumor of the Mandible. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* (in press)
 29. Suenaga H, Taniguchi A, Yonenaga K, Hoshi K, Takato T. Computer-assisted preoperative simulation for positioning of plate fixation in Lefort I osteotomy: A case report. *J Formos Med Assoc.* (in press)
 30. 朝日藤寿一, 幸地省子, 須佐美隆史, 丹原惇, 齋藤 功: アンケートを用いた顎裂部骨移植に関する多施設共同研究 *日本口蓋裂学会雑誌* 40, 2015, 219-225
 31. 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* 61巻4号, 2015, 222-226
 32. 星和人, 安部貴大, 庄島正明, 阿部雅修, 西條英人, 高戸毅: 経静脈的コイル塞栓術を施行後に全摘出した下顎骨動静脈奇形の1例, *日本口腔外科学会雑誌* 61巻5号, 2015,
 33. 米永一理, 善積威, 富浦一行, 加藤樹哉, 嶋川久美子, 及川春江, 黒田雅仁, 丹野弘晃: 地域の医療資源を有効活用した口腔ケア, *日本クリニカルバス学会誌* 第17巻 第3号, 2015, 350-353
- 著書
1. 高戸毅, 藤原夕子, 菅野勇樹, 西條英人, 鄭雄一, 星和人: 3D プリント活用によるカスタムメイド型人工骨の製作 新たなものづくり 3D プリント活用最前線 桐原慎也 監修, (株) エヌ・ティー・エス 東京, 2015
 2. 高戸毅, 星和人, 藤原夕子, 金澤三四朗: 整形・形成① 再生医療用語ハンドブック, 90-96, 日本再生医療学会監修, メディカルトリビューン, 東京, 2015
- 総説・その他
(総説・単行本)
1. Itai S, Yonenaga K, Uchiyama T, Suenaga H, Abe M, Saijo H, Hoshi K, Takato T. Management oral care of a case of bullous pemphigoid with oral hemorrhage and oral dyskinesia. *Oral Science in Japan* 2015 (in press)
 2. Sugiyama M, Suenaga H, Yonenaga K, Saijo H, Hoshi K, Takato T. Application of tie-over dressing technique for controlling fluid accumulation in the dead space after neck surgery. *Oral Science in Japan* 2015 (in press)

3. 高戸毅：特別企画 産学連携で実現する先端医療「東京大学が目指す 22 世紀医療」．事業構想大学院大学 2015 年 3 月号 72-75
4. 梶博史，倉林正彦，星和人：血管・骨の再生医学（座談会），O.l.i.v.e.5 巻 2 号，2015 年 5 月，74-81
5. 米永一理：地域在宅医療における開業歯科医の役割 歯界展望 6 月号 Vol.125 No.6 20156 2015 年，1148-58，
6. 米永一理：訪問歯科はシームレス診療：訪問歯科での歯科衛生士に対する医科からの期待．歯科衛生士 7 月号 Vol.39 2015 年，87-8
7. 星和人：【顕微学的アプローチによる骨の細胞機能の解明】軟骨の再生医療，Clinical Calcium. 25 巻 10 号，2015 年 9 月，1499-1504
8. 菅家康介，鄭雄一，大庭伸介：【骨・軟骨の再生】人工骨による骨再生，腎と骨代謝，28 巻，4 号，2015 年 10 月，285-291
9. 星和人：【骨・軟骨の再生】再生軟骨移植による鼻・耳変形の治療，腎と骨代謝 28 巻 4 号，2015 年 10 月，317-322
10. 安部貴大，須佐美隆史：知っておきたいこと ア・ラ・カ・ルト 顎関節症，Medical Practice M.P. 32 巻 9 号，1552-1554
11. 西條英人：ネオボーン R を移植材料としたサイナスリフト．バイオインテグレーション学会誌 Vol 5, No.1, 2015 年，27-32
12. 須佐美隆史：国際委員会報告．第 8 回アジア太平洋口唇口蓋裂・頭蓋顔面会議に参加して．日本口蓋裂学会雑誌 40, 2015 年，253-254
13. 高戸毅，藤原夕子，星和人：歯槽骨・顎骨および軟骨の再生．日本口腔外科学会雑誌 Vol.61, No.5, 2015 年，293-297
14. 高戸毅，藤原夕子，菅野勇樹，西條英人，星和人：【3D プリンタと医療】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 Vol.41, No.1, 2015 年，41-44
15. 高戸毅，藤原夕子，浅輪幸世，菅野勇樹，西條英人，疋田温彦，鄭雄一，星和人：一患者まで届いている再生医療—骨・軟骨再生医療を用いた顎顔面再建．再生医療 Vol.14, No.3, 2015 年，262-267
16. 高戸毅，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 Vol.38, No.1, 2015 年，3-6
17. 高戸毅，藤原夕子，星和人：【再生医療・新たな医療を求めて-】再生医療の臨床研究・治験 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 Vol.73, No. 増刊 5, 2015 年，479-483
18. 藤原百合，鈴木恵子，齋藤功，須佐美隆史，朝日藤寿一，槇宏太郎，吉村陽子，鈴木茂彦，小野和宏，後藤昌昭：口蓋裂言語評価セミナー 日本口蓋裂学会 Japanleft 委員会活動報告．日本口蓋裂学会雑誌 40, 2015 年，248-252
19. 山脇孝徳，大竹尚之：Ⅱ眼瞼・眼裂 2 下眼瞼（内反、外反）→【しわとり，baggyeye】．形成外科 第 58 巻 増刊号，2015 年，s21-s28
(特許)
1. 王君臣，末永英之，佐久間一郎，小林英津子，星和人：発明の名称「手術ナビゲーションシステムにおける単眼カメラを用いたマーカーフリー画像レジストレーション方法」
(特許出願番号 2015-196791)

整形外科学

教授

田中 栄

准教授

筑田 博隆、門野 夕峰

講座専任講師

齋藤 琢

講師

大島 寧、武富 修治

特任講師（病院）

乾 洋、森崎 裕

助教

松本 卓巳、谷口 優樹、小林 寛、田中 健之、岡田 慶太、松林 嘉孝、
伊澤 直広、宮本 英明、大科 将人、田原 圭太郎、村瀬 修平、
金子 泰三、池上 政周

ホームページ <http://www.u-tokyo-ortho.jp/>

沿革と組織の概要

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

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

化症や関節リウマチの研究、骨・関節のバイオメカニクスの研究など運動器を対象とする学科となっている。本講座は、平成7年に始まった医学部の大学院重点化に伴って大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能講座の中の整形外科学専門分野となった。

平成28年3月現在の教職員は、教授1名、准教授2名、講座専任講師1名、講師2名、特任講師2名、助教13名、特任臨床医8名、病院診療医1名、専門研修医8名、学外非常勤講師11名である。

教 育

卒前教育としては医学部医学科学生、同保健学科学生に対し、卒後教育としては医学系大学院学生、初期臨床研修医（スーパーローテーター）、後

期臨床研修医、学会認定医資格取得前の医師、同取得後の医師、および他院の理学療法士の教育を行った。

医学科学生の教育は、学部2年生に対して、系統講義、診断学実習、症候学講義、チュートリアルを行った。系統講義は12コマの講義で、基礎研究、小児疾患、リウマチ性疾患、代謝性骨疾患、骨軟部腫瘍、外傷、各関節における疾患が含まれている。診断学実習は、四肢の疾患、脊椎疾患の診断手技、画像診断の実習を行った。学部3年生に対しては、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ト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27年度は17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27年度の外来患者は延37,886人、初診患者1,960人であった。

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

病棟入院患者数は概ね55-65床の間で推移している。全入院患者に関して週3回の病棟カンファランスを開催し、診断・治療計画・経過について検討・討議を行っている。平成27年度の入院手術件数は1,268件で、脊椎手術252件（うち内視鏡視などの低侵襲手術51件）、膝関節手術252件（うちナビゲーション使用前十字靱帯再建40件、ナビゲーション使用人工関節手術106件（人工膝関節全置換術68件、人工膝関節単顆置換術38件）、手の外科251件、外傷183件、股関節手術132件（うち人工股関節全置換術119件）、骨・軟部腫瘍90件、関節リウマチ手術62件、足外科48件、小児17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、膝十字靱帯損傷の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いる。本年度はNF- κ B シグナルによる関節軟骨制御機構を解明したほか、力学的負荷に対する軟骨細胞の応答研究で成果を挙げた。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を構築した。縦断研究も既に12年目に入っている。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ほか、さら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。

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開発した長寿命型人工関節は既に広く実用化されている。最近では本講座と協力して、PLLA ナノシートを用いた骨再生研究を展開している。

学外の施設においても、国内外の複数の一流研究施設に大学院生を研究生として派遣しており、頻繁に学術的交流を行っている。国立病院機構などとともに関節リウマチに関するコホート研究（Ninja）に参加しているほか、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. Oichi T, Chikuda H, Morikawa T, Mori H, Kitamura D, Higuchi J, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Oshima Y, Tanaka S. Concurrent spinal schwannoma and meningioma mimicking a single cervical dumbbell-shaped tumor: case report. *J Neurosurg Spine*. 2015 Dec;23(6):784-7.
2. Oichi T, Oshima Y, Takeshita K, Chikuda H, Tanaka S. Evaluation of Comorbidity Indices for a Study of Patient Outcomes Following Cervical Decompression Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Dec; 40(24):1941-7.
3. Tsuda Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Ogawa S, Kawano H, Tanaka S. Association between dementia and postoperative complications after hip fracture surgery in the elderly: analysis of 87,654 patients using a national administrative database. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Nov; 135(11):1511-7.
4. Muraki S, Akune T, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: the ROAD study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 16;16:305.
5. Ohya J, Chikuda H, Oichi T, Horiguchi H, Takeshita K, Tanaka S, Yasunaga H. Perioperative stroke in patients undergoing elective spinal surgery: a retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 2;16:276.
6. Sugita S, Murakami H, Demura S, Kato S, Yoshioka K, Yokogawa N, Tanaka S, Tsuchiya H. Repeated total en bloc spondylectomy for spinal metastases at different sites in one patient. *Eur Spine J*. 2015 Oct;24(10):2196-200.
7. Kato S, Chikuda H, Ohya J, Hayakawa K, Takeshita K, Tanaka S, Ogata T. Phosphorylated neurofilament subunit levels in the serum of cervical compressive myelopathy patients. *J Clin Neurosci*. 2015 Oct;22(10):1638-42.
8. Ando Y, Yasui T, Isawa K, Tanaka S, Tanaka Y, Takakura Y. Total Talar Replacement for Idiopathic Necrosis of the Talus: A Case Report. *J Foot Ankle Surg*. 2015 Sep 17.[Epub ahead of print]
9. Kyomoto M, Shobuike T, Moro T, Yamane S, Takatori Y, Tanaka S, Miyamoto H, Ishihara K. Prevention of bacterial adhesion and biofilm formation on a vitamin E-blended, cross-linked polyethylene surface with a poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) layer. *Acta Biomater*. 2015 Sep;24:24-34.
10. 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*. 2015 Sep;34(9): 1589-97.
11. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Ogata T, Kawaguchi H, Akune T, Nakamura K. Erratum to: Association between new indices in the locomotive syndrome risk test and decline in mobility: third survey of the ROAD study. *J Orthop Sci*. 2015 Sep;20(5):906.
12. 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*. 2015 Sep;20(5): 896-905.

13. Ishigaki K, Shoda H, Kochi Y, Yasui T, Kadono Y, Tanaka S, Fujio K, Yamamoto K. Quantitative and qualitative characterization of expanded CD4+ T cell clones in rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2015 Aug 6;5:12937.
14. Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Kawaguchi H, Hashimoto M, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S. Wear resistance of the biocompatible phospholipid polymer-grafted highly cross-linked polyethylene liner against larger femoral head. *J Orthop Res*. 2015 Jul;33(7):1103-10.
15. Taketomi S, Inui H, Nakamura K, Yamagami R, Tahara K, Sanada T, Masuda H, Tanaka S, Nakagawa T. Secure fixation of femoral bone plug with a suspensory button in anatomical anterior cruciate ligament reconstruction with bone-patellar tendon-bone graft. *Joints*. 2016 Jan 28;3(3):102-8.
16. Shoda N, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S, Kadono Y, Tanaka S. Prophylactic effect of fondaparinux and enoxaparin for preventing pulmonary embolism after total hip or knee arthroplasty: A retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul;25(4):625-9.
17. Mure K, Yoshimura N, Hashimoto M, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Takeshita T. Urinary 8-iso-prostaglandin F2 α as a marker of metabolic risks in the general Japanese population: The ROAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Jul;23(7):1517-24.
18. Yarimitsu S, Moro T, Kyomoto M, Watanabe K, Tanaka S, Ishihara K, Murakami T. Influences of dehydration and rehydration on the lubrication properties of phospholipid polymer-grafted cross-linked polyethylene. *Proc Inst Mech Eng H*. 2015 Jul;229(7):506-14.
19. Ohya J, Chikuda H, Kato S, Hayakawa K, Oka H, Takeshita K, Tanaka S, Ogata T. Elevated levels of phosphorylated neurofilament heavy subunit in the cerebrospinal fluid of patients with lumbar spinal stenosis: preliminary findings. *Spine J*. 2015 Jul 1;15(7):1587-92.
20. 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. Genomewide comprehensive analysis reveals critical cooperation between Smad and c-Fos in RANKL-induced osteoclastogenesis. *J Bone Miner Res*. 2015 May;30(5):869-77.
21. 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*. 2015 May;25(3):438-48.
22. 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, end plate signal change, and Schmorl node with low back pain in a large population study: the Wakayama Spine Study. *Spine J*. 2015 Apr 1;15(4):622-8.
23. Ohya J, Chikuda H, Kato S, Horiguchi H, Takeshita K, Tanaka S, Yasunaga H. Risks of in-hospital death and complications after fusion surgery in patients with atlantoaxial subluxation: analysis of 1090 patients

- using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *World Neurosurg.* 2015 Apr;83(4):603-7.
24. 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.
 25. Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K. Multidirectional wear and impact-to-wear tests of phospholipid-polymer-grafted and vitamin E-blended crosslinked polyethylene: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res.* 2015 Mar;473(3):942-51.
 26. Ito H, Takatori Y, Moro T, Oshima H, Oka H, Tanaka S. Total hip arthroplasty after rotational acetabular osteotomy. *J Arthroplasty.* 2015 Mar; 30(3):403-6.
 27. 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 the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab.* 2015 Mar;33(2):221-9.
 28. Takatori Y, Moro T, Ishihara K, Kamogawa M, Oda H, Umeyama T, Kim YT, Ito H, Kyomoto M, Tanaka T, Kawaguchi H, Tanaka S. Clinical and radiographic outcomes of total hip replacement with poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liners: three-year results of a prospective consecutive series. *Mod Rheumatol.* 2015 Mar; 25(2):286-91.
 29. Hayakawa K, Uchida S, Ogata T, Tanaka S, Kataoka K, Itaka K. Intrathecal injection of a therapeutic gene-containing polyplex to treat spinal cord injury. *J Control Release.* 2015 Jan 10;197:1-9.
 30. Saito T, Yano F, Mori D, Kawata M, Hoshi K, Takato T, Masaki H, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Chung UI, Tanaka S. Hyaline cartilage formation and tumorigenesis of implanted tissues derived from human induced pluripotent stem cells. *Biomed Res.* 2015;36(3):179-86.
 31. 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.
 32. Oshima Y, Miyoshi K, Mikami Y, Nakamoto H, Tanaka S. Long-Term Outcomes of Cervical Laminoplasty in the Elderly. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:713952.
 33. Watanabe K, Kyomoto M, Saiga K, Taketomi S, Inui H, Kadono Y, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K, Moro T. Effects of Surface Modification and Bulk Geometry on the Biotribological Behavior of Cross-Linked Polyethylene: Wear Testing and Finite Element Analysis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:435432.
 34. Ogiwara S, Yamazaki T, Maruyama T, Oka H, Miyoshi K, Azuma S, Yamada T, Murakami M, Kawamura N, Hara N, Terayama S, Morii J, Kato S, Tanaka S. Prospective multicenter surveillance and risk factor analysis of deep surgical site infection after posterior thoracic and/or lumbar spinal surgery in adults. *J Orthop Sci.* 2015 Jan;20(1):71-7.
 35. Ohya J, Oshima Y, Takeshita K, Oka H, Chikuda H, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Tanaka S. Patient satisfaction with double-

-
- door laminoplasty for cervical compression myelopathy. *J Orthop Sci.* 2015 Jan; 20(1): 64-70.
36. Matsubayashi Y, Takeshita K, Sumitani M, Oshima Y, Tonosu J, Kato S, Ohya J, Oichi T, Okamoto N, Tanaka S. Psychometric Validation of the Japanese Version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *PLoS One.* 2015 Nov 24;10(11):e0143350.
37. Oka H, Matsudaira K, Fujii T, Okazaki H, Shinkai Y, Tsuji Y, Tanaka S, Kato R. Risk Factors for Prolonged Treatment of Whiplash-Associated Disorders. *PLoS One.* 2015 Jul 6; 10(7):e0132191.
38. Kato S, Oshima Y, Oka H, Chikuda H, Takeshita Y, Miyoshi K, Kawamura N, Masuda K, Kunogi J, Okazaki R, Azuma S, Hara N, Tanaka S, Takeshita K. Comparison of the Japanese Orthopaedic Association (JOA) score and modified JOA (mJOA) score for the assessment of cervical myelopathy: a multicenter observational study. *PLoS One.* 2015 Apr 2;10(4): e0123022.

眼科学

教授

相原 一

准教授

加藤 聡、山上 聡

講師

蕪城俊克、臼井智彦、本庄 恵、間山千尋、小畑 亮

助教

高尾宗之、朝岡 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、東 恵子、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2、講師5、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

2015年9月より一般外来制から専門外来制へと外来診療体制の移行が行われた。これまでの一般外来の担当医制が廃止され、専門外来制では各グループで患者さんの診療に取り組むようになった。以前の担当医制は専門外来医へのコンサルト

形式で、患者さんを待合に待たせることも多かったが、専門外来制では専門外来の中で完結するか、専門外来同士でのコンサルトとなったため、患者さんが受診して、診察を終えるまでの待ち時間を大幅に減らすことができ、病院や患者さんへ大きく貢献した。

専門外来は、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、ドライアイが特定の曜日に行われている。外来手術は外眼部疾患を中心に行われた。平成27年の新来患者数は2752名、再来患者数延べ55004名であった。

病床数は44床で平成27年入院患者数は延べ15602名、中央手術室における手術件数は2040件であった。病棟は水曜朝教授回診、火、金（全日）が定時手術日となっている。手術症例としては白内障が最も多く、次いで緑内障、網膜剥離、重症糖尿病網膜症を中心とする眼底疾患、角膜移植手術となっている。症例数及び緊急を要する症例が多く定時手術枠内での手術は不可能で慢性的に臨時、救急手術を中央手術室や外来手術室に依

頼せざるを得ない状態となっている。

教 育

卒前教育としてはM2の系統講義（14単位）、臨床診断学実習（16回）、PBL（12回）、M3のクリニカルクラークシップ、M4の統合講義（2単位）、臨床実習（16週）等を担当している。ベッドサイド教育の骨子は眼科の特殊性と他科領域との関連、高齢化社会に向かった眼科の役割について理解を深めることとし、講師にはシニアレジデント～スタッフが幅広く担当することとした。系統講義においては眼科の基礎知識を、臨床講義にあっては他科領域との問題も含めた代表的な眼科的疾患をスライド、ビデオを用いて行っている。卒後教育としては従来からの伝統として医局員（入局4年以内）は患者中心主義（同一患者は外来、入院を問わず同一医師が担当する）により疾患の病態像の理解を深めることを基礎としている。新入医局員に対しては6、7月の2か月間、一般医局員に対しては10月から3月までの6か月間夕方、教室内外の同窓先輩等を講師に依頼し、クルーズを実施した。

毎週水曜日、午前8時から手術症例検討、午後6時から症例、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 Tokyo Ophthalmology Club（TOC、日本眼科学会専門医制講習会認定）も2015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ck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) 角膜ジストロフィーに対する遺伝子治療
- 8) マイボグラフィを用いたマイボーム腺関連疾患の解析
- 9) 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, Adachi M, Hamada N, Honda N, Koseki N, Matsuo H, Miyata K, Otani S, Unoki K: Effects of Switching from Timolol to Brimonidine in Prostaglandin Analog and Timolol Combination Therapy. J ocul Pharmacol Ther 31: 482-486, 2015
2. Aihara M, Ikeda Y, Mizoue S, Arakaki Y, Kita N, Kobayashi S, Group NES: Effect of Switching to Travoprost Preserved With SofZia in Glaucoma Patients With Chronic Superficial Punctate Keratitis While

- Receiving BAK-preserved Latanoprost. *Journal of glaucoma* May 2, 2015
3. Akiyama-Fukuda R, Usui T, Yamagami S : Diagnosis of dry eye by tear meniscus measurements using anterior segment swept source optical coherence tomography. *Cornea* 11:S115-20, 2015
 4. Ando W, Yamamoto K, Atsumi T, Tamaoki S, Oinuma K, Shiratsuchi H, Tokunaga H, Inaba Y, Kobayashi N, Aihara M, Ohzono K: Comparison between component designs with different femoral head size in metal-on-metal total hip arthroplasty; multicenter randomized prospective study. *Journal of orthopaedics* 12: 228-36,2015
 5. Aoki A, Tan X, Yamagishi R, Shinkai S, Obata R, Miyaji T, Yamaguchi T, Numaga J, Ito H, Yanagi Y: Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration in an Elderly Japanese Population: The Hatoyama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 5:2580-5, 2015
 6. Aoyama Y, Murata H, Aihara M: Targeting a low-teen intraocular pressure by trabeculectomy with a fornix-based conjunctival flap: continuous Japanese case series by a single surgeon. *Journal of glaucoma* 24: 225-32, 2015
 7. Arita R, Mori N, Shirakawa R, Asai K, Imanaka T, Fukano Y, Nakamura M, Amano S: Meibum Color and Free Fatty Acid Composition in Patients With Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:4403-4412,2015
 8. Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S: Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul Surf.* 13:321-330,2015
 9. Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T, Suzuki T, Tsubota K: Increased Tear Fluid Production as a Compensatory Response to Meibomian Gland Loss: A Multicenter Cross-sectional Study. *Ophthalmology* 122: 925-933,2015
 10. Asaoka R, Nakakura S, Tabuchi H, Murata H, Nakao Y, Ihara N, Rimayanti U, Aihara M, Kiuchi Y. The relationship between Corvis ST tonometry measured corneal parameters and intraocular pressure, corneal thickness and corneal curvature. *PLoS One* 20:10(10):e0140385, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0140385. eCollection, 2015
 11. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, Allingham RR, Li Z, Haripriya A, Nakano S, Uebe S, Harder JM, Chan AS, Lee MC, Burdon KP, Astakhov YS, Abu-Amero KK, Zenteno JC, Nilgün Y, Zarnowski T, Pakravan M, Safieh LA, Jia L, Wang YX, Williams S, Paoli D, Schlottmann PG, Huang L, Sim KS, Foo JN, Nakano M, Ikeda Y, Kumar RS, Ueno M, Manabe S, Hayashi K, Kazama S, Ideta R: A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome. *Nat Genet* 47:387-92, 2015
 12. Fujino Y, Murata H, Mayama C, Asaoka R. Applying 'Lasso' regression to predict future visual field progression in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1;56(4): 2334-9, 2015
 13. Fujiwara T, Fujiwara M, Numoto K, Ogura K, Yoshida A, Yonemoto T, Suzuki S, Kawai A. Second primary osteosarcomas in patients with retinoblastoma. *Jpn J Clin Oncol* 45:1139-1145, 2015
 14. Hernández R, Burr JM, Vale L, Azuara-Blanco A, Cook JA, Banister K, Tuulonen A, Ryan M: Surveillance of Ocular Hypertension Study group (Asaoka R). Monitoring ocular hypertension, how

- much and how often? A cost-effectiveness perspective. *Br J Ophthalmol* 11: 306757, 2015
15. Hirasawa K, Murata H, Asaoka R. Revalidating the usefulness of a 'sector-wise regression' approach to predict glaucomatous visual function progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:4332-4335, 2015
16. Hirasawa H, Mayama C, Tomidokoro A, Araie M, Iwase A, Sugiyama K, Kishi S, Maeda N, Yoshimura N: Diagnostic performance and reproducibility of circum-papillary retinal nerve fiber layer thickness measurement in 10-degree sectors in early stage glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 59:86-93, 2015
17. Ishiyama Y, Murata H, Hirasawa H, Asaoka R: Estimating the usefulness of Humphrey Perimetry gaze tracking for evaluating structure-function relationship in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:7801-7805, 2015
18. Ishiyama Y, Murata H, Asaoka R: The usefulness of gaze tracking as an index of visual field reliability in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:6233-6236, 2015
19. Kaburaki T, Ocular Involvement. in Ishigatsubo Y ed: *Behçet's Disease -From Genetics to Therapies*. Springer Japan, Tokyo, Japan. 55-78, 2015
20. Kaburaki T: Eye Involvement. in Hirohata S ed: *Behçet's Disease: Progress in recent years and unmet needs for the future*. Nova Science, New York, USA. 89-104, 2015
21. Kaji Y, Oshika T, Nejima R, Mori Y, Miyata K, Fujii N: Immunohistochemical localization of d- β -aspartic acid-containing proteins in pterygium. *J Pharm Biomed Anal* 116: 86-89, 2015.
22. Kongkaew S, Yotmanee P, Rungrotmongkol T, Kaiyawet N, Meeprasert A, Kaburaki T, Noguchi H, Takeuchi F, Kungwan N, Hannongbua S. Molecular Dynamics Simulation Reveals the Selective Binding of Human Leukocyte Antigen Alleles Associated with Behçet's Disease. *PLoS One*.10:e0135575, 2015
23. Masuda A, Hara T, Miyata K, Matsuo H, Murata H, Mayama C, Asaoka R: Do pattern deviation values accurately estimate glaucomatous visual field damage in eyes with glaucoma and cataract?. *Br J Ophthalmol* 99: 1240-1244, 2015
24. Matsuura M, Hirasawa K, Murata H, Asaoka R: The relationship between visual acuity and the reproducibility of visual field measurements in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:5630-5635, 2015
25. Mayama C, Saito H, Hirasawa H, Tomidokoro A, Araie M, Iwase A, Ohkubo S, Sugiyama K, Hangai M, Yoshimura N: Diagnosis of Early-Stage Glaucoma by Grid-Wise Macular Inner Retinal Layer Thickness Measurement and Effect of Compensation of Disc-Fovea Inclination. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:5681-5690, 2015
26. Minami K, Miyata K, Nagai N, Sasaki H: Use of a warmed ophthalmic viscoelastic device to accelerate the unfolding of 1-piece intraocular lenses in the capsular bag. *J Cataract Refract Surg* 41: 2332-2333, 2015.
27. Minami K, Honbo M, Mori Y, Kataoka Y, Miyata K: Area densitometry using rotating Scheimpflug photography for posterior capsule opacification and surface light scattering analyses. *J Cataract Refract Surg* 41: 2444-2449, 2015
28. Miyata K, Honbo M, Nejima R, Minami K, Amano S: Long-term Effect of surface light scattering in a foldable acrylic intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 41: 1205-1209, 2015.

29. Namba K, Goto H, Kaburaki T, Kitaichi N, Mizuki N, Asukata Y, Fujino Y, Meguro A, Sakamoto S, Shibuya E, Yokoi K, Ohno S. A Major Review: Current Aspects of Ocular Behçet's Disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm* 23 Suppl 1:S1-S23, 2015
30. Nejima R, Terada Y, Mori Y, Ogata M, Minami K, Miyata K: Clinical utility of femtosecond laser-assisted astigmatic keratotomy after cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol* 59: 209-215, 2015.
31. Nejima R, Masuda A, Minami K, Mori Y, Hasegawa Y, Miyata K: Topographic Changes After Excision Surgery of Primary Pterygia and the Effect of Pterygium Size on Topographic Restoration. *Eye Contact Lens* 41: 58-63, 2015
32. Ohtomo K, Mayama C, Ueta T, Nagahara M: Outcomes of Late-Onset Bleb-Related Endophthalmitis Treated with Pars Plana Vitrectomy. *J Ophthalmol*. 923857, 2015
33. Ohtomo K, Ueta T, Nagahara M: Congenital nasolacrimal duct obstruction with fungal dacryoliths. *Can J Ophthalmol* 50:e7-8, 2015
34. Ono T, Yuki K, Asaoka R, Kouyama K, Abe T, Tanabe S, Fukagawa K, Uchino M, Shimoyama M, Ozawa Y, Ozeki N, Shiba D, and Tsubota K. Glaucomatous Visual Field Defect Severity and the Prevalence of Motor Vehicle Collisions in Japanese: A Hospital/Clinic-Based Cross-Sectional Study. *Journal of Ophthalmology* 497067, 2015
35. Shiibashi M, Yoshimoto M, Shigeeda T, Fujimura S, Kato S: A case of proliferative diabetic retinopathy that regressed on HIV treatment. *Int J STD & AIDS* 26: 516-517, 2015
36. Shiraya T, Kato S, Araki F, Yamaguchi T, Kaiya T: Comparison of burn sizes resulting from photocoagulation using a transpupillary laser and a an endolaser. *Acta Ophtalmologica*, e595-e596, 2015
37. Suzuki S, Aihara Y, Fujiwara M, Sano S, Kaneko A: Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma. *Jpn J Ophthalmol* 59:164-172, 2015
38. Suzuki T, Ohashi Y, Oshika T, Goto H, Hirakata A, Fukushima K, Miyata K: Japanese Ophthalmological Society HOYA Intraocular Lens-Related Endophthalmitis Investigation Commission: Outbreak of late-onset toxic anterior segment syndrome after implantation of one-piece intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 159: 934-939, 2015
39. The AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. (Simpson ER, Gallie BL, Saakyan S, Amiryan A, Finger PT, Chin KJ, Seregard S, Fili M, Wilson M, Haik B, Caminal JM, Catala J, Pelayes DE, Folgar MA, Jager M, Dogrusöz M, Singh A, Schachat A, Suzuki S, Aihara Y): International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol* 133:376-383, 2015
40. Taketani Y, Murata H, Fujino Y, Mayama C, Asaoka R: How many visual fields are required to precisely predict future test results in glaucoma patients when using different trend analyses?. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:4076-4082, 2015
41. Taketani Y, Mayama C, Suzuki N, Wada A, Oka T, Inamochi K, Nomoto Y: Transient but significant visual field defects after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in deep Trendelenburg position. *PLoS One* Apr 23;10(4):e0123361, 2015
42. Takada S, Tanaka R, Kurita N, Ishii K, Kaburaki T. Vogt-Koyanagi-Harada disease in three-year-old boy. *Clin Experiment Ophthalmol* 43:593-594, 2015

-
43. Tanaka R, Takamoto M, Komae K, Ohtomo K, Fujino Y, Kaburaki T: Clinical features of psoriatic uveitis in Japanese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253: 1175-80, 2015
 44. Tanaka R, Murata H, Takamoto M, Ohtomo K, Okinaga K, Yoshida A, Kawashima H, Nakahara H, Fujino Y, Kaburaki T: Behçet's disease ocular attack score 24 and visual outcome in patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. pii: bjophthalmol 307362, 2015
 45. Toyono T, Usui T, Yokoo S, Taketani Y, Nakagawa S, Kuroda M, Yamagami S, Amano S: Angiopoietin-like 7 is an anti-angiogenic protein required to prevent vascularization of the cornea. *PLoS One* 10, e0116838, 2015
 46. Yoshida J, Heflin T, Zambrano A, Pan Q, Meng H, Wang J, Stark WJ, Daoud YJ: Gamma-Irradiated Sterile Cornea for Use in Corneal Transplants in a Rabbit Model. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 22:346-51. 2015
 47. Yoshida J, Wicks RT, Zambrano AI, Tyler BM, Javaherian K, Grossman R, Daoud YJ, Gehlbach P, Brem H, Stark WJ: Inhibition of Corneal Neovascularization by Subconjunctival Injection of Fc-Endostatin, a Novel Inhibitor of Angiogenesis. *J Ophthalmol*. 137136, 2015
 48. Yuki Y, Asaoka R, Tsubota K: Investigating the influence of visual function and systemic risk factors on falls and injurious falls in glaucoma using the structural equation modeling. *PLoS One* 10(6): e0129316, 2015

耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学）

教授

山嵜達也

准教授

朝蔭孝宏、岩崎真一、柿木章伸

講師

近藤健二、坂本幸士、二藤隆春、狩野章太郎、安藤瑞生

助教

江上直也、吉田昌史、松本有、檜尾明憲、齊藤祐毅、鈴木さやか、藤本千里、上羽瑠美、菊田周、西畠大宣、木下淳

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

沿革と組織の概要

耳鼻咽喉科学教室の現在の構成員数は教授 1、准教授 2、講師 4、助教 11、特任臨床医 5、病院診療医 2、後期研修医 11、大学院生 9 である（留学や昇任のため、上記リストの数とやや矛盾する）。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（南研究棟は 2016 年 5 月に CRC に移転予定）。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であり、診療に当たっては特にヒューマンなコミュニケーションを重視している。人工内耳手術は成人よりも小児が多くなり、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。臨床学習のBSLは実質5日間、M4に対し1班6~7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。またM3~4のクリニカルクラークシップでは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、スーパーローテーションにより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、火曜および木曜夕方の抄読会、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、細胞分子生理学講座、医科学研究所粘膜炎症免疫学分野等にも協力を願って、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) 電気刺激による平衡障害のリハビリ
- 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) 嚥下障害の手術療法の開発
- 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) 頭頸部癌発癌因子の関与と予後解析
- 22) アルコール摂取やウイルス感染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. Akashi K, Ebihara Y, Omura G, Saito Y, Yoshida M, Ando M, Asakage T, Yamasoba T, Murakami Y. Frequent Copy Gain of the MET Gene in Hypopharyngeal and Laryngeal Cancer in the Japanese

- Population. *Journal of Cancer Therapy* 6:1093,2015
2. Ando M, Saito Y, Morikawa T, Omura G, Kobayashi K, Akashi K, Yoshida M, Ebihara Y, Fujimoto C, Fukayama M, Yamasoba T, Asakage T: Maxillary carcinosarcoma Identification of a novel MET mutation in both carcinomatous and sarcomatous components through next generation sequencing. *Head Neck* 37: E179-E185,2015
 3. Baba M, Itaka K, Kondo K, Yamasoba T, Kataoka K :Treatment of neurological disorders by introducing mRNA in vivo using polyplex nanomicelles. *Journal of Controlled Release* 201:41-48,2015
 4. Baba S, Kagoya R, Kondo K, Suzukawa K, Ohta K, Yamasoba T: T-cell phenotypes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Japanese patients. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 11:33, 2015
 5. Egami N, Kakigi A, Takeda T, Yamasoba T:Dehydration effects of V2 antagonist on endolymphatic hydrops in guinea pigs. *Hearing Research* 332:151-159,2015
 6. Fujimaki Y, Nito T, Yamasoba T, Tayama N, Makiyama K, Murofushi T, Tsunoda A, Ohshima K, Nishiyama K, Kano S, Niimi S:Patients' perceptions of vocal problems: results from a survey in the Tokyo area. *Acta Otolaryngol* 135(6):532-535,2015
 7. Fujimoto C, Egami N, Kinoshita M, Sugawara K, Yamasoba T, Iwasaki S:Idiopathic latent vestibulopathy: a clinical entity as a cause of chronic postural instability. *Eur Arch otorhinolaryngol* 272: 43-49,2015
 8. Fujimoto C, Egami N, Kinoshita M, Sugawara K, Yamasoba T, Iwasaki S:Involvement of vestibular organs in idiopathic sudden hearing loss with vertigo: an analysis using oVEMP and cVEMP testing. *Clin Neurophysiol* 126:1033-1038, 2015
 9. Fujimoto C, Egami N, Demura S, Yamasoba T, Iwasaki S:The effect of aging on the center-of-pressure power spectrum in foam posturography. *Neurosci Lett* 585: 92-97,2015
 10. Igarashi K, Matsumoto Y, Kakigi A: Acupressure Bead in the Eustachian Tube. *J Acupunct Meridian Stud* 8(4):200-2,2015
 11. Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Kamogashira T, Egami N, Yamasoba T:Clinical characteristics of patients with abnormal ocular/cervical vestibular evoked myogenic potentials in the presence of normal caloric responses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124:458-465,2015
 12. Iwasaki S, Yamasoba T: Dizziness and imbalance in the elderly: age-related decline in the vestibular system. *Aging and disease* 6 (1):38,2015
 13. Kagoya R, Kondo K, Baba S, Toma-Hirano M, Nishijima H, Suzukawa K, Kikuta S, Yamasoba T: Correlation of basophil infiltration in nasal polyps with the severity of chronic rhinosinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1:30-35, 2015
 14. Kamogashira T, Fujimoto C, Yamasoba T:Reactive oxygen species, apoptosis, and mitochondrial dysfunction in hearing loss. *Biomed Res Int*2015:617207,2015
 15. Kashio A, Sakamoto T, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T: Predicting round window niche visibility via the facial recess using high-resolution computed tomography. *Otology&Neurotology* 36:e18-e23, 2015
 16. Kikuta S, Sakamoto T, Nagayama S, Kanaya K, Kinoshita M, Kondo K, Tsunoda K, Mori K, Yamasoba T: Sensory Deprivation Disrupts Homeostatic Re-

- generation of Newly Generated Olfactory Sensory Neurons after Injury in Adult Mice. *The Journal of Neuroscience* 35:2657-2673, 2015
17. Kinoshita M, Kikkawa Y S, Sakamoto T, Kondo K, Ishihara K, Konno T, Pawsey N, Yamasoba T :Safety, reliability, and operability of cochlear implant electrode arrays coated with biocompatible polymer. *Acta oto-laryngologica* 135:320-327,2015
18. Kobayashi K, Ando M, Saito Y, Kondo K, Omura G, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Asakage T, Yamasoba T: Nerve Growth Factor Signals as Possible Pathogenic Biomarkers for Perineural Invasion in Adenoid Cystic Carcinoma.*Otolaryngology Head and Neck Surgery* 153:218-24,2015
19. Nomura T, Ushio M, Kondo K, Yamasoba T: Effects of nasal septum perforation repair surgery on three-dimensional airflow: an evaluation using computational fluid dynamics.*Eur Arch. Otorhinolaryngol.* 272:3327-33,2015
20. Okada K, Sato S, Sato A, Mandelboim O, Yamasoba T, Kiyono H. Identification and Analysis of Natural Killer Cells in Murine Nasal Passages. *PloS one*10 (11):e0142920, 2015
21. Omura G, Ando M, Saito Y, Kobayashi K, Yamasoba T, Asakage T: Disease control and clinicopathological prognostic factors of total pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer:a single-center study. *International journal of clinical oncology* 20 (2):290-297,2015
22. Kobayashi R, Tsunoda K, Ueha R, Fujimaki Y, Saijo H, Itoh K, Yamasoba T: Effect of a nasal clip on inhaling a sufficient cortico steroid powder dose. *Ann Allergy Asthma Immunol* 115:525-6,2015
23. Saito Y, Yoshida M, Omura G, Kobayashi K, Fujimoto C, Ando M, Sakamoto T, Asakage T, Yamasoba T: Prognostic value of p16 expression irrespective of human papillomavirus status in patients with oropharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 45:828-36,2015
24. Sakamoto T, Yamasoba T: Current Concepts of the Mechanisms in Age-Related Hearing Loss.*J Clin Exp Pathol* 5 :250,2015
25. Sakamoto T, Kikuta S, Kikkawa YS, Tsutsumiuchi K, Kanaya K, Fujimaki Y, Ueha R, Saito Y, Yamasoba T: Differences in Postoperative Hearing Outcomes and Vertigo in Patients with Otosclerosis Treated with Laser-Assisted Stapedotomy versus Stapedectomy.*ORL* 77:287-293,2015
26. Saito Y, Yoshida M, Omura G, Kobayashi K, Fujimoto C, Ando M, Sakamoto T, Asakage T, Yamasoba T: Prognostic value of p16 expression irrespective of human papillomavirus status in patients with oropharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 45:828-836,2015
27. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Kondo K, Yamasoba T :Complication rates after functional endoscopic sinus surgery: Analysis of 50,734 Japanese patients. *Laryngoscope* 125(8):1785-91, 2015
28. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yamasoba T: haryngocutaneous fistula and delay in free oral feeding after pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. *Head Neck*, 2015
29. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T:Factors associated with prolonged duration of post-tympanoplasty local treatment in adult chronic otitis media patients: A retrospective observational study using a Japanese inpatient database. *Auris Nasus Larynx*, 2015

30. Takeda T, Takeda S, Okada T, Kakigi A, Yamasoba T: Experimental Studies on the Recovery Processes From Severe Facial Palsy and the Development of Its Sequelae. *Otology & Neurotology* 36:896-903,2015
31. Takei Y, Kikkawa YS, Atapour N, Hensch TK, Hirokawa N: Defects in Synaptic Plasticity, Reduced NMDA-Receptor Transport, and Instability of Postsynaptic Density Proteins in Mice Lacking Microtubule-Associated Protein 1A. *J Neurosci* 35:15539-54,2015
32. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, Nakayama T, Seki N, Ito S, Murata J, Sakuma Y, Yoshida N, Terada T, Morikura I, Sakaida H, Kondo K, Yamada K, Okano M, Ohtori N, Yoshikawa M, Hirakawa K, Haruna S, Himi T, Ikeda K, Ishitoya J, Iino Y, Kawata R, Kawauchi H, Kobayashi M, Yamasoba T, Miwa T, Urashima M, Tamari M, Noguchi E, Ninomiya T, Imoto Y, Morikawa T, Tomita K, Takabayashi T, Fujieda S: Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: The JESREC Study. *Allergy* 70:995-1003,2015
33. Ueha R, Nito T, Sakamoto T, Fujimaki Y, Yamauchi A, Yamasoba T: Supra-thyroid alar cartilage approach for the complete resection of laryngeal submucosal tumors and postoperative voice quality. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 272(10):2907-2913, 2015
34. Ueha R, Nito T, Sakamoto T, Yamauchi A, Tsunoda Koichi, Yamasoba T: Post-operative swallowing in multiple system atrophy. *European Journal of Neurology* 23(2): 393-400, 2015
35. Yamasoba T: Interventions to Prevent Age-Related Hearing Loss Josef Mille, Colleen G Le Prell, Leonard Rybak (Eds) *Free Radicals in ENT Pathology*. Springer International Publishing :335-349,2015
36. Yamauchi A, Yokonishi H, Imagawa H, Sakakibara K, Nito T, Tayama N, Yamasoba T :Vocal Fold Vibration in Vocal Fold Atrophy: Quantitative Analysis With High-Speed Digital Imaging.. *Journal of Voice* 29(6):755-62,2015
37. Yamauchi A, Yokonishi H, Imagawa H, Sakakibara K, Nito T, Tayama N, Yamasoba T: Quantitative analysis of digital videokymography: a preliminary study on age-and gender-related difference of vocal fold vibration in normal speakers. *Journal of Voice* 29:109-119,2015
38. Yasuda T, Fukumura 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. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*70:950-8,2015
39. Yoshimoto R, Iwasaki S, Takago H, Nakajima T, Sahara Y, Kitamura K: Developmental increase in hyperpolarization-activated current regulates intrinsic firing properties in rat vestibular ganglion cells. *Neuroscience* 284: 632-642,2015

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、2015年までに16名が入学し、13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、研究室も整備されていなかったため、研究は学内外の関連施設の協力により遂行してきた。2006年以降は、医学部附属病院内での研究体制を整えている。

リハビリテーション科は病棟を運営していない。診療活動は中央診療施設のリハビリテーション部と一体であり、教育と研究に関しても同様である。

診療

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

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

設基準認可を受け、更に 2007 年 11 月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。2009 年度にはリハビリテーション部内で勤務する言語聴覚士が赴任し、言語療法や摂食嚥下障害に対する治療を行っている。2010 年度にはがん患者リハビリテーションの施設基準も取得している。

年間の新患者数は入院・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、前日の新患者のプレゼンテーションを行い、毎週木曜の午前中に、過去 1 週間の入院新患者の回診を教授以下の医師により行っている。

精神疾患のリハビリテーションについては、作業療法士 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 週間のエレクトティブ・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、2015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

validity and repeatability. *Eur Spine J* 24(12): 2807-2815, 2015

- (3) Kaneoka A, Krisciunas GP, Walsh K, Raade AS, Langmore SE: A comparison of 2 methods of endoscopic laryngeal sensory testing: A preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124(3): 187-193, 2015
- (4) Kaneoka A, Pisegna JM, Miloro KV, Lo M, Saito H, Riquelme LF, LaValley MP, Langmore SE: Prevention of healthcare-associated pneumonia with oral care in individuals without mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 36(8): 899-906, 2015
- (5) Nagata E, Haga N, Fujisawa Y, Fukami M, Nishimura G, Ogata T: Femoral-tibial-digital malformations in a boy with the Japanese founder triplication of BHLHA9. *Am J Med Genet Part A* 167A(12): 3226-3228, 2015
- (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) Nakahara Y, Suzuki R, Katagiri T, Toguchida J, Haga N: Phenotypic differences of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva due to p.Arg258Ser variants of ACVR1. *Human Genome Variation* 2: 15055, 2015

出版物等

- (1) Goto M, Takedani H, Nitta O, Kawama K: Joint function and arthropathy severity in patients with hemophilia. *J Jpn Phys Ther Assoc* 18: 15-22, 2015
- (2) 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:

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

森 芳映、鈴木愛枝、室屋充明、蜷川 純、河村 岳、浅原美保、朝元雅明、
日下部良臣、長友香苗、假屋太郎、牛尾倫子、田代友里子、水枝谷一仁、
加藤敦子、荒木裕子、平岩卓真、廣瀬佳代、篠川美希、岡上泰子、大畑卓也、
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。2015 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、助教鈴木愛枝他 20 名、特任臨床医 3 名、専門研修医が計 13 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。合併症を持つハイリスク患者の手術や、長時間、大侵襲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きている。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。我々は、全ての手術治療を受ける患者に対し、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の確に行い、

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、適切に行うため開始された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。

2015年度4月から2016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270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40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、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担当している。

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) $\alpha 2$ アゴニストの抗痛覚過敏効果と止痒効果の検討
- 9) 炎症によって惹起される神経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) Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakayama T, Arai T, Hayashi M, Moriyama H, Uchida K, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Yamaguchi E, Ichiwata T, Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Jan 15;308(2):L105-17.
- (2) 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* 2015 Mar 12;11:11
- (3) Kariya T, Ito N, Kitamura T, Yamada Y. Recovery from Extreme Hemodilution (Hemoglobin Level of 0.6 g/dl) in Cadaveric Liver Transplantation Anesthesia and Analgesia Case report 2015 May 15;4(10): 132-6.
- (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* 2015; 18: 191-3
- (5) Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H. Potential role of pNF-H, a biomarker of axonal damage in the central nervous system, as a predictive marker of chemotherapy-induced cognitive impairment *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1348-52
- (6) Suka M, Odajima T, Okamoto M, Sumitani M, Igarashi A, Ishikawa H, Kusama M, Yamamoto M, Nakayama T, Sugimori H. Relationship between health literacy, health information access health behavior and health status in Japanese people. *Patient Education Counsel* 2015; 98: 660-8
- (7) Yokota J, Fujiu K, Tanimoto H, Nebiya H, Kashiwa K, Kinoshita O, Nawata K, Kimura M, Stasu 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. *Intl J Cardiol* 2015; 179: 510-3
- (8) Sumitani M, Misaki M, Kumagaya S, Yozu

-
- A, Otake Y, Osumi M, Miyauchi S. Internally-represented space and its mirror-reversed image of the visuospatial representation: a possible association. *Medical Hypotheses* 2015; 85: 500-5
- (9) Osumi M, Sumitani M, Wake N, Sano Y, Ichinose A, Kumagaya S, Kuniyoshi Y, Morioka S. Structured movement representations of a phantom limb associated with phantom limb pain. *Neuroscience Letters* 2015; 605: 7-11
- (10) Matsubayashi Y, Takeshita K, Sumitani M, Oshima Y, Tonosu J, Kato S, Ohya J, Oichi T, Okamoto N, Tanaka S. Psychometric validation of the Japanese version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Plos One* 2015; 10: e0143350

救急医学

教授

矢作直樹

准教授

中島勸、橘田要一

講師

石井健、軍神正隆、土井研人、松原全宏、上田吉宏

助教

比留間孝広、伊藤麗、金沢明秀、服部素子、田翔太、山本幸、園生智弘、
平山一郎、吉本広平、前田明倫

特任臨床医

岩井聡、小丸陽平、丹生谷啓介、奈良場啓、佐藤拓也、貝梅正文、望月將喜、
宮本佳尚

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

沿革と組織の概要

昭和 36 年 2 月、東大病院を訪れる救急患者に対応するため、中央手術室の管理下に外科病棟 1 階に救急処置室が設置され、救急患者、時間外受診患者の診療が全てここで行なわれるようになった。この救急処置室は昭和 38 年 4 月、中央手術部から離れて救急部として独立した中央診療施設の一つとなり、当時導入された救急告示病院制度に本院も参画した。昭和 52 年 4 月には所謂 11 人セットと呼ばれる予算配置が講じられ、医師、看護婦を含む 11 人の予算が救急部についた。昭和 50 年代に入って、厚生省による救急医療制度の見直しが行なわれるようになり、当院でもこれに呼応し、地域三次救急応需を企画して、外科病棟 3 階に重症患者室の整備を開始、続いて昭和 56 年 1 月から専業方式の診療を開始した。以来、当部は東京都の三次救急医療ネットワーク、熱傷ネットワークの指定施設となっている。

平成 2 年 4 月には国立大学では 2 番目の救急医学講座が新設され、平成 3 年 4 月初代教授が着任し、救急部長を兼任することとなった。これを機に救急医学の診療、研究、教育が実質的に開始された。卒前教育では M2 に系統講義と BLS、M4 に臨床講義と ACLS 及び救急車同乗実習を行っている。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27年の救急外来受診患者数は、総数約16,400件、うち救急車6,271件、うち救急部担当救急車5,126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27年度の集中治療部入室患者数は約2,300名であった。

平成19年には、これまでの集中治療室(ICU・CCU)16床に増床し、術後管理・重傷急性期離脱後管理を中心とした第2ICU24床と救急外来からの夜間入院患者管理を中心とした救急病棟10床が新設された。

(3) 病床管理

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

(4) 危機管理

危機管理は大きく院内と院外に分けられる。院内危機管理としては、院内で急変が起きた時に発令されるコードブルーへの対応を始めとして、24時間365日院内で起きる患者状態変化に対応している。院外危機管理としては、東大病院は災害拠点病院であると共に、災害派遣医療チーム(DMAT)の依頼を受け、災害時の患者受け入れや医療チーム派遣に向けて、院内の災害対策マニュアルの抜本的な改訂、災害医療に関するEラーニングやシミュレーショントリアージ実技訓練、入

院棟・外来棟防災訓練、救急外来外部傷病者受け入れ訓練などが進行中である。また、新救急外来の廊下には災害時に多数の傷病者を受け入れるための酸素および吸引設備をあらかじめ設置してある。

教 育

M2 への系統講義では、救急医療の最前線の様子、外傷初療、災害医療などの救急分野に関わる最新の知見を講義し紹介する。さらに院内の災害訓練に参加する事により、より実践的な経験を積む。臨床実習ではシミュレーターによる心肺蘇生法 (BLS) の習得を行なっている。

M3 ではエレクトィブクリニカルクラークシップ (ECC) 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 ECC 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及び英国 ALSG 認定 Hospital MIMMS (Major Incident Medical Management and Support) を開催し、合格者にはそれぞれ修了証を授与している。

M4 では臨床統合講義において、重症救急患者の診断と治療「ショック、意識障害、外傷、中毒、感染症、熱傷、体温異常、痙攣など」についてケーススタディーを提示し活発な議論を展開し、また脳死、災害医療などの最近のトピックにも言及する。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終日行動を共にし、救急医療の現場を実習する。

平成 16 年度から卒後臨床研修が必修化されて、全ての研修医が救急部門の研修を受けることが義務付けられた。厚生労働省の研修指針に則り、救

急外来における一次から三次まで包括した総合診療的救急医療を学習・実践している。また心肺停止症例に対し、その適切な科学的な対処法について、日本救急医学会認定 ACLS 基礎 (ICLS) プロバイダーコースを救急部配属期間中に開催し全ての研修医に正しい心肺蘇生法を習得させ、実際の救急現場で実践できるよう指導している。

また初期臨床研修医を集中治療業務にも配属し、病態生理や内科学的な観点から集中治療について理解できるように教育を行なっている。

平成 18 年度から後期臨床研修が開始となり、外傷初療や、多臓器不全やショック、各臓器不全に対する機械的補助など、応用的な危機管理医学について初期臨床研修医の指導的立場にたてる教育を行なっている。

災害危機管理については、研修医向けに英国から世界に広まりつつある MIMMS (Major Incident Medical Management and Support) に基づいた講義やトリアージ訓練、無線機を使用した災害時の情報伝達訓練などを行っている。また本院に勤務する全ての職種を対象に災害時の医療対応に関する E ラーニングを実施し、また病棟看護師、初期臨床研修医、各科の指導医希望者を対象にセミナーおよびトリアージの実技訓練を開催している。

研 究

基礎実験としては、脾臓摘出後肺炎球菌性敗血症モデル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. Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Nakajima S, 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/ij.s.12311. Epub 2014 Jul 18.
2. 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* 2015 May; 30(3): 296-303. doi: 10.1007/s00380-014-0484-9. Epub 2014 Feb 20
3. Fukuda K, Doi K, Yahagi N. Effective pre-hospital care for out-of-hospital cardiac arrest caused by respiratory disease. *Heart, Lung and Circulation* 2015 March; 24 (3): 241-249. doi: 10.1016/j.hlc.2014.09.004. Epub 2014 Sep 28.
4. Fukuda T, Nakamura K, Fukuda-Ohashi N, Yahagi N. How long should resuscitative efforts be continued in adult out-of-hospital cardiac arrest? *Can J Cardiol* 2015 Mar; 31(3): 364.e1-2. doi: 10.1016/j.cjca. 2014.11.028. Epub 2014 Dec 3.
5. 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* 2015 April; 30 (2): 381-385. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.11.003.
6. Ebisawa K, Fukuda T, Inokuchi R, Nakamura K. Recombinant thrombomodulin monotherapy for secondary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Emerg Med* 2015 Apr; 33(4):599.e1-3. doi: 10.1016/j.ajem.2014.08.076. Epub 2014 Sep 6. Review.
7. Imamura T, Kinugawa K, Doi K, Hatano M, Fujino T, Kinoshita O, Nawata K, Noiri E, Kyo S, Ono M. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and worsening renal function during everolimus therapy after heart transplantation. *Int Heart J* 2015; 56(1): 73-9. doi: 10.1536/ihj.14-179. Epub 2014 Dec 24.
8. Inokuchi R, Ohashi N, Nakamura K, Wada T, Gunshin M, Kitsuta Y, Nakajima S, Yahagi N. Comparison of intranasal and intravenous diazepam on status epilepticus in elderly stroke patients: a retrospective cohort study. *Medicine* 2015 Feb; 94 (7): e555. doi: 10.1097/MD.0000000000000555.
9. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Current state of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in Japanese intensive care units in 2011: analysis of a national administrative database. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Mar 19. pii: gfv069. [Epub ahead of print]
10. Shimizu K, Doi K, Imamura T, Noiri E, Yahagi N, Nangaku M, Kinugawa K. Ratio of urine and blood urea nitrogen concentration predicts the response of tolvaptan in congestive heart failure. *Nephrology (Carlton)* 2015 Jun; 20(6): 405-12. doi: 10.1111/nep.12406.
11. Ohashi-Fukuda N, Inokuchi R, Sato H, Nakamura K, Iwagami M, Wada T, Jona M, Hisasue T, Nakajima S, Yahagi N. Poorer prognosis with ethylenediaminetetraacetic acid-dependent pseudothrombocytopenia: a single-center cohort study. *Medicine* 2015

- Apr; 94(15): e674. doi: 10.1097/MD.0000000000000674.
12. Sumida M, Doi K, Ogasawara E, Yamashita T, Hamasaki Y, Kariya T, Takimoto E, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Dynamin-Related Protein-1 in Acute Cardiorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Feb 2. pii: JASN.2014080750. [Epub ahead of print]
 13. Fukuda T, Ohashi N, Matsubara T, Yahagi N. The contributions of emergency physicians to out-of-hospital cardiopulmonary arrest: an analysis of the national Utstein Registry data. *J Emerg Med* 2015 Apr; 48(4):e81-92. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.09.053. Epub 2015 Jan 22.
 14. Inokuchi R, Ueda Y, Sonoo T, Yahagi N. Toxic shock syndrome. *BMJ Case Rep* 2015 Apr 15; 2015. pii: bcr2015209635. doi: 10.1136/bcr-2015-209635.
 15. Inokuchi R, Hatano T, Fukuda N, Yamaguchi T, Nakajima S, Yahagi N. Noninfectious funiculitis. *J Emerg Med* 2015; 49:e33-4. 2015 Apr 21. pii: S0736-4679(15)00128-6. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.001. [Epub ahead of print].
 16. Inokuchi R, Ohashi-Fukuda N, Nakamura K, Wada T, Gunshin M, Kitsuta Y, Nakajima S, Yahagi N. Comparison of intranasal and intravenous diazepam on status epilepticus in stroke patients. *Medicine* 2015 Feb; 94(7):e555. doi: 10.1097/MD.0000000000000555.
 17. Kishino F, Inokuchi R, Komaru Y, Takaya N, Yamamoto M, Nakajima S, Yahagi N. A healthy young woman with massive hemorrhagic ascites. *Am J Emerg Med* 2015 April 24: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.04.039>
 18. Ono Y, Ishida T, Iwasaki Y, Kawakami Y, Inokuchi R, Tase C, Shinohara K. The off-hour effect on trauma patients requiring subspecialty intervention at a community hospital in Japan: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resus Emerg Med* 2015 Feb 10; 23:20. doi: 10.1186/s13049-015-0095-1.
 19. Inokuchi R, Ohshima K, Yamamoto M, Fukuda T, Nakamura K. Crowned dens syndrome. *Spine J* 2015 Jun 1; 15(6): 1499-500. doi: 10.1016/j.spinee.2015.03.022. Epub 2015 Mar 20.
 20. Ono Y, Okubo Y, Hashimoto K, Inokuchi R, Odajima H, Tase C, Shinohara K. Massive subcutaneous emphysema, bilateral pneumothorax, pneumomediastinum, pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, and pneumoscrotum after multiple direct laryngoscopies: an autopsy case report. *J Anesth* 2015 Mar 18. [Epub ahead of print]
 21. Yasuda M, Inokuchi R, Ohshima K, Yamamoto M, Tokunaga K, Fukuda T, Nakamura K. Linezolid is a novel and effective treatment for septic pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2015 Jul; 33(7):988.e3-4. doi: 10.1016/j.ajem.2014.12.035. Epub 2015 Jan 6.
 22. Sonoo T, Nakamura K, Ando T, Sen K, Maeda A, Kobayashi E, Sakuma I, Doi K, Nakajima S, Yahagi N. Prospective analysis of cardiac collapsibility of inferior vena cava (IVC) using ultrasonography. *J Crit Care* 2015 May 10. pii: S0883-9441(15)00272-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.04.124. [Epub ahead of print]
 23. Shimizu K, Doi K, Imamura T, Noiri E, Yahagi N, Nangaku M, Kinugawa K. Ratio of urine and blood urea nitrogen concentration predicts the response of tolvaptan in congestive heart failure. *Nephrology* 2015 Jun; 20(6):405-12. doi: 10.1111/nep.12406
 24. Ito M, Doi K, Takahashi M, Koyama K, Myojo M, Hosoya Y, Kiyosue A, Ando J,

- Noiri E, Yahagi N, Hirata Y, Komuro I. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts major adverse cardiovascular events after cardiac care unit discharge. *J Cardiol* 2015 Jul 27. pii: S0914-5087(15)00160-4. doi: 10.1016/j.jcc.2015.05.010. [Epub ahead of print]
25. Shigemura J, Harada N, Tanichi M, Nagamine M, Shimizu K, Katsuda Y, Tokuno S, Tsumatori G, Yoshino A. Rumor-Related and Exclusive Behavior Coverage in Internet News Reports Following the 2009 H1N1 Influenza Outbreak in Japan. *Disaster Med Public Health Prep* 2015 Aug; 9(4): 459-63. doi: 10.1017/dmp.2015.57.
26. Hamaya R, Ono Y, Chida Y, Inokuchi R, Kikuchi K, Tameda T, Tase C, Shinohara K. Polytetrafluoroethylene fume-induced pulmonary edema: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2015; 9:111.
27. Asada T, Aoki Y, Sugiyama T, Yamamoto M, Ishii T, Kitsuta Y, Nakajima S, Yahagi N, Doi K. Organ system network disruption in non-survivor of critically ill patients. *Crit Care Med* 2015 Oct 22. [Epub ahead of print], 2015. 2016 Jan; 44 (1): 83-90.
28. Inokuchi R, Sato H, Iwagami M, Komaru Y, Iwai S, Gunshin M, Nakamura K, Shinohara K, Kitsuta Y, Nakajima S, Yahagi N. Impact of a new medical record system for emergency departments designed to accelerate clinical documentation: a cross-over study. *Medicine* 2015; 94:e856.
29. Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Nakajima S, Yahagi N. Effectiveness of surgical rib fixation on prolonged mechanical ventilation in patients with traumatic rib fractures: A propensity-score matched analysis. *J Crit Care* 2015; 30(6):1227-31.
30. Sonoo T, Inokuchi R, Yamamoto M, Nakamura K, Nakajima S, Yahagi N. Severe hemorrhage from cervical cancer managed successfully by Foley catheter balloon tamponade. *West J Emerg Med* 2015 Sep; 16:793-4.
31. Yamashita T, Noiri E, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Erythropoietin concentration in acute kidney injury is associated with insulin-like growth factor-binding protein-1. *Nephrology (Carlton)* 2015 Oct 19. doi: 10.1111/nep.12656. [Epub ahead of print]
32. Wada T, Nakahara S, Bounta B, Phommahaxay K, Phonelervong V, Phommachanh S, Mayxay M, Manivong T, Phoutsavath P, Ichikawa M, Kimura A. Road traffic injury among child motorcyclists in Vientiane Capital, Laos: a cross-sectional study using a hospital-based injury surveillance database. *Intern J Injury Cont Safety Prom* 2015 Sep 01. Doi: 10.1080/17457300.2015.1080728.
33. Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Matsubara T, Doi K, Kitsuta Y, Nakajima S, Yahagi N. Trends in outcomes for out-of-hospital cardiac arrest by age in Japan: an observational study. *Medicine* 2015 Dec; 94(49): e2049. Doi: 10.1097/MD.0000000000002049.
34. Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsubara T, Fushimi K, Nakajima S, Yahagi N. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke: an observational nationwide study in Japan. *Stroke* 2015 Published online before print December 15, 2015, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011250.

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 15（博士課程 9、修士課程 6）、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）、健康心理学（必修 1 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27年度はそれぞれ精神保健疫学の研究方法論および職場のメンタルヘルスをトピックスとして取り上げた。また、精神保健学分野と精神看護学分野共通の教室セミナーとして、毎週水曜日夕方に、教室所属の大学院生と研究生が参加して、研究計画に関する発表と議論、文献紹介、学外講師による講義も行っている。

研 究

当分野では、心の健康問題とストレスの研究を国際的視野から推進している。WHO 国際共同研究の一環である世界精神保健日本調査は、わが国最大規模の地域住民を対象とした精神疾患の疫学調査である。労働者を対象とした職業性ストレスの健康影響およびこれへの対策の効果評価研究も当分野の中心的な研究活動の1つである。最近では、職場のメンタルヘルスに関する新しいトピックス（ワーク・エンゲイジメント、ワーカホリズム、ワーク・ライフ・バランス、リカバリー経験、情報技術を用いた健康支援、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（2015.1-12月）

1. 有馬 秀晃. うつ病リワーク研究会の国内での実績及びオランダの復職支援との比較考察. 産業ストレス研究 (Job Stress Res) . 2015; 22: 249-254.
2. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. Lancet. 2015 Aug 27. [Epub ahead of print].
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015 Jan 10; 385(9963):117-71. Epub 2014 Dec 18.
4. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015 Sep 10. [Epub ahead of print].
5. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015 Jun 7. [Epub ahead of print].
6. Hayasaka Y, Furukawa TA, Sozu T, Imai H, Kawakami N, Horikoshi M. Enthusiasm for homework and improvement in subthreshold depression during behavior therapy: Secondary analysis of data from a randomized controlled trial. BMC Psychiatry. 2015; 15: 302.
7. Hirokawa K, Miwa M, Taniguchi T, Tsuchiya M, Kawakami N. Moderating effects of salivary testosterone levels on associations between job demand and psychological stress response in Japanese medical workers. Ind Health. 2015 Dec 1. [Epub ahead of print].
8. Imamura K, Kawakami N, Furukawa T, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, et

- al. Effects of an Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy Intervention on Improving Work Engagement and Other Work-Related Outcomes: An Analysis of Secondary Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *J Occup Environ Med.* 2015; 57(5): 578-84.
9. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Kasai K. Effects of an internet-based cognitive behavioural therapy intervention on preventing major depressive episodes among workers: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015; 5: e007590.
10. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, et al. Does Internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) prevent major depressive episode for workers? A 12-month follow-up of a randomized controlled trial. *Psychological medicine.* 2015; 45(9): 1907-17.
11. Imamura K, Kawakami N, Naganuma Y, Igarashi Y. Development of Screening Inventories for Bipolar Disorder at Workplace: a diagnostic accuracy study. *J Affect Disord.* 2015; 178: 32-8.
12. Inoue A, Kawakami N, Eguchi H, Miyaki K, Tsutsumi A. Organizational Justice and Physiological Coronary Heart Disease Risk Factors in Japanese Employees: a Cross-Sectional Study. *Int J Behav Med.* 2015; 22(6): 775-85.
13. Ishikawa H, Kawakami N, Kessler RC; World Mental Health Japan Survey Collaborators. Lifetime and 12-month prevalence, severity and unmet need for treatment of common mental disorders in Japan: results from the final dataset of World Mental Health Japan Survey. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2015 Jul 7:1-13. [Epub ahead of print].
14. Ishikawa H, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Kawakami N. Differences in cancer stage, treatment and in-hospital mortality between patients with and without schizophrenia: retrospective matched-pair cohort study. *Br J Psychiatry.* 2015 Nov 19. pii: bjp.bp.114.156265. [Epub ahead of print].
15. 加賀田 聡子, 井上 彰臣, 窪田 和巳, 島津明人. 病棟看護師における感情労働とワーク・エンゲイジメントおよびストレス反応との関連. *行動医学研究* 2015; 21(2): 83-90.
16. Kan C, Kawakami N, Umeda M, Miller E; World Mental Health Japan Survey Group 2002?2006. Childhood adversities and adult use of potentially injurious physical discipline in Japan. *J Fam Violence.* 2015; 30(4): 515-527.
17. Kanehara A, Umeda M, Kawakami N; World Mental Health Japan Survey Group. Barriers to mental health care in Japan: Results from the World Mental Health Japan Survey. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69(9): 523-33.
18. Kawasaki S, Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Sakakibara E, Sakurada H, Yamagishi M, Nishimura F, Yoshikawa A, Inai A, Nishioka M, Eriguchi Y, Kakiuchi C, Araki T, Kan C, Umeda M, Shimazu A, Hashimoto H, Kawakami N, Kasai K. Using social epidemiology and neuroscience to explore the relationship between job stress and frontotemporal cortex activity among workers. *Soc Neurosci.* 2015; 10(3): 230-42.
19. Kitayama S, Park J, Boylan JM, Miyamoto Y, Levine CS, Markus HR, Karasawa M, Coe CL, Kawakami N, Love GD, Ryff CD. Expression of anger and ill health in two cultures: an examination of inflammation and cardiovascular risk. *Psychol Sci.* 2015; 26(2): 211-20.
20. Miki T, Kochi T, Eguchi M, Kuwahara K, Tsuruoka H, Kurotani K, Ito R, Akter S,

- Kashino I, Pham NM, Kabe I, Kawakami N, Mizoue T, Nanri A. Dietary intake of minerals in relation to depressive symptoms in Japanese employees: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*. 2015; 31(5): 686-90.
21. Miki T, Kochi T, Kuwahara K, Eguchi M, Kurotani K, Tsuruoka H, et al. Dietary patterns derived by reduced rank regression (RRR) and depressive symptoms in Japanese employees: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Psychiatry Research*. 2015; 229(1-2): 214-9.
22. Miyaki K, Song Y, Suzuki T, Eguchi H, Kawakami N, Takahashi M, Shimazu A, Inoue A, Kurioka S, Kan C, Tsutsumi A. DNA Methylation Status of the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene is associated with Depressive Symptoms in Japanese Workers: A Cross-Sectional Study. *Journal of Neurology and Neurological Disorders*. 2015.
23. Nakagawa Y, Inoue A, Kawakami N, Tsuno K, Tomioka K, Nakanishi M, et al. Change in organizational justice and job performance in Japanese employees: a prospective cohort study. *J Occup Health*. 2015;57(4):388-93.
24. Ryff CD, Miyamoto Y, Boylan JM, Coe CL, Karasawa M, Kawakami N, Kan C, Love GD, Levine C, Markus HR, Park J, Kitayama S. Culture, inequality, and health: evidence from the MIDUS and MIDJA comparison. *Cult Brain*. 2015; 3(1): 1-20.
25. Shimazu A, Schaufeli W, Kamiyama K, Kawakami N. Workaholism vs. Work Engagement: the Two Different Predictors of Future Well-being and Performance. *Int J Behav Med*. 2015; 22(1): 18-23.
26. Stickley A, Koyanagi A, Kawakami N; WHO World Mental Health Japan Survey Group. Childhood adversities and adult-onset chronic pain: Results from the World Mental Health Survey, Japan. *Eur J Pain*. 2015; 19(10): 1418-27.
27. Suzuki T, Miyaki K, Song Y, Tsutsumi A, Kawakami N, Shimazu A, Takahashi M, Inoue A, Kurioka S. Relationship between sickness presenteeism (WHO-HPQ) with depression and sickness absence due to mental disease in a cohort of Japanese workers. *J Affect Disord*. 2015; 180: 14-20.
28. Takano A, Miyamoto Y, Kawakami N, Matsumoto T. A study of therapeutic attitudes towards working with drug abusers: Reliability and validity of the Japanese version of the Drug and Drug Problems Perception Questionnaire. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2015; 29(5): 302-308.
29. Tsuno K, Kawakami N. Multifactor leadership styles and new exposure to workplace bullying: a six-month prospective study. *Industrial health*. 2015; 53(2): 139-51.
30. 津野香奈美, 川上憲人, 宮下和久. 上司のリーダーシップ形態と半年後の部下の心理的ストレス反応との関連. *産業ストレス研究*. 2015; 22: 163-71.
31. Tsuno K, Kawakami N, Tsutsumi A, Shimazu A, Inoue A, Odagiri Y, et al. Socioeconomic determinants of bullying in the workplace: a national representative sample in Japan. *PloS one*. 2015; 10(3): e0119435.
32. Umeda M, Kawakami N, Kessler RC, Miller E; World Mental Health Japan Survey Group 2002-2006. Childhood adversities and adult use of potentially injurious physical discipline in Japan. *J Fam Violence*. 2015; 30(4): 515-527.
33. Umeda M, McMunn A, Cable N, Hashimoto H, Kawakami N, Marmot M. Does an advantageous occupational position make women happier in contemporary Japan? Findings from the Japanese Study of Health, Occupation, and Psychosocial Factors Related Equity (J-HOPE). *SSM - Population Health*. 2015; 1: 8-15.

-
34. Watanabe K, Otsuka Y, Inoue A, Sakurai K, Ui A, Nakata A. Interrelationships between job resources, vigor, exercise habit, and serum lipids in Japanese employees: a multiple group path analysis using medical checkup data. *Int J Behav Med*. 2015; Oct 16. [Epub ahead of print].

生物統計学／疫学・予防保健学

教授

松山裕

准教授

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28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8、事務補佐1、研究生3、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を目標である。疫学研究の計画と解析(選択)では、臨床試験、栄養疫学、環境疫学も含む疫学方法論をやや上級のレベルで講義している。同実習は、卒論生を対象として、現在進行中のプロジェクトに関する紹介と討議を行っている。医学データ解析・同実習(選択)では、統計パッケージSASを用い、医学研究で頻用される統計手法の講義と実習を行っている。応用数理(選択)は、線形代数・数理統計という生物統計学の基本の講義と演習である。

大学院生に対しては、生物統計学特論Ⅰ・Ⅱ、疫学・予防保健学特論Ⅰ・Ⅱを開講している。これらは主に、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 27 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、3 人、1 人の学生・院生に対して指導を行った。

研究

当教室で研究を行っているテーマを大別すると (1) 臨床試験の方法論、(2) 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に移行しつつある。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. Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Takada S, Kadoguchi T, Oba K, Okita K, Tsutsui H. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level Predicts Adverse Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure. J Card Fail 2015; 21(4):300-6..
2. Kobayashi Y, Komatsu Y, Yuki S, Fukushima H, Sasaki T, Iwanaga I, Uebayashi M, Okuda H, Kusumi T, Miyagishima T, Sogabe S, Tateyama M, Hatanaka K, Tsuji Y, Nakamura M, Konno J, Yamamoto F, Onodera M, Iwai K, Sakata Y, Abe R, Oba K, Sakamoto N. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP. Future Oncol 2015;11: 617-27.
3. Shinohara N, Obara W, Tatsugami K, Naito S, Kamba T, Takahashi M, Murai S, Abe T, Oba K, Naito S. Prognosis of Japanese

- patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma in the era of molecular-targeted therapy. *Cancer Sci*. 2015 Feb 25. doi: 10.1111/cas.12646.
4. Murai K, Akagi T, Shimosegawa K, Sugawara T, Ishizawa K, Ito S, Murai K, Motegi M, Yokoyama H, Noji H, Tajima K, Kimura J, Chou T, Ogawa K, Harigae H, Kubo K, Oba K, Sakamoto J, Ishida Y. A prospective analysis of clinical efficacy and safety in chronic myeloid leukemia-chronic phase patients with imatinib resistance or intolerance as evaluated using European LeukemiaNet 2013 criteria. *Eur J Haematol*. 2015 Feb 19. doi: 10.1111/ejh.12536.
 5. Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, Van der Elst W, Burzykowski T. Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. *Biom J*. 2015 Feb 12. doi: 10.1002/bimj.201400049.
 6. Komatsu Y, Okita K, Yuki S, Furuhashi T, Fukushima H, Masuko H, Kawamoto Y, Isobe H, Miyagishima T, Sasaki K, Nakamura M, Ohsaki Y, Nakajima J, Tateyama M, Eto K, Minami S, Yokoyama R, Iwanaga I, Shibuya H, Kudo M, Oba K, Takahashi Y. An open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with Palonosetron. *Cancer Sci* 2015;106:891-5.
 7. Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, Nakamura M, Munemoto Y, Kato T, Hata T, Denda T, Morita Y, Inukai M, Kunieda K, Nagata N, Kurachi K, Ina K, Ooshiro M, Shimoyama T, Baba H, Oba K, Sakamoto J, Mishima H. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. *Ann Oncol* 2015 Apr 23.
 8. Sakuhara Y, Nishio S, Morita K, Abo D, Hasegawa Y, Yuasa N, Mochizuki T, Soyama T, Oba K, Shirato H, Kudo K. Transcatheter Arterial Embolization with Ethanol Injection in Symptomatic Patients with Enlarged Polycystic Kidneys. *Radiology* 2015;141637.
 9. Jinnouchi H, Kuramitsu S, Shinozaki T, Kobayashi Y, Hiromasa T, Morinaga T, Mazaki T, Sakakura K, Soga Y, Hyodo M, Shirai S, Ando K. Two-year clinical outcomes of newer-generation drug-eluting stent implantation following rotational atherectomy for heavily calcified lesions. *Circ J*. 2015; 79(9):1938-43.
 10. Abe Y, Kawakami H, Oba K, Hayashi T, Yasuda I, Mukai T, Isayama H, Ishiwatari H, Doi S, Nakashima M, Yamamoto N, Kuwatani M, Mitsunashi T, Hasegawa T, Hirose Y, Yamada T, Tanaka M, Sakamoto N; Japan EUS-FNA Stylet Study Group. Effect of a stylet on a histological specimen in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 22-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2015;82:837-844.
 11. Kotaka M, Yoshino T, Oba K, Shinozaki K, Touyama T, Manaka D, Matsui T, Ishigure K, Hasegawa J, Inoue K, Goto K, Sakamoto J, Saji S, Ohtsu A, Watanabe T. Initial safety report on the tolerability of modified FOLFOX6 as adjuvant therapy in patients with curatively resected stage II or III colon cancer (JFMC41-1001-C2: JOIN trial). *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76: 75-84.
 12. Matsushima M, Yabe I, Oba K, Sakushima K, Mito Y, Takei A, Houzen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H. Comparison of Different Symptom Assessment Scales for Multiple System Atrophy. *Cerebellum*. 2015 Jun 21.
 13. Tada N, Kawai K, Tsuno NH, Ishihara S,

- Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Oba K, Watanabe T. Prediction of the pre-operative chemoradiotherapy response for rectal cancer by peripheral blood lymphocyte subsets. *World J Surg Oncol* 2015;13:30
14. 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.* 2015;8(9):1180-8.
 15. 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.* 2015; 69(9):580–586.
 16. Taniguchi Y, Fujiwara Y, Nofuji Y, Nishi M, Murayama H, Seino S, Tajima R, Matsuyama Y, Shinkai S. Prospective Study of Arterial Stiffness and Subsequent Cognitive Decline Among Community-Dwelling Older Japanese. *J Epidemiol.* 2015 Aug 1 [cited 2015 August 3]. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jea/advpub/0/advpub_JE20140250/_article [Epub ahead of print].
 17. Kawashima M, Murakawa T, Shinozaki T, Ichinose J, Hino H, Konoeda C, Tsuchiya T, Murayama T, Nagayama K, Nitadori JI, Anraku M, Nakajima J. Significance of the Glasgow Prognostic Score as a prognostic indicator for lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(5):637-43.
 18. Shinozaki T, Matsuyama Y. Doubly robust estimation of standardized risk difference and ratio in the exposed population. *Epidemiology.* 2015;26(6):873-7.
 19. Fujimoto S, Kondo T, Kumamaru KK, Shinozaki T, Takamura K, Kawaguchi Y, Matsumori R, Hiki M, Miyauchi K, Daida H, Rybicki FJ. Prognostic value of coronary computed tomography (CT) angiography and coronary artery calcium score performed before revascularization. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(8):e002264.
 20. Saitoh A, Saitoh A, Sato I, Shinozaki T, Nagata S. Current practices and needs regarding perinatal childhood immunization education for Japanese mothers. *Vaccine.* 2015;33(45):6128-33.
 21. Fujimoto S, Kondo T, Takamura K, Baber U, Shinozaki T, Nishizaki Y, Kawaguchi Y, Matsumori R, Hiki M, Miyauchi K, Daida H, Hecht H, Stone GW, Narula J. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography high-risk plaque characteristics in newly symptomatic patients. *J Cardiol.* 2016; 67:538-44.
 22. Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Takayama T, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. A comparison of the surgical outcomes among patients with HBV-positive, HCV-positive, and non-B non-C hepatocellular carcinoma: a nationwide study of 11,950 patients. *Annals of Surgery* 2015; 261(3): 513-520.
 23. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S, Kasai K. Effects of an internet-based cognitive behavioral therapy intervention on improving work engagement and other work-related outcomes: an analysis of secondary outcomes of a randomized controlled trial. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2015; 57(5): 578-584.
 24. Kimura T, Deshpande GA, Urayama KY, Masuda K, Fukui T, Matsuyama Y.

- Association of weight gain since age 20 with non-alcoholic fatty liver disease in normal weight individuals. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015; 30(5): 909-917.
25. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, Uemoto S, Kaneko S, Kawasaki S, Ku Y, Kudo M, Kubo S, Takayama T, Tateishi R, Fukuda T, Matsui O, Matsuyama Y, Murakami T, Arii S, Okazaki M, Makuuchi M. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatology Research* 2015; 45(2): 123-127.
26. Nakamura M, Muramatsu T, Yokoi H, Okada H, Ochiai M, Suwa S, Hozawa H, Kawai K, Awata M, Mukawa H, Fujita H, Shiode N, Asano R, Tsukamoto Y, Yamada T, Yasumura Y, Ohira H, Miyamoto A, Takashima H, Ogawa T, Matsuyama Y, Nanto S; J-DESsERT investigators. Outcomes of the largest multi-center trial stratified by the presence of diabetes mellitus comparing sirolimus-eluting stents (SES) and paclitaxel-eluting stents (PES) in patients with coronary artery disease. The Japan drug-eluting stents evaluation: a randomized trial (J-DESsERT). *Cardiovascular Intervention and Therapeutics* 2015; 30(2): 103-114.
27. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Kasai K. Effects of an internet-based cognitive behavioural therapy intervention on preventing major depressive episodes among workers: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2015; 5(5): e007590.
28. Takao T, Kimura K, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. Relationships between the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes patients and both visit-to-visit variability and time-to-effect differences in blood pressure. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2015; 29(5): 699-706.
29. Ng CF, Matsuyama Y, and Ohashi Y. Case-only method to estimate the relative incidence of adverse events for comparison of two treatments: Application in disseminated intravascular coagulation patients. *Japanese Journal of Biometrics* 2015; 36: 13-24.
30. Gotoda T, Ishikawa H, Ohnishi H, Sugano K, Kusano C, Yokoi C, Matsuyama Y, Moriyasu F. Randomized controlled trial comparing gastric cancer screening by gastrointestinal X-ray with serology for *Helicobacter pylori* and pepsinogens followed by gastrointestinal endoscopy. *Gastric Cancer* 2015; 18(3): 605-611.
31. Zhu Y, Matsuyama Y, Ohashi Y, and Setoguchi S. When to conduct probabilistic linkage vs. deterministic linkage? : A simulation study. *Journal of Biomedical Informatics* 2015; 56: 80-86.
32. Kokudo T, Hasegawa K, Uldry E, Matsuyama Y, Kaneko J, Akamatsu N, Aoki T, Sakamoto Y, Demartines N, Sugawara Y, Kokudo N, Halkic N. A new formula for calculating standard liver volume for living donor liver transplantation without using body weight. *Journal of Hepatology* 2015; 63(4): 848-854.
33. Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, Kikuta H, Togashi T, Oba K, Morita K, Nagano N, Nakanishi M, Hazama K, Watanabe T, Sasaki S, Horino A, Kenri T, Ariga T; Hokkaido Pediatric Respiratory Infection Study Group. Regional Differences in Rates of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Hokkaido, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2015 Jul 10. [Epub ahead of print]
34. Nomoto H, Miyoshi H, Furumoto T, Oba K,

- Tsutsui H, Miyoshi A, Kondo T, Tsuchida K, Atsumi T, Manda N, Kurihara Y, Aoki S; SAIS Study Group. A Comparison of the Effects of the GLP-1 Analogue Liraglutide and Insulin Glargine on Endothelial Function and Metabolic Parameters: A Randomized, Controlled Trial Sapporo Athero-Incretin Study 2 (SAIS2). *PLoS One*. 2015 Aug 18;10(8):e0135854.
35. Asakawa N, Sakakibara M, Noguchi K, Kamiya K, Yamada S, Yoshitani T, Ono K, Oba K, Tsutsui H. Adaptive Servo-Ventilation Has More Favorable Acute Effects on Hemodynamics Than Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Heart Failure. *Int Heart J* 2015;56:527-32.
 36. Soda H, Maeda H, Hasegawa J, Takahashi T, Hazama S, Fukunaga M, Kono E, Kotaka M, Sakamoto J, Nagata N, Oba K, Mishima H. Multicenter Phase II study of FOLFOX or biweekly XELOX and Erbitux (cetuximab) as first-line therapy in patients with wild-type KRAS/BRAF metastatic colorectal cancer: The FLEET study. *BMC Cancer* 2015;15:695.
 37. Matsuda C, Honda M, Tanaka C, Fukunaga M, Ishibashi K, Munemoto Y, Hata T, Bando H, Oshiro M, Kobayashi M, Tokunaga Y, Fujii A, Nagata N, Oba K, Mishima H. Multicenter randomized phase II clinical trial of oxaliplatin reintroduction as a third- or later-line therapy for metastatic colorectal cancer-biweekly versus standard triweekly XELOX (The ORION Study). *Int J Clin Oncol*. 2015 Oct 16. [Epub ahead of print]
 38. Munemoto Y, Kanda M, Ishibashi K, Hata T, Kobayashi M, Hasegawa J, Fukunaga M, Takagane A, Otsuji T, Miyake Y, Nagase M, Sakamoto J, Matsuoka M, Oba K, Mishima H. Capecitabine and oxaliplatin combined with bevacizumab are feasible for treating selected Japanese patients at least 75 years of age with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015;15:786.
 39. Oba K. Statistical challenges for central monitoring in clinical trials: a review. *Int J Clin Oncol* 2016;21(1):28-37.
 40. Yamaguchi R, Makino Y, Chiba F, Torimitsu S, Yajima D, Shinozaki T, Iwase H. Fluid-fluid level and pericardial hyperdense ring appearance findings on unenhanced postmortem CT can differentiate between postmortem and antemortem pericardial hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 205(6):W568-77.
 41. Jinnouchi H, Kuramitsu S, Shinozaki T, Hiromasa T, Kobayashi Y, Morinaga T, Yamaji K, Soga Y, Shirai S, Ando K. Two-year clinical outcomes of the NOBORI biolimus-eluting stents versus XIENCE/PROMUS everolimus-eluting stents in small vessel disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016, available online.
 42. Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, Oba K. Does remnant gastric cancer really differ from primary gastric cancer? A systematic review of the literature by the Task Force of Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2016; 19(2):339-49.
 43. Tabuchi T, Fujiwara T, Shinozaki T. Tobacco price increase and smoking behaviour changes in various subgroups: a nationwide longitudinal 7-year follow-up study among a middle-aged Japanese population. *Tob Control*. 2016, available online.
 44. Takao T, Matsuyama Y, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y. The combined effect of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure on the incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015 Nov 13;3(1):e000129.
 45. Omichi K, Shindoh J, Yamamoto S,

- Matsuyama Y, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Postoperative outcomes for patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma: A subgroup analysis of patients with a history of hepatitis B infection. *Annals of Surgical Oncology* 2015; 22(Suppl 3): 1034-1040.
46. Sakamoto Y, Kokudo N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Izumi N, Kadoya M, Kaneko S, Ku Y, Kudo M, Takayama T, Nakashima O; Liver Cancer Study Group of Japan. Proposal of a new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: Analysis of surgical patients from a nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer* 2016; 122(1): 61-70.
47. Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, Mise Y, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2016; 64(3): 594-600.
48. Nakamura M, Muramatsu T, Yokoi H, Okada H, Ochiai M, Suwa S, Hozawa H, Kawai K, Awata M, Mukawa H, Fujita H, Shiode N, Asano R, Tsukamoto Y, Yamada T, Yasumura Y, Ohira H, Miyamoto A, Takashima H, Ogawa T, Ito S, Matsuyama Y, Nanto S; J-DESsERT investigators. Three-year follow-up outcomes of SES and PES in a randomized controlled study stratified by the presence of diabetes mellitus: J-DESsERT trial. *International Journal of Cardiology* 2016; 208: 4-12.
49. Hiromasa T, Kuramitsu S, Shinozaki T, Jinnouchi H, Morinaga T, Kobayashi Y, Domei T, Soga Y, Shirai S, Ando K. Impact of total stent length after cobalt chromium everolimus-eluting stent implantation on 3-year clinical outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016, available online.
50. Lee SL, Daimon M, Nakao T, Singer DE, Shinozaki T, Kawata T, Kimura K, Hirokawa M, Kato TS, Mizuno Y, Watanabe M, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I. Factors influencing left atrial volume in a population with preserved ejection fraction: left ventricular diastolic dysfunction or clinical factors? *J Cardiol*. 2016, available online.
51. 柏原康佑, 松山 裕, 上原里程, 村上義孝. 受療行動調査の患者不満足に医療施設特性が及ぼす影響. *日本公衆衛生雑誌* 2015; 62(10): 587-595.

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理学教室である。

旧保健管理理学教室は、1967年に設立され、1974年に田中恒男博士が最初の主任教授として着任した。田中教授は日本の地域健康管理システムの開発に大きく貢献し、地域健康管理に関する保健管理システムとデータ管理システムの理論に関する多数の論文を発表するとともに、健康総合科学科の前身である保健学科の設立から携わった。

1985年に、郡司篤晃博士が二代目教授として着任した。郡司教授は、大きく二つの研究プロジェクトを担当した。一つ目は、身体活動と不活動の健康影響に関する国際研究、二つ目は保健管理システムに関する研究で、特に保健経済と保健管理の質に関する研究である。

1996年に、保健管理理学教室は健康増進科学分野と旧保健経済学分野の二つの分野に分離された。両分野は大学院医学系研究科に設立された。1996年から健康増進科学分野は川久保清博士が助教授として担当し、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27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8人、学部非常勤講師7人、大学院非常勤講師11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4人、修士課程3人、健康増進科学分野の博士課程3人（外国人1人）、修士課程1人である。

教育

学部教育：医療倫理学・健康増進科学分野が平成27年度に担当した学部講義・実習は以下の通りである。

医学科

- (1) 医療倫理 (M2)
- (2) M4 臨床統合講義 (医療倫理) (M4)

健康総合科学科

- (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)
- (8) 保健と教育 (2年、選択、1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）、神田外語大学（自然科学概論 I、II）、学習院大学哲学科（西洋比較思想）、慶應義塾大学文学部（倫理学 I）、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.cbcl.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* 2015; 65(1): 21-28.
2. 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* 2015; 65(1): 29-38.
3. Lee JS, Mishra G, Hayashi K, Watanabe E, Mori K, Kawakubo K. Combined eating behaviors and overweight: Eating quickly, late evening meals, and skipping breakfast. *Eating Behaviors* 2016; 21: 84-88.
4. Mishra GD, Lee JS, Hayashi K, Watanabe E, Mori K, Kawakubo K. How do health behaviors relate to dietary practice patterns among Japanese adults? *APJCN* (in press)
5. Nakazawa E, Yamamoto K, Tachibana K, Toda S, Takimoto Y, Akabayashi A. Ethics of Decoded Neurofeedback in Clinical Research, Treatment, and Moral Enhancement. *American Journal of Bioethics Neuroscience* (in press)
6. Tamate S. External Norms and Systematically Observed Norms. *Japanese Economic Review* 2015; 66(2): 247-259.
7. 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* 2015; 25(3): 194-203.
8. Nakazawa E, Takimoto Y, Akabayashi A. Social framework surrounding the development of regenerative medicine in Japan. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* (in press)
9. 勝井 恵子. 「医人」・「医行」・「格医」——橋田邦彦の「医」の思想. *日本東洋医学雑誌* 2016; 67(1): 75-84.
10. 樋野 公宏, 石井 儀光, 浅見 泰司, 李 廷秀.

- よこはまウォーキングポイント事業参加者の歩数傾向—2014年11月から2015年6月のデータ分析—. 日本都市計画学会都市計画報告集 2016; 14: 300-305.
11. 吉田 修馬. 『エミール』における自然的善性の問題. エティカ 2015; 8: 91-110.
12. 大関 令奈. さまざまな意思決定支援の場面③代理意思決定者が決まらない時. 緩和ケア 2015; 25(3): 197-201.
13. 勝井 恵子. 東京大学文学部における「漢方医学の歴史」の授業実践. 漢方の臨床 2015; 62(4): 633-639.
14. 柴山 修, 堀江 武, 樋口 裕二, 大谷 真, 石澤 哲郎, 榎野 真美, 瀧本 禎之, 吉内 一浩. SSRIと認知行動療法の併用療法の奏効した強迫性障害を主たる病態とした特定不能の摂食障害の1例. 心身医学 2015; 55(5): 432-438.
15. 瀧本 禎之, 金井 良晃, 海津 未希子. エシックスの知恵袋(第4回) 体調も気持ちも不安定な終末期の患者さんに「予測される予後を伝えなくてはいけない」ことに悩んでいます… 緩和ケア 2015; 25(3): 246-251.
16. 瀧本 禎之, 金井 良晃, 海津 未希子. エシックスの知恵袋(第5回) 認知症の患者さんに繰り返される肺炎治療…ほんとうに良いことなのか疑問です… 緩和ケア 2015; 25(4): 330-334.
17. 瀧本 禎之, 金井 良晃, 海津 未希子. エシックスの知恵袋(最終回) この鎮静、倫理的に大丈夫でしょうか… 緩和ケア 2015; 25(5): 440-443.
18. 瀧本 禎之. 臨床倫理におけるナラティブ・アプローチ(2) (〈連載〉心身医学で知っておきたい臨床倫理の基礎と実践 第7回) 心身医学 2015; 55(5): 439-441.
19. 瀧本 禎之. 臨床倫理におけるナラティブ・アプローチ(3) (〈連載〉心身医学で知っておきたい臨床倫理の基礎と実践 第8回) 心身医学 2015; 55(8): 975-977.
20. 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9回) 臨床倫理の実践 治療拒否のケース. 心身医学 2015; 55(11): 1267-1269.
21. 古澤 有峰. スピリチュアルケア再考—理論と実践から—. 智山ジャーナル 2015; 74: 6-14.

看護管理学／看護体系・機能学

准教授

武村雪絵

助教

池田真理、竹原君江、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。

本年度より、武村雪絵が准教授に着任した。

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じ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）、看護管理学特論Ⅱ（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・Ⅱ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、演習および文献抄読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

看護管理方法に関する研究

患者や家族、社会の人々に良質な看護ケアを提供するためには、看護管理者を含めて働く人々が充実感を感じながら、自らの力を最大限に発揮し、チームとして効果的に機能することが大切である。その際、患者や社会にどのような価値を提供したいと考えているか、つまり「ミッション」とのつ

ながりが鍵となる。看護管理の現場で現在中心となっている「目標と統制による管理」を「ミッションとエンパワメントによる管理」へと転換するために、鍵となる要素とプロセスを明らかにする研究を進めている。

患者ケア環境・ケア技術に関する研究

ケア環境及び方法論の側面からの研究として、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、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. Kaitani T, Nakagami G, Sugama J, Tachi M, Matsuyama Y, Miyachi Y, Nagase T, Takemura Y, Sanada H. Evaluation of an advanced pressure ulcer management protocol followed by trained wound, ostomy, and continence nurses: a non-randomized controlled trial. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2015; 2: 39-51.
2. Kaitani T, Nakagami G, Iizaka S, Fukuda T, Oe M, Igarashi A, Mori T, Takemura Y, Mizokami Y, Sugama J, Sanada H. Cost-utility analysis of an advanced pressure ulcer management protocol followed by trained wound, ostomy, and continence nurses. *Wound Repair and Regeneration*. 2015;23(6):915-921.
3. Yamamoto-Mitani N, Igarashi A, Watanabe M, Takemura Y, 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 Management Journals* 2015; 16(3): 129-140.

4. Takemura Y. Clarification of the organizational-routine learning process: comparison of novice and experienced nurses newly assigned to a ward. *Journal of Society of Nursing Practice* 2015;27(2): 19-30.
5. Noguchi H, Oe M, Takehara K, Mori T, Sanada H, Reliability and validity of an on-site measurement and visualization system to measure plantar pressure and shear force in footwear for the education of diabetic patients, *J. Jpn WOCM.*, 2015; 19(3):327-335.
6. Oe M, Nagai S, Ikeda M, Oya M, Ohashi Y, Otomo E, Murayama R, Ueki K, Kadowaki T, Komiyama C, Sanada H. Difficulties of the introduction of self-monitoring of blood glucose in elderly diabetic patients. *Journal of Nursing Science and Engineering*, 2015; 2(3):164-173.
7. 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*, vol. 2015, Article ID 872678, 7 pages, 2015. doi:10.1155/2015/872678
8. Tsunemi Y, Takehara K, Miura Y, Nakagami G, Sanada H, Kawashima M. Diagnosis of tinea pedis by dermatophyte test strip. *Br J Dermatol.* 2015;173(5): 1323-1324.
9. 飯坂 真司, 竹原 君江, 真田 弘美. 携帯型皮膚水分計の妥当性評価. *日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌.* 2015;19(1):33-9.
10. Oe M, Takehara K, Ohashi Y, Mugita Y, Murayama R, Komiyama C, Ueki K, Kadowaki T, Sanada H. Incidence of foot ulcers in patients with diabetes at a university hospital in Tokyo over a 5-year period. *Diabetol Int.* 2015;6(1):55-59.
11. Tsunemi Y, Takehara K, Oe M, Sanada H, Kawashima M. Diagnostic accuracy of tinea unguium based on clinical observation. *J Dermatol.* 2015;42(2):221-22.
12. Suetsugu Y, Honjyo S, Ikeda M, Kamibeppu K. The Japanese version of the Postpartum Bonding Questionnaire: Examination of the reliability, validity, and scale structure. *J Psychosom Res.* 2015; 79(1):55-61.

家族看護学

教授

上別府圭子

講師

佐藤伊織

助教

キタ幸子、副島堯史

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27年度の構成員は、教授1、非常勤講師6、講師1、助教2、大学院博士後期課程9、修士課程9、研究生5、客員研究員26、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・特別支援学校実習1単位、4年生は講義1単位、病棟実習2単位)、健康科学コースを合わせた全学生を対象に家族看護学2単位、病態生理免疫学1単位を担当し、全体で講義5単位、実習3単位の教育を行なっている。大学院教育では、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、看護コンサルテーション特論2単位、医学集中実習「トランスレーショナルリサーチ看護学入門」2単位を担当している。

研 究

当教室・分野では、いわゆる健常な家族および看護や介護を必要とする家族員を抱えた家族に関して、周産期から高齢期までさまざまな発達段階に

ある家族を対象とした研究を行なっている。

現在進行中のテーマは、

- 1) 産後うつ重症化予防、及び児童虐待予防に関する研究
- 2) 慢性疾患をもつ子どもと養育者のためのQOL尺度開発
- 3) 小児がん経験者の晩期合併症とPTSD、PTG、復学支援
- 4) 病児保育室の開設が女性労働者のワーク・ライフバランスに与える影響
- 5) 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
- 6) 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)
- 7) 認知症高齢者を抱える家族の生活支援
- 8) 小児慢性疾患患者のトランジション

「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、日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業や文部科学省科学研究費助成事業として、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。

平成 27 年度は、小児慢性疾患患者において課題となっている「成人科医療への移行」や「患者の自立・自律」といったトランジションに関する研究を開始した。小児科医師・看護師と共に、医師向け、看護師向けのアンケート調査を行い、東京大学医学部附属病院内でトランジション外来の設立準備に尽力した。トランジション外来は、平成 28 年 6 月に開設予定である。また、造血幹細胞移植を受けた患者への長期フォローアップや小児がん患者の復学支援チェックリストの開発も東京大学医学部附属病院と共同で行っている。

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. Kamibeppu K, Sato I, Hoshi Y. The experience of Japanese adolescents and young adults after losing siblings to childhood cancer; three types of narrative. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2015 May-Jun; 32(3): 165-77.
2. Kamibeppu K, Murayama S, Ozono S, Sakamoto N, Iwai T, Asami K, et al.. Predictors of posttraumatic stress symptoms among adolescent and young adult survivors of childhood cancer: importance of monitoring survivors' experiences of family functioning. *Journal of Family Nursing*. 2015 Nov; 21(4): 529-50.
3. Ikeda M, Hayashi M, Kamibeppu K. The experience of postpartum depression among mothers with withdrawn attachment style during pregnancy and the first postnatal month. *Journal of Depression*. 2015 Dec; 4(4): 61-8.
4. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, et al. Parent's perceived provision of information regarding diagnosis to children with brain tumors. *Open Journal of Nursing*. 2015 May; 5(5): 451-64.
5. Kageyama M, Yokoyama K, Nagata S, Kita S, Nakamura Y, Kobayashi S, et al. Rate of family violence among patients with schizophrenia in Japan. *Asia-Pacific Journal of Public Health*. 2015 Sep; 27(6): 652-60.
6. Soejima T, Sato I, Takita J, Koh K, Maeda M, Ida K, et al. Support for school reentry and relationships among children with cancer, peers, and teachers. *Pediatrics International*. 2015 Dec; 57(6): 1101-7.
7. Ohtsuka-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 & Health*. 2015 Jun; 55(8): 859-82.
8. Suetsugu Y, Honjo S, Ikeda M, Kamibeppu K. The Japanese version of the Postpartum Bonding Questionnaire: Examination of the reliability, validity, and scale structure. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015 Jul; 79(1): 55-61.
9. Kikuchi R, Kamibeppu K. Parents' quality of life and family functioning in pediatric organ transplantation. *Journal of Pediatric*

- Nursing. 2015 May-Jun; 30: 463-77.
10. Kikuchi R, Ono M, Kinugawa K, Endo M, Mizuta K, Urahashi T, et al. Health-related quality of life in parents of pediatric solid organ transplant recipients in Japan. *Pediatric Transplantation*. 2015 May-Jun; 19(3): 332-41.
 11. Kikuchi R, Ono M, Kikugawa K, Endo M, Mizuta K, Urahachi T, et al. Perceived burden of nurturing in pediatric organ transplantation in Japan. *Japanese Journal of Transplantation*. 2015 Aug; 50(2-3), 203-10.
 12. Komachi M, Kamibeppu K. Acute stress symptoms in families of patients admitted to the intensive care unit during the first 24 hours following admission in Japan. *Open Journal of Nursing*. 2015 Apr; 5(4): 325-35.
 13. Fujioka H, Wakimizu R, Tanaka R, Ohto T, Ieshima A, Yoneyama A, Kamibeppu K. Empirical study on the empowerment of families raising children with severe motor and intellectual disabilities in Japan: The association with positive feelings towards child rearing. *Health*. 2015 Dec; 7: 1725-40.
 14. Hiraga K, Nonaka R, Soejima T, Toju K, Sato I, Takeda T, et al. Primary influencing factors to the structure of role awareness in special support education coordinator for children with cancer. *Ikuryo*. 2015 Nov; 58: 45-51.
 15. Ono M, Kamibeppu K. Support for Children Living with Mothers Having Severe mental Illness: A Qualitative Analysis Based on Interviews with Mental Health Personnel In Psychiatric Institutions. *Japanese Journal of Research in Family Nursing*. 2015 Sep; 21(1): 2-13.

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課程が開設され、本分野が課程の責任教室となっている。

平成 27 年度の構成員は、准教授 1 名、助教 4 名、大学院生 16 名（うち修士 9 名、博士 7 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（3 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) 地域看護学（4 年、2 単位）

地域で生活している個人、家族、特定集団を対

象に、健康増進、疾病の予防と回復、日常生活や社会生活への適応を図るための方法論と基盤となる理論について講義する。

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。また、毎週火曜日にゼミ形式の勉強会、月に1回（主に金曜日）講義形式の研究会を行っている。

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、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、フォトボイス、GISを使った新しい地域診断の方法、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, Atsushi Matsunaga, Chie Teramoto. Follow-up study of the general and mental health of people living in temporary housing at 10 and 20 months after the Great East Japan Earthquake. *Japan Journal of Nursing Science*, 12(2), 162-165, 2015.
- (2) 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.
- (3) Takashi Naruse, Mahiro Sakai, Hiroshige Matsumoto, Satoko Nagata. Diseases that precede disability among latter-stage elderly individuals in Japan. *BioScience Trends*, 9(4), 270-274, 2015.
- (4) Takashi Naruse, Rumiko Tsuchiya, Natsuki Yamamoto, Satoko Nagata. Identifying Characteristics of Adults

- Absent from a Metabolic Syndrome Checkup in Japan Using CHAID Dendrograms and Insurance Claim Data. *Health*, 7, 1841-1846, 2015.
- (5) Masako Kageyama, Keiko Yokoyama, Satoko Nagata, Sachiko Kita, Yukako Nakamura, Sayaka Kobayashi, Phyllis Solomon. Rate of family violence among patients with schizophrenia in Japan. *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 27(6), 652-660, 2015.
- (6) Masako Kageyama, Keiko Yokoyama, Yukako Nakamura, Sayaka Kobayashi. Changes in Families' Caregiving Experiences through Involvement as Participants then Facilitators in a Family Peer-Education Program for Mental Disorders in Japan. *Family Process*, Epub ahead of print 2 NOV 2015, DOI: 10.1111/famp.12194.
- (7) 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*, 23(9), 2739-2745, 2015.
- (8) Aya Saitoh, Akihiko Saitoh, Isamu Sato, Tomohiro Shinozaki, Satoko Nagata. Current practices and needs regarding perinatal childhood immunization education for Japanese mothers. *Vaccine*, 33(45), 6128-6133, 2015.
- (9) 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), 122-133, 2015.
- (10) 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*, 32(6), 654-661, 2015.
- (11) 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*, 12(4), 320-329, 2015.
- (12) Hiroshige Matsumoto, Takashi Naruse, Mahiro Sakai, Satoko Nagata. Who prefers to age in place? Cross-sectional survey of middle-aged people in Japan. *Geriatrics and Gerontology International*, published online DOI: 10.1111/ggi.12503, 2015.
- (13) 蔭山正子, 大島巖, 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.
- (14) 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.
- (15) 蔭山正子, 横山恵子, 中村由嘉子. 家族ピア教育プログラムを精神障がい者家族が継続実施することで得る利益—プログラム事後調査. *日本地域看護学会誌*, 18(1), 28-37, 2015.
- (16) 蔭山正子, 大島巖, 中村由嘉子, 横山恵子. 精神障がいの「家族による家族学習会」の主観的評価—参加家族と担当家族への事後調査から—. *精神障害とリハビリテーション*, 19(2), 194-202, 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

五十嵐歩

野口麻衣子

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ケアの質向上のためのプログラム開発

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、全国の医療療養病床に調査を実施し、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、ケアの質の現状等について、量的な把握を進めた。調査から、医療療養病床で働くケアスタッフ（看護師・看護助手）の厳しい労働状況、高いバーンアウト、低いワークエンゲージメントの状況や、地域包括ケアシステムの開始とともにケアの要求度が一層高くなってきている様子が明らかになった。ケアの質向上のためには、教育的な働きかけよりも、ケアスタッフの well-being や職務

満足等への働きかけの方が重要となることが窺われたため、事例検討会を中心とする働きかけの試行を開始した。以上の成果は日本慢性期医療協会学術集会、日本看護科学学会学術集会、Gerontological Society of America Annual Scientific Meeting 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) 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。地域の高齢者支援におけるコンビニエンスストアとの協働を推進するためのアクションリサーチを実施している。

C) 看護師の臨床判断力を強化する卒後教育プログラムとその評価指標の確立

臨床判断力を育成する教育は、基礎教育、臨床教育のいずれにおいても教育指針に則り取り組まれている。しかし、指針の中には、具体的な技術習得方法については言及されていない。そのため、それぞれの立場で様々な教育方法が取られており、基礎教育と臨床において一貫した教育がなされているとは言えない。そのことは、学校での学習が実践に結びつかないことへ影響していると考えら

れる。本研究では、まず看護基礎教育と臨床教育の現状を踏まえた、実践看護師の臨床判断力強化を目指した卒後フィジカルアセスメント研修プログラムの開発を試みている。

出版物等

1. Mikoshiba N, Yamamoto-Mitani N, Sato K, Asaoka Y, Ohki T, Ohata M, Miyashita M. 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*. 2015;23(9):2739-45. doi: 10.1007/s00520-015-2638-4.
2. Igarashi A, Kurinobu T, Ko A, Okamoto Y, Matsuura S, Feng M, Yamamoto-Mitani N. Factors related to the provision of home-based end-of-life care among home-care nursing, home help, and care management agencies in Japan. *BMC Res Notes*. 2015; 12(8):434. doi:10.1186/s13104-015-1418-z.
3. Yamamoto-Mitani N, Igarashi A, Noguchi-Watanabe M, Takemura Y, Suzuki M. Factors of Good Collaboration in Home-Based End-of-Life Care: A Questionnaire Survey of Japanese Home Care Nurses, Home Helpers, and Care Managers. *Care Manag J*. 2015;16(3):129-40. doi:10.1891/1521-0987.16.3.129.
4. Tanaka M, Kawakami A, Iwao Y, Fukushima T, Yamamoto-Mitani N. Coping strategies for possible flare-ups and their perceived effectiveness in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Nurs*. 2016; 39(1):42-7. doi:10.1097/SGA.0000000000000201.
5. Takai Y, Yamamoto-Mitani N, Abe Y, Suzuki M. Literature review of pain management for people with chronic pain, *Japan Journal of Nursing Science*, 2015;12(3):167-83. doi:10.1111/jjns.12065.

6. Torimoto-Sasai Y, Igarashi A, Wada T, Ogata Y, Yamamoto-Mitani N. Female family caregivers face a higher risk of hypertension and lowered estimated glomerular filtration rates: A cross-sectional, comparative study. *BMC Public Health*. 2015;15:177. doi: 10.1186/s12889-015-1519-6.
7. Mikoshiba N, Yamamoto-Mitani N, Sato K, Asaoka Y, Ohki T, Ohata M, Miyashita M. 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*. 2015;23(9):2739-45. doi: 10.1007/s00520-015-2638-4.
8. Kinoshita H, Maeda I, Morita T, Miyashita M, Yamagishi A, Shirahige Y, Takebayashi T, Yamaguchi T, Igarashi A, Eguchi K. Place of death and the differences in patient quality of death and dying and caregiver burden. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):357-67. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7355.
9. 三谷佳子, 永野みどり, 緒方泰子, 岡本有子, 五十嵐歩. 介護老人福祉施設における褥瘡対策に関する職員教育の実態とその関連要因, 厚生指標. 2015;62(5):20-26.
10. 梅井万里絵, 田中真琴, 斎藤凡, 川上明希, 山本則子. クロウン病患者の病状悪化の認識と受診判断遅れの可能性, 日本慢性看護学会誌. 2015;9(1):2-9.
11. Sakai S, Yamamoto-Mitani N, Takai Y, Fukahori H, Ogata Y. Developing an instrument to self-evaluate the Discharge Planning of Ward Nurses. *Nursing Open*. 21 SEP 2015. DOI: 10.1002/nop2.31.
12. Mikoshiba N, Yamamoto-Mitani N, Sato K, Yaju Y, Miyashita M. Relationship between Self-Care and Hand Foot Syndrome Specific Quality of Life in Cancer Patients. *Open Journal of Nursing* 2016; 6, 100-109. doi:10.4236/ojn.2016.62011.
13. Suzuki M, Deno M, Myers M, Asakage T, Takahashi K, Saito K, Mori Y, Saito H, Ichikawa Y, Yamamoto-Mitani N, Miyashita M. Anxiety and depression in patients after surgery for head and neck cancer in Japan. *Palliative and Supportive Care*. 2015. doi:http://dx.doi.org/10.1017/S1478951515000930.

母性看護学・助産学

准教授

春名めぐみ

講師

松崎政代

助教

笹川恵美

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 9 名、博士課程 6 名）、客員研究員 3 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、助産師教育コース（助産師国家試験受験資格が付与される）を選択した学生を対象として助産学の講義 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、適切な保健指導を行う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 (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) と不安・うつ症状、愛着障害などの関連を調査している。

出版物等

1. Sasagawa, E., Aiga, H., Corado Soriano, EY., Cuyuch Marroquín, BL., Hernández Ramírez, MA., & Guevara de Aguilar, AV., et al. (2015). Mother-to-Child Transmission of Chagas Disease in El Salvador. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(2), 326-333.
2. 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. *Nursing Health Science*, 17(2), 257-62.
3. 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.
4. Kita, S., Haruna, M., Matsuzaki, M., & Kamibeppu, K. (2015). Associations between intimate partner violence (IPV) during pregnancy, mother-to-infant bonding failure, and postnatal depressive symptoms. *Achieves of Women's Mental Health (in press)*.
5. Kageyama, M., Yokoyama K., Nagata, S., Kita, S., Nakamura, Y., Kobayashi, S., & Solomon, P. (2015). Rate of family violence among patients with schizophrenia in Japan. *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 27(6), 652-660.
6. Takegata, M., Haruna, M., & Kitamura, T. (2015). Continuous education for perinatal mental health among clinical midwives: Necessity and a literature review. *International Journal of Nursing and Health Science*, 2(6), 73-77.
7. Ohashi, Y., Takegata, M., Haruna, M., Kitamura, T., Takaura, F., & Tada, K. (2015). Association of specific negative life events with depression severity one month after childbirth in community-dwelling mothers. *International Journal of Nursing and Health Science*, 2(2), 13-20.
8. Severinsson, E., Haruna, M., Rönnerhag, M., & Berggren, I. (2015). Patient Safety, Adverse Healthcare Events and Near-Misses in Obstetric Care —A Systematic Literature Review. *Open Journal of nursing*, 5(12), 1110-1122.
9. Takehara, K., Dagvadorj, A., Hikita, N., Sumaya, N., Ganhuyag, S., Bavusuren, B., Ota, E., Haruna, M., Yoshida, M., Kita, S.

-
- Noma, H., & Mori, R. (2015). Maternal and child health in Mongolia at 3 years after childbirth: A population-based cross-sectional descriptive study. *Maternal and Child Health Journal* (in press).
10. Kitamura, T., Ohashi, Y., Minatani, M., Haruna, M., Murakami, M., & Goto, Y. (2015). Disagreement between parents on assessment of child temperament traits. *Pediatrics international*, 57(6), 1090-6.
11. Hirade, M., Miyazaki, F., Matsuzaki, M. (2015). Investigation into birthing facility selection to explain the decreasing number of births at birthing centers: Applying a marketing concept perspective. *Journal of Japan Academy of Midwifery*, 29(1), 87-97.
12. Suto, M., Sasagawa, E., Yoshiasa, K., Matsuzaki, Y., Matsumoto, A., & Misago, C. (2015). The effect of diaperless parenting on the age at which toddlers stop needing diapers. *Japanese Journal of Health and Human Ecology* (in press).

精神看護学

教授

川上憲人（兼任）

准教授

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）、准教授1、特任助教1、大学院生8（博士課程4、修士課程4）、非常勤講師、客員研究員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、卒業生らが参加し、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

- Hayasaka Y, Furukawa TA, Sozu T, Imai H, Kawakami N, Horikoshi M. Enthusiasm for homework and improvement in sub-threshold depression during behavior therapy: Secondary analysis of data from a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2015; 15: 302.
- Umeda M, McMunn A, Cable N, Hashimoto H, Kawakami N, Marmot M. Does an advantageous occupational position make women happier in contemporary Japan? Findings from the Japanese Study of Health, Occupation, and Psychosocial Factors Related Equity (J-HOPE). *SSM - Population Health*. 2015; 1: 8-15.
- Miyaki K, Song Y, Suzuki T, Eguchi H, Kawakami N, Takahashi M, Shimazu A, Inoue A, Kurioka S, Kan C, Tsutsumi A. DNA Methylation Status of the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene is associated with Depressive Symptoms in Japanese Workers: A Cross-Sectional Study. *Journal of Neurology and Neurological Disorders*. 2015.
- Hirokawa K, Miwa M, Taniguchi T, Tsuchiya M, Kawakami N. Moderating effects of salivary testosterone levels on associations between job demand and psychological stress response in Japanese medical workers. *Ind Health*. 2015 Dec 1. [Epub ahead of print].
- Ishikawa H, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Kawakami N. Differences in cancer stage, treatment and in-hospital mortality between patients with and without schizophrenia: retrospective matched-pair cohort study. *Br J Psychiatry*. 2015 Nov 19. pii: bjp.bp.114.156265. [Epub ahead of print].
- Suzuki T, Miyaki K, Song Y, Tsutsumi A, Kawakami N, Shimazu A, Takahashi M, Inoue A, Kurioka S. Relationship between sickness presenteeism (WHO-HPQ) with depression and sickness absence due to mental disease in a cohort of Japanese workers. *J Affect Disord*. 2015; 180: 14-20.
- Inoue A, Kawakami N, Eguchi H, Miyaki K, Tsutsumi A. Organizational Justice and Physiological Coronary Heart Disease Risk Factors in Japanese Employees: a Cross-Sectional Study. *Int J Behav Med*. 2015; 22(6): 775-85.
- Ryff CD, Miyamoto Y, Boylan JM, Coe CL,

- Karasawa M, Kawakami N, Kan C, Love GD, Levine C, Markus HR, Park J, Kitayama S. Culture, inequality, and health: evidence from the MIDUS and MIDJA comparison. *Cult Brain*. 2015; 3(1): 1-20.
9. Kawasaki S, Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Sakakibara E, Sakurada H, Yamagishi M, Nishimura F, Yoshikawa A, Inai A, Nishioka M, Eriguchi Y, Kakiuchi C, Araki T, Kan C, Umeda M, Shimazu A, Hashimoto H, Kawakami N, Kasai K. Using social epidemiology and neuroscience to explore the relationship between job stress and frontotemporal cortex activity among workers. *Soc Neurosci*. 2015; 10(3): 230-42.
 10. Kitayama S, Park J, Boylan JM, Miyamoto Y, Levine CS, Markus HR, Karasawa M, Coe CL, Kawakami N, Love GD, Ryff CD. Expression of anger and ill health in two cultures: an examination of inflammation and cardiovascular risk. *Psychol Sci*. 2015; 26(2): 211-20.
 11. 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に向けての実態調査. *日本アルコール・薬物医学会雑誌*. 2015; 50(2): 66-87.
 12. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Sep 10. pii: S0140-6736(15)00128-2. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00128-2. [Epub ahead of print].
 13. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015 Aug 27. pii: S0140-6736(15)61340-X. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X. [Epub ahead of print].
 14. Ishikawa H, Kawakami N, Kessler RC; World Mental Health Japan Survey Collaborators. Lifetime and 12-month prevalence, severity and unmet need for treatment of common mental disorders in Japan: results from the final dataset of World Mental Health Japan Survey. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015 Jul 7:1-13. [Epub ahead of print].
 15. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jun 7. pii: S0140-6736(15)60692-4. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. [Epub ahead of print].
 16. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jan 10; 385(9963):117-71. Epub 2014 Dec 18.
 17. Miki T, Kochi T, Kuwahara K, Eguchi M, Kurotani K, Tsuruoka H, et al. Dietary patterns derived by reduced rank regression (RRR) and depressive symptoms in Japanese employees: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Psychiatry Research*. 2015; 229(1-2): 214-9.
 18. Takano A, Miyamoto Y, Kawakami N, Matsumoto T. A study of therapeutic

- attitudes towards working with drug abusers: Reliability and validity of the Japanese version of the Drug and Drug Problems Perception Questionnaire. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2015; 29(5): 302–308.
19. Nakagawa Y, Inoue A, Kawakami N, Tsuno K, Tomioka K, Nakanishi M, et al. Change in organizational justice and job performance in Japanese employees: a prospective cohort study. *J Occup Health*. 2015; 57(4): 388-93.
 20. Tsuno K, Kawakami N. Multifactor leadership styles and new exposure to workplace bullying: a six-month prospective study. *Industrial health*. 2015; 53(2): 139-51.
 21. 津野香奈美, 川上憲人, 宮下和久. 上司のリーダーシップ形態と半年後の部下の心理的ストレス反応との関連. *産業ストレス研究*. 2015; 22:163-71.
 22. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Kasai K. Effects of an internet-based cognitive behavioural therapy intervention on preventing major depressive episodes among workers: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015; 5:e007590.
 23. Nakanishi M, Miyamoto Y, Long C, Arcand M. The Japanese comfort care booklet about palliative care for dementia in nursing homes. *International Journal of Palliative Nursing*. 2015; 21(8):385-91.
 24. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, et al. Does Internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) prevent major depressive episode for workers? A 12-month follow-up of a randomized controlled trial. *Psychological medicine*. 2015; 45(9): 1907-17.
 25. Miyamoto Y, Hashimoto-Koichi R, Akiyama M, Takamura S. Mental health and social service needs for mental health service users in Japan: A cross-sectional survey of client- and staff-perceived needs. *International Journal of Mental Health Systems*. 2015; 9:19.
 26. Imamura K, Kawakami N, Furukawa T, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, et al. Effects of an Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy Intervention on Improving Work Engagement and Other Work-Related Outcomes: An Analysis of Secondary Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *J Occup Environ Med*. 2015; 57(5): 578-84.
 27. 高野歩, 宮本有紀, 松本俊彦. 薬物使用障害を有する人を対象としたインターネットを活用した介入に関する文献レビュー. *日本アルコール・薬物医学会雑誌*. 2015; 50(1):19-34.
 28. Tsuno K, Kawakami N, Tsutsumi A, Shimazu A, Inoue A, Odagiri Y, et al. Socioeconomic determinants of bullying in the workplace: a national representative sample in Japan. *PloS one*. 2015; 10(3): e0119435.
 29. Kan C, Kawakami N, Umeda M, Miller E; World Mental Health Japan Survey Group 2002?2006. Childhood adversities and adult use of potentially injurious physical discipline in Japan. *J Fam Violence*. 2015; 30(4): 515-527.
 30. Imamura K, Kawakami N, Naganuma Y, Igarashi Y. Development of Screening Inventories for Bipolar Disorder at Workplace: a diagnostic accuracy study. *J Affect Disord*. 2015;178:32–8.
 31. Nakanishi M, Miyamoto Y. Documentation of nursing home resident's preferences regarding end-of-life care in Japan: Does the documentation serve as an advanced directive in care planning? *European Journal for Person Centered Healthcare*. 2015; 3:3.

-
32. Nakanishi M, Nakashima T, Shindo Y, Miyamoto Y, Gove D, Radbruch L, van der Steen JT. An evaluation of palliative care contents in national dementia strategies in reference to the European Association for Palliative Care white paper. *International Psychogeriatr.* 2015; 27(9):1551-611.
 33. Shimazu A, Schaufeli W, Kamiyama K, Kawakami N. Workaholism vs. Work Engagement: the Two Different Predictors of Future Well-being and Performance. *IntJ Behav Med.* 2015; 22(1): 18-23.
 34. Kanehara A, Umeda M, Kawakami N; World Mental Health Japan Survey Group. Barriers to mental health care in Japan: Results from the World Mental Health Japan Survey. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69(9): 523-33.
 35. Stickley A, Koyanagi A, Kawakami N; WHO World Mental Health Japan Survey Group. Childhood adversities and adult-onset chronic pain: Results from the World Mental Health Survey, Japan. *Eur J Pain.* 2015; 19(10): 1418-27.
 36. Umeda M, Kawakami N, Kessler RC, Miller E; World Mental Health Japan Survey Group 2002–2006. Childhood adversities and adult use of potentially injurious physical discipline in Japan. *J Fam Violence.* 2015; 30(4): 515-527.
 37. Miki T, Kochi T, Eguchi M, Kuwahara K, Tsuruoka H, Kurotani K, Ito R, Akter S, Kashino I, Pham NM, Kabe I, Kawakami N, Mizoue T, Nanri A. Dietary intake of minerals in relation to depressive symptoms in Japanese employees: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition.* 2015; 31(5): 686-90

老年看護学／創傷看護学

教授

真田弘美

講師

仲上豪二郎

特任講師

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 27 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 18（修士 8、博士後期 10）、学部学生 2 である。平成 18 年度より、創傷看護学分野が開講され、現在は 2 分野の教育・研究活動を行っている。教室の基本方針は、“エビデンスに基づいた老年看護学／創傷看護学の実践と展開”である。

教 育

1. 学部

1) 「老年看護学」(3-4 年次, 4 単位)

3 年次の学習目標は、「高齢者の身体的、心理的、社会的特徴を理解し、老年看護の基本に必要な理論を学ぶ」である。平成 27 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(バイオリジカルナーシング、みまもり工学、看護工学)、⑥グループワークであった。

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 27 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 27 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 27 年度の実績は以下の通りである (2 題)
“基本チェックリストを用いた低栄養スクリーニングの妥当性検証:MNA-SF との比較” “Virtual ultrasonic probe system to support peripheral IV catheter site selection”。なお、後者の論文は医学部健康総合科学科研究奨励賞ならびに東京大学総長賞を受賞した。

2. 大学院

1) 「老年看護学特論Ⅰ」(S1, 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」(A1, 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 27 年度の主な内容は、①看護に役立つエコー画像の評価方法、②地域包括ケアシステムにおける看護の役割、③工学が看護学に役立てること - 特に機械工学が - 、④三大栄養素の代謝、特殊病態の栄養管理、⑤医療を支える食のあり方とイノベーション、⑥ヘルスケア・バリュー イノベーションの創造と普及、⑦若年認知症者と介護家族へのケアであった。

3) 「創傷看護学特論Ⅰ」(S2, 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 27 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り組み、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」(A2, 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、①看護師による創傷外来機能の充実へ向けての活動、皮膚・排泄ケア認定看護師の活動について - 小児症例を通して - 、②褥瘡の自然経過と初診時の触診に基づく経過予測、仙骨部を中心とした軀幹発生の褥瘡が難治性になる要因と、それに対する対応、③褥瘡予防における外力排除のケア、④糖尿病性足病変の治療、重症下肢虚血の治療、⑤創傷治癒の比較検討の方法と研究結果について、在宅褥瘡、⑥何故皮膚科医はその外用薬を処方するのか、⑦アドバンストスキンケアを目指して、であった。

5) 修士論文

平成 27 年度の実績は以下の通りである (3 題)。

“Development of the assessment method of extravasation in chemotherapy patients using thermographic patterns”

“A novel direct skin assessment method for predicting pressure ulcer development by using molecular biomarkers for detecting local tissue response: An experimental study in mice?”

“精神疾患を有する入院患者における褥瘡の発生状況とその形態的特徴”

6) 博士論文

平成 27 年度の実績は以下の通りである (4 題)。

“Investigation of external force on plantar associated with callus in diabetic neuropathy patients and its relationship with their leg motions for foot ulcer prevention”

“Development of biomarkers for delayed wound healing caused by pressure”

“Preventing development and recurrence of skin tear in elderly patients at a long-term medical facility in Japan -Focusing on skin properties and morphological characteristics of injuries-”

“Intervention study for the prevention of aspiration pneumonia by recommendation of swallowing care based on the results of ultrasound examination”

研 究

当教室では、老年看護学の対象として高齢者の褥瘡、排泄障害、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 27 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」を普及するため、東京大学出版会より「看護理工学」を発刊した。この書籍を教科書に指定して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。

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昨年度に引き続き進行中である。また、教室主任は平成 27 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。

平成 27 年度には、これまで 10 年間の歳月をかけて研究に取り組んできた新しい褥瘡対策用エアマットレスが産学連携により実現し、上市された。これは臥床者の全身の体圧と体動を常時計測し、最適な体圧管理と体位管理を支援するロボティックマットレスである。世界初のコンセプトのマットレスが実現し、今後臨床評価を実施する予定である。

以下、当教室で平成 27 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
- ・スキンプロット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
- ・エコー、サーモグラフィによる末梢静脈留置カテーテルによる合併症早期発見法の確立
- ・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

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。

- ・2015 年度東京大学総長賞

野寄修平. 学業成績優秀および医療超音波画像提示の新手法提案による卒業論文研究奨励賞受賞

- ・第17回日本褥瘡学会学術集会 大塚賞

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.

- ・第45回日本創傷治癒学会 研究奨励賞

池田真一, 峰松健夫, 仲上豪二郎, 真田弘美. 低濃度 AHL による筋線維芽細胞への分化は mTOR 経路の活性化を介して生じる. 第45回日本創傷治癒学会プログラム・抄録集. 2015:92.

- ・第3回看護理工学会学術集会 優秀ポスター賞

大屋麻衣子, 村山陵子, 大江真琴, 田邊秀憲, 松井優子, 高橋聡明, 大友英子, 小見山智恵子, 真田弘美. 赤外線サーモグラフィ動画を用いた抗がん剤末梢静脈投与における刺入部温度分布の経時的変化の観察. 第3回看護理工学会学術集会プログラム・概要集. 2015:72.

・2015 Global Prospect and New Innovations for Best Wound Care and Scar Management The Best Paper Award

Nakagami G, Schultz G, Gibson DJ, Phillips P, Kitamura A, Minematsu T, Miyagaki T, Hayashi A, Sasaki S, Sugama J, Sanada H. Biofilm-guided wound debridement: a preliminary analysis of wound blotting membrane from pressure ulcers.

- ・第24回日本創傷・オストミー失禁管理学会学術集会 会長賞

小谷野結衣子, 仲上豪二郎, 松本勝, 酒井透江, 井内映美, Saldy Yusuf, 須釜淳子, 真田弘美. 療養病床病院における高齢者ネームバンド装着部位のスキンテア有病率とその特徴に関する調査. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌第24回学術集会抄録集. 2015;19(2):226.

- ・第24回日本創傷・オストミー失禁管理学会学術集会 会長賞

飯坂真司, 真田弘美. 地理情報システムを用いた東京都の皮膚・排泄ケア認定看護師所属施設の空間分析: 第2報 訪問看護. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌第24回学術集会抄録集. 2015;19(2):246.

出版物等

1. Nakagami G, Kimura N, Takehara K, Nakamura T, Kawashima M, Tsunemi Y, Sanada H. Relationship between activity of daily living and asteatosis in the lower legs among elderly residents in long-term care institutions: a cross-sectional study. *Int Wound J*. 2015;12(5):586-9.
2. Nakagami G, Sanada H, Sugama J. Development and evaluation of a self-regulating alternating pressure air cushion. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2015;10(2):165-9.
3. 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.
4. Yamane T, Nakagami G, Yoshino S, Shimura M, Kitamura A, Kobayashi-Hattori K, Oishi Y, Nishijima Y, Minematsu T, Sanada H. Hydrocellular foam dressings promote wound healing associated with decrease in inflammation in rat periwound skin and granulation tissue, compared with hydrocolloid dressings. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2015;79(2):185-9.
5. Iizaka S, Kaitani T, Nakagami G, Sugama J, Sanada H. Clinical validity of the estimated energy requirement and the average protein requirement for nutritional status change and wound healing in older patients with pressure ulcers: A multicenter prospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(11):1201-9.
6. Yabunaka K, Matsuo J, Hara A, Takii M, Nakagami G, Gotanda T, Nishimura G, Sanada H. Sonographic visualization of fecal loading in adults: comparison with computed tomography. *J Diagn Med Sonogr*. 2015;31(2):86-92.
7. Oe M, Takehara K, Ohashi Y, Mugita Y, Murayama R, Komiyama C, Ueki K, Kadowaki T, Sanada H. Incidence of foot ulcers in patients with diabetes at a university hospital in Tokyo over a 5-year period. *Diabetol Int*. 2015;6(1):55-9.
8. Sari Y, Sanada H, Minematsu T, Nakagami G, Nagase T, Huang L, Noguchi H, Mori T, Yoshimura K, Sugama J. Vibration inhibits deterioration in rat deep-tissue injury through HIF1-MMP axis. *Wound Repair Regen*. 2015;23(3):386-93.
9. Sari Y, Minematsu T, Huang L, Noguchi H, Mori T, Nakagami G, Nagase T, Oe M, Sugama J, Yoshimura K, Sanada H. Establishment of a novel rat model for deep tissue injury deterioration. *Int Wound J*. 2015;12(2):202-9.
10. Kaneko M, Minematsu T, Yoshida M, Nishijima Y, Noguchi H, Ohta Y, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Compression-induced HIF-1 enhances thrombosis and PAI-1 expression in mouse skin. *Wound Repair Regen*. 2015;23(5):657-63.
11. Kitamura YA, Minematsu T, Nakagami G, Iizaka S, Fujita H, Naito A, Takahashi K, Mori T, Sanada H. Prediction of healing progress of pressure ulcers by distribution analysis of protein markers on necrotic tissue: A retrospective cohort study. *Wound Repair Regen*. 2015;23(5):772-7.
12. Arias S, Cardiel E, Garay L, Sanada H, Mori T, Noguchi H, Nakagami G, Rogeli P. Effects on interface pressure and tissue oxygenation under ischial tuberosities during the application of an alternating cushion. *J Tissue Viability*. 2015;24(3):91-101.
13. Tsunemi Y, Takehara K, Miura Y, Nakagami G, Sanada H, Kawashima M. Diagnosis of tinea pedis by dermatophyte test strip. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1323-4.

14. Nakagami G, Minematsu T, Morohoshi T, Yamane T, Kanazawa T, Huang L, Asada M, Nagase T, Ikeda S, Ikeda T, Sanada H. *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signaling molecule N-3-oxododecanoyl homoserine lactone induces matrix metalloproteinase 9 expression via the AP1 pathway in rat fibroblasts. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2015;79(10):1719-24.
15. 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;23(6):939-47.
16. Tasaki N, Minematsu T, Mugita Y, Ikeda S, Nakagami G, Sanada H. Telogen elongation in the hair cycle of ob/ob mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2015;80(1):74-9.
17. Kanazawa T, Kitamura A, Nakagami G, Goto T, Miyagaki T, Hayashi A, Sasaki S, Mugita Y, Iizaka S, Sanada H. Lower temperature at the wound edge detected by thermography predicts undermining development in pressure ulcers: a pilot study. *Int Wound J*. 2015. doi: 10.1111/iwj.12454.
18. Tamai N, Akase T, Minematsu T, Higashi K, Toida T, Igarashi K, Sanada H. Association between components of exudates and periwound moisture-associated dermatitis in breast cancer patients with malignant fungating wounds. *Biol Res Nurs*. 2016;18(2):199-206.
19. Kaitani T, Nakagami G, Iizaka S, Fukuda T, Oe M, Igarashi A, Mori T, Takemura Y, Mizokami Y, Sugama J, Sanada H. Cost-utility analysis of an advanced pressure ulcer management protocol followed by trained wound, ostomy, and continence nurses. *Wound Repair Regen*. 2015;23(6):915-21.
20. Yoshino S, Nakagami G, Ohira T, Kawasaki R, Shimura M, Iwatsuki K, Sanada H, Kobayashi-Hattori K, Oishi Y, Yamane T. Hydrocellular foam dressing increases the leptin level in wound fluid. *Wound Repair Regen*. 2015;23(5):703-10.
21. Mugita Y, Minematsu T, Huang L, Nakagami KG, Ichikawa Y, Nagase T, Oe M, Noguchi H, Mori T, Abe M, Sugama J, Sanada H. Histopathology of incontinence-associated skin lesions: inner tissue damage due to invasion of proteolytic enzymes and bacteria in macerated rat skin. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138117.
22. Amemiya A, Noguchi H, Oe M, Ohashi Y, Takehara K, Ueki K, Kadowaki T, Sanada H, Mori T. Comparison of gait features between feet with callus or corns and normal feet using motion sensors in people with diabetes and people without diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;10(2):614-5.
23. 真田弘美, 森武俊 編. 看護理工学. 東京大学出版会, 2015.

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

ギルモア・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[ギルモア・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3名、非常勤講師12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のキャパシティービルディングに貢献する。
- そして、最も大切なことは、グローバルヘルス

の次世代のリーダーを育成することである。

主な研究課題

- 保健アウトカムについての研究
死亡、疾病・障害、保健サービス、感染症のモデリング、生活習慣病、比較危険因子分析、小地域分析、放射線被曝
- 保健医療制度のパフォーマンスの評価
国内医療政策改革、医療技術評価と費用効果分析、保健医療に置ける格差の分析、保健システムのインプット（財政や人材）及びアウトプット分析、インパクト評価
- 医療と外交政策
グローバルヘルスの構造とガバナンス、グローバルヘルスのイノベーション、G8とグローバルヘルス、ドナーのコミットメント

教育

すべての講義は英語で行われ、討論やプレゼンテーション能力の向上をも伴わせて行われている。

また、グローバル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への就職が可能となるグローバルヘルスの次世代のリーダーを養成する。博士課程では、24単位以上の取得に加え、博士論文の関連論文が査読システムのある英文国際誌に出版される必要がある。また、公衆衛生・保健分野での修士号を持たない博士課程の学生は、保健政策、生物統計学、疫学等の授業も受講しなくてはならない。

国際保健政策学特論Ⅰ、Ⅱ

国際保健政策学特論は、グローバルヘルスの基本的原理や理論について学ぶ。さらに、国際保健政策の課題を分析し理解するために、数量分析手法（人口学、統計学、疫学、数量経済学、シミュレーション）の実践を学ぶ。

2015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、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 ―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―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、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

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、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、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、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

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

- Gilmour S, Miyagawa S, Kasuga F, Shibuya S. *Current measures on radioactive contamination in Japan: A policy situation analysis*. PLOS ONE. 2016; 11(3): e0152040
- Wada K, Gilmour S. *Inequality in mortality by occupation related to economic crisis from 1980 to 2010 among working-age Japanese males*. Scientific Reports. 2016; 6: 22255
- Saito E, Gilmour S, Yoneoka D, Gautam GS, Rahman MM, Shrestha PK, Shibuya K. *Inequality and inequity in healthcare utilization in urban Nepal: A cross-sectional observational study*. Health policy and planning. 2016; Online First.
- Rahman M, et al. *Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low-and middle-income countries: systematic review and meta-analysis*. American Journal of Clinical Nutrition. 2016; 103(2):495-504.
- Nomura S, Blangiardo M, Tsubokura M, Nishikawa Y, Gilmour S, Kami M, Hodgson S. *Post-nuclear disaster evacuation and survival amongst elderly people in Fukushima: A comparative analysis between evacuees and non-evacuees*. Preventive Medicine. 2016; 82:77-82.
- Nomura S, Tsubokura M, Gilmour S, Hayano R, Watanabe Y, Kami M, Kanazawa Y, Oikawa T. *An evaluation of early countermeasures to reduce the risk of internal radiation exposure after the Fukushima nuclear incident in Japan*. Health Policy and Planning. 2015; 31(4): 425-433
- Gilmour S, Sugimoto A, Nomura S, Oikawa T. *Long-term changes in stroke-related hospital admissions after the Fukushima triple disaster*. Journal of the American Geriatrics Society. 2015; 63(11): 2425-2426
- GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015; 386(10010):2287-2323
- Ishii T, Tsubokura M, Ochi S, Kato S, Sugimoto A, et al. Living in contaminated radioactive areas is not an acute risk factor for noncommunicable disease development: A retrospective observational study. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2016; 10(1):34-37
- GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *The Lancet*. 2015; 386(10009):2145-2191
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncology*. 2015; 1(4):505-27.
- Rahman MM, Abe SK, Kanda M, Narita S, Rahman MS, Ota E, Gilmour S, Shibuya K. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2015; 16(9):758-70
- Kiyabu G, Inoue M, Saito E, Abe SK, Sawada N, et al; JPHC Study Group. Fish, n-3 polyunsaturated fatty acids and n-6 polyunsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: The Japan Public Health

- Center-based prospective study. *International Journal of Cancer*. 2015; 137(12):2915-26
14. Hasegawa A, Tanigawa K, Ohtsuru A, Yabe H, Maeda M, Shigemura J, Ohira T, Tominaga T, Akashi M, Hirohashi N, Ishikawa T, Kamiya K, Shibuya K, Yamashita S, Chhem R. Health effects of radiation and other health problems in the aftermath of nuclear accidents, with an emphasis on Fukushima. *The Lancet*. 2015; 386(9992):479-488.
 15. Kumagai Y, Gilmour S, Ota E, Momose Y, Onishi T, Bilano V, Kasuga F, Sekizaki T, Shibuya K. Estimating the burden of foodborne diseases in Japan. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015; 93:540-549C.
 16. NCD Risk Factor Collaboration. Effects of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: a pooled analysis of 96 population-based studies with 331,288 participants. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2015; 3(8): 624-37.
 17. Kanda M, Ota E, Fukuda H, Miyauchi S, Gilmour S, Kono Y, et al. Effectiveness of community-based health services by nurse practitioners: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015; 5:e006670
 18. Miyata H, Ezoe S, Hori M, Inoue M, Oguro K, et al for the Health Care 2035 Advisory Panel. Japan's vision for health care in 2035. *The Lancet*. 2015; 385 (9987):2549-2550.
 19. Abe SK, Murakami Y, Morgan D, Shibuya K. Rethinking the global tracking system on development assistance to reproductive, maternal, newborn, and child health. *Lancet Global Health*. 2015;3(7): e350-e351.
 20. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015; 386 (9995): 743-800.
 21. Shibuya K, Gilmour S. Civil registration as a means to promote human security. *The Lancet*. 2015; 386 (10001):e14-e15.
 22. Nomura S, Hisashige A, Yoneoka D, Kanda M, Miyamoto K, Segawa M, Ota E, Shibuya K. *EJNMMI Research*. 2015; 19(5):6.
 23. Rahman MS, Akter S, Abe SK, Islam MR, Mondal MNI, Rahman JAMS, Rahman MM. Awareness, Treatment, and Control of Diabetes in Bangladesh: A Nationwide Population-Based Study. *PLOS ONE*. 2015; 10(2): e0118365
 24. Bilano V, Borja M, Cruz E, Tan A, Mortera L, Reganit, PF. Smoking-attributable burden of lung cancer in the Philippines. *BMJ Tobacco Control*. 2015; 24(3):263-8.
 25. Saito E, Inoue M, Sawada N, Shimazu T, Iwasaki M, et al. Association of green tea consumption with mortality due to all causes and major causes of death in a Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study). *Annals of Epidemiology*. 2015; 25(7):512-518.
 26. Abe SK, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Shimazu T, Yamaji T, Sasazuki S, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S, JPHC Study Group. Hepatitis B and C virus infection and risk of lymphoid malignancies: A population-based cohort study (JPHC Study). *Cancer Epidemiology*. 2015; 39(4): 562-6
 27. Svensson T, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Ikeda A, Kawamura N, Mimura M, Tsugane S; Japan Public Health Centre-based prospective Study group. The association between

complete and partial non-response to psychosocial questions and suicide: the JPHC Study. *European Journal of Public Health*. 2015 Jun;25(3):424-30.

28. Saito E, Inoue M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, et al. Association of coffee intake with total and cause-specific mortality in a Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101(5):1029-37.

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）、ソムアツツ・ウオンコムトオン教授（1996 年 6 月・1999 年 3 月）、若井晋教授（1999 年 8 月・2006 年 3 月）、神馬征峰教授（2006 年 6 月・現在）によって運営されてきた。

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

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

誰のために、何のために、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。2015 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 15 名、修士課程 16 名、研究生 4 名、客員研究員 25 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、「健康と人間の安全保障」ガイドラインを作成中である。2016年度に完成し印刷される見込みである。

またWHOの世界学校保健会合に参加し、国際的に学校保健を推進する機会を得た。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、その成果発信のため国際会議を開催した。また、母子保健人材育成のためガーナ、ミャンマー、ネパールから保健行政官を日本に招きワークショップを開催した。

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ウンドを持たない学生も多いため、基本的な入門事項から専門的内容まで広くカバー出来るように工夫している。

大学院外でも、海外からきたJICA研修員への教育、他大学での国際保健学の講義等を数多く実施している。

研究

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、ミャンマー（ビルマ）、タイ、バングラデシュ、ベトナム、ラオス、カンボジア、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. Mlunde LB, Sunguya BF, Mbwanbo JK, Ubuguyu OS, Shibanuma A, Yasuoka J, Jimba M. Correlates of health care seeking behaviour among people who inject drugs in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Drug Policy*. 2016 Apr;30:66-73.
2. Yeji F, Shibanuma A, Oduro A, Debpuur C, Kikuchi K, Owusu-Agei S, Gyapong M, Okawa S, Ansah E, Asare GQ, Nanishi K, Williams J, Addei S, Tawiah C, Yasuoka J, Enuameh Y, Sakeah E, Wontuo P, Jimba M, Hodgson A; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. Continuum of Care in a Maternal, Newborn and Child Health Program in Ghana: Low Completion Rate and Multiple Obstacle Factors. *PLoS One*. 2015 Dec 9;10(12):e0142849.
3. Wai KM, Shibanuma A, Oo NN, Fillman TJ,

- Saw YM, Jimba M. Are Husbands Involving in Their Spouses' Utilization of Maternal Care Services?: A Cross-Sectional Study in Yangon, Myanmar. *PLoS One*. 2015 Dec 7; 10(12):e0144135.
4. Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Palmer PH, Mizoue T, Jimba M, Kobayashi J, Acharya B, Pandey BD, Oka S. Coinfection of Sexually Transmitted Infections among HIV-Positive Individuals: Cross-Sectional Results of a Community-Based Positive Living with HIV (POLH) Study in Nepal. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015 Nov 2.
5. Okawa S, Chirwa M, Ishikawa N, Kapyata H, Msiska CY, Syakantu G, Miyano S, Komada K, Jimba M, Yasuoka J. Longitudinal adherence to antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV in Zambia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Oct 12;15:258.
6. Saito J, Tabuchi T, Shibamura A, Yasuoka J, Nakamura M, Jimba M. 'Only Fathers Smoking' Contributes the Most to Socioeconomic Inequalities: Changes in Socioeconomic Inequalities in Infants' Exposure to Second Hand Smoke over Time in Japan. *PLoS One*. 2015 Oct 2;10(10):e0139512.
7. Kikuchi K, Ansah EK, Okawa S, Enuameh Y, Yasuoka J, Nanishi K, Shibamura A, Gyapong M, Owusu-Agyei S, Oduro AR, Asare GQ, Hodgson A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. Effective Linkages of Continuum of Care for Improving Neonatal, Perinatal, and Maternal Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Sep 30;10(9):e0139288.
8. Jayatilleke AC, Jayatilleke AU, Yasuoka J, Jimba M. Prevention of violence against women and girls at the community level. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):427-8.
9. Ong KI, Yi S, Tuot S, Chhoun P, Shibamura A, Yasuoka J, Jimba M. What are the factors associated with depressive symptoms among orphans and vulnerable children in Cambodia? *BMC Psychiatry*. 2015 Jul 29;15:178.
10. Takahashi K, Sase E, Kato A, Igari T, Kikuchi K, Jimba M. Psychological resilience and active social participation among older adults with incontinence: a qualitative study. *Aging Ment Health*. 2015 Jul 15:1-7.
11. Myint KZ, Nonaka D, Jimba M, Nanishi K, Poudel KC, Yasuoka J, Miyagi M, Shinjo M, Kobayashi J. Unnecessary Dieting Intention and Behavior among Female Students in Naha City, Japan. *Trop Med Health*. 2015 Jun;43(2):131-40.
12. Nanishi K, Green J, Taguri M, Jimba M. Determining a Cut-Off Point for Scores of the Breastfeeding Self-Efficacy Scale-Short Form: Secondary Data Analysis of an Intervention Study in Japan. *PLoS One*. 2015 Jun 24;10(6):e0129698.
13. Okawa S, Ansah EK, Nanishi K, Enuameh Y, Shibamura A, Kikuchi K, Yasuoka J, Gyapong M, Owusu-Agyei S, Oduro AR, Asare GQ, Hodgson A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. High Incidence of Neonatal Danger Signs and Its Implications for Postnatal Care in Ghana: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015 Jun 19;10(6):e0130712.
14. Matsumoto-Takahashi EL, Tongol-Rivera P, Villacorte EA, Angluben RU, Jimba M, Kano S. Patient Knowledge on Malaria Symptoms Is a Key to Promoting Universal Access of Patients to Effective Malaria Treatment in Palawan, the Philippines. *PLoS One*. 2015 Jun 16;10(6):e0127858.
15. Jayatilleke AU, Poudel KC, Dharmaratne

- SD, Jayatilleke AC, Jimba M. Factors associated with RTCs among for-hire three-wheeler drivers in Sri Lanka: a case-control study. *Inj Prev*. 2015 Dec;21(6):374-80.
16. Parajuli VJ, Macdonald S, Jimba M. Social-Contextual Factors Associated with Alcohol Use among Adolescents of Traditional Alcohol User and Nonuser Ethnic Groups of Nepal. *J Ethn Subst Abuse*. 2015;14(2):151-65.
17. Fujita M, Poudel KC, Green K, Wi T, Abeyewickreme I, Ghidinelli M, Kato M, Vun MC, Sopheap S, San KO, Bollen P, Rai KK, Dahal A, Bhandari D, Boas P, Yaipupu J, Sirinirund P, Saonum P, Duong BD, Nhan do T, Thu NT, Jimba M. HIV service delivery models towards 'Zero AIDS-related Deaths': a collaborative case study of 6 Asia and Pacific countries. *BMC Health Serv Res*. 2015 Apr 24;15:176.
18. Kikuchi K, Ansah E, Okawa S, Shibanuma A, Gyapong M, Owusu-Agyei S, Oduro A, Quansah-Asare G, Hodgson A, Jimba M;Ghana EMBRACE Implementation Research Project. Ghana's Ensure Mothers and Babies Regular Access to Care (EMBRACE) program: study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Jan 27;16:22.
19. Jayatilleke AC, Yoshikawa K, Yasuoka J, Poudel KC, Fernando N, Jayatilleke AU, Jimba M. Training Sri Lankan public health midwives on intimate partner violence: a pre- and post-intervention study. *BMC Public Health*. 2015 Apr 7;15:331.
20. Kanamori S, Sow S, Castro MC, Matsuno R, Tsuru A, Jimba M. Implementation of 5S management method for lean healthcare at a health center in Senegal: a qualitative study of staff perception. *Glob Health Action*. 2015 Apr 7;8:27256.
21. Sakisaka K, Chadeka EA, Nagi S, Mwandembo DS, Jimba M. Introduction of a community water supply in rural western Kenya: impact on community wellbeing and child health. *Int Health*. 2015 May;7(3):204-11.
22. Thandar MM, Kyaw MP, Jimba M, Yasuoka J. Caregivers' treatment-seeking behaviour for children under age five in malaria-endemic areas of rural Myanmar: a cross-sectional study. *Malar J*. 2015 Jan 5;14:1.
23. Hongo H, Nanishi K, Shibanuma A, Jimba M. Is baby-friendly breastfeeding support in maternity hospitals associated with breastfeeding satisfaction among Japanese mothers? *Matern Child Health J*. 2015 Jun;19(6):1252-62.
24. Jayatilleke A, Jayatilleke A, Jimba M, Yasuoka J. Informal social control and intimate partner violence. *Inj Prev*. 2015 Feb;21(1):70.
25. Takahashi K, Kato A, Igari T, Sase E, Shibanuma A, Kikuchi K, Nanishi K, Jimba M, Yasuoka J. Sense of coherence as a key to improve homebound status among older adults with urinary incontinence. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Jul;15(7):910-7.
26. 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*. 2015 Dec;30(4):843-54.

人類遺伝学

教授

徳永勝士

准教授

馬淵昭彦

助教

人見祐基、澤井裕美

特任助教

豊田裕美

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27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・事務補助員7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. Miyagawa T, Toyoda H, Hirataka A, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Imai M, Fujimura Y, Tamura Y, Ikegami A, Wada Y, Moriya S, Furuya H, Kato M, Omata N, Kojima H, Kashiwase K, Saji H, Khor SS, Yamasaki M, Wada Y, Ishigooka J, Kuroda K, Kume K, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, and Tokunaga K. New susceptibility variants to narcolepsy identified in HLA class II region. *Hum. Mol. Genet.* 24(3): 891-898, 2015.
2. Ikeda M, Yoshimura R, Hashimoto R, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Ohi K, Tochigi M, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Sasaki T, Tokunaga K, Kasai K, Takeda M, Nakamura J, Ozaki N, and Iwata N. Genetic overlap between anti-psychotic response and susceptibility to schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 35(1): 85-88, 2015.
3. Miyadera H, Ohashi J, Lernmark Å, Kitamura T, and Tokunaga K: Cell surface MHC density profiling reveals instability of autoimmunity-associated HLA. *J. Clin. Invest.* 125(1): 275-291, 2015.
4. Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsuhashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H,

- Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, and Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum. Genet.* 134(3): 279-289, 2015.
5. Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T, Khor SS, Kashiwase K, Sugaya N, Kawamura Y, Umekage T, Kojima H, Saji H, Miyashita A, Kuwano R, Kaiya H, Kasai K, Tani H, Tokunaga K, and Sasaki T. Immune-related pathways including HLA-DRB1*13:02 are associated with panic disorder. *Brain Behav. Immun.* 46: 96-103, 2015.
 6. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Kim MK, Seo KY, Yoon KC, Joo CK, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Sangwan V, Rath V, Basu S, Ozeki T, Mushiroda T, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Aihara M, Matsunaga K, Sekine A, Gomes JÁP, Hamuro J, Saito Y, Kubo M, Kinoshita S, and Tokunaga K. IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvements. *J. Allergy Clin. Immunol.* 135(6): 1538-1545, 2015.
 7. Khor SS, Yang W, Kawashima M, Kamitsuji S, Zheng X, Nishida N, Sawai H, Toyoda H, Miyagawa T, Honda M, Kamatani N, and Tokunaga K. High-accuracy imputation for HLA class I and II genes based on high-resolution SNP data of population-specific references. *Pharmacogenomics J.* 15(6): 530-537, 2015. (Feb 2015, Epub ahead of print)
 8. Okamoto K, Honda K, Doi K, Ishizu T, Katagiri D, Wada T, Tomita K, Ohtake T, Kaneko T, Kobayashi S, Nangaku M, Tokunaga K, and Noiri E: Glypican-5 increases susceptibility to nephrotic damage in diabetic kidney. *Am. J. Pathol.* 185(7): 1889-98, 2015.
 9. Hitomi Y, Kawashima M, Aiba Y, Nishida N, Matsushashi M, Okazaki H, Nakamura M, and Tokunaga K. Human primary biliary cirrhosis susceptible allele of rs4979462 enhances TNFSF15 expression by binding NF-1. *Hum. Genet.* 134(7): 737-747, 2015.
 10. Tamura M, Isojima T, Kawashima M, Yoshida H, Yamamoto K, Kitaoka T, Namba N, Oka A, Ozono K, Tokunaga K, and Kitanaka S. Detection of hereditary 1,25-hydroxyvitamin D-resistant rickets caused by uniparental disomy of chromosome 12 using genome-wide single nucleotide polymorphism array. *PLoS ONE* 10(7): e0131157, 2015.
 11. Toyoda H, Miyagawa T, Koike A, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Imai M, Fujimura Y, Tamura Y, Ikwagami A, Wada Y, Moriya S, Furuya H, Takeuchi M, Kirino Y, Meguro A, Remmers EF, Kawamura Y, Otowa T, Miyashita A, Kashiwase K, Khor SS, Yamasaki M, Kuwano R, Sasaki T, Ishigooka J, Kuroda K, Kume K, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Hirata K, Mizuki N, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, and Tokunaga K. A polymorphism in CCR1/CCR3 is associated with narcolepsy. *Brain Behav. Immun.* 49: 148-155, 2015.
 12. Aiba Y, Yamazaki K, Nishida N, Kawashima M, Hitomi Y, Komori A, Kubo M, Tokunaga K, and Nakamura M. Shared disease-susceptibility genes between primary biliary cirrhosis and Crohn's disease in the Japanese population. *J. Hum. Genet* 60(9): 523-531, 2015.

13. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Yoon KC, Kim MK, Seo KY, Joo CK, Tashiro K, and Kinoshita S. HLA-A*02:06 and PTGER3 polymorphism exerts additive effects in cold medicine-related Stevens Johnson syndrome with severe ocular complications. *Hum. Genome Var.* 2: 15023 Epub, 2015.
14. Jinam TA, Kanzawa-Kiriyama H, Inoue I, Tokunaga K, Omoto K, and Saitou N. Unique characteristics of the Ainu population in Northern Japan J. *Hum. Genet.* 60(10): 565-571, 2015.
15. Liu X, Kawashima M, Miyagawa T, Otowa T, Latt KZ, Thiri M, Nishida H, T Sugiyama T, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Mabuchi A, Tokunaga K, and Sasaki T. Novel rare variations of oxytocin receptor (OXTR) gene in autism spectrum disorder individuals. *Hum. Genome Var.* 2: 15024 Epub, 2015.
16. Liu X, Shimada T, Otowa T, Wu Y-Y, Kawamura Y, Tochigi M, Iwata Y, Umekage T, Toyota T, Maekawa M, Iwayama Y, Suzuki K, Kakiuchi C, Kuwabara H, Kano Y, Nishida H, Sugiyama T, Kato N, Chen CH, Mori N, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K, Tokunaga K, Sasaki T, and Gau SS-F. Genome-wide association study of autism spectrum disorder in the East Asian populations. *Autism Res.* 9(3): 340-349, 2016. (August 2015, Epub ahead of print)
17. Howe AS, Buttenschön HN, Bani-Fatemi A, Maron E, Otowa T, Erhardt A, Binder EB, Gregersen NO, Mors O, Woldbye DP, Domschke K, Reif A, Shlik J, Kōks S, Kawamura Y, Miyashita A, Kuwano R, Tokunaga K, Tanii H, Jordan W, Smoller JW, Sasaki T, Koszycki D, and Luca VD. Candidate genes in panic disorder: Meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways. *Mol. Psychiatry.* 21(5) 665-79, 2016. (Sep 2015. Epub ahead of print)
18. Miyagawa T, Toyoda H, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Ikegami A, Wada Y, Takami M, Fujimura Y, Tamura Y, Omata N, Yasuhiro M, Kondo H, Moriya S, Furuya H, Kato M, Kojima H, Kashiwase K, Saji H, Khor S-S, Yamasaki M, Ishigooka J, Wada Y, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Kuroda K, Kume K, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, and Tokunaga K. An association analysis of HLA-DQB1 with narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia with/without long sleep time in a Japanese population. *Hum. Genome Var.* 2: 15031 Epub, 2015.
19. Hu Y, Yoshida K, Cologne JB, Maki M, Morishita Y, Sasaki K, Hayashi I, Ohishi W, Hida A, kyoizumi S, Kusunoki Y, Tokunaga K, Nakachi K, and Hayashi T. CD14 and IL18 gene polymorphisms associated with colorectal cancer subsite risks among atomic bomb survivors. *Hum. Genome Var.* 2: 15035 Epub, 2015.
20. Nishida N, Jun Ohashi J, Sugiyama M, Tsuchiura T, Yamamoto K, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Koike K, Yokosuka O, Tanaka E, Taketomi A, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Eguchi Y, Sasazuki T, Tokunaga K, and Mizokami M. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in apanese. *Tissue Antigens* 86(6): 406-412, 2015.
21. Miyadera H, Bungener LB, Kusano S, Yokoyama S, Tokunaga K, and Hepkema BG. Questionable expression of unstable DQ heterodimer containing HLA-DQA1* 01:07. *Tissue Antigens* 86(6): 413-418, 2015.

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 13、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）やアジアの若手研究者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・発達障害に関する神経科学的研究。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ス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、ノロウイルス、サボウイルス、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. Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Saitoh M, Mizuguchi M, Ihara Y, Ishii A, Hirose S. A case of recurrent encephalopathy with SCN2A missense mutation. *Brain and Development* 2015; 37(6): 631-634.
2. Khamrin P, Thongprachum A, Takanashi S, Okitsu S, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Evaluation of immunochromatography tests for detection of novel GII.17 norovirus in stool samples. *Eurosurveillance* 2015; 20(28).
3. Mimaki M, Shiihara T, Watanabe M, Hirakata K, Sakazume S, Ishiguro A, Shimojima K, Yamamoto T, Oka A, Mizuguchi M. Holoprosencephaly with cerebellar vermis hypoplasia in 13q deletion syndrome: Critical region for cerebellar dysgenesis within 13q32.2q34. *Brain and Development* 2015; 37(7): 714-718.
4. Nakano Y, Monden Y, Mizuguchi M, Nagashima M, Koike Y, Gunji Y, Takahashi N, Sugie H, Momoi M.Y. Acute encephalopathy with callosal, subcortical and thalamic lesions. *Neurology Asia* 2015; 20(1): 85-89.
5. Nara A, Nagai H, Yamaguchi R, Yoshida KI, Iwase H, Mizuguchi M. An unusual autopsy case of cytokine storm-derived influenza-associated encephalopathy without typical histopathological findings: autopsy case report. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 2015; 36(1): 3-5.
6. Ogawa R, Ma Y, Yamaguchi M, Ito T, Watanabe Y, Ohtani T, Murakami S, Uchida S, De Gaspari P, Uezumi A, Nakamura M, Miyagoe-Suzuki Y, Tsujikawa K, Hashimoto N, Braun T,

- Tanaka T, Takeda S, Yamamoto H, Fukada S. Doublecortin marks a new population of transiently amplifying muscle progenitor cells and is required for myofiber maturation during skeletal muscle regeneration. *Development*. 2015; 142(1): 51-61.
7. Saitoh M, Ishii A, Ihara Y, Hoshino A, Terashima H, Kubota M, Kikuchi K, Yamanaka G, Amemiya K, Hirose S, Mizuguchi M. Missense mutations in sodium channel SCN1A and SCN2A predispose children to encephalopathy with severe febrile seizures. *Epilepsy Research* 2015; 117: 1-6.
 8. Saitoh M, Shinohara M, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Shiomi M, Kawawaki H, Kubota M, Yamagata T, Miyamoto A, Yamanaka G, Amemiya K, Kikuchi K, Kamei A, Akasaka M, Anzai Y, Mizuguchi M. Clinical and genetic features of acute encephalopathy in children taking theophylline. *Brain and Development* 2015; 37(3): 463-470.
 9. Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Hoshino A, Hachiya Y, Ohto T, Hashi Y, Nishida K, Mitani M, Kinjo S, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Morimoto M, Yamamoto T. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. *Brain and Development*. 2015; 37(10): 960-966.
 10. Tada H, Takanashi JI, Okuno H, Kubota M, Yamagata T, Kawano G, Shiihara T, Hamano SI, Hirose SI, Hayashi T, Osaka H, Mizuguchi M. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *Journal of Neurological Sciences* 2015; 358(1-2): 62-65.
 11. Takamatsu Y, Hagino Y, Sato A, Takahashi T, Nagasawa SY, Kubo Y, Mizuguchi M, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Improvement of learning and increase in dopamine level in the frontal cortex by methylphenidate in mice lacking dopamine transporter. *Current Molecular Medicine* 2015; 15(3): 245-242.
 12. Takanashi JI, Mizuguchi M, Terai M, Barkovich AJ. Disrupted glutamate-glutamine cycle in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Neuroradiology* 2015; 57(11): 1163-1168.
 13. Takanashi JI, Shiihara T, Hasegawa T, Takayanagi M, Hara M, Okumura A, Mizuguchi M. Clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS) after mumps vaccination. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 349(1-2): 226-228.
 14. Thongprachum A, Takanashi S, Kalesaran AF, Okitsu S, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H. Four-year study of viruses that cause diarrhea in Japanese pediatric outpatients. *Journal of Medical Virology* 2015; 87(7): 1141-1148.
 15. Tran DN, Pham TM, Ha MT, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Molecular epidemiology of influenza A virus infection among hospitalized children in vietnam during post-pandemic period. *Journal of Medical Virology* 2015; 87(6): 904-912.
 16. Ushijima H, Thongprachum A, Tran DN, Fujimoto T, Hanaoka N, Okitsu S, Takanashi S, Mizuguchi M, Hayakawa S. Rapid diagnostic tests apply for pediatric infections at outpatient clinic setting. *Clinical Laboratory* 2015; 61(1-2): 195-199.
 17. Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, Kojima S, Mizuguchi M. A severity score for acute necrotizing encephalopathy. *Brain and Development* 2015; 37(3): 322-327.

人類生態学

教授

渡辺知保

准教授

梅崎昌裕

助教

清水 華、小西 祥子

特任助教

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

2015年度は、教授渡辺、准教授梅崎、助教清水、小西の体制で教室運営をおこなった。特任助教安本、特任助教井上はそれぞれ GRENE プロジェクト、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、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。

出版物等

1. Koyanagi A., Stickley A., Haro JM. (2015) Psychotic-like experiences and nonsuicidal self-injury in England: results from a national survey. *PLoS One*, 10:e0145533.
2. Kravchenko Z., Stickley A., Koyanagi A. (2015) Close relationships matter: family well-being and its effects on health in Russia. *Europe-Asia Studies*, 67:1635-1655.
3. Elmelid A., Stickley A., Lindblad F., Schwab-Stone M., Henrich CC., Ruchkin V. (2015) Depressive symptoms, anxiety and academic motivation in youth: Do schools and families make a difference? *Journal of Adolescence*, 45:174-182.
4. Naito YI., Morita A., Natsuhara K., Tadokoro K., Baba J., Odani S., Tomitsuka E., Igai K., Tsutaya T., Yoneda M., Greenhill AR., Horwood PF., Soli KW., Phuanukoonnon S., Siba PM., Umezaki M. (2015) Association of protein intakes and variation of diet-scalp hair nitrogen isotopic discrimination factor in Papua New Guinea highlanders. *American Journal of Physical Anthropology*, 158:359-370.
5. Kamio Y., Haraguchi H., Stickley A., Ogino K., Ishitobi M., Takahashi H. (2015) Best discriminators for identifying children with autism spectrum disorder at an 18-month health check-up in Japan. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45:4147-4153.
6. Koyanagi A., Stickley A. (2015) The association between sleep problems and psychotic symptoms in the general population: a global perspective. *Sleep*, 38:1875-1885.
7. Yazawa A., Inoue Y., Stickley A., Li D., Du J., Watanabe C. (2015) The effects of season of birth on the inflammatory response to psychological stress in Hainan Island, China. *PLoS One*, 10:e0139602.
8. Sekiyama M., Jiang HW., Gunawan B., Dewanti L., Honda R., Shimizu-Furusawa H., Abdoellah O., Watanabe C. (2015) Double burden of malnutrition in rural West Java: household-level analysis for father-child and mother-child pairs and the association with dietary intake. *Nutrients*, 10:8376-8391.
9. Stickley A., Koyanagi A., Roberts B., Goryakin Y., McKee M. (2015) Crime and subjective well-being in the countries of the former Soviet Union. *BMC Public Health*, 15:1010.
10. Koyanagi A., Stickley A., Haro JM. (2015) Subclinical psychosis and suicidal behavior in England: Findings from the 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophrenia Research*, 168:62-27.
11. Koyanagi A., Stickley A. (2015) The association between psychosis and severe pain in community-dwelling adults: Findings from 44 low- and middle-income countries. *Journal of Psychiatric Research*, 69:19-26.
12. Sekiyama M., Shimmura T., Nakazaki M., Akbar IB, Gunawan B, Abdoellah O, Masria S., Dewanti L., Ohtsuka R., Watanabe C. (2015) Organophosphorus pesticide exposure of school children in agricultural villages in Indonesia. *Journal of Pregnancy and Child Health*, 2:153.
13. Chen SM., Du JW., Jin YM., Qiu L., Du ZH., Li DD., Chen HY., Watanabe C., Umezaki M. (2015) Risk factors for severe hand-foot-mouth disease in children in Hainan, China, 2011-2012. *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 27:715-722.
14. Greenhill AR., Tsuji H., Ogata K., Natsuhara K., Morita A., Soli K., Larkins JA., Tadokoro K., Odani S., Baba J., Naito Y., Tomitsuka E., Nomoto K., Siba PM., Horwood PF., Umezaki M. (2015) Characterization of the gut microbiota of Papua New Guineans using reverse transcription quantitative PCR.

- PLoS One, 10:e0117427.
15. Morita A., Natsuhara K., Tomitsuka E., Odani S., Baba J., Tadokoro K., Igai K., Greenhill AR, Horwood PF, Soli KW, Phuanukoonnon S., Siba PM, Umezaki M. (2015) Development, validation, and use of a semi-quantitative food frequency questionnaire for assessing protein intake in Papua New Guinean Highlanders. *American Journal of Human Biology*, 27:349-357.
 16. Hamamatsu Y., Watanabe C., Umezaki M. (2015) Secondary sex ratio and marriage after disaster: a reply to O'Donnell and Behie. *Journal of Biosocial Science*, 47:417-420.
 17. Leinsalu M., Stickley A., Kunst AE. (2015) Reduced affordability of cigarettes and socioeconomic inequalities in smoking continuation in Stakhanov, Ukraine, 2009. *European Journal of Public Health*, 25:216-218.
 18. Parajuli RP, Umezaki M., Fujiwara T., Watanabe C. (2015) Association of cord blood levels of lead, arsenic, and zinc and home environment with neurodevelopmental indicators of 36 months children living in Chitwan valley, Nepal. *PLoS One*, 10:e0120992.
 19. Ser PH., Banu B., Jebunnesa F., Fatema K., Rosy N., Yasmin R., Furusawa H., Ali L., Ahmad SA., Watanabe C. (2015) Arsenic exposure increases maternal but not cord serum IgG in Bangladesh. *Pediatrics International*, 57:119-125.
 20. Yoshida N., Inaoka T., Sultana N., Ahmad Sk. A., Mabuchi A., Shimizu H., Watanabe C. (2015) Non-monotonic relationships between arsenic and selenium excretion and its implication on arsenic methylation pattern in a Bangladeshi population. *Environmental Research*, 140:300-307.
 21. Jukkala T., Mäkinen IH., Stickley A. (2015) The historical development of suicide mortality in Russia, 1870-2007. *Archives of Suicide Research*, 19:117-130.
 22. Shinsugi C., Stickley A., Konishi S., Ng CFS., Watanabe C. (2015) Seasonality of child and adolescent injury mortality in Japan, 2000-2010. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 20:36-43.
 23. Stickley A., Koyanagi A., Leinsalu M., Ferlander S., Sabawoon W., McKee M. (2015) Loneliness and health in Eastern Europe: Findings from Moscow, Russia. *Public Health*, 129:403-410.
 24. Stickley A., Koyanagi A., Roberts B., McKee M. (2015) Urban-rural differences in psychological distress in nine countries of the former Soviet Union. *Journal of Affective Disorders*, 178:142-148.
 25. Koyanagi A, Stickley A, Garin N, Miret M, Ayuso-Mateos JL, Leonardi M, Koskinen S, Galas A, Haro JM. (2015) The association between obesity and back pain in nine countries: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 15:123.
 26. Stickley A, Koyanagi A, Roberts B, Murphy A, Kizilova K, McKee M. (2015) Male solitary drinking and hazardous alcohol use in nine countries of the former Soviet Union. *Drug and Alcohol Dependence*, 150:105-111.
 27. Nishihama Y., Yoshinaga J., Iida A., Konishi S., Imai H. (2015) Menstrual cycle length and source of its variation in female university students majoring in nursing sciences. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 70:139-148. [in Japanese]
 28. Stickley A., Koyanagi A., Koposov R., Blatný M., Hrdlička M., Schwab-Stone M., Ruchkin V. (2015) Correlates of weapon carrying in school among adolescents in three countries. *American Journal of Health Behavior*, 39: 99-108.
 29. Stickley A., Koyanagi A., Kawakami N., WHO World Mental Health Japan Survey Group. (2015) Childhood adversities and adult-onset chronic pain: results from the

-
- World Mental Health Survey, Japan.
European Journal of Pain, 19:1418-1427.
30. Stickley A., Koyanagi A., Koposov R., McKee M., Murphy A., Ruchkin V. (2015) Binge drinking and eating problems in Russian adolescents. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39:540-547.
31. Stickley A., Koyanagi A., Roberts B., Leinsalu M., Goryakin Y., McKee M. (2015) Smoking status, nicotine dependence and happiness in nine countries of the former Soviet Union. *Tobacco Control*, 24:190-197.
32. Parajuli RP., Fujiwara T., Umezaki M., Watanabe C. (2015) Home environment and cord blood levels of lead, arsenic, and zinc on neurodevelopment of 24 months children living in Chitwan valley, Nepal. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 41:89-95.
33. Tasmin S., Furusawa H., Ahmad SA., Faruquee MH., Watanabe C. (2015) Delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism in lead exposed Bangladeshi children and its effect on urinary aminolevulinic acid (ALA). *Environmental Research*, 136:318-323.

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）、ポストドク6名（網野比佐子、佐藤恵春、畑 昌幸、坂本寛和、エマニュエル・バロゲン、坂井千香）、受託研究員1名、秘書（長井由美子）と大学院生（博士課程4名、修士課程7名）、学部生1名および客員研究員9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・嫌気環境への適応を示す回虫ミトコンドリアをモデル系として研究を進め、ミトコンドリアの複合体 II にそれぞれコハク酸酸化、フマル酸還元を触媒するアイソザイムが存在する事を初めて見出した。これらの特徴を明らかにする目的で結晶解析を行なっている。これまでの低酸素適応に関する成果を踏まえ、さらに酸化ストレス、老化や寿命の問題も含め以下のテーマを中心に研究を進めている。

- 1) 酸素適応における核およびミトコンドリア遺伝子の発現調節機構

- 2) 複合体 II アイソフォームの構造と機能
- 3) 条件嫌気性細菌のフマル酸還元酵素の解析とロドキノンの生合成機構
- 4) *C. elegans* 短寿命および長寿命変異株ミトコンドリアの遺伝生化学的解析
- 5) *C. elegans* を用いた遺伝子導入および遺伝子破壊
- 6) フマル酸呼吸系と標的とする抗線虫薬および抗がん剤の開発

3. マラリア、トリパノソーマ、クリプトスポリジウム

マラリアは地球上の5億の人々が感染し、発展途上国の将来を担うべき子供達が数百万の単位で亡くなっている極めて重要な熱帯感染症である。ところがこの様な流行地の国々にマラリアを制圧するための研究を進める余裕はない。ワクチンの開発にまだ時間が必要とされる現状で化学療法は最も効果のある治療法である。しかし細菌における薬剤耐性と同様にマラリアにおいても薬剤耐性マラリアの出現は重大な問題になっており WHO がマラリアの「根絶」をあきらめ、「制圧」へと目標を後退したのも主に特効薬クロロキンに対する耐性株の出現による。そこで我々は新しい抗マラリア剤の開発を目的として、特に性質が宿主と非常に異なっているミトコンドリア電子伝達系を標的とする薬剤の探索を行っている。マラリアと同様に原虫による寄生虫疾患であるアフリカ睡眠病はヒトの感染に加え、家畜の被害が甚大でありアフリカの政治、経済の混乱の背景となっている。当研究室では病原体であるトリパノソーマに対する化学療法剤についても開発を試みているが、原虫に特有なシアン耐性酸化酵素を特異的に阻害するアスコフラノンを見出し、WHO や DNDi との共同研究を含めて阻害機構、臨床への実用化をめざしている。最近、このシアン耐性酸化酵素がクリプトスポリジウムを含む様々な寄生性原虫に存

在する事を見出し、抗原虫薬の標的として解析を進めている。

4. ミトコンドリアタンパク質合成系

ミトコンドリアのタンパク質合成は、ミトコンドリア DNA にコードされるリボソーム RNA (rRNA) および tRNA と核ゲノムにコードされる多くのタンパク質因子が協同して行われる。このうち rRNA と tRNA は一般的なものと比べ鎖長が著しく短小化しており、また生物種間でも変化が大きい。我々はこれらの RNA と協調して働く核コードのタンパク質も RNA の変化に対応するため、その構造や特異性を変化させていることを、ペプチド延長因子やリボソームタンパク質の例において明らかにしてきた。そこで、これらの因子の生物種間における変化をさらに明らかにすると共に、特に寄生性真核生物を目標とした薬剤の開発を視野に入れながら、研究を進めている。

5. 古細菌 RNA 成熟化の研究

古細菌は原核生物でありながら、遺伝情報伝達系に関しては、真核生物との共通点を数多く持つ。tRNA イントロンのスプライシング機構もそのひとつである。一方、われわれは、古細菌の、RNA 転写後修飾に関わる核小体低分子 RNA-タンパク質複合体のホモログの研究から、古細菌のタンパク質遺伝子のイントロンの最初の例を見出した。このイントロンのスプライシングは、われわれの研究から、古細菌の tRNA あるいは rRNA イントロンのスプライシング機構と同じ機構により、進行することが明らかになった。この研究過程で、現在同定されているタンパク質遺伝子イントロンを持つ古細菌には、今までとは異なるサブユニット構造を持つスプライシングエンドヌクレアーゼが存在し、これが、それまで古細菌で見出されていた酵素と、真核生物 tRNA イントロンのスプライシングエンドヌクレアーゼと、サブユニット構

造および基質認識機構が、ちょうど中間的であることを見出した。

出版物等

1. Lactate retards the development of erythrocytic stages of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Hikosaka, K., Hirai, M., Komatsuya, K., Ono, Y. & Kita, K. (2015) *Parasitol. Int.* 64, 301-303
2. Direct evidence for the atovaquone action on the *Plasmodium* cytochrome *bc1* complex. Siregar, J.E., Kurisu, G., Kobayashi, T., Matsuzaki, M., Sakamoto, K., Mi-ichi, F., Watanabe, Y., Hirai, M., Matsuoka, H., Syafruddin, D., Marzuki, S. & Kita, K. (2015) *Parasitol. Int.* 64, 295-300
3. Inhibition of malaria parasite growth by quinomycin A and its derivatives through DNA-intercalating activity. Hayase, H., Watanabe, H., Liang, L.C., Nogawa, T., Komatsuya, K., Kita, K. & Osada, H. (2015) *Biosci. Biotech. Biochem.* 79, 633-635
4. Risk factors for Chagas disease among pregnant women in El Salvador. Sasagawa, E., Aiga, H., Corado, E.Y., Cuyuch, B.L., Hernández, M.A., Guevara, A.V., Romero, J.E., Ramos, H.M., Cedillos, R.A., Misago, C. & Kita, K. (2015) *Trop. Med. Int. Health* 20, 268-276
5. Design, synthesis, and biological evaluation of air-stable nafuredin-γ analogs as complex I inhibitors. Ohtawa, M., Matsunaga, M., Fukunaga, K., Shimizu, R., Shimizu, E., Arima, S., Ohmori, J., Kita, K., Shiomi, K., Ōmura, S. & Nagamitsu, T. (2015) *Bioorg. Med. Chem.* 23, 932-943
6. Pharmacophore Modeling for Anti-Chagas Drug Design Using the Fragment Molecular Orbital Method. Yoshino, R., Yasuo, N., Inaoka, D.K., Hagiwara, Y., Ohno, K., Orita, M., Inoue, M., Shiba, T.,

-
- Harada, S., Honma, T., Balogun, E.O., da Rocha, J.R., Montanari, C.A., Kita, K. & Sekijima, M. (2015) PLoS One 10, e0125829
7. Mother-to-child transmission of Chagas disease in El Salvador. Sasagawa, E., Aiga, H., Corado Soriano, E.Y., Cuyuch Marroquín, B.L., Hernández Ramírez, M.A., Guevara de Aguilar, A.V., Romero Chévez, J.E., Ramos Hernández, H.M., Cedillos, R.A., Misago, C. & Kita, K. (2015) Am. J. Trop. Med. Hyg. 93, 326-333
8. *In vivo* curative and protective potential of orally administrated 5-aminolevulinic acid plus ferrous ion against malaria. Suzuki, S., Hikosaka, K., Balogun, E.O., Komatsuya, K., Niikura, M., Kobayashi, K., Takahashi, K., Tanaka, T., Nakajima, M. & Kita, K. (2015) Antimicrob. Agents Chemother. 59, 6960-6967
9. Knockdown of the coenzyme Q synthesis gene Smed-dlp1 affects planarian regeneration and tissue homeostasis. Shiobara, Y., Harada, C., Shiota, T., Sakamoto, K., Kita, K., Tanaka, S., Tabata, K., Sekie, K., Yamamoto, Y. & Sugiyama, T. (2015) Redox Biol. 6, 599-606

社会予防疫学

教授

佐々木敏

助教

朝倉敬子

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

沿革と組織の概要

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

健康状態や疾患発生を集団内で計量的に把握し、疾患発生リスクに関係する因子と疾患発生と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. Shiraishi M, Haruna M, Martsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. 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* 2015; 24: 316-22.
2. Tani Y, Asakura K, Sasaki S, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. The influence of season and air temperature on water intake by food groups in a sample of free-living Japanese adults. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 907-13.
3. Okubo H, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. Maternal total caffeine intake, mainly from Japanese and Chinese tea, during pregnancy was associated with risk of preterm birth: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Nutr J* 2015; 35: 309-16.
4. Asakura K, Haga M, Sasaki S. Relative validity and reproducibility of a brief-type self-administered diet history questionnaire for Japanese children aged 3-6 years: application of a questionnaire established for adults in preschool children. *J Epidemiol* 2015; 25: 341-50.
5. Kobayashi S, Asakura K, Suga H, Sasaki S. Cohabitation effect of grandparents on dietary intake among young Japanese women and their mothers living together: a multicenter cross-sectional study. *Appetite* 2015; 91: 287-97.
6. Tani Y, Asakura K, Sasaki S, Hirota N, Notsu A, Todoriki H, Miura A, Fukui M, Date C. Higher proportion of total and fat energy intake during the morning may reduce absolute intake of energy within the day. An observational study in free-living Japanese adults. *Appetite* 2015; 92: 66-73.
7. Katagiri R, Asakura K, Sasaki S, Hirota N, Notsu A, Miura A, Todoriki H, Fukui M, Date C. Estimation of habitual iodine intake in Japanese adults using 16 d diet records over four seasons with a newly developed food composition database for iodine. *Br J Nutr* 2015; 114: 624-34.
8. Okubo H, Sasaki S, Murakami K, Yokoyama T, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Designing optimal food intake patterns to achieve nutritional goals for Japanese adults through the use of linear programming optimization models. *Nutr J* 2015; 14(1): 57.
9. Nishimura T, Murakami K, Livingstone MBE, Sasaki S, Uenishi K, the Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. Adherence to the food-based Japanese dietary guidelines in relation to metabolic risk factors in young Japanese woman. *Br J Nutr* 2015; 114(4): 645-53.
10. Shinozaki K, Ouda M, Sasaki S, Kunitsugu I, Shigeta M. Dietary fiber consumption decreases the risks of overweight and hypercholesterolemia in Japanese children. *Ann Nutr Metab* 2015; 67: 58-64.
11. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Feeding practices in early life and later intake of fruit and vegetables among Japanese toddlers: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Public Health Nutr* 2015; 19(4): 650-7.
12. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Dietary vitamin D intake and prevalence of depressive symptoms during

-
- pregnancy in Japan. *Nutrition* 2015; 31(1): 160-5.
13. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Intake of dairy products and calcium and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: a cross-sectional study. *BJOG* 2015; 122(3): 336-43.
 14. Shinozaki K, Okuda M, Sasaki S, Kunitsugu I, Shigeta M. Dietary fiber consumption decreases the risks of overweight and hypercholesterolemia in Japanese children. *Ann Nutr Metab* 2015; 67(1): 58-64.
 15. Tanaka K, Hitsumoto S, Miyake Y, Okubo H, Sasaki S, Miyatake N, Arakawa M. Higher vitamin D intake during pregnancy is associated with reduced risk of dental caries in young Japanese children. *Ann Epidemiol.* 2015; 25(8): 620-5.
 16. Katagiri R, Asakura K, Uechi K, Masayasu S, Sasaki S. Adequacy of iodine intake in three different Japanese adult dietary patterns: a nationwide study. *Nutr J* 2015; 14: 129.
 17. Murakami K, Livingstone MB, Sasaki S, Uenishi K, Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. Ability of self-reported estimates of dietary sodium, potassium and protein to detect an association with general and abdominal obesity: comparison with the estimates derived from 24 h urinary excretion. *Br J Nutr* 2015; 113: 1308-1318.

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ッドによる実践的ディスカッションを展開する。

2015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、新たな分析を展開しつつある。

出版物等

1. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Severe Bleeding after Percutaneous Transhepatic Drainage of the Biliary System: Effect of Antithrombotic Agents-Analysis of 34 606 Cases from a Japanese Nationwide Administrative Database. *Radiology* 2015;274(2):605-13
2. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Bleeding After Endoscopic Sphincterotomy and Papillary Balloon Dilation Among Users of Antithrombotic Agents. *Endoscopy* 2015;47(11):997-1004
3. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, et al. Clinical Features of 280 Hospitalized Patients with Lymphangiomyomatosis in Japan. *Respirology* 2015;20(1):160-5
4. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, et al. Factors that predict in-hospital mortality in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy* 2015;70(5):585-90.
5. Ishitsuka K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Nakamura T, Yasunaga H. Medical Procedures and Outcomes of Japanese Patients with Trisomy 18 or Trisomy 13: Analysis of a Nationwide Administrative Database of Hospitalized Patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015;167(8):1816-21.
6. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Effectiveness of inferior vena cava filters on in-hospital mortality as an adjuvant to antithrombotic therapy for pulmonary embolism: propensity score and instrumental variable analyses. *Am J Med* 2015;128(3):312.e23-31.
7. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Hospital Volume and Cardiac Complications of Endomyocardial Biopsy: A Retrospective Cohort Study of 9508 Adult Patients Using a Nationwide Inpatient Database in Japan. *Clinical Cardiology* 2015;38(3):164-70
8. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Serious Cardiac Complications in Coronary Spasm Provocation Tests Using Acetylcholine or Ergonovine: Analysis of 21,512 Patients from the Diagnosis Procedure Combination Database in Japan. *Clinical Cardiology* 2015;38(3):171-7.
9. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Effect of Intravenous Immunoglobulin on In-Hospital Mortality for Fulminant Myocarditis: Propensity Score Analyses. *Journal of Cardiac Failure* 2015;21(5):391-7
10. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Effect of weekend admission for acute myocardial infarction on in-hospital mortality: a retrospective cohort study. *International Journal of Cardiology* 2015;179:315-320.
11. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Clinical Practice Patterns in Constrictive Pericarditis Patients with Heart Failure: A Retrospective Cohort Study Using a National Inpatient Database in Japan. *Clinical Cardiology* 2015;38(12):740-6
12. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, et al. Choice of renal replacement therapy modality in intensive care units: data from a Japanese Nationwide Administrative

- Claim Database. *Journal of Critical Care* 2015;30(2):381-5
13. Iwagami M, Yasunaga H. Current state of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in Japanese intensive care units in 2011: analysis of a national administrative database. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015;30(6):988-95.
14. Iwamoto T, Hashimoto H, Horiguchi H, Yasunaga H. Effectiveness of hospital functions for acute ischemic stroke treatment in in-hospital mortality: results from a nationwide survey in Japan. *Journal of Epidemiology* 2015;25(8):522-8.
15. Kanehara A, Yamana H, Yasunaga H, et al. Psychiatric Intervention and Repeated Admission to Emergency Centres Due to Drug Overdose. *BJP Open* 2015;1 (2):158-163
16. Kikuchi H, Hashimoto H, Yasunaga H. Privacy-Preserving Epidemiological Analysis for a Distributed Database of Hospitals. *AsiaJCIS* 2015: 85- 90.
17. Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Variation in Risk-Standardized Mortality of Stroke among Hospitals in Japan. *PlosOne* 2015;10(10):e0139216.
18. Matsumoto M, Koike S, Matsubara S, Kashima S, Ide H, Yasunaga H. Selection and concentration of obstetric facilities in Japan: a longitudinal study based on the national census data. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2015;41(6):919-25
19. Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Guideline-Concordant Treatment of Kawasaki Disease with Immunglobulin and Aspirin and the Incidence of Coronary Artery Aneurysm. *Clinical Pediatrics* 2015;54(11):1076-80.
20. Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Clinical features of adult patients admitted to pediatric wards in Japan. *Journal of Adolescent Health* 2015; 57(4):421-4.
21. Miyakawa K, Goto Y, Sunohara M, Yasunaga H, Nagase T. Serratia marcescens lung abscess with review of a Japanese national inpatient database. *Case Reports in Internal Medicine* 2015;2(2): 40-43.
22. Momosaki R, Yasunaga H, Matsui H, Abo M. Effect of dysphagia rehabilitation on oral intake in elderly patients with aspiration pneumonia. *Geriatrics & Gerontology International* 2015;15(6):694-9
23. Momosaki R, Yasunaga H, Matsui H, et al. Effect of Early Rehabilitation by Physical Therapists on In-hospital Mortality after Aspiration Pneumonia in the Elderly. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2015;96(2):205-9.
24. Morita K, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Outcomes After Early or Late Timing of Surgery for Infective Endocarditis with Ischemic Stroke: A Retrospective Cohort Study. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2015; doi:10.1093/icvts/ivv235.
25. Naganuma M, Matsui H, Koizumi J, Fushimi K, Yasunaga H. Short-term Outcomes Following Elective Transcatheter Arterial Embolization for Splenic Artery Aneurysms: Data from a Nationwide Administrative Database. *Acta Radiologica Open* 2015;4(9):1-5
26. Niikura R, Yasunaga H, Yamaji Y, et al. Factors affecting in-hospital mortality in patients with lower gastrointestinal tract bleeding: a retrospective study using a national database in Japan. *J Gasroenterol* 2015;50(5):533-40.
27. Odagiri H, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Iizuka T, Kaise M. Hospital volume and

- the occurrence of bleeding and perforation following colorectal endoscopic submucosal dissection: analysis of a national administrative database in Japan. *Diseases of the Colon & Rectum* 2015;58(6):597-603
28. Odagiri H, Matsui H, Fushimi K, Kaise M, Yasunaga H. Factors predicting perforation related to diagnostic balloon-assisted enteroscopy: analysis of the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *Endoscopy* 2015;47(2):143-6
 29. Odagiri H, Iizuka T, Yasunaga H. Unusual case of a submucosal tumor in the sigmoid colon. *Saudi J Gastroenterology* 2015;21(2):119-20.
 30. Odagiri H, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Iizuka T, Kaise M. Difference in Outcomes of Rectal Foreign Bodies between Males and Females: a Retrospective Analysis of a National Inpatient Database in Japan. *Digestion* 2015;92(3):165-70
 31. Ogura K, Fujiwara T, Yasunaga H, et al. Development and External Validation of Nomograms Predicting Distant Metastases and Overall Survival after Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery for Patients with Non-metastatic Osteosarcoma: A Multi-institutional Study. *Cancer* 2015;121:3844-385
 32. Ohya J, Chikuda H, Kato H, Horiguchi H, Takeshita K, Tanaka S, Yasunaga H. Risks of in-hospital death and complications after fusion surgery in patients with atlantoaxial subluxation: analysis of 1,090 patients using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *World Neurosurgery* 2015;83(4):603-607
 33. Ohya J, Chikuda H, Oichi T, Horiguchi H, Takeshita K, Tanaka S, Yasunaga H. Perioperative Stroke in Patients Undergoing Elective Spinal Surgery: A Retrospective Analysis Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015;16:276
 34. Ono S, Ishomaru M, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effect of Hospital Volume on Outcomes of Surgery for Cleft Lip and Palate. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;73(11):2219-24.
 35. Sako A, Yasunaga H, Matsui M, et al. Hospitalization for hypoglycemia in Japanese diabetic patients: a retrospective study using a national inpatient database, 2008–2012. *Medicine* 2015;94(25):e1029
 36. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Sanui M, Alan LT. The Dose-Response Relationship Between Body Mass Index and Mortality in Subjects Admitted to the ICU With and Without Mechanical Ventilation. *Respiratory Care* 2015;60(7):983-91.
 37. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, et al. The volume-outcome relationship in critically ill patients in relation to the ICU-to-hospital bed ratio. *Crit Care Med* 2015;43(6):1239-45
 38. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, et al. Carperitide increases the need for renal replacement therapy after cardiovascular surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2015;29(6):1426-31
 39. Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, et al. Variceal hemorrhage – Analysis of 9987 cases from a Japanese nationwide database. *Hepatology Research* 2015;45(3):288-93
 40. Shoda N, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Prophylactic effect of fondaparinux and enoxaparin for preventing pulmonary embolism after total hip or knee arthroplasty: a retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Modern Rheumatology* 2015;11:1-5.
 41. Sugihara T, Yasunaga H, Yu C, et al. Perioperative Outcome Comparisons Be-

- tween Open and Laparoscopic Nephroureterectomy Among a Population-Based Cohort from 2010 to 2012. *Journal of Endourology* 2015;29(7):770-6
42. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, , et al. Factors Associated with Severe Epiglottitis in Adults: Analysis of Japanese Inpatient Database. *Laryngoscope* 2015;125(9):2072-8.
43. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, , et al. Complication Rates After Functional Endoscopic Sinus Surgery: Analysis of 50,734 Japanese Patients. *Laryngoscope* 2015;125(8):1785-91.
44. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Thoracic aortic injury in Japan: a nationwide retrospective cohort study. *Circ J* 2015; 79: 55-60
45. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thrombosis Haemost* 2015;13(1): 31-40.
46. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Use of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation after intestinal perforation. *Frontiers in Medicine, section Intensive Care Medicine and Anesthesiology* 2015;2:7.
47. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Validation of the prognostic burn index: a nationwide retrospective study. *Burns* 2015;41(6):1169-75
48. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thrombosis and Haemostasis* 2015;114(3): 537-45.
49. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Intravenous Immunoglobulin and Mortality in Pneumonia Patients with Septic Shock: An Observational Nationwide Study. *Clinical Infectious Diseases* 2015;61(3): 385-92
50. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Intravenous immunoglobulin use in septic shock patients after emergency laparotomy. *Journal of Infection* 2015;71(2): 158-66
51. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Low-dose corticosteroid treatment and mortality in refractory abdominal septic shock after emergency laparotomy. *Annals of Intensive Care* 2015;5(1):32
52. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients *Eur Respir J.* 2015;45(2):463-72
53. Takeuchi M, Tomomasa T, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K. Descriptive Epidemiology of Children Hospitalized for Inflammatory Bowel Disease in Japan. *Pediatrics International* 2015;57(3):443-8.
54. Tamiya H, Yasunaga H, Matsui H, , et al. Hypnotics and the occurrence of bone fractures in hospitalized dementia patients: a matched case-control study using a national inpatient database. *Plos One* 2015 Jun 10;10(6):e0129366.
55. Tamiya H, Yasunaga H, Matsui H, , et al. Comparison of short-term mortality and morbidity between parenteral and enteral nutrition for adults without cancer: a propensity-matched analysis using a national inpatient database. *American Journal of Clinical Nutrition* 2015;102(5): 1222-8.
56. Tsuda Y, Yasunaga H, Horiguchi H, et al.

- Association between dementia and post-operative complications after hip fracture surgery in the elderly: Analysis of 87654 patients using a national administrative database. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2015;135(11):1511-7
57. Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, , et al. Relationship between hospital volume and early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. *International Journal of Stroke* 2015;10(1):73-8.
 58. Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, , et al. Effectiveness of surgical rib fixation on prolonged mechanical ventilation in patients with traumatic rib fractures: a propensity-score matched analysis. *Journal of Critical Care* 2015;30(6):1227-31
 59. 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* 2015;19(2):271-7.
 60. Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Treatment options and outcomes of hospitalised tuberculosis patients: a nationwide study. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2015;19(1):120-6
 61. Yamana H, Matsui H, Sasabuchi Y, Fushimi K, Yasunaga H. Categorized diagnoses and procedure records in an administrative database improved mortality prediction. *J Clin Epidemiol* 2015;68(9):1028-35.
 62. Yamana H, Matsui H, Sasabuchi Y, Fushimi K, Yasunaga H. Procedure-based severity index for inpatients: development and validation using administrative data-base. *BMC Health Services Research* 2015; 15:261.
 63. Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, , et al. Comparison of in-hospital mortality in patients with obstructive airway disease. *Respirology*. 2015;20(6):940-6.
 64. Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes between aspiration pneumonia and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2015;15(1):69.
 65. Yasunaga H. Effect of Japanese Herbal Kampo Medicine Goreisan on Reoperation Rates after Burr-hole Surgery for Chronic Subdural Hematoma: Analysis of a National Inpatient Database. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015; Article ID 817616

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. ヘルスケア営利企業の広報とコミュニケーション
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. メディア報道と保健医療情報のコミュニケーション
13. エンターテインメント・エデュケーション
14. 政策形成とアドボカシーのコミュニケーション

[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. Sasaki M., Ishikawa H., Kiuchi T., Sakamoto T., Marukawa S. Factors affecting layperson confidence in performing resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest patients in Japan. *Acute*

- Medicine & Surgery*. 2015; 2(3): 183-189.
2. Okuhara T., Ishikawa H., Okada H., Kiuchi T. Readability, suitability, and health content assessment of cancer screening announcements in municipal newsletters in Japan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015; 16 (15): 6719-27.
3. Nakayama K., Osaka W., Togari T., Ishikawa H., Yonekura Y., Sekido A., Matsumoto M. Comprehensive health literacy in Japan is lower than in Europe: a validated Japanese-language assessment of health literacy. *BMC Public Health*. 2015; 15(1): 505.
4. Suka M., Odajima T., Okamoto M., Sumitani M., Igarashi A., Ishikawa H., Kusama M., Yamamoto M., Nakayama T., Sugimori H. Relationship between health literacy, health information access, health behavior, and health status in Japanese people. *Patient Education & Counseling*. 2015; 98(5): 660-8.
5. Maruo T, Seo Y, Yamada S, Arita T, Ishizu T, Shiga T, Dohi K, Toide H, Furugen A, Inoue K, Daimon M, Kawai H, Tsuruta H, Nishigami K, Yuda S, Ozawa T, Izumi C, Fumikura Y, Wada Y, Doi M, Okada M, Takenaka K, Aonuma K. The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy (START) study. *Circ J* 2015;79(3):613-622.
6. 榊原（関）圭子、石川ひろの、木内貴弘. 働く女性におけるメンター有無と職務満足感、ワークライフコンフリクトの関連性. *ストレス科学研究* 2015; 30: 83-89.
7. 石川ひろの. 医療コミュニケーション研究の方法論的議論と発展：『Communication in Medical Care』訳書からの検討. *現象と秩序* 2015; 3: 17-26.
8. 岡田昌史、石川ひろの、加藤美生、奥原剛、木内貴弘. 臨床試験登録システムの意義と役割. *臨床栄養* 2015; 27(5): 620-21.

-
9. 湯川慶子、石川ひろの、山崎喜比古、津谷喜一郎、木内貴弘. 慢性疾患患者の代替医療による副作用への対処とヘルスリテラシーとの関連. 日本健康教育学会誌 2015; 23(1): 16-26.
 10. 湯川慶子、津谷喜一郎、石川ひろの、山崎喜比古、木内貴弘. 代替医療の利用状況・長所・主観的肯定的変化：慢性疾患患者の視点から. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2015; 43(1): 71-84.

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

高木大資（保健社会行動学）

助教

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

2015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4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・地域などのケースシナリオをもとに、外部講師の話題提供なども交え、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。

学部教育については、健康総合科学科において「健康社会学」、「健康教育（職域、地域）」、「産業保健・看護」、「社会保障・福祉論」の講義ならびに「社会調査実習」を担当した。また2年生進学内定生などを対象とする「ヘルスサイエンスへの招待」（学科担当者のオムニバス講義）について幹事教室として担当した。

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、第1・2波調査についてはデータが公開され、第3波が準備中である。2015年は第4波調査が実施された。

また2010～2013年に渡り25～50歳成年とその配偶者・子ども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実施した。収集データについて研究目的による公開利用を進め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研究の基盤を提供している。またその成果に基づいて新聞・メディアを通じた実践・政策的提言を行った（読売新聞論壇2015年9月23日「子どもの貧困実態把握急げ」、BSジャパン日経プラス10「深刻化する子どもの貧困問題」）。

千葉大学などと共同で、高齢者の大規模社会疫学調査である JAGES（Japan Gerontological 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

書籍

1. 川上憲人・橋本英樹・近藤尚己（編）（2015）社会と健康：健康格差解消に向けた統合科学的アプローチ。東大出版会
2. 近藤尚己。復興期における視点 ソーシャル・キャピタルと社会格差。In 長純一（編）大規模災害時医療 スーパー総合医（2015）中山書店

査読付き論文

3. Zhang CY, Hashimoto H. How do patients and providers react to different incentives in the Chinese multiple health security systems? *Chin Med J (Engl)*. 2015 Mar 5; 128(5):632-7. doi: 10.4103/0366-6999.151661.
4. Gotoh M, Miyata H, Hashimoto H, Wakabayashi G, Konno H, Miyakawa S, Sugihara K, Mori M, Satomi S, Kokudo N, Iwanaka T. National Clinical Database feedback implementation for quality improvement of cancer treatment in Japan: from good to great through transparency. *Surg Today*. 2015 Mar 24.
5. Kawasaki S, Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Sakakibara E, Sakurada H, Yamagishi M, Nishimura F, Yoshikawa A, Inai A, Nishioka M, Eriguchi Y, Kakiuchi C, Araki T, Kan C, Umeda M, Shimazu A, Hashimoto H, Kawakami N, Kasai K. Using social epidemiology and neuroscience to explore the relationship between job stress and frontotemporal cortex activity among workers. *Soc Neurosci*. 2015 Jun; 10(3):230-42. doi: 10.1080/17470919.2014.997370.
6. 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*. 2015 Apr;19(2):271-7. doi: 10.1007/s10157-014-0986-x.
7. Iwamoto T, Hashimoto H, Horiguchi H, Yasunaga H. Effectiveness of Hospital Functions for Acute Ischemic Stroke Treatment on In-Hospital Mortality: Results From a Nationwide Survey in Japan. *J Epidemiol*. 2015 Aug 5;25(8):522-8. doi:10.2188/jea.JE20140181.
8. Umeda M, McMunn A, Cable N, Hashimoto H, Kawakami N, Marmot M. Does an advantageous occupation make women happier in contemporary Japan? Findings from Japanese Study of Health, Occupation, and Psychological Factors Related Equity (J-HOPE). *Soc Sci Med Pop* doi:10.1016/j.ssmph.2015.09.002.
9. Sasaki M, Sakamoto T, Hiraide A, Kobayashi D, Sato H, Hashimoto H. Cost benefit analysis of public access defibrillation in Japan. 96(suppl1): 78-, 2015.
10. Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, Isogawa A, Onishi Y, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T, Hashimoto H. Association between self-stigma and self-care behaviors in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open Diab Res Care* 2016;4:e000156 doi:10.1136/bmjdr-2015-000156.
11. Murakami K, Kondo N, Ohkubo T, Hashimoto H. The effect of fathers' and mothers' educational level on adult oral health in Japan. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2016 Feb 12. doi: 10.1111/cdoe.12216.
12. Chao D*, Hashimoto H, Kondo N. Dynamic impact of social stratification and social influence on smoking prevalence by gender: An agent-based model. *Soc Sci Med*. 2015 Dec;147:280-7.
13. 谷友香子、近藤克則、近藤尚己. 日本人高齢者の孤食と食行動およびBody Mass Indexとの関連:JAGES(日本老年学的評価研究)の分析結果. 厚生省の指標. 2015;62(13):9-15.
14. Tsukahara T*, Ogura S, Sugahara T, Sekihara M, Furusawa T, Kondo N, et al. The choice of healthcare providers for febrile children after introducing non-professional health workers in a malaria endemic area in Papua New Guinea.

- Frontiers in Public Health. 2015 2015-December-24;3.
15. 斎藤民*, 近藤克則, 村田千代栄, 鄭丞媛, 鈴木佳代, 近藤尚己, et al. 高齢者の外出行動と社会的・余暇的活動における性差と地域差 JAGES プロジェクトから. 日本公衆衛生雑誌. 2015;62(10):596-608.
 16. Yamakita M*, Kanamori S, Kondo N, Kondo K. Correlates of Regular Participation in Sports Groups among Japanese Older Adults: JAGES Cross-Sectional Study. PLoS One. 2015;10(10):e0141638.
 17. Hayashi K, Kawachi I, Ohira T, Kondo K, Shirai K, Kondo N*. Laughter and Subjective Health Among Community-Dwelling Older People in Japan: Cross-Sectional Analysis of the Japan Gerontological Evaluation Study Cohort Data. J Nerv Ment Dis. 2015 Dec;203(12):934-42.
 18. Tani Y*, Sasaki Y, Haseda M, Kondo K, Kondo N. Eating alone and depression in older men and women by cohabitation status: The JAGES longitudinal survey. Age Ageing. 2015 Nov;44(6):1019-26.
 19. Tani, Y., Kondo, N*, Takagi, D., Saito, M., Hikichi, H., Ojima, T., & Kondo, K. (2015). Combined effects of eating alone and living alone on unhealthy dietary behaviors, obesity and underweight in older Japanese adults: Results of the JAGES. *Appetite*, 95, 1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2015.06.005>
 20. Nakade M, Takagi D, Suzuki K, Aida J, Ojima T, Kondo K, Kondo N*. Influence of socioeconomic status on the association between body mass index and cause-specific mortality among older Japanese adults: The AGES Cohort Study. Prev Med. 2015;77:112-8.
 21. Ueda P, Kondo N*, Fujiwara T. The global economic crisis, household income and pre-adolescent overweight and underweight: a nationwide birth cohort study in Japan. Int J Obes (Lond). 2015 Sep;39(9):1414-20.
 22. Hikichi H*, Kondo N, Kondo K, Aida J, Takeda T, Kawachi I. Effect of a community intervention programme promoting social interactions on functional disability prevention for older adults: propensity score matching and instrumental variable analyses, JAGES Taketoyo study. J Epidemiol Community Health. 2015 April 17, 2015.
 23. 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(3):241-7.
 24. Kondo N, Saito M, Hikichi H, Aida J, Ojima T, Kondo K, et al. Relative deprivation in income and mortality by leading causes among older Japanese men and women: AGES cohort study. J Epidemiol Community Health. 2015 Jul;69(7):680-5.
 25. Takahashi S, Ishiki M, Kondo N, Ishiki A, Toriyama T, Takahashi S, et al. Health effects of a farming program to foster community social capital of a temporary housing complex of the 2011 great East Japan earthquake. Disaster Med Public Health Prep. 2015 Apr;9(2):103-10.
 26. 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. 2015 Jul;94(7):555-67.
 27. 引地博之, 近藤克則, 相田潤, 近藤尚己. 集団災害医療における「人とのつながり」の効果ー東日本大震災後の被災者支援に携わった保

健師を対象としたグループインタビューから
ー. 集団災害医学会誌. 2015;20(1):51-6.

査読無し論文

28. Hashimoto H. [Ethics and conflict of interest in clinical research: sociological view]. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2015;57(8): 1311-5.
29. 谷友香子*, 近藤克則, 近藤尚己. 日本人高齢者の孤食と食行動およびBody Mass Indexとの関連: JAGES(日本老年学的評価研究)の分析結果. 厚生指標. 2015;62(13).
30. 近藤尚己(2015)「自治体で「健康格差対策」に取り組むための5つの視点」保健師ジャーナル Vol.71.No.11(2015・11): 950-956
31. 近藤尚己(2015)「健康無関心層に向けた新しい保健活動 健康格差の観点から」保健師ジャーナル Vol.71.No.9(2015・9): 740-745

臨床情報工学

教授

小山博史

助教

斎藤季

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

沿革と組織の概要

情報工学とは、客観的な形で存在する情報を対象とし、その伝達、記憶、処理、入出力などに関する方法を考案し、その装置やシステムを構築する技術を作ることに重点が置かれ、国内では情報科学とほぼ同義に使われている。

医学への計算機（コンピュータ）の応用の歴史を紐解くと、1950年代に科学者や技術者の計算を支援する装置として登場し、1960年代には統計や会計処理などの計算に用いられている。

1980年代になるとパーソナルコンピュータが登場し、コンピュータが個人の一般的な知的作業に利用される一方、大学病院などの大規模病院基幹部門の業務の情報システム化が急速に行われた。

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

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

分野も同様で、国内の大学の中に情報学関連の講座が登場し始める。

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

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

教 育

最先端の情報工学技術の医学分野への応用に関する医学と工学双方の知識と技術を有する国際レ

ベルの人材の育成を行うことを目指している。そのため、医学・医療・保健分野の臨床における情報工学技術の設計・開発・評価と情報化プロジェクトマネジメントに関する教育を担当している。本務を当教室に置く教育スタッフは教授1名、助教1名。京都大学や国立がん研究センター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. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Ino K, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. Combined use of diffusion tensor tractography and multifused contrast-enhanced FIESTA for predicting facial and cochlear nerve positions in relation to vestibular schwannoma. *Journal of neurosurgery* 123(6) 1480-1488 2015.
2. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Ino K, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. Feasibility of diffusion tensor tractography for preoperative prediction of the location of the facial and vestibulocochlear nerves in relation to vestibular schwannoma. *Acta neurochirurgica* 157(6) 939-46; discussion 946 2015.
3. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. Diffusion tensor tractography of normal facial and vestibulocochlear nerves. *International journal of computer assisted radiology and surgery* 10(4) 383-392 2015.
4. Yoshino M, Saito T, Kin T, Nakagawa D,

Nakatomi H, Oyama H, Saito N. A Microscopic Optically Tracking Navigation System That Uses High-resolution 3D Computer Graphics. *Neurologia medico-chirurgica* 55(8) 674-679 2015.

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ノフォーマティクス (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。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。そして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、2015 年度（平成 27 年度）では、45 件の依頼により 2447 検体の匿名化を実施した。

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

教 育

東京大学医学部・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、2015 年（平成 27 年）4 月 30 日に講演をした。なお倫理セミナーは東京大学にて研究を実施する教職員及び学生は 2 年に一度の受講を必須としているが、日本語を十分理解できない留学生等に向けた代替措置として MSD 株式会社が無償で提供する「Principles of Clinical Research and Design」を後述の UMIN 上の e-learning に当講座が載せて教育に活用している。

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 2015 年（平成 27 年）5 月 19 日、及び 2 年生を対象に 2016 年（平成 28 年）2 月 2 日に講義を行った。そして 2015 年（平成 27 年）11 月 27 日には東京大学医学部健康総合科学科 3 年生対象の「疫学研究の計画と解析」において、及び 2016 年（平成 28 年）1 月 26 日には「医学共通講義 XXXIII」において「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東京大学医学部医学科の 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、脂質分野の講義を担当している。

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、2015 年（平成 27 年）9 月 15 日と 16 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、中央大学理工学部人間総合理工学

科の保健医療情報処理のコースにおいて 2015 年（平成 27 年）5 月 27 日に「データベースを活用した疫学研究」、同年 6 月 3 日に「データベースを活用した薬剤監視」とのタイトルで小出特任准教授が講義をした。また 2015 年（平成 27 年）7 月 2 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。そして 2015 年（平成 27 年）9 月 10 日に一般財団法人「医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団」のレギュラトリーサイエンス エキスパートの安全管理・調査エキスパート研修講座にて、「リサーチクエスション（RQ）と安全性監視計画」及び「研究デザインとプロトコルの作成」とのタイトルで小出特任准教授が講義をした。加えて 2015 年（平成 27 年）10 月 7 日から 15 回にわたり順天堂大学国際教養学部にて小出特任准教授が ICT リテラシーの講義を担当した。

ま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」については、2014 年度（平成 26 年度）をもって補助金は終了したが、2015 年度（平成 27 年度）も引き続き UMIN 上で本 e-learning を運営した。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 PMDA からの受託研究として 2015 年度（平成 27 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も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・評価委員会、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、運動による脂肪燃焼メカニズムの解明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。

6) 腫瘍マーカーと生活習慣病

本邦において汎用される腫瘍マーカー検査だが、性別、年齢、妊娠、喫煙などの影響を受けるほか、良性疾患による偽陽性の存在もあり、日常診療では判断に苦慮する。大腸癌などの消化管癌を中心に悪性腫瘍に広く陽性を示す CEA (carcino-embryonic antigen; 癌胎児性抗原) は、消化器系の良性疾患、甲状腺機能低下症でも軽度ながら上昇する一方、糖尿病やメタボリックシンドロームとの関連も示されている。水野特任研究員は、耐糖能異常も含めた生活習慣病が CEA その他の腫瘍マーカーに及ぼす影響に関し検討している。

出版物等

- 1) 山崎 力, 小出 大介: 臨床研究いろはにほ. ライフサイエンス出版. 東京. 2015.
- 2) Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, Nakagawa H. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open*. 2015. 5(1):e006450.
- 3) 小出 大介, 山崎 力: 情報技術 (IT) による Balanced ScoreCard (BSC) について (日本・台湾・カナダの比較研究). 東大病院先端医療シーズ開発フォーラム. p99. 2015.
- 4) 小出大介, 青木武典, 劉 慕和, 北村世都, 高橋淑郎

- 日本・カナダ・台湾の病院におけるBSCと情報システムの関連性について. 医療バランスト・スコアカード研究 12(1): 54-58. 2015.
- 5) 高橋淑郎, 劉 慕和, 北村世都, 小出大介: 病院におけるBSC導入と成果に関する多角的研究 その1～日本・カナダ・台湾の比較～. 医療バランスト・スコアカード研究 12(1): 59-78. 2015.
 - 6) 北村世都, 高橋淑郎, 青木武典, 劉 慕和, 小出大介: 自己決定理論からみた医療 BSC における「学習と成長の視点」達成要因の検討. 医療バランスト・スコアカード研究 12(1): 69-78. 2015.
 - 7) 木村通男, 小出大介, 山口光峰, 隈丸 拓, 青木事成. 医療情報の活用推進に向けた標準化及び品質管理. 医療情報学. 35(Suppl): 74-79, 2015.
 - 8) 杉山 昇, 岸 暁子, 小出大介. 臨床研究の教育を支援する e-learning システムの設計に関する研究. 医療情報学. 35(Suppl): 486-488, 2015.
 - 9) 平松 達雄, 林 裕志, 小出 大介, 大江 和彦. 医療情報データベース MID-NET から新医薬品の安全性シグナルの早期検出を目指す自動報告システムの試作. 医療情報学. 34(Suppl.): 714-717, 2015.
 - 10) 小出大介: 医療情報データベースに保存された医療情報の実践的な利活用のためのデータ検証 (バリデーション). 平成27年度 報告書. 2015.
 - 11) 水野由子, 山崎力, 小出大介, 小室一成. 耐糖能異常が腫瘍マーカーに及ぼす影響について. 日本内科学会雑誌. 104(Suppl):160. 2015
 - 12) 山本秀典, 杉山 昇. 効果的な BSC 導入の実践的なアプローチ. 医療バランスト・スコアカード研究 12(1): 196-199. 2015.
 - 13) Hirokawa M, Daimon M, Lee SL, Nakao T, Kawata T, Kimura K, Kato TS, Mizuno Y, Watanabe M, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I. Early menopause does not influence left ventricular diastolic dysfunction: A clinical observational study in healthy subjects. J Cardiol. 2016 Jan 8. pii: S0914-5087(15)00390-1. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.11.014.
 - 14) Lee SL, Daimon M, Nakao T, Singer DE, Shinozaki T, Kawata T, Kimura K, Hirokawa M, Kato TS, Mizuno Y, Watanabe M, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I. Factors influencing left atrial volume in a population with preserved ejection fraction: Left ventricular diastolic dysfunction or clinical factors? J Cardiol. 2016 Mar 1. pii: S0914-5087(16)00032-0. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.02.003

ユビキタス予防医学

特任准教授

池田祐一（2015年11月～）

今井 靖（2014年12月～2015年7月）

特任助教

池田祐一（2014年7月～2015年10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（平成19年8月～平成22年7月）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、第二期（平成22年8月～平成27年7月）はシオノギ製薬株式会社1社から、第三期（平成27年8月～）はシオノギ製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の2社から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。

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・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な医学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不可欠である。

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存在意義は極めて高い。

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、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プロジェクトを開始した。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) 心血管病に対して予防効果のある新規生理活性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) 心血管病に対して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)で同定された新規生理活性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

本講座の協力講座である循環器内科の大学院生の教育および研究指導を行った。

競争的研究資金獲得状況

1. 文部科学省科学研究費：基盤研究 (B)
新規 Wnt シグナル制御系を標的とした抗癌剤の開発 (代表：藤城光弘)
H27-29：研究分担者

2. 文部科学省科学研究費：萌芽研究
化学感覚受容体を標的とした常在性腸内細菌の産生する生理活性代謝産物の探索 (代表：森田啓行)
H27 単年：研究分担者
3. 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)
H27 単年
4. 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)
H27 単年
5. 一般財団法人東京医学会医学研究助成
慢性炎症に関与する新規脂質性 GPCR リガンドの網羅的探索研究 (代表：池田祐一)
H27-29
6. 武田科学振興財団：医学系研究奨励
脳神経核特異的に GPCR の biased agonism の意義を検証できる実験系の開発 (代表：池田祐一)
H27-
7. 持田記念医学薬学振興財団研究助成金
各種難治性疾患の病態形成に関与する新規脂質性 GPCR リガンドの網羅的探索研究 (代表：池田祐一)
H27.12-H28.11
8. アステラス病態代謝研究会研究助成金
常在性腸内細菌叢の産生する生理活性代謝産物の探索 (代表：池田祐一)
H27.12-H28.11

出版物等

2015 年度英文論文

1. Ikedo Y*, Kumagai H, Motozawa Y, Suzuki J, Komuro I: Next generation ARBs: going beyond modulation of the renin-angiotensin system. *Int Heart J.* 56:585-586, 2015. (*corresponding author) (査読あり)
2. Nakayama A, Morita H, Nakao T, Yamaguchi T, Sumida T, Ikedo Y, Kumagai H, Motozawa Y, Takahashi T, Imaizumi A, Hashimoto T, Nagai R, Komuro I: A food-derived flavonoid luteolin protects against angiotensin II-induced cardiac remodeling. *PLoS One* 10(9): e0137106, 2015.(査読あり)
3. Ikedo Y*, Kumagai H, Motozawa Y, Suzuki J, Komuro I: Biased agonism of the angiotensin II type I receptor: a potential strategy for the treatment of acute heart failure. *Int Heart J.* 56:485-488, 2015. (*corresponding author) (査読あり)
4. Motozawa Y, Uozumi H, Maemura S, Nakata R, Yamamoto K, Takizawa M, Kumagai H, Ikedo Y, Komuro I, Ikenouchi H: Acute myocardial infarction that resulted from poor adherence to medical treatment for giant coronary aneurysm: the importance of patient education in the chronic phase of Kawasaki disease. *Int Heart J.* 56:551-554, 2015.(査読あり)
5. Ikedo Y, Takimoto E, Komuro I: SH2B1: a new player in the regulation of cardiac hypertrophic response in failing hearts. *Cardiovasc Res.* 107:197-199, 2015.(査読あり)
6. Ikedo Y*, Kumagai H, Okazaki H, Fujishiro M, Motozawa Y, Nomura S, Takeda N, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Komuro I, Yanagisawa M: Monitoring β -arrestin recruitment via β -lactamase enzyme

fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors. *PLoS One* 10(6): e0127445, 2015. (*corresponding author) (査読あり)

7. Kumagai H*, Ikedo Y*, Motozawa Y, Fujishiro M, Okamura T, Fujio K, Okazaki H, Nomura S, Takeda N, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Yamamoto K, Komuro I, Yanagisawa M: Quantitative measurement of GPCR endocytosis via pulse-chase covalent labeling. *PLoS One* 10(5): e0129394, 2015 (*co-first author) (査読あり)
8. Ono S, Fujishiro M, Ikedo Y, Komuro I, Koike K: Recent clinical management of anti-thrombotic agents for gastrointestinal endoscopy after revision of guideline in Japan. *Dig Endosc.* 27:649-656, 2015.(査読あり)
9. Mochizuki S, Ikedo Y, Arai T, Matsuo K: Toward further prevention of bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 27:295-297, 2015.(査読あり)
10. Lee IT, Chang AS, Manandhar M, Shan Y, Fan J, Izumo M, Ikedo Y, Motoike T, Dixon S, Seinfeld JE, Takahashi JS, Yanagisawa M: Neuromedin S-producing neurons act as essential pacemakers in the suprachiasmatic nucleus to couple clock neurons and dictate circadian rhythms. *Neuron* 85:1086-1102, 2015.(査読あり)

2015 年度和文論文

熊谷英敏、池田祐一、小室一成: AT1 受容体のバイアスドアゴニズム。Angiotensin Research 12: 102-107, 2015

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

Jao, Tzu-Ming（2015 年 10 月～）

研究員

中谷 嘉寿（腎臓・内分泌内科 助教）

大学院生

石本 遊（D4 腎臓・内分泌内科）

岡田 啓（D3 腎臓・内分泌内科）

特任研究員

Kittisak Sinpitukkul, Msc.

(Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand)

Manoch Rattanasompattikul, MD.

(Renal Unit, Medical Department, Golden Jubilee Medical Center, Mahidol University, 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（研究代表）

- ・日本学術振興会文部科学研究費 平成25-27年度 基盤研究(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」

- ・公益財団法人ヤクルトバイオサイエンス研究財団 平成27年度

「慢性腎臓病における腸内フローラの機能解析：腎臓オミクス解析による腸内フローラの新規生理機能の解明」

- ・日本学術振興会文部科学研究費 平成27-29年度 特設（ネオ・ジェロントロジー）基盤研究(C)

「腎臓老化における小胞体ストレスシグナル（UPR 経路）のエピゲノム制御の解明」

正路久美（研究代表）

- ・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

石本 遊

- ・Kidney Summit 2015 において若手高得点演題賞を受賞

- ・The 5th Chronic Kidney Disease Frontier Meeting において Investigators Award を受賞

出版物等

(英文論文)

1. Inagi R. The gut-kidney connection in advanced chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2015 Dec;34(4):191-3.
2. Ishimoto Y, Inagi R. Mitochondria: a therapeutic target in acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jul;31(7):1062-9.
3. Persson P, Friederich-Persson M, Fasching A, Hansell P, Inagi R, Palm F. Adenosine A2 a receptor stimulation prevents proteinuria in diabetic rats by promoting an anti-inflammatory phenotype without affecting oxidative stress. *Acta Physiol (Oxf).* 2015 Jul;214(3):311-8.
4. Nangaku M, Inagi R, Mimura I, Tanaka T. Epigenetic Changes Induced by Hypoxia-Inducible Factor: a Long Way Still To Go as a Target for Therapy? *J Am Soc Nephrol.* 2015 Jul;26(7):1478-80.
5. 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.* 2015 Aug;26(8):1939-59.
4. 岡田啓, 稲城玲子. AGE による腎障害と老化. **細胞.** ニューサイエンス社 2015;47:470-474.
5. 平川陽亮, 稲城玲子. 小胞体ストレスと Proteostasis. **Annual Review 腎臓** 2015. 中外医学社 2015; pp19-25.
6. 本西秀太, 稲城玲子. ポドサイトとストレス応答. **腎と透析.** 東京医学社 2015;78:395-399.
7. 平川陽亮, 稲城玲子. メタボロミクス. **腎臓内科・泌尿器科.** 科学評論社 2015;1:304-310.

(国内原著)

1. 前川洋, 稲城玲子. 腸内細菌叢の腎臓に及ぼす影響. **腎臓内科・泌尿器科.** 科学評論社 2015;2:488-498.
2. 本西秀太, 稲城玲子. ポドサイトにおける SIRT1 の新たな役割. <公募研究助成報告書> **日本透析医会雑誌.** 日本透析医会 2015;30:306-312.
3. 平川陽亮, 稲城玲子. 糖化ストレスとアンチエイジング. **腎臓内科・泌尿器科.** 科学評論社 2015;2:107-114.

分子構造・動態学

特任教授

廣川信隆

特任助教

小川寛之

ホームページ <http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/>

教 育

本講座では、最先端光学顕微鏡法によるイメージングの手法及びクライオ電子顕微鏡による原子レベルの解像度で機能蛋白の構造と動態を時間・空間分解能の極限まで追求する試みを行っている。フリークォーターは、電子顕微鏡の基礎技法、細胞骨格の細胞生物学、免疫細胞化学、組織培養、ナノスケールの顕微鏡法、分子生物学、分子遺伝学など、本人の希望にあわせて実際の研究室の研究に参加してもらっている。

学部・大学院教育は細胞生物学・解剖学大講座と一体となって行っている。教育は、講義と実習ならびにフリークォーターからなる。

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

研 究

本講座では、私達が発見した Kinesin superfamily molecular motors (KIFs) の構造、機能、動態を解析することを目的としている。

用いる手法は、最先端の光学顕微鏡法、クライオ電子顕微鏡、X線結晶解析、生物物理学、分子遺伝学等を駆使して課題を解決する。

すべての細胞は、細胞の機能にとり必須の機能蛋白分子を合成後、様々な膜小器官あるいは蛋白複合体さらには mRNA 蛋白複合体として目的地へ適正な速度で輸送する必要がある。この細胞内の物質輸送は細胞の重要な機能、形作りそして生存のため必須である。私達は今までにこの輸送機構の主役である微小管をレールとしたキネシンスーパーファミリーモーター分子群 (KIFs) を発見し哺乳類の全遺伝子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) 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。

B) 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。

C) 微小管を脱重合し神経突起の伸長および脳の形成をコントロールする蛋白 KIF2 の制御機構を解明した。

神経細胞が外界の刺激に応答した際に KIF2 がどのようなシグナルネットワークによってコントロールされているのかを調べるため、細胞生物学・分子生物学・生化学などの手法を駆使し、さらにそれらを質量分析法などと融合させることによって要となる現象を詳細かつ定量的に解析した。その結果、KIF2 の特異的な部位をリン酸化してその微小管脱重合活性を変化させるキナーゼ群を同定した。なかでも PAK1 や CDK5 というキナーゼはそれぞれ KIF2 の特異的な部位をリン酸化し、KIF2 の微小管脱重合活性は細胞内でも試験管内でも著しく低下した。一方で ROCK キナーゼは KIF2 の別の部位をリン酸化するが、KIF2 の脱重合活性は維持促進された。PAK1 や CDK5 キナーゼによりリン酸化されないようにした KIF2 変異体は脱重合活性にブレーキがかからず、細胞内で強い脱重合活性を維持し、神経細胞の突起が伸長する刺激 (BDNF 刺激) においても突起の伸長が減少した。PAK1 や CDK5 によりリン酸化された KIF2 は ATP を加水分解する活性も著しく失っており、微小管の構成因子であるチューブリンとの結合能も低下していた。これにより、PAK1/CDK5 はリン酸化によって KIF2 の基本的性質を変化させ、その結果 KIF2 の微小管脱重合活性を抑制することにより神経細胞の突起伸長を促進していると考えられる。また、ROCK キナーゼによりリン酸化された形を模倣した KIF2 変異

体は、脱重合活性が常に維持され、丸い神経細胞から突起伸長の開始を促進する薬剤（ROCK 阻害剤）を添加しても突起伸長が抑制された。以上のように PAK1 や CDK5 というキナーゼはそれぞれ KIF2 の特異的な部位をリン酸化することにより微小管脱重合活性を抑制する“ブレーキ”の働きをし、一方で ROCK キナーゼは KIF2 の別の部位をリン酸化することにより脱重合活性を維持促進する“アクセル”として働くことが分かった。このように特異的なキナーゼ群が KIF2 の特異的な部位をリン酸化することによりその活性をコントロールし、ちょうどアクセル・ブレーキのように働くことが微小管の重合・脱重合を制御していることが明らかになった。

D) 神経活動に依存したキネシンのリン酸化による「荷積み」機構の解明。

私たちは、先行研究により KIF3 が N-カドヘリンを含むカーゴを輸送する事を示した(Teng et al. NCB, 2005)。今回、生化学的手法により N-カドヘリンと結合している KIF3A と、結合していない KIF3A の 2 グループに分け、これらのリン酸化状態が異なることを電気泳動法によって発見した。また、この KIF3A のリン酸化部位を質量分析法によって同定しこのリン酸化を担うキナーゼを同定するために 40 種類のキナーゼと KIF3A を反応させ電気泳動法によってリン酸化を検出し、その中から候補を 5 種類に絞った後、それぞれのリン酸化部位を質量分析法で同定したところ、PKA と CaMKIIa が KIF3A のリン酸化を行っていることを発見した。

次に、このリン酸化がどのような機能を果たしているかを調べたところ、リン酸化された KIF3A はリン酸化されていない KIF3A に比べ N-カドヘリンとの結合量が増加しており、また、細胞内での N-カドヘリンの輸送量も上昇していた。つまり、リン酸化によって KIF3A は「荷積み」を行っていると考えられる。さらに、リン酸化および非リ

ン酸化 KIF3A の construct を発現させると、リン酸化 KIF3A construct を発現させた神経細胞ではスパインが巨大化し、逆に非リン酸化 KIF3A 模倣物を発現させた神経細胞ではスパインが収縮するというシナプス強度の変化を示唆する現象を観察した。

最後に、神経活動を慢性的に抑制することでシナプス強度が増加するという先行研究に着目して、神経活動を抑制したときの KIF3A のリン酸化および N-カドヘリンの輸送を調べた。その結果、神経活動を抑制すると KIF3A のリン酸化が増加するとともに N-カドヘリンのシナプスへの輸送も増加していることが分かった。

以上の結果から、神経活動を抑制すると KIF3A がリン酸化され、KIF3A が N-カドヘリンを「荷積み」しシナプスへと運ぶことにより、シナプス強度を調節していることが解明され、神経活動依存的なキネシンのリン酸化による「荷積み」を行う制御機構が初めて示された。

E) 脳で記憶を支える『受容体輸送の脱線防止機構』を解明。

細胞内輸送のレールである微小管には、微小管関連たんぱく質 (Microtubule Associated Proteins, MAPs) という一連の分子群が結合している。今回、MAPs のなかでこれまで機能が不明だった MAP1A という分子に注目して研究をすすめた。MAP1A は微小管に結合する一方で、PSD-93 を介して NMDA 受容体に結合する。NMDA 型グルタミン酸受容体は、微小管の上を、『輸送中』と『繫留中』のふたつの状態を行き来しながらシナプスへと運ばれていく。MAP1A と PSD-93 による繫留があるので、受容体は分子モーターで運ばれていない時でも微小管の近くに安全な状態でつなぎ止められている。MAP1A が脳内で働かない MAP1A ノックアウトマウスを新しく作製して神経細胞を調べたところ、輸送中の NMDA 型グルタミン酸受容体が微小管から脱線

してしまい、その結果、シナプスに到達する受容体の数が著明に減少することが分かった。MAP1A のない神経細胞では、記憶の形成や消去に必要な長期増強(LTP)や長期抑圧 (LTD) といった現象が起りにくく、MAP1A ノックアウトマウスは自分の置かれた状況や見たものを記憶することが障害されていることも分かった。

以上の結果から、神経細胞の中では、輸送のレーン (微小管) に脱線を防ぐしくみ (MAP1A と PSD-93) が備わっていて、NMDA 型グルタミン酸受容体を安全に輸送していることが分かった。

F) KIF1A が感覚ニューロンの軸索末端へと神経栄養因子受容体 TrkA を輸送し、この軸索輸送が温痛覚の発現に必須である。

私たちの先行研究で KIF1A は、シナプス小胞の先駆体を輸送する事が示されている。しかし成獣での KIF1A の機能は不明であった。今回 KIF1A 分子モーターの遺伝子の半分の欠損させたマウス(KIF1A ヘテロマウス)を作出したところ、マウスは進行性の感覚障害の表現型を示した。

まず、KIF1A ヘテロマウスの後根神経節を解剖したところ、特に神経栄養因子 NGF の受容体である TrkA を発現している一次感覚神経細胞が進行性に細胞死を起こしていることが分かった。さらに、KIF1A ヘテロマウスでは、TrkA の軸索輸送が特異的に減弱していた。

そこで、後根神経節の神経細胞を培養し、細胞生物学的に解析してみると、KIF1A は TrkA を含む膜小胞に、Rab3-GTP アダプタータンパク質を通して結合していることが分かった。すなわち、TrkA が KIF1A の積荷タンパク質であることが示唆された。

電気生理学的解析ならびにカルシウム顕微蛍光測光法を試みても、KIF1A ヘテロマウスの一次感覚神経細胞は発痛物質であるカプサイシンへの反応性が有意に減弱していた。さらに、これらのヘテロマウス神経細胞では、NGF に対する PI3

キナーゼ経路の反応性も有意に減弱しており、このことによって、ヘテロマウス神経細胞の生存率の低下と、痛み受容体である TRPV1 の働きの低下の両方を説明することができた。

ここで、TrkA シグナル伝達の下流にある PI3 キナーゼ経路を薬理的に補充すると、これらの表現型を元通りにすることができた。さらに予期せぬことに、NGF/PI3 キナーゼ経路によって、KIF1A 遺伝子そのものの発現量が上昇するという正のフィードバック回路があることも分かった。これらのことから、KIF1A は TrkA の輸送、その下流にある PI3 キナーゼ経路の自己組織的な増強過程を通して、一次感覚神経細胞の生存と機能の双方を支えている分子モーターであることが明らかになった。このことは、生命の根源的な機能を担う KIF 分子モーターの一次感覚ニューロンにおける新しい生理機能・臨床的意義をはじめて解明するとともに、受容体型チロシンキナーゼ-PI3 キナーゼ系のシグナル伝達制御の観点から、疼痛制御等の分野における新たな創薬ターゲットとしての KIF 系の可能性を拓くものである。

発表論文

1. 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.
2. 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 somato-dendritic localization of early endosomes. *J. Neurosci.* 35 : 5067-5086, 2015.
3. Hirokawa. N. Introduction to the ECR Special Issue on Molecular Motors. *Exp Cell Res* 334: 1, 2015.

4. **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.
5. Ichinose, S., T. Ogawa, and N. **Hirokawa**. Mechanism of Activity-dependent Cargo Loading via the Phosphorylation of KIF3A by PKA and CaMKIIa. *Neuron* 87: 1022–1035, 2015.
6. Ogawa, T. and N. **Hirokawa**. Microtubule destabilizer KIF2A undergoes distinct site-specific phosphorylation cascades that differentially affect neuronal morphogenesis. *Cell Reports* 12: 1–15, 2015.
7. Takei, Y., Y. S. Kikkawa, N. Atapour, T. K.Hensch, and N. **Hirokawa**. Defects in synaptic plasticity, reduced NMDA-receptor transport, and instability of PSD proteins in mice lacking microtubule-associated protein 1A (MAP1A). *J Neurosci* 35(47): 15539–15554, 2015.
8. Tanaka, Y., S. Niwa, M. Dong, A. Farkhondeh, Li. Wang, R. Zhou, and N. **Hirokawa**. The molecular motor KIF1A transports the trkA neurotrophin receptor and is essential for sensory neuron survival and function. *Neuron* 90: 1215-1229, 2016

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, $\beta 3$ 作動薬、抗コリン薬の作用[3]、膀胱伸展刺激受容求心性神経活動に対する TRPM8 チャネルの修飾作用[4]、FAAH 阻害薬の抑制作用[8]、抗コリン薬の薬理作用[4]、などについて検討して報告した。臨床研究としては、間質性膀胱炎患者に対するボツリヌス・トキシン膀胱壁内注入療法の効果[9]、成人男性患者における夜間頻尿の病態解析[7]、低コンプライアンス膀胱に対する $\beta 3$ 作動薬ミラベグロンの効果[12]などを報告した。

出版物等

1. Aizawa N, Ogawa S, Sugiyama R, Homma Y, Igawa Y. Influence of urethane-anesthesia on the effect of resiniferatoxin treatment on bladder function in rats with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn*. 2015 Mar; 34(3):274-9
2. 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*. 2015 Mar; 45(3):281-5.
3. 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*. 2015 Apr; 34(4):368-74.
4. 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*. 2015 Apr; 193(4):1423-32.
5. 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*. 2015 Apr; 13(2):e107-12.
6. Yamaguchi O, Marui E, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Ikeda Y, Ohkawa S. Efficacy and Safety of the Selective $\beta 3$ -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in

- Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. Low Urin Tract Symptoms. 2015 May;7(2): 84-92.
7. Fujimura T, Yamada Y, Sugihara T, Azuma T, Suzuki M, Fukuhara H, Nakagawa T, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Nocturia in men is a chaotic condition dominated by nocturnal polyuria. *Int J Urol*. 2015 May; 22(5):496-501.
 8. 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*. 2015 Jun; 193(6):2123-30.
 9. Akiyama Y, Nomiya A, Niimi A, Yamada Y, Fujimura T, Nakagawa T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. *Int J Urol*. 2015 Sep; 22(9):835-41.
 10. Yokoyama O, Igawa Y, Takeda M, Yamaguchi T, Murakami M, Viktrup L. Tadalafil for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a review of clinical data in Asian men and an update on the mechanism of action. *Ther Adv Urol*. 2015 Oct;7(5):249-64.
 11. Yamada Y, Nomiya A, Niimi A, Igawa Y, Ito T, Tomoe H, Takei M, Ueda T, Homma Y. A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. *Transl Androl Urol*. 2015 Oct; 4(5):486-90.
 12. Kamei J, Furuta A, Akiyama Y, Niimi A, Ichihara K, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y, Igawa Y. Video-urodynamic effects of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with low-compliance bladder. *Int J Urol*. 2015 Oct; 22(10):956-61.
 13. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Okitsu A, Hamada T, Kobayashi A, Kuroishi K. Safety and efficacy of mirabegron as add-on therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a postmarketing, open-label study in Japan (MILAI study). *BJU Int* 2015 Oct; 116(4):612-22
 14. Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, Kunita A, Ota Y, Katoh H, Niimi A, Nomiya A, Ishikawa S, Goto A, Igawa Y, Fukayama M, Homma Y. Hunner-Type (Classic) Interstitial Cystitis: A Distinct Inflammatory Disorder Characterized by Pancystitis, with Frequent Expansion of Clonal B-Cells and Epithelial Denudation. *PLoS One*. 2015 Nov 20;10(11):e0143316.

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ケンサー解析データは共同の大型サーバーで解析を行っている。

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。我々のシステムは微量の臨床検体からでも cDNA を増幅し多数のクローンからなるライブラリーを構築でき、しかも得られたライブラリー内の cDNA サイズが十分に長くかつ人為的配列変異がほとんど無いことを特徴とする、世界有数の機能スクリーニング法である。

我々は肺がんにおける新たな原因遺伝子を同定する目的で、このライブラリーシステムを用いて喫煙者に生じた肺腺がん切除検体から cDNA 発現レトロウィルスライブラリーを作成し、3T3 繊維芽細胞に感染させて複数の形質転換フォーカス

を得た。それらの一つから回収した cDNA を解析したところ、新たな融合型がん遺伝子 *EML4-ALK* を発見することに成功した (*Nature* 448: 561)。本遺伝子は、肺がん細胞中で 2 番染色体短腕内に極めて短い逆位 (～12 Mbp) が生じ、本来 2 番染色体短腕上に互いに反対向きにマップされる微小管会合タンパク *EML4* (Echinoderm microtubule associated protein like 4) 遺伝子と受容体型チロシンキナーゼ *ALK* (Anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子とが融合した結果生じたものであり、活性型チロシンキナーゼ *EML4-ALK* を産生することになる。

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) がんゲノムリシーケンス

次世代シーケンサーを用いた網羅的配列解析は、近年のがん研究の大きなトレンドとなっている。我々はイルミナ社の次世代シーケンサー 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ケンス技術の開発に成功した。

ゲノム中のエクソン領域のみを純化した上でそのゲノム断片を配列解析することで、効率よく配列異常を有するタンパクをスクリーニングすることが出来る。ヒトゲノム内にエクソン領域が占める割合は約 1%程であり、タンパク配列異常を探索するのであれば、このエクソンキャプチャー法を用いることで効率よく次世代シーケンサー解析が可能である。

しかし発がん原因となる融合遺伝子は一般にイントロン間結合で生じ、上記エクソンキャプチャーを用いるとイントロン情報が失われるため融合遺伝子が検出不可能である。そこで我々はゲノムからエクソンを純化する代わりに、cDNA を基質としてエクソンを純化する「cDNA・キャプチャー法」を開発した。

出版物等

1. Yamato A, Soda M, Ueno T, Kojima S, Sonehara K, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Nagase T, Mano H. “Oncogenic activity of BIRC2 and BIRC3 mutants independent of nuclear factor-kappaB-activating potential” *Cancer Sci* 106:1137-1142, 2015.
2. Yamaguchi H, Kawazu M, Yasuda T, Soda M, Ueno T, Kojima S, Yashiro M, Yoshino I, Ishikawa Y, Sai E, Mano H. “Transforming somatic mutations of mammalian target of rapamycin kinase in human cancer” *Cancer Sci* 106:1687-1692, 2015.
3. Suzuki HI, Katsura A, Yasuda T, Ueno T, Mano H, Sugimoto K, Miyazono K. “Small-RNA asymmetry is directly driven by mammalian Argonautes” *Nat Struct Mol Biol* 22:512-521, 2015.
4. Mano H. “Second-generation ALK inhibitors” *Clin Adv Hematol Oncol* 13:416-417, 2015.
5. Mano H. “The *EML4-ALK* oncogene: targeting an essential growth driver in human cancer” *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 91:193-201, 2015.
6. Ikeda K, Horie-Inoue K, Ueno T, Suzuki T, Sato W, Shigekawa T, Osaki A, Saeki T, Berezikov E, Mano H, Inoue S. “miR-378a-3p modulates tamoxifen sensitivity in breast cancer MCF-7 cells through targeting *GOLT1A*” *Sci Rep* 5:13170, 2015.
7. Hashizume O, Ohnishi S, Mito T, Shimizu A, Iashikawa K, Nakada K, Soda M, Mano H, Togayachi S, Miyoshi H, Okita K, Hayashi J. “Epigenetic regulation of the nuclear-coded *GCAT* and *SHMT2* genes confers human age-associated mitochondrial respiration defects” *Sci Rep* 5:10434, 2015.

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ォーター学生の受け入れと教育のための体制を整えている。また、臨床研究者育成プログラムなどを通じ、研究教育に参画している。

研究

1) 死後脳を用いたゲノム研究

主要な精神疾患である統合失調症や気分障害の発症には、多数の遺伝子群と環境要因の双方が関与していると考えられている。遺伝-環境要因の

相互作用は、患者脳組織における長期的かつ病的な性質変化として検出されると考えられ、そのような性質変化の背景を、患者脳ゲノム解析を通して明らかにしていく。具体的には、DNAメチル化状態などエピゲノム状態変化や、神経細胞特異的なゲノム多型性に着目して研究を行っている。

2) 末梢由来試料を用いた研究

血液や唾液由来試料が精神疾患の病態を真に反映し得るかどうかは議論の余地のある問題であるが、将来的な診断法開発を念頭においた、バイオマーカー探索を多方面から推進している。特に、精神病リスク状態群や、初発統合失調症患者などに着目しオミックス動態の変動の有無の検討を行っている。

3) 動物モデルを用いた研究

理化学研究所脳科学総合研究センターや広島大学、札幌医科大学など他施設との共同研究において、統合失調症および自閉症モデル動物における、エピゲノム解析を中心としたオミックス解析を行っている。

出版物等

1. 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 2015,56:117-121.

ライフサポート技術開発学 (モルテン) 寄付講座

特任教授

森武俊

特任講師

野口博史

特任助教

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付講座である。

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付講座が設立された。

その後、2015年10月1日より2期目をスタートしている。2016年2月20日には、設立祝賀パーティが開かれた場所と同じ学士会館にて2期目

開始並びに、森特任教授の就任のお祝いの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、本学からは健康科学・看護学専攻長の山本則子教授をはじめとする健康科学・看護学の先生方、ならびに、東京大学工学部の名誉教授でもある土肥健純教授をはじめ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開催された第1回の学術集会を森武俊特任准教授（当時）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。また、講座の 2 期目のスタート時に、森が特任教授へと昇進し、野口も特任講師へと昇任している。よって、現状の講座組織としては、特任教授 1 名、特任講師 1 名、特任助教 1 名である。また、森特任教授がプログラム教員として協力している東京大学リーディング大学院プログラム「活力ある超高齢社会を共創するグローバル・リーダー養成プログラム」からも 2015 年 4 月から特任研究員が 1 名着任している。

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、2014 年度末に 2 名の在籍学生が修士課程を修了している。留学生も受け入れており、2013 年度にはメキシコからの留学生を 1 名半年間受け入れている。

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、医療機器や計測に係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、早稲田大学の藤江正克教授をはじめとする工学専門家をお招きし、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「看護学概論 I」なら

びに、全学自由ゼミナール「ひとを元気にする科学」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。

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 3 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。

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・技術を追求している。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、東京大学附属病院の糖尿病・代謝内科におけるフットケア外来に参加している。また、泌尿器科外来にも参加し、調査も実行している。

講座設立時より進めている糖尿病患者における足潰瘍予防のための歩行時の足底にかかる計測に関しては、講座として関わっている連携協力講座の老年看護学／創傷看護分野の博士課程の学生が、小型の圧力せん断力計測可能なセンサを足底に貼り付けた足底圧計測と小型モーションセンサの組み合わせによる歩容計測のシステムを作成し、その糖尿病患者における調査により、足潰瘍の原因となる胼胝形成の外力パラメータのカットオフの同定や、その力に関わる歩容のパラメータの抽出などを実現した。その内容を、博士論文「Investigation of external force on plantar associated with callus in diabetic neuropathy patients and its relationship with their leg motions for foot ulcer prevention」としてまとめ、修了している。

また、新規なテーマにも取り組んでいる。看護師の末梢静脈穿刺時の血管選択のために、触診を妨げずに、指を仮想的な超音波プローブと見立て、頭部に装着した Head-Mount display 上に事前に取得した超音波画像を提示するシステムを作成した。具体的には、前腕部から超音波の短軸2Dブ

ローブで走査して取得した画像群から血管情報を3次元復元し、手動で入力した血管情報をもとに、血管情報付きの仮想的な超音波画像を生成し、それを頭部に装着したカメラで撮影した指の部位ならびに角度を元に提示するシステムである。関わった連携協力講座の学生は、「Virtual ultrasonic probe system to support peripheral IV catheter site selection」というタイトルで卒業論文としてまとめている。その卒業論文は学科賞を受賞するとともに、全学においても、「学業成績優秀および医療超音波画像提示の新技术提案による卒業論文研究奨励賞受賞」として総長賞を受賞している。

出版物等

1. Taketoshi Mori, Kazuyuki Komichi, Hiroshi Noguchi, Yumi Umeda-Kameyama, Hiromi Sanada, Masahiro Akishita and Kazuhiko Ohe. Anomaly detection in home monitoring system for the elderly using financial theories. *Journal of Nursing Science and Engineering (JSNE)*, Vol. 3, No. 1, pp. 21-30, 2016.
2. Maki Kaneko, Takeo Minematsu, Mikako Yoshida, Yoshimi Nishijima, Hiroshi Noguchi, Yasunori Ohta, Gojiro Nakagami, Taketoshi Mori, Hiromi Sanada. Compression-induced HIF-1 enhances thrombosis and PAI-1 expression in mouse skin. *Wound Repair and Regeneration*. 2015;23(5):657-663. DOI: 10.1111/wrr.12312
3. Aya Kitamura, Mikako Yoshida, Takeo Minematsu, Gojiro Nakagami, Shinji Iizaka, Hideki Fujita, Ayumi Naito, Kazuo Takahashi, Taketoshi Mori, Hiromi Sanada. Prediction of healing progress of pressure ulcers by distribution analysis of protein markers on necrotic tissue: A retrospective cohort study. *Wound repair and regeneration*. 2015 Sep;23(5):772-7. DOI: 10.1111/

- wrr.12316
4. Sandra Arias, Pablo Rogeli, Sandra Arias, Eladio Cardiel, Laura Garay, Hiromi Sanada, Taketoshi Mori, Hiroshi Noguchi, Gojiro Nakagami. Effects on interface pressure and tissue oxygenation under ischial tuberosities during the application of an alternating cushion. *Journal of Tissue Viability*. 10.1016/j.jtv.2015.05.002. [Epub ahead of print 2015-06-19]. Vol.24, Issue 3, pp.91-101, 2015.
 5. Toshiko Kaitani, Gojiro Nakagami, Shinji Iizaka, Takashi Fukuda, Makoto Oe, Ataru Igarashi, Taketoshi Mori, Yukie Takemura, Yuko Mizokami, Junko Sugama and Hiromi Sanada. Cost-utility analysis of an advanced pressure ulcer management protocol followed by trained wound, ostomy, and continence nurses. Accepted manuscript online: 18 AUG 2015 06:21PM EST | DOI: 10.1111/wrr.12350
 6. Mikako Yoshida, Ryoko Murayama, Kumi Hotta, Yoshihide Higuchi, Hiromi Sanada. Differences in motor learning of pelvic floor muscle contraction between women with and without stress urinary incontinence: Evaluation by transabdominal ultrasonography. *Neurourol Urodyn*. 2015 Sep 9. doi: 10.1002/nau.22867. [Epub ahead of print]
 7. Yuko Mugita, Takeo Minematsu, Lijuan Huang, Gojiro Nakagami, Chihiro Kishi, Yoshie Ichikawa, Takashi Nagase, Makoto Oe, Hiroshi Noguchi, Taketoshi Mori, Masatoshi Abe, Junko Sugama, Hiromi Sanada. (2015) Histopathology of incontinence-associated skin lesions: inner tissue damage due to invasion of proteolytic enzymes and bacteria in macerated rat skin. *PLoS ONE* 10(9): e0138117. doi:10.1371/journal.pone.0138117
 8. Hiroshi Noguchi, Makoto Oe, Kimie Takehara, Taketoshi Mori, Hiromi Sanada. Reliability and validity of an on-site measurement and visualization system to measure plantar pressure and shear force in footwear for the education of diabetic patients. *Journal of Japanese Society Wound, Ostomy, and Continence Management*, Vol. 19, No. 3, pp. 327-335, 2015.
 9. Morishi Fukuda, Keiko Tabata, Tomoe Nishizawa, Misako Dai, Gojiro Nakagami, Hiroshi Noguchi, Toshio Nakatani, Mayumi Okuwa, Hiroi Sanada, Junko Sugama. Evaluation of the automatic bottoming-out releasing system in the automatic self-regulating alternating pressure air-cell wheelchair cushion. *Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence Management*, Vol. 19, No. 4, pp. 365-77, 2015.
 10. Ayumi Amemiya, Hiroshi Noguchi, Makoto Oe, Yumiko Ohashi, Kimie Takehara, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki, Hiromi Sanada, and Taketoshi Mori. Comparison of gait features between feet with callus or corns and normal feet using motion sensors in people with diabetes and people without diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, Vol. 10, No. 2, pp. 614-615, 2016. , first published on November 17, 2015 as doi:10.1177/1932296815616135
 11. Mine Yoshimura, Gojiro Nakagami, Shinji Iizaka, Mikako Yoshida, Yoko Uehata, Michihiro Kohno, Yusuke Kasuya, Tomoko Mae, Tokashi Yamasaki, Hiromi Sanada. Microclimate is an independent risk factor for development of intraoperatively acquired pressure ulcers in the park-bench position: a prospective observational study. *Wound Repair Regen*. vol. 23, No. 6, pp.939-47, 2015. doi: 10.1111/wrr.12340.
 12. 高橋美奈子, 野口博史, 大江誠, 倉持江美子, 大橋優美子, 雨宮歩, 高野学, 村山陵子, 森武俊, 植木浩二郎, 門脇孝, 真田弘美, 小見

山智恵子. 糖尿病患者の足部筋力と足底圧・せん断力・腰部足部角速度の関係：4 症例における足底圧・せん断力・足部腰部角速度同時測定による検討. 看護理工学会誌. Vol. 2, No. 3, pp. 157-163, 2015.

13. 真田弘美, 森武俊編. 看護理工学. ISBN-13: 978-4130624145. 東京大学出版会.

ユースメンタルヘルス講座

特任准教授

荒木 剛

特任助教

金原明子

学術支援専門員

菊次 彩

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

沿革と組織の概要

ユースメンタルヘルス講座は、2011年5月に、大塚製薬の寄附により新設された寄附講座である。本学大学院医学系研究科精神医学分野を協力講座とし、特任准教授および特任助教を各1名配置している。

ユース（Youth）とは、主に10代～20代の思春期青年期の若者世代をさす言葉である。ユース期（思春期・青年期）は、生物の中で人間だけが持つ「自分が自分であるという意識＝自我機能」が育まれる人間の一生の中で非常に大切な時期であり、何らかの原因で自我の成長が上手くいかない場合には、精神疾患の発症につながると推測される。実際、ユース期の精神疾患の発症は多く見られている。そのため、精神的な健康を生涯にわたって保つためには、ユース期は非常に重要な時期になる。しかし、ユース期は、子どもと大人のはざまの時期に当たり、これまで精神医学の歴史の中で、特別に焦点を当てた研究や実践が行なわれてこなかった。この大切な時期において、からだ（生物学的変化）とこころ（心理的变化）と環境（社会的変化）の全ての要因を鑑みて、支援を行う必要がある。

ユースメンタルヘルス講座では、ユース期のメ

ンタルヘルスについて、これまでの生物学的精神医学と社会精神医学を融合させ、新たな社会精神医学を構築し、支援と人材育成を通じて成果を社会に還元していきたいと考えている。以下に述べる活動は協力講座である精神医学教室との協同によって成り立っている。

診療

1) こころのリスク外来

東大病院精神科において行われている精神疾患を発病して間もない人を主に対象として治療をおこなう「こころのリスク外来」にも参加している。本外来の開設時より関わりを持っており、引き続き支援を行っていく

2) 啓発事業

都立高校において、高校からの希望に応じて精神科医・コメディカルの派遣を行っている。学生全員に対してわかりやすく講演を行ったり、教員からの相談に応じたりするなど、多彩な活動を行っている。

3) 震災支援

東日本大震災の直後から、東大精神科は宮城県

東松島市において震災支援を行っていた。震災後
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
院生やフリークォーター学生の受け入れ、精神科
研修生の教育、臨床研究者育成プログラムにおけ
る mental health research course の指導、など
様々な教育をおこなっている。

研究

1) IN-STEP (Integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention) 研究

統合失調症をはじめとする思春期に発症する精
神疾患について、複数の神経画像検査や心理検査
や血液検査などを行って、縦断的に個々人の経過
をみていく研究である。欧米では行われているも
の、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) コホート(Tokyo Teen Cohort) サブサンプル 研究

前記コホート研究の参加者のうち同意を頂けた
方々に、MRI や脳波などの脳機能画像指標を測定
している

出版物

1. Kawasaki S, Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Sakakibara E, Sakurada H, Yamagishi M, Nishimura F, Yoshikawa A, Inai A, Nishioka M, Eriguchi Y, Kakiuchi C, Araki T, Kan C, Umeda M, Shimazu A, Hashimoto H, Kawakami N, and Kasai K: Using social epidemiology and neuroscience to explore the relationship between job stress and fronto-temporal cortex activity among workers. *Soc Neurosci* 10(3): 230-42, 2015
2. Tada M, Nagai T, Kirihara K, Koike S, Suga M, Araki T, Kobayashi T and Kasai K: Differential Alterations of Auditory Gamma Oscillatory Responses Between Pre-onset High-risk Individuals and First-episode Schizophrenia. *Cereb Cortex* 26(3): 1027-35, 2016
3. Kuwabara H, Araki T, Yamasaki S, Ando S, Kano Y and Kasai K: Regional differences in post-traumatic stress symptoms among children after the 2011 tsunami in Higashi-Matsushima, Japan. *Brain Dev.* 37:130-6, 2015
4. 荒木剛、桑原斉、安藤俊太郎、笠井清登：災害直後のこころのケアのあり方—東京大学医学部附属病院災害医療マネジメント部の取り組み—。精神神経学雑誌 116:189-195, 2014

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、2013年4月に設立されました。2016年6月より新たに製薬会社6社（田辺三菱製薬、中外製薬、あゆみ製薬、大正富山医薬品、日本化薬、ユーシービージャパン、アッヴィ）の厚意によりII期目を迎えました。

現在、関節リウマチに対し投与可能な生物学的製剤は、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、インフリキシマブBS、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8剤です。乾癬に対しては、インフリキシマブ、アダリムマブ、IL-12/23を抑制するウステクヌマブ、抗IL-17A抗体であるセクキヌマブが投与可能で、

近日中にイクセキズマブ、プロダルマブも承認予定です。そして、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関節リウマチに対し、投与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、続々と開発されています。また、血管炎に対しても有効であることが明らかになってきており、適応疾患は拡大しています。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、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、主に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。(金)午後には「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

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。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

自己免疫疾患に対する治療薬として重要な分子標的治療薬について、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. 神田 浩子:関節リウマチ治療薬とその副作用. Medical Practice 32(5) 872-5, 2015
2. 神田 浩子:心不全に関連する他臓器疾患、遺伝的素因・原因遺伝子 心不全に関わる膠原病・関連疾患. 診断と治療 103(Suppl.)371-8, 2015
3. 川口 直子,神田 浩子,永友 利津子,下坂 浩則,大久保 滋夫,池田 均,矢富 裕:膠原病患者における BioPlex2200 ANA Screen を用いた自己抗体測定の評価.医学検査 64(3)337-42,2015
4. 神田浩子:強直性脊椎炎に対するエタネルセプトの NSAIDs-sparing 効果. リウマチ科 54(3) 318-22,2015

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、原因療法の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. 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*, in press.
2. 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.
3. 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 3-year follow-up to the road study. *Osteoporos Int*, in press.
4. 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 the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab*, in press.
5. Ohashi S, Ohnishi I, Oka H, Matsumoto T, Bessho M, Nakamura K, Tanaka S. The effect of cartilage degeneration on ultrasound speed in human articular cartilage. *Mod Rheumatol*, in press.
6. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Ogata T, Kawaguchi H, Akune T, Nakamura K. Erratum to: 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.
7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, 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.
8. Iidaka T, Muraki S, Akune T, Oka H, Kodama R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Prevalence of

- radiographic hip osteoarthritis and its hip pain in Japanese men and women: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*, in press.
9. Matsudaira K, Oka H, Kikuchi N, Haga Y, Sawada T, Tanaka S. Psychometric Properties of the Japanese Version of the STarT Back Tool in Patients with Low Back Pain. *Plos One*, in press
 10. Tonosu J, Matsudaira K, Oka H, Okazaki H, Oshio T, Hanaoka I, Muraoka Y, Midorikawa M, Wakabayashi K, Tanaka S. A population approach to analyze the effectiveness of a back extension exercise "One Stretch" in patients with low back pain: A replication study. *J Orthop Sci*, in press
 11. Hayashi S, Katsuhira J, Matsudaira K, Maruyama H: Effect of pelvic forward tilt on low back compressive and shear forces during a manual lifting task. *J Phys Ther Sci*, in press
 12. Nomura T, Asada F, Takano K, Matsudaira K. The current state along with outstanding issues related to email-based guidance by physical therapists aiming to prevent low back pain among workers. *JJOMT*, in press.
 13. Matsudaira K, Hara N, Oka H, Kunogi J, Yamazaki T, Takeshita K, Seichi S, Tanaka S. Predictive factors for subjective improvement in lumbar spinal stenosis patients with nonsurgical treatment: a 3-year prospective cohort study. *Plos One* 11: e0148584, 2016
 14. Shimazu A, Matsudaira K, De Jonge J, Tosaka N, Watanabe K, Takahashi M: Psychological Detachment from Work during Nonwork Time: Linear or Curvilinear Relations with Mental Health and Work Engagement? *Ind Health*, 2016 Jan 30. [Epub ahead of print]
 15. Sawada T, Matsudaira K, Muto Y, Koga T, Takahashi M: Potential risk factors for onset of severe neck and shoulder discomfort (Katakori) in Urban Japanese workers. *Ind Health*, 2016 Jan 30. [Epub ahead of print]
 16. Coggon D, Ntani G, Palmer KT, Felli VE, Harari R, Barrero LH, Felknor SA, Gimeno D, Cattrell A, Vargas-Prada S, Bonzini M, Solidaki E, Merisalu E, Habib RR, Sadeghian F, Masood Kadir M, Warnakulasuriya SS, Matsudaira K, Nyantumbu B, Sim MR, Harcombe H, Cox K, Marziale MH, Sarquis LM, Harari F, Freire R, Harari N, Monroy MV, Quintana LA, Rojas M, Salazar Vega EJ, Harris EC, Serra C, Martinez JM, Delclos G, Benavides FG, Carugno M, Ferrario MM, Pesatori AC, Chatzi L, Bitsios P, Kogevinas M, Oha K, Sirk T, Sadeghian A, Peiris-John RJ, Sathiakumar N, Wickremasinghe AR, Yoshimura N, Kelsall HL, Hoe VC, Urquhart DM, Derrett S, McBride D, Herbison P, Gray A: Classification of neck/shoulder pain in epidemiological research a comparison of personal and occupational characteristics, disability and prognosis among 12,195 workers from 18 countries. *Pain*. 2016 Jan 5. [Epub ahead of print]
 17. Matsudaira K, Hiroe M, Kikkawa M, Suzuki M, Isomura T, Oka H, Hiroe K, Hiroe K. Can standing back extension exercise improve or prevent low back pain in Japanese care workers? *J Man Manip Ther* 23: 205-209, 2015
 18. Katsuhira J, Matsudaira K, Yasui T, Iijima S, Ito A: Efficacy of a trunk orthosis with joints providing resistive force on low back load in elderly persons during static standing. *Clin Interv Aging* 10: 1413-1420, 2015
 19. Kikuchi N, Matsudaira K, Sawada T, Oka H: Psychometric properties of the Japanese

- version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK) in patients with whiplash neck injury pain and/or low back pain. *J Orthop Sci* 20: 985-992, 2015
20. Oka H, Matsudaira K, Fujii T, Okazaki H, Shinkai Y, Tsuji Y, Tanaka S, Kato R: Risk factors for prolonged treatment of whiplash-associated disorders. *Plos One* 10: e0132191, 2015
 21. Takahashi M, Matsudaira K, Shimazu A: Disabling low back pain associated with night shift duration: sleep problems as a potentiator. *Am J Ind Med* 58: 1300-1310, 2015.
 22. Matsudaira K, Kawaguchi M, Isomura T, Inuzuka K, Koga T, Miyoshi K, Konishi H: Assessment of psychosocial risk factors for the development of non-specific chronic disabling low back pain in Japanese workers- Findings from the Japan epidemiological research of Occupation-related Back pain (JOB) study. *Ind Health* 53: 368-377, 2015
 23. Ogihara S, Yamazaki T, Maruyama T, Oka H, Miyoshi K, Azuma S, Yamada T, Murakami M, Kawamura N, Hara N, Terayama S, Morii J, Kato S, Tanaka S. Prospective multicenter surveillance and risk factor analysis of deep surgical site infection after posterior thoracic and/or lumbar spinal surgery in adults. *J Orthop Sci* 20:71-77, 2015
 24. Ohya J, Oshima Y, Takeshita K, Oka H, Chikuda H, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Tanaka S. Patient satisfaction with double-door laminoplasty for cervical compression myelopathy. *J Orthop Sci* 20: 64-70, 2015
 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,
 26. Oka H, Yoshimura N. Joint space narrowing, body mass index, and knee pain: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 23: 874-881, 2015.
 27. Yamada H, Terada M, Iwasaki H, Endo T, Okada M, Nakao S, Hashizume H, Minamide A, Nakagawa Y, Nishi H, Tsutsui S, Oka H, Yoshida M. Improved accuracy of diagnosis of lumbar intra and/or extra-foraminal stenosis by use of three-dimensional MR imaging: comparison with conventional MR imaging. *J Orthop Sci* 20:287-294, 2015
 28. Yamada H, Oka H, Iwasaki H, Endo T, Kioka M, Ishimoto Y, Nagata K, Takiguchi N, Hashizume H, Minamide A, Nakagawa Y, Kawai M, Tsutsui S, Yoshida M. Development of a support tool for the clinical diagnosis of symptomatic lumbar intra- and/or extra-foraminal stenosis. *J Orthop Sci* 20:811-817, 2015.
 29. 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* 20:896-905, 2015.
 30. Kato S, Oshima Y, Oka H, Chikuda H, Takeshita Y, Miyoshi K, Kawamura N, Masuda K, Kunogi J, Okazaki R, Azuma S, Hara N, Tanaka S, Takeshita K. Comparison of the Japanese Orthopaedic Association (JOA) score and modified JOA (mJOA) score for the assessment of cervical myelopathy: a multicenter observational study. *PLoS One* 10:e0123022, 2015.
 31. Ohya J, Chikuda H, Kato S, Hayakawa K, Oka H, Takeshita K, Tanaka S, Ogata T. Elevated levels of phosphorylated neuro filament heavy subunit in the cerebrospinal fluid of patients with lumbar spinal stenosis: preliminary findings. *Spine J* 15:1587-1592, 2015.

-
32. Nakamura M, Hashizume H, Oka H, Okada M, Takakura R, Hisari A, Yoshida M, Utsunomiya H. Physical Performance Measures Associated With Locomotive Syndrome in Middle-Aged and Older Japanese Women. *J Geriatr Phys Ther* 38: 202-207, 2015.

肺高血圧先進医療研究学講座

特任准教授

瀧本英樹

特任助教

東口治弘、原田睦生、内藤篤彦

ホームページ plaza.umin.ac.jp/~utok-card/

沿革と組織の概要

本講座は平成25年4月1日にアクテリオンファーマシューティカルジャパン株式会社の寄附によって5年を期限に設立された講座です。肺高血圧および心不全の病態解明とその新規治療法の開発を目的とした研究をおこなっています。開設当初より循環器内科学講座と分子病理学講座を協力講座としていましたが、平成28年度からは循環器内科学講座が単独で協力講座となりました。

本講座は、米国ジョーンズホプキンス大学でPrincipal InvestigatorとしてサイクリックGMPと心血管疾患について研究をおこなっていた瀧本英樹（平成4年卒）が特任准教授として責任者に招聘されました。講座の成り立ち上、主に循環器内科に所属する大学院生を対象に研究を指導しています。

診療

本講座に所属している教員は東京大学循環器内科に所属する循環器内科専門医であり、東京大学医学部附属病院において循環器内科診療に携わっています。診療内容は肺高血圧に限らず、広く循環器内科一般にわたり、外来診療、入院診療、各種の循環器検査をおこなっています。

教育

前出のように、東京大学循環器内科に所属する大学院生を中心に基礎研究を指導しています。講座開設より毎年4人以上が本講座教員の指導のもとで、研究に取り組んできました。今年度は台湾からの留学生も加わりました。

研究

本講座の研究内容は、肺高血圧、心不全、心筋症などの心血管疾患についてであり、大きく3つの研究チームに分かれて、それぞれが特徴のある研究に携わっています。

瀧本研究グループでは、疾患マウスモデルの解析を中心として、分子生理学的なアプローチを用いた病態解明を目指しています。また新領域創成科学研究科のUT Heartとの共同研究で、個別心臓モデルをスーパーコンピュータで作成しています。東口、原田研究グループでは、食事療法による心血管疾患の治療法開発を目指しています。内藤研究グループでは、ヒトiPSを用いて心血管疾患の病態解明と新規治療法の開発に取り組んでいます。

出版物等（英文のみ）

1. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, Cho GS, Hamdani N, Holewinski R, Jo SH, Danner T, Zhang M, Rainer PP, Bedja D, Kirk JA, Ranek MJ,

- Dostmann WR, Kwon C, Margulies KB, Van Eyk JE, Paulus WJ, Takimoto E, Kass DA. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature*. 2015; 519(7544):472-6.
2. Sawaki D, Hou L, Tomida S, Sun J, Zhan H, Aizawa K, Son BK, Kariya T, Takimoto E, Otsu K, Conway SJ, Manabe I, Komuro I, Friedman SL, Nagai R, Suzuki T. Modulation of cardiac fibrosis by Krüppel-like factor 6 through transcriptional control of thrombospondin 4 in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2015; 107(4):420-30.
 3. Sumida M, Doi K, Ogasawara E, Yamashita T, Hamasaki Y, Kariya T, Takimoto E, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Dynamin-Related Protein-1 in Acute Cardiorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(10):2378-87.
 4. Zhu G, Groneberg D, Sikka G, Hori D, Ranek MJ, Nakamura T, Takimoto E, Paolocci N, Berkowitz DE, Friebe A, Kass DA. Soluble guanylate cyclase is required for systemic vasodilation but not positive inotropy induced by nitroxyl in the mouse. *Hypertension*. 2015; 65(2):385-92.
 5. Ramirez-Correa GA, Frazier AH, Zhu G, Zhang P, Rappold T, Kooij V, Bedja D, Snyder GA, Lugo-Fagundo NS, Hariharan R, Li Y, Shen X, Gao WD, Cingolani OH, Takimoto E, Foster DB, Murphy AM. Cardiac troponin I Pro82Ser variant induces diastolic dysfunction, blunts β -adrenergic response, and impairs myofilament cooperativity. *J Appl Physiol* (1985). 2015; 118(2):212-23.
 6. Kumagai H, Ikeda Y, Motozawa Y, Fujishiro M, Okamura T, Fujio K, Okazaki H, Nomura S, Takeda N, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Yamamoto K, Komuro I, Yanagisawa M. Quantitative Measurement of GPCR Endocytosis via Pulse-Chase Covalent Labeling. *PLoS One*. 2015 Jun 1;10(6):e0127445.
 7. Ikeda Y, Kumagai H, Okazaki H, Fujishiro M, Motozawa Y, Nomura S, Takeda N, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Komuro I, Yanagisawa M. Monitoring β -arrestin recruitment via β -lactamase enzyme fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors. *PLoS One*. 2015; 10(6):e0127445.
 8. Ikeda Y, Takimoto E, Komuro I. SH2B1: a new player in the regulation of cardiac hypertrophic response in failing hearts. *Cardiovasc Res*. 2015; 107(2):197-9.
 9. Thoonen R, Giovanni S, Govindan S, Lee DI, Wang GR, Calamaras TD, Takimoto E, Kass DA, Sadayappan S, Blanton RM. Molecular Screen Identifies Cardiac Myosin-Binding Protein-C as a Protein Kinase G-I α Substrate. *Circ Heart Fail*. 2015; 8(6):1115-22.
 10. Johns RA, Takimoto E, Meuchel LW, Elsaigh E, Zhang A, Heller NM, Semenza GL, Yamaji-Kegan K. Hypoxia-Inducible Factor 1 α Is a Critical Downstream Mediator for Hypoxia-Induced Mitogenic Factor (FIZZ1/RELM α)-Induced Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 ;36(1):134-44.
 11. Wade F, Quijada P, Al-Haffar KM, Awad SM, Kunhi M, Toko H, Marashly Q, Belhaj K, Zahid I, Al-Mohanna F, Stanford SM, Alvarez R, Liu Y, Colak D, Jordan MC, Roos KP, Assiri A, Al-Habeeb W, Sussman M, Bottini N, Poizat C. Deletion of low molecular weight protein tyrosine phosphatase (Acp1) protects against stress-

- induced cardiomyopathy. *J Pathol.* 2015; 237(4):482-94.
12. Takeda N, Yagi H, Hara H, Fujiwara T, Fujita D, Nawata K, Inuzuka R, Taniguchi Y, Harada M, Toko H, Akazawa H, Komuro I. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys-Dietz Syndromes. *Int Heart J.* 2016; 57(3):271-7.
 13. Gude N, Joyo E, Toko H, Quijada P, Villanueva M, Hariharan N, Sacchi V, Truffa S, Joyo A, Voelkers M, Alvarez R, Sussman MA. Notch activation enhances lineage commitment and protective signaling in cardiac progenitor cells. *Basic Res Cardiol.* 2015; 110(3):29.
 14. Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T, Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Morita H, Manabe I, Nagai T, Shiojima I, Komuro I. Complement C1q-induced activation of β -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling. *Nat Commun.* 2015; 6: 6241.
 15. Okada K, Naito AT, Higo T, Nakagawa A, Shibamoto M, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Sumida T, Nomura S, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Morimoto S, Sakata Y, Shiojima I, Komuro I. Wnt/ β -Catenin Signaling Contributes to Skeletal Myopathy in Heart Failure via Direct Interaction With Forkhead Box O. *Circ Heart Fail.* 2015 ;8(4):799-808.
 16. Yamagami K, Oka T, Wang Q, Ishizu T, Lee JK, Miwa K, Akazawa H, Naito AT, Sakata Y, Komuro I. Pirfenidone exhibits cardioprotective effects by regulating myocardial fibrosis and vascular permeability in pressure-overloaded hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 ;309(3): H512-22.
 17. Nakatani K, Watabe T, Masuda D, Imaizumi M, Shimosegawa E, Kobayashi T, Sairyo M, Zhu Y, Okada T, Kawase R, Nakaoka H, Naito A, Ohama T, Koseki M, Oka T, Akazawa H, Nishida M, Komuro I, Sakata Y, Hatazawa J, Yamashita S. Myocardial energy provision is preserved by increased utilization of glucose and ketone bodies in CD36 knockout mice. *Metabolism.* 2015 ; 64(9):1165-74.
 18. Takahashi T, Nagai T, Kanda M, Liu ML, Kondo N, Naito AT, Ogura T, Nakaya H, Lee JK, Komuro I, Kobayashi Y. Regeneration of the Cardiac Conduction System by Adipose Tissue-Derived Stem Cells. *Circ J.* 2015;79(12):2703-12.
 19. Yano M, Akazawa H, Oka T, Yabumoto C, Kudo-Sakamoto Y, Kamo T, Shimizu Y, Yagi H, Naito AT, Lee JK, Suzuki J, Sakata Y, Komuro I. Monocyte-derived extracellular Nampt-dependent biosynthesis of NAD(+) protects the heart against pressure overload. *Sci Rep.* 2015; 5:15857.
 20. Yabumoto C, Akazawa H, Yamamoto R, Yano M, Kudo-Sakamoto Y, Sumida T, Kamo T, Yagi H, Shimizu Y, Saga-Kamo A, Naito AT, Oka T, Lee JK, Suzuki J, Sakata Y, Uejima E, Komuro I. Angiotensin II receptor blockade promotes repair of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression. *Sci Rep.* 2015 ;5:14453.
 21. Hashimoto A, Naito AT, Lee JK, Kitazume-Taneike R, Ito M, Yamaguchi T, Nakata R, Sumida T, Okada K, Nakagawa A, Higo T, Kuramoto Y, Sakai T, Tominaga K, Okinaga T, Kogaki S, Ozono K, Miyagawa S, Sawa Y, Sakata Y, Morita H, Umezawa A, Komuro I. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells From

Patients With Duchenne Muscular Dystrophy and Their Induction to Cardiomyocytes.
Int Heart J. 2016;57(1):112-7.

分子糖尿病科学

特任教授

植木 浩二郎

特任助教

小林 正稔

ホームページ <http://dm.umin.jp/dmsd/>

講座設置の概要

近年、メタボリックシンドローム・糖尿病が激増している。厚生労働省の平成23年国民健康・栄養調査では、我が国の国民において肥満者（BMI 25以上）の割合は男性30.3%、女性21.5%、糖尿病が強く疑われる人や可能性を否定できない「予備群」が合わせて男性33.0%、女性の23.0%と推計されており、社会的にもメタボリックシンドロームや糖尿病の根本的な病態を解明することがその対策の上でも急務と考えられる。分子生物学的手法や解析技術の進展に伴い、メタボリックシンドロームや糖尿病の病態解明においても、遺伝子、細胞や個々の臓器レベルでの病態の解明が飛躍的に進歩してきた。しかしながら、メタボリックシンドロームや糖尿病においては多くの臓器の機能破綻とともに、臓器間のネットワークの破綻が重要な役割を果たしており、個別の臓器に注目した成果単独では、必ずしも個体レベル、疾患の全体像が解明できるわけではない。

我々はこれまで、糖・脂質・エネルギー代謝の恒常性維持において重要臓器である骨格筋、肝臓、膵臓、脂肪組織などの末梢臓器と中枢神経における各臓器の解析技術や病態モデルマウス、遺伝子欠損マウスなどの要素技術を蓄積し、メタボリックシンドローム、糖尿病の分子病態メカニズムの解明において世界をリードする研究を推進してき

た。これらの個々の臓器レベルでの解析により得られた知見と個体レベルでの臓器間ネットワークを統合した解析が求められている。

本講座においては、個々の臓器における分子レベルでの病態の解明を深化させるとともに、臓器間ネットワークの視点から個体レベルでの解明を進めることにより、糖・脂質・エネルギー代謝の恒常性維持およびその破綻としてのメタボリックシンドローム・糖尿病の病態解明を目指す。

教育

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科と密接に協力し、大学院生などの多くの若手研究生の育成に力を注ぐ。糖尿病・代謝内科がこれまで培ってきた教育研究体制に参画し、さらなる強化を図り、次世代の若手研究者の育成に貢献する。また、学部の系統講義や統合講義における講義も通し、学部教育にも貢献する。

研究

肝臓のインスリン抵抗性と小胞体ストレス・酸化ストレス

肝臓は糖代謝に中心的な役割を果たす臓器であるが、絶食・再摂食のサイクルに置いて、肝臓では生理的に一過性の小胞体ストレスが誘導されることを見出し、そのなかで、新規小胞体ストレス

調節因子が肝臓における摂食時の小胞体ストレスを介して、インスリン作用と糖・脂質代謝を調節することを見出した。この因子の欠損マウスでは、摂食時の小胞体ストレスが亢進し、耐糖能異常とインスリン抵抗性を認める一方、過剰発現では、再摂食時に小胞体ストレスが軽減され、インスリン感受性の亢進と耐糖能の改善を認めた。さらに糖尿病の病態に発現が低下することが、過剰な小胞体ストレスの原因となっており、糖尿病の治療戦略の重要なターゲットとなることを明らかにした。

加齢とインスリン抵抗性

近年注目を集めている老化に伴うインスリン抵抗性の原因として、骨格筋量の減少が挙げられる。骨格筋におけるインスリンシグナルの低下がサルコペニアの発症に関連するとの仮説を検証する。実際に骨格筋特異的にインスリンシグナルを低下させた遺伝子改変マウスは、体重、速筋重量、及び筋力・持久力の低下、次いでインスリン抵抗性と耐糖能異常を呈することを見出した。筋線維のタイプの変化に加え、ミトコンドリア生合成、解糖系関連の遺伝子の発現も低下しており、実際に運動負荷後の ATP 含量は減少していた。このことから、過栄養と運動不足に伴うインスリン抵抗性が、加齢に伴う速筋の減少と機能低下を加速させ、それが更なるインスリン抵抗性をもたらす悪循環が存在する可能性が示唆された。

β 細胞機能とインスリンシグナル

糖尿病における膵臓からのインスリン分泌低下の原因として膵 β 細胞における小胞体ストレスの関与を検討する。小胞体ストレス応答転写因子を膵 β 細胞に発現した遺伝子改変マウスはインスリン分泌低下を伴う耐糖能異常を示し、単離膵島 1 個あたりのインスリン含量と分泌が低下していた。膵全体のインスリン含量は出生直後から低下して

おり、小胞体ストレスが重要な役割を果たすことが示唆される。

脂肪細胞とエネルギー代謝

肥満や全身の糖・脂質・エネルギー代謝を制御する脂肪細胞の分化について、脂肪細胞のマスターレギュレーターである PPAR γ の発現を制御する新規因子を同定した。この因子が減少すると脂肪細胞分化が抑制された。ヘテロ欠損マウスは、脂肪細胞が小型で肥満に抵抗性であった。この因子は、細胞周期の制御を介して脂肪細胞分化に重要な役割を担い、その抑制は、肥満の病態を改善させる可能性が示唆される。

出版物等

1. Ueki K, Sasako T, Kato M, Okazaki Y, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T; J-DOIT3 Study Group. Design of and rationale for the Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3): a multicenter, open-label, randomized, parallel-group trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016 Jan 25;4(1):e000123.
2. Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, Isogawa A, Onishi Y, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T, Hashimoto H. Association between self-stigma and self-care behaviors in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016 Jan 5;4(1):e000156
3. Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, Takamoto I, Katsuyama H, Suzuki Y, Fukazawa M, Ikeda S, Iwayama K, Tokuyama K, Ueki K, Kadowaki T. Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Acceler-

- ates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice. *Endocrinology*. 2016 Mar;157(3):1029-42
4. Amemiya A, Noguchi H, Oe M, Ohashi Y, Takehara K, Ueki K, Kadowaki T, Sanada H, Mori T. Comparison of Gait Features Between Feet With Callus or Corns and Normal Feet Using Motion Sensors in People With Diabetes and People Without Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Nov 17;10(2):614-5.
 5. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T. Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity. *Diabetes Metab J*. 2015 Oct;39(5):363-72.
 6. Fujishiro M, Izumida Y, Takemiya S, Kuwano Y, Takamoto I, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T. A case of insulin allergy successfully managed using multihexamer-forming insulin degludec combined with liraglutide. *Diabet Med*. 2015 Oct 20.
 7. Shiomi Y, Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Nakayama R, Orikawa Y, Yoshioka Y, Tanaka K, Ueki K, Kadowaki T. A Novel Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) α Agonist and PPAR γ Antagonist, Z-551, Ameliorates High-fat Diet-induced Obesity and Metabolic Disorders in Mice. *J Biol Chem*. 2015 Jun 5; 290(23):14567-81.

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 2 2 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。

2014 年 11 月 25 日に施行された「再生医療等安全性確保法」に対応するため、2015 年 2 月 25 日に「特定細胞培養加工物製造届書」を受理された（施設番号 DC3140011）。10 月 20 日に開催された第 2 回東京大学認定再生医療等委員会において、7 件の第 3 種再生医療等提供計画の審査を受け承認を得て臨床試験を実施した。

診療・研究

多くの診療科の協力を得て、がん免疫治療に関する臨床研究を実施した。

1. 標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療（研究代表者：呼吸器外科 教授中島 淳）
2. 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（研究代表者：泌尿器科・男性科教授 本間 之夫）
3. 治療抵抗性肝細胞癌に対する $\gamma\delta$ T細胞肝動注治療（研究代表者：肝胆膵外科・人工臓器移植外科教授 國土 典宏）
4. 食道癌に対する活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞治療の有効性および安全性に関する研究（研究代表者：胃・食道外科 教授 瀬戸 泰之）
5. 食道癌に対する5-FU、シスプラチン、ドセタキセル3剤併用（DCF）治療と活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞治療の併用に関する研究（DCF γ 治療第I相試験）（研究代表者：胃・食道外科教授瀬戸 泰之）
6. 腹水貯留を伴う治療抵抗性胃癌に対する $\gamma\delta$ T細胞腹腔内投与治療（研究代表者：胃・食道外科教授 瀬戸 泰之）
7. 食道癌 Stage IIA (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（研究代表者：胃・食道外科教授 瀬戸 泰之）
8. 固形がんに対する抗CCR4抗体療法第Ia/Ib相医師主導治験（研究代表者：呼吸器外科教授 中島 淳）

出版物等

英文論文

1. Hirano K, Hosoi A, Matsushita H, Iino T, Ueha S, Matsushima K, Seto Y, Kakimi K. The nitric oxide radical scavenger carboxy-PTIO reduces the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells

and potentiates the antitumor activity of adoptive cytotoxic T lymphocyte immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2015Apr 1;4(8):e1019195.

2. 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.
3. Kurose K, Ohue Y, Wada H, Iida S, Ishida T, Kojima T, Doi T, Suzuki S, Isobe M, Funakoshi T, Kakimi K, Nishikawa H, Udonon H, Oka M, Ueda R, Nakayama E. Phase Ia Study of FoxP3+ CD4 Treg Depletion by Infusion of a Humanized Anti-CCR4 Antibody, KW-0761, in Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2015 Oct 1;21(19):4327-36.
4. Futami J, Nonomura H, Kido M, Niidoi N, Fujieda N, Hosoi A, Fujita K, Mandai K, Atago Y, Kinoshita R, Honjo T, Matsushita H, Uenaka A, Nakayama E, Kakimi K. Sensitive Multiplexed Quantitative Analysis of Autoantibodies to Cancer Antigens with Chemically S-Cationized Full-Length and Water-Soluble Denatured Proteins. *Bioconjug Chem*. 2015 Oct 21;26(10):2076-84.
5. Guidance Development Review Committee; Working Group for Clinical Studies of Cancer Immunotherapy; Working Group for Effector Cell Therapy; Working Group for CMC/Non-clinical Studies; Working Group for Cancer Vaccines and Adjuvants; Working Group for Anti-immune Checkpoint Therapy and Comprehensive Cancer Immunotherapy; Biostatistics Subcommittee. 2015 Guidance on cancer immunotherapy development in early-phase clinical studies. *Cancer Sci*. 2015 Dec;106(12):1761-71.
6. Karasaki T, Nagayama K, Kawashima M,

Hiyama N, Murayama T, Kuwano H, Nitadori JI, Anraku M, Sato M, Miyai M, Hosoi A, Matsushita H, Kikugawa S, Matoba R, Ohara O, Kakimi K, Nakajima J. Identification of Individual Cancer-Specific Somatic Mutations for Neoantigen-Based Immunotherapy of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Dec 29;11(3):324-333.

和文論文

1. 長岡孝治、垣見和宏、【胃癌の診療】 胃癌の治療 胃癌に対する免疫治療（解説／特集）臨床消化器内科(0911-601X)30巻7号 Page 907-911(2015.05)
2. 松島綱治、上羽悟史、垣見和宏、ヒト型化抗CD4抗体のがん治療薬としても開発研究がん分子標的治療、第13巻、2号 Page 99-104 (2015.06)
3. 上羽悟史、松下博和、垣見和宏、松島綱治、免疫細胞を標的としたがん治療戦略別冊BioClinica慢性炎症と疾患 2016 Vol.5 No.1:100-105

・学会・講演会発表

国際学会

1. 2015/7/10, ICCIM2015 (International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages 2015), Tokyo, Japan, (Symposium・Invited) Kazuhiro Kakimi, CTL-therapy induced Tumor immunosuppressive Environment

国内学会

1. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、【日本がん免疫学会若手奨励賞受賞】、Takahiro Karasaki, Kazuhiro Nagayama, Manami Miyai, Hirokazu Matsushita, Shingo Kikugawa, Ryo Matoba, Paul Horton, Osamu Ohara, Kazuhiro Kakimi, Jun Nakajima, In silico prediction of neoantigen for lung cancer

targeting shared somatic mutations

2. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、【ICCIM Young Investigator Award 受賞】、Koji Nagaoka, Tamaki Iino, Akihiro Hosoi, Manami Miyai, Hirokazu Matsushita, Kazuhiro kakimi、Most of the CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes are reactive to tumors in spontaneously regressing or progressing murine gastric cancer
3. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、Takuya Takahashi, Kosuke Odaira, Kaori Kambara, Nao Fujieda, Takamichi Izumi, Yukari Kobayashi, Hirokazu Matsushita, Kazuhiro Kakimi, Galectin-9 and Tim-3 interaction constrains $V\gamma 9V\delta 2$ T cell-based immunotherapy
4. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、Akihiro Hosoi, Manami Miyai, Tamaki Iino, Hirokazu Matsushita, Shingo Kikugawa, Paul Horton, Osamu Ohara, Kazuhiro Kakimi, Immunogenicity and cross-reactivity of tumor-specific mutated-antigens (neoantigens) identified by MHC-binding prediction
5. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、Kazuhiro Kakimi, Hirokazu Matsushita, Taku Aoki, Kiyoshi Hasegawa, Norihiro Kokudo, Adjuvant combination therapy with gemcitabine and autologous $\gamma\delta$ T cell transfer in patients with curatively resected pancreatic cancer
6. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、Kazuhiro Mori, Hirokazu Matsushita, Kazuhiro Kakimi, Yasuyuki Seto, A pilot study of DCF therapy (docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemotherapy) followed by autologous $\gamma\delta$ T cell transfer therapy for the treatment of advanced esophageal cancer.

7. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、Kosuke Odaira, Hirokazu Matsushita, Ikuo Wada, Yasuyuki Seto, Nao Fujieda, Yukari Kobayashi, Kazuhiro Kakimi, Expression of immune-checkpoint molecules on tumor infiltrating lymphocytes in patients with gastric cancer
8. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、Yukari Kobayashi, Kosuke Odaira, Nao Fujieda, Hirokazu Matsushita, Tohru Nakagawa, Haruki Kume, Daisuke Yamada, Yukio Homma, Kazuhiro Kakimi, Immuno-modulatory effects of molecular targeted agents on peripheral immune effector cells in metastatic renal cell carcinoma
9. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、Nao Fujieda, Junichiro Futami, Kosuke Odaira, Yukari Kobayashi, Hirokazu Matsushita, Kazuhiro Kakimi, A fluorescent multiplexed bead-based suspension array for simultaneous detection of antibodies against tumor antigens.
10. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、Manami Miyai, Shingo Eikawa, Akihiro Hosoi, Tamaki Iino, Hirokazu Matsushita, Midori Isobe, Akiko Uenaka, Heiichiro Udon, Jun Nakajima, Eiichi Nakayama, Kazuhiro Kakimi, The detection and tracking of NY-ESO-1-specific CD8+ T cells by next generation sequencing of human TCRB CDR3 rearrangements.
11. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、Hirokazu Matsushita, Manami Miyai, Yusuke Sato, Tohru Nakagawa, Haruki Kume, Seishi Ogawa, Yukio Homma, Kazuhiro Kakimi, Expression of candidate neoantigens in ccRCC patients and its implication on prognosis
12. 2015/7/9、第19回日本がん免疫学会総会 (ICCIM2015)、東京都文京区、【日本がん免疫学会若手奨励賞受賞】、Koji Kurose, Yoshihiro Ohue, Hisashi Wada, Shinsuke Iida, Takashi Ishida³, Takashi Kojima, Toshihiko Doi, Susumu Suzuki, Midori Isobe, Takeru Funakoshi, Kazuhiro Kakimi, Hiroyoshi Nishikawa, Heiichiro Udon, Mikio Oka, Ryuzo Ueda, Eiichi Nakayama, Phase Ia study of FoxP3+ CD4 Treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients
13. 2015/7/16、第13回日本臨床腫瘍学会学術集会、北海道札幌市、(シンポジウム・招待講演) 垣見和宏、腫瘍特異的遺伝子変異抗原(Neo-antigen)を標的としたがん免疫治療とモニタリング
14. 2015/9/26、第7回 血液疾患免疫療法研究会学術集会 (SIHDS 2015)、東京都文京区、松下博和、中島 淳、井上雄太、長岡孝治、上羽悟史、松島綱治、垣見和宏、メソテリン特異的キメラ抗原受容体発現 $\gamma\delta$ T細胞を用いた養子免疫療法
15. 2015/9/26、第7回 血液疾患免疫療法研究会学術集会 (SIHDS 2015)、東京都文京区、宮井まなみ、細井亮宏、飯野 環、松下博和、中島 淳、中山睿一、垣見和宏、TCRBディープシーケンスを用いたNY-ESO-1ペプチドワクチンによる特異的CD8+ T細胞の動態解析
16. 2015/10/8、第74回 日本癌学会学術集会、愛知県名古屋市、大平公亮、松下博和、瀬戸泰之、垣見和宏、胃癌患者における腫瘍浸潤リンパ球の免疫チェックポイント分子の発現
17. 2015/10/27、健康医療開発機構シリーズ「がん免疫治療のタベ」 第2回「医療現場での癌免疫療法はいま?」、東京都港区、主催：NPO健康医療開発機構、(招待講演) 垣見和宏、免疫細胞療法臨床試験の現場から
18. 2015/10/30、第53回 日本癌治療学会学術集会、京都府京都市、青木 琢、垣見和宏、松下博和、星川真有美、阪本良弘、長谷川潔、窪田恵一、國土典宏、膀胱癌治療切除後症例に対するGemcitabine+自己活性化 $\gamma\delta$ Tリンパ球を用いた補助療法の成績 (最終報告)
19. 2015/11/12、第22回分子複合医薬研究会、大阪

府池田市、(招待講演) 垣見和宏、遺伝子変異を標的とした癌免疫治療法の開発

20. 2015/11/18、第44回日本免疫学会総会、北海道札幌市、NAGAOKA Koji, HOSOI Akihiro, MATSUSHITA Hirokazu, KUBO Masato, TAKEDA Kazuyoshi, KAKIMI Kazuhiro、Most of the CD8+ TIL are tumor-reactive in spontaneously regressing or progressing murine gastric cancer.
21. 2015/11/20、第44回日本免疫学会総会、北海道札幌市、(招待講演) KAKIMI Kazuhiro、Tumor microenvironment regulates lytic and static effector activity of anti-tumor CTLs.
22. 2015/11/28、第56回 日本肺癌学会学術集会、神奈川県横浜市、唐崎隆弘、長山和弘、川島光明、檜山紀子、村山智紀、桑野秀規、似鳥純一、安樂真樹、佐藤雅昭、垣見和宏、中島淳、既存のデータベースから抽出した遺伝子変異をターゲットとした肺癌ペプチドワクチン開発の限界について

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

<講演会・研究集会>

1. 第60回東京大学医学部附属病院・22世紀医療センター産学連携メディカルフロンティアセミナー「次世代シーケンサーを活用するバイオインフォマティクス」講師：ビッツ株式会社・代表取締役 新井 理先生
日時：平成28年3月9日 18:00～19:00
2. 第60回東京大学医学部附属病院・22世紀医療センター産学連携メディカルフロンティアセミナー「免疫の多様性を読む」
講師：国立病院機構相模原病院 臨床研究センター・室長 鈴木隆二先生
日時：平成28年3月9日 19:00～20:00

社会活動

- 1 市民公開講座 2015/8/29
これからの“がん医療”を考えるための公開シンポジウム 夢を持って生きる ～今日を良く生きるために～
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

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>

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

沿革と組織の概要

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、テーラーメイドの腎不全医療を行ってきており、臨床・教育・研究において成果をあげてきている。

診療

診療面では、当院通院中の腹膜透析患者の医学的管理を行うとともに、血液透析導入予定患者に

ついて、そのバスキュラーアクセスの作成を積極的に行ってきた。さらに、保存期腎不全患者からの継ぎ目のない医療の継続を目的として、保存期腎不全医療についても、腎臓内分泌内科との協力関係の下、取り組んでいる。

教育

教育については、患者教育としては、腹膜透析を導入予定の患者教育、年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 主な薬剤の投与方法,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. 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

特任准教授

岩部 真人 (平成 27 年 11 月～)

特任助教

岩部 美紀 (平成 27 年 11 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、肥満に伴うメタボリックシンドローム・糖尿病・心血管疾患等の生活習慣病の病因・病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目指しています。これまでにアディポネクチン受容体などの生活習慣病の「鍵分子」を複数同定し、発生工学・RNA 工学を利用した機能解析によってどのように生活習慣病が発症・発展するかを解明してきました。また、アディポネクチン受容体のリガンドであるアディポネクチンは高分子量型が高活性であり、その測定がインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの診断に有用であることを見出しました。更に、アディポネクチンの受容体を介して、植物由来ペプチドであるオスモチンが抗生活習慣病作用に重要な AMPK を活性化するこ

とを発見しました。臨床応用に向けて、立体構造解析から、アディポネクチン受容体の特異的リガンドによる生活習慣病根本的治療薬の開発に取り組んでいます。

出版物等

- Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin/adiponectin receptor in disease and aging. *npj Aging and Mechanisms of Disease*. 1, 15013 (2015)

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, 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** 30(5): 692-695, 2015.

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. Incidence of periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases -A comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia. **Heart Vessels** 30(4), 498-502, 2015.
3. Takamura C, Suzuki J (corresponding author), Ogawa M, Watanabe R, Tada Y, Maejima Y, Akazawa H, Komuro I, Isobe M. Suppression of murine autoimmune myocarditis achieved with direct renin inhibition. **J Cardiol.** pii: S0914-5087(15)00295-6, 2015.
4. Hirakawa H, Zempo H, Ogawa M, Watanabe R, Suzuki J (corresponding author), Akazawa H, Komuro I, Isobe M. A DPP-4 inhibitor suppresses fibrosis and inflammation on experimental autoimmune myocarditis in mice. **PlosOne.** Mar 13;10(3):e0119360. 2015.
5. Zempo H, Sugita Y, Ogawa M, Watanabe R, Suzuki J (corresponding author), 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.** 30(4), 527-533, 2015.
6. 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.** 21(1):45-52, 2015.
7. 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.** 21(4):313-22. 2015.
8. Ikeda Y, Kumagai H, Okazaki H, Fujishiro M, Nomura S, Takeda N, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Komuro I, Yanagisawa M. Monitoring β -arrestin recruitment via β -lactamase enzyme fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors. **PlosOne.** 10: e0127445, 2015.
9. Kumagai H, Ikeda Y, Motozawa Y, Fujishiro M, Okazaki H, Nomura S, Takeda N, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Komuro I, Yanagisawa M. Quantitative measurement of GPCR endocytosis via pulse-chase covalent labeling. **PlosOne.** 10(5):e0129394, 2015.
10. Yabumoto C, Akazawa H, Yamamoto R, Yano M, Kudo-Sakamoto Y, Sumida T, Kamo T, Yagi H, Shimizu Y, Saga-Kamo A, Naito A, Oka T, Lee JK, Suzuki J, Sakata Y, Uejima E, Komuro I. Angiotensin II receptor blockade promotes repair of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression. **Sci Rep.** 5:14453, 2015.
11. Yano M, Akazawa H, Oka T, Yabumoto C, Kudo-Sakamoto Y, Kamo T, Shimizu Y, Yagi H, Naito A, Lee JK, Suzuki J, Sakata Y, Komuro I. Monocyte-derived extracellular Nampt-dependent biosynthesis of NAD⁺ protects the heart against pressure overload. **Sci Rep.** 5:15857, 2015.
12. Oishi S, Shimizu Y, Hosomichi J, Kuma Y, Nagai H, Maeda H, Usumi-Fujita R, Kaneko S, Shitano C, Suzuki J, Yoshida K, Ono T. Intermittent hypoxia induces disturbances in craniofacial growth and defects in craniofacial morphology. **Ann Oral Biol.** 61:115-124, 2015.

13. Ueshima D, Ashikaga T, Shimura T, Hatano Y, Sasaoka T, Kurihara K, Yoshikawa S, Maejima Y, Isobe M. Popliteal Retrograde Approach is Effective and Safe for Superficial Femoral Artery Chronic Total Occlusion. **Ann Vasc Dis.** 8(3):220-6, 2015.
 14. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: high rate of co-occurrence and genetic overlap. **Arthritis Rheumatol.** 67(8):2226-32, 2015.
 15. Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M. A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. **Heart Vessels.** 2015 Mar 18. [Epub ahead of print]
 16. Zempo H, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Isobe M. A different role of angiotensin II type 1a receptor in the development and hypertrophy of plantaris muscle in mice. **J Applied Genet.** 2015 May 30. [Epub ahead of print]
 17. Zempo H, Suzuki J, Watanabe R, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Isobe M. Cacao polyphenols ameliorate autoimmune myocarditis in mice. **Hypertens Res.** 2015 Dec 10. [Epub ahead of print]
 18. Watanabe R, Suzuki J, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Isobe M. Angiotensin II receptor blocker irbesartan attenuates cardiac dysfunction induced by myocardial infarction in the presence of renal failure. **Hypertens Res.** 2015 Dec 10. [Epub ahead of print]
- 英文総説
1. Suzuki J, Aoyama N, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Hirata Y. Effect of periodontitis on cardiovascular manifestations in Marfan syndrome -A critical common role of TGF- β -. **Int Heart J.** 56:121-124, 2015.
 2. Ikeda Y, Kumagai H, Motozawa Y, Suzuki J, Komuro I. Biased Agonism of the Angiotensin II Type I Receptor. **Int Heart J.** 56(5):485-8, 2015.
 3. Isobe M, Tezuka D. Isolated cardiac sarcoidosis: clinical characteristics, diagnosis and treatment. **Int J Cardiol.** 182:132-40, 2015.
 4. Maejima Y, Chen Y, Isobe M, Gustafsson ÅB, Kitsis RN, Sadoshima J. Recent progress in research on molecular mechanisms of autophagy in the heart. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 308(4):H259-68, 2015.
 5. Maejima Y, Isobe M, Sadoshima J. Regulation of autophagy by beclin 1 in the heart. **J Mol Cell Cardiol.** 2015 Nov 3. [Epub ahead of print]
 6. Ikeda Y, Kumagai H, Motozawa Y, Suzuki J, Komuro I. Next Generation ARBs. **Int Heart J.** 2015 Nov 9. [Epub ahead of print]
 7. Suzuki J, Shimamura M, Suda H, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Isobe M, Komuro I, Morishita R. Current therapies and investigational drugs for peripheral arterial disease. **Hypertens Res.** 2015 Dec 3. [Epub ahead of print]
 8. Tada Y, Suzuki J. Oxidative stress and myocarditis. **Curr Pharm Des.** 2015 Dec 22. [Epub ahead of print]

健康医科学創造

特任准教授

森田啓行

特任助教

上田和孝

沿革と組織の概要

本講座は㈱日立製作所および㈱日立メディコの寄附により平成17年1月に設立され、本学循環器内科学講座と共同で臨床情報データベースシステムの構築・運用をおこなってきた。平成20年1月～平成22年12月は㈱セラバリュースおよび㈱日立製作所の寄附により、平成23年1月以降はディーブイエックス㈱、㈱ウィン・インターナショナル、田辺三菱製薬㈱の寄附により講座が運営されている。目下運用中の臨床情報データベースシステムを有効活用して質の高い臨床研究を展開し、その成果を社会に発信していくことが本講座の最大の使命と考えている。

本講座は東京大学医学部附属病院22世紀医療センターに所属し、産学連携の最前線として、企業側のノウハウと大学側のリサーチマインドとが融合し最大限のアウトプットが得られるよう活動を行なっている。臨床研究を行なうにあたって最も重要なのは、「その活動拠点が病院にあり、情報交換および人的交流が臨床現場との間で活発に行なわれる」、ということである。本講座は臨床医、リサーチナース、その他のメディカルスタッフ、企業の技術者がお互いに連携して活動を展開している。また、本学循環器内科学講座の若手医師との共同研究もさかんに行なわれている。

研究

多くの疾患は環境要因と遺伝要因とが相互作用した結果発症すると考えられる。疾患の原因、増悪因子、予後決定因子を明らかにし、メカニズムを突き詰め予防・治療へとつないでいくためにはまずどのようなアプローチが必要であろうか。それは臨床情報の詳細なファイリングであると考ええる。日常の診療行為の中で膨大に生み出される臨床情報を体系的に整理整頓することで、個別のカルテからだけでは判然としなかった事実が明快に見えてくる。本講座では本学循環器内科学講座と共同で臨床情報データベースシステムの構築・運用をおこなってきた。今後このデータベースシステムを有効活用し、質の高い臨床研究を効率的に展開する。具体的には疾患マーカーの同定、治療反応性を規定する遺伝要因の割り出しなどが挙げられるが、既知の物質・遺伝子であっても未知のメカニズムで疾患と関わっている可能性があり、このような「再発見」も意識して研究を進めたい。

また、疾患準備状態いわゆる未病も十分に研究されるべき分野である。すなわち、巷に溢れている食品・エクササイズ・生活習慣などに関する諸情報を科学的に検証することも本講座の活動のひとつである。実験動物や培養細胞を用いた基礎研究を併用し、リスク検証・メカニズム解析をおこなう。

科学的検証を経て得られた健康情報・医学情報

を社会に普及・浸透させることが最終目標である。社会への成果の還元があつてはじめて本講座での研究は意味をなす、と考える。健康教育や医療システムの現状をどのように分析し、正確な健康情報・医学情報の普及をいかに図るべきか。正解を得るには多くの領域の研究者との交流・議論が欠かせない。大学の内外を問わずひろく共同研究を展開したいと考える。

科学研究費補助金

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 年度厚生労働省科学研究費補助金
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

平成 27 年度文部科学省科学研究費補助金
挑戦的萌芽研究
化学感覚受容体を標的とした常在性腸内細菌叢の産生する生理活性代謝産物の探索

研究代表者 森田啓行

平成 26-28 年度日本医療研究開発機構研究費
難治性疾患等実用化研究事業
遺伝性心血管疾患における集中的な遺伝子解析及

び原因究明に関する研究 (高島成二)

研究分担者 森田啓行

平成 27-29 年度文部科学省科学研究費補助金
基盤研究(B)(一般)

新規 Wnt シグナル制御系を標的とした抗癌剤の開発 (藤城光弘)

研究分担者 森田啓行

平成 27-28 年度難治性疾患実用化研究事業
新規治療法開発に向けた組織工学的心筋組織による肥大型心筋症の病態解明 (松浦勝久)

研究分担者 森田啓行

出版物等

- Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T, Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Morita H, Manabe I, Nagai T, Shiojima I, Komuro I.
Complement C1q-induced activation of β -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling.
Nature Communications 6: 6241, 2015
- 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 23: 374-380, 2015
- Kimura K, Daimon M, Morita H, Kawata T, Nakao T, Okano T, Lee SL, Takenaka K, Nagai R, Yatomi Y, Komuro I.

- Evaluation of right ventricle by speckle tracking and conventional echocardiography in rats with right ventricular heart failure.
International Heart Journal 56: 349-353, 2015
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 and Vessels 30: 304-308, 2015
 5. Yagi H, Hatano M, Takeda N, Harada S, Suzuki Y, Taniguchi Y, Shintani Y, Morita H, Kanamori N, Aoyama T, Watanabe M, Manabe I, Akazawa H, Kinugawa K, Komuro I.
Congenital contractural arachnodactyly without *FBN1* or *FBN2* gene mutations complicated by dilated cardiomyopathy.
Internal Medicine 54: 1237-1241, 2015
 6. Morita H, Komuro I.
Mendelian randomisation study for statin treatment.
Lancet 385: 1945-1946, 2015
 7. Kimura K, Morita H, Daimon M, Kawata T, Nakao T, Lee SL, Hirokawa M, Ebihara A, Nakajima T, Ozawa T, Yonemochi Y, Aida I, Motoyoshi Y, Mikata T, Uchida I, Komori T, Kitao R, Nagata T, Takeda S, Komaki H, Segawa K, Takenaka K, Komuro I.
Prognostic impact of venous thromboembolism in patients with Duchenne muscular dystrophy: Prospective multi-center 5-year cohort study.
International Journal of Cardiology 191: 178-180, 2015
 8. Kumagai H, Ikeda Y, Motozawa Y, Fujishiro M, Okamura T, Fujio K, Okazaki H, Nomura S, Takeda N, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Yamamoto K, Komuro I, Yanagisawa M.
Quantitative measurement of GPCR endocytosis via pulse-chase covalent labeling.
PLoS ONE 10: e0129394, 2015
 9. Ikeda Y, Kumagai H, Okazaki H, Fujishiro M, Motozawa Y, Nomura S, Takeda N, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki JI, Yamazaki T, Komuro I, Yanagisawa M.
Monitoring β -arrestin recruitment via β -lactamase enzyme fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors.
PLoS ONE 10: e0127445, 2015
 10. Imai Y, Morita H, Takeda N, Miya F, Hyodo H, Fujita D, Tajima T, Tsunoda T, Nagai R, Kubo M, Komuro I.
A deletion mutation in myosin heavy chain 11 causing familial thoracic aortic dissection in two Japanese pedigrees.
International Journal of Cardiology 195: 290-292, 2015
 11. Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Nawata K, Komuro I.
A deleterious *MYH11* mutation causing familial thoracic aortic dissection.
Human Genome Variation 2: 15028, 2015
 12. Fujita D, Takeda N, Morita H, Kato M, Nishimura H, Inuzuka R, Taniguchi Y, Nawata K, Hyodo H, Imai Y, Hirata Y, Komuro I.
A novel mutation of *TGFBR2* causing Loeys-Dietz syndrome complicated with pregnancy-related fatal cervical arterial dissections.
International Journal of Cardiology 201: 288-290, 2015
 13. Nakayama A, Morita H, Nakao T, Yamaguchi T, Sumida T, Ikeda Y, Kumagai H, Motozawa Y, Takahashi T, Imaizumi A,

- Hashimoto T, Nagai R, Komuro I.
A food-derived flavonoid luteolin protects against angiotensin II-induced cardiac remodeling.
PLoS ONE 10: e0137106, 2015
14. Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Imai Y, Hirata Y, Komuro I.
Congenital contractural arachnodactyly complicated with aortic dilatation and dissection: case report and review of literature.
American Journal of Medical Genetics Part A 167A: 2382-2387, 2015
15. アメリカンフットボールと高血圧
森田啓行
Medical Practice 32(1):167, 2015
16. 循環器大規模臨床試験要約集 2014 年版
(小室一成, 山崎力監修, 森田啓行編集主幹, 細谷弓子, 網谷英介編集)
メディカルレビュー社
17. 心内膜心筋生検の安全性と診断率
森田啓行
Medical Practice 32(2):356, 2015
18. アルコール摂取と心筋梗塞
森田啓行
Medical Practice 32(3):523, 2015
19. 100 歳まで生きるための本 100 選
森田啓行
アンチ・エイジング医学-日本抗加齢医学会雑誌 11(3): 418-419, 2015
20. 心不全、心筋症に関連する遺伝的素因・原因遺伝子
森田啓行
診断と治療 103Suppl:395-400, 2015
21. アルコール摂取と腹部大動脈瘤
森田啓行
Medical Practice 32(5):868, 2015
22. マイクロ ELISA による患者の微量検体の分析法
森絵美, 細谷弓子, 今井靖, 大橋俊則, 田澤英克, 馬渡和真, 森田啓行, 北森武彦
分析化学 64(6):461-468, 2015
23. 肥大型心筋症の臨床診断とリスク評価
森田啓行
呼吸と循環 63(7):608-614, 2015
24. 食塩摂取量と血圧値との相関
森田啓行
Medical Practice 32(8):1374, 2015
25. 肝硬変と冠動脈疾患
森田啓行
Medical Practice 32(10):1715, 2015

関節疾患総合研究講座

特任准教授

吉村典子

特任准教授

村木重之

ホームページ <http://www.hu-tokyo.ac.jp/center22/index.html>

沿革と組織の概要

関節疾患総合研究講座は2005年に、中外製薬株式会社の寄付金により、22世紀医療センターに設立された寄付講座で、整形外科学講座およびリハビリテーション医学分野を協力講座としている。本講座は、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

運動器の障害は歩行障害を介して高齢者の生活の質（Quality of life : QOL）を著しく損なうため、超高齢社会に突入したわが国における高齢者のQOLの維持増進や健康寿命の延伸、医療費の低減のためには、運動器疾患の予防対策は喫緊の課題であるといえる。そこで日本整形外科学会は、運動器の障害のために要介護となる危険の高い状態をロコモティブシンドローム（locomotive syndrome、以下ロコモ）と定義し、要介護予防の立場から疾患横断的に運動器疾患をとらえ、その予防対策に取り組んでいる。

一般に疾病の予防のためには、まず目的疾患の基本的疫学情報、即ち有病率や発生率、危険因子を把握することが必須である。しかし慢性に進行し経過が長いことが多い運動器疾患は発生の日時を特定することが困難であるため、一般住民の集団を設定して集団全体に

ついて経時的に調査を行う必要がある。そのため患者数が極めて多いと考えられるにもかかわらず、運動器障害の疫学エビデンスの集積はまだ十分とは言えない。2005年3月、関節疾患総合研究講座は、わが国の高齢者運動器疾患およびそれによる要介護移行の予防を目的として、変形性関節症（Osteoarthritis : OA）および骨粗鬆症（Osteoporosis : OP）を主たる目的疾患とした大規模臨床統合データベースの設立を開始し、この一連の研究活動をROAD（Research on Osteoarthritis / osteoporosis Against Disability）プロジェクトと名付けた。本プロジェクトでは、骨関節疾患を予防目的とした住民コホートの規模として世界最大である。2015年に本コホートは10年目の追跡調査を開始した。追跡調査は2016年に終了する予定であり、これにより、運動器疾患の有病率、発生率などの疫学情報に加えて、要介護への影響、死亡との関連などの予後情報、加えてこれらの年代別の変化など長期コホートならではの質の高いエビデンスを創出できる。

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 ベースライン調査結果をもちいて、ロコモの原因疾患である変形性膝関節症 (Knee Osteoarthritis : KOA)、変形性腰椎症 (lumbar spondylosis : LS) および OP の有病率を検討した。40 歳以上を対象として有病率を推定すると、KOA の有病率は男性 42.6%、女性 62.4%であり、X 線で診断される KOA の有病者数は 2530 万人(男性 860 万人、女性 1670 万人)となった。LS の有病率は男性 81.5%、女性 65.5%であり、有病者は 3790 万人(男性 1890 万人、女性 1900 万人)、OP の有病率は、腰椎 L2-4 で男性 3.4%、女性 19.2%、大腿骨頸部で男性 12.4%、女性 26.5%で、腰椎 OP の有病者数は約 640 万人(男性 80 万人、女性 560 万人)、大腿骨頸部 OP の有病者数は約 1,070 万人(男性 260 万人、女性 810 万人)と推定された。これらのいずれかと診断されるものの割合は男性で 84.1%、女性で 79.3%となり、推定される有病者数(40 歳以上)は総数 4700 万人 (男性 2100 万人、女性 2600 万人) と莫大な数となり、まさにロコモは国民病と言えることを明らかにした。

さらに膝 X 線画像自動読影ソフトウェア KOACAD : knee OA computer assisted diagnosis を開発し、OA の画像評価基準を検討した。ROAD データベースより抽出した 5,850 膝の X 線画像にて従来の診断に利用されるカテゴリカルな分類 (Kellgren-Lawrence 分類 : 0-4 の 5 段階評価で grade2 以上が OA、grade3 以上で重症 OA の診断) のカットオフ値を算出し、内側関節裂隙最小距離が、grade2 で男女とも 2.8mm、grade3 で男女とも 2.1mm であることを明らかにした。これにより境界域があいまいであった OA の診断を定量的に行なうことが可能となった。

ベースライン調査に引き続き、ROAD では、2008 年から 2010 年にかけて 3 年目の追跡調査を開始し、2,674 人の参加を得て完了し、要介護移行率、OP、KOA、LS の累積発生率、転倒の発生率などを推定し、その危険因子の解明に取り組んでいる。さらに 2012 年から

2013 年に 7 年目の第 2 回追跡調査を完了した。2015 年より 10 年目の追跡調査に取り組んでおり、2016 年に完了する予定である。

今後の研究の展望

2015 年からの第 4 回目調査(10 年め) によるデータをふまえて、観察疫学とゲノム疫学の手法を駆使し、OA、OP をはじめとする高齢者運動器疾患の発生率、発生に関わる危険因子、ADL/QOL への影響、要介護移行率、要介護予防のためのスクリーニング手法の開発などの充実をはかる。疾患感受性遺伝子の解明についてもさらに研究を進める予定である。

出版物等

【論文・著書 (原著、総説)】

英文論文

1. 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
2. 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
3. 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

4. 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
5. 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
6. 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* 34: 1589-1597, 2015
7. 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* 23: 874-881, 2015
8. Mure K, Yoshimura N, Hashimoto M, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Takeshita T: Urinary 8-isoprostaglandin F2a as a marker of metabolic risks in the general Japanese Population: The ROAD Study. *Obesity* 23,1517-1524, 2015
9. 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* 20: 888-895, 2015
10. 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* 20:896-905, 2015
11. 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* 26:151-161, 2015
12. Muraki S, Akune T, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: the ROAD study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015 Oct 16; 16: 305
13. Enyo Y, Yoshimura N, Yamada H, Hashizume H, Yoshida M: Radiographic natural course of lumbar degenerative spondylolisthesis and its risk factors related to the progression and onset in a 15-year community-based cohort study: the Miyama study. *J Orthop Sci* 20: 978-984, 2015
14. Iidaka T, Muraki S, Akune T, Oka H, Kodama R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Prevalence of radiographic hip osteoarthritis and its association with hip pain in Japanese men and women: The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 24:117-123, 2016
15. Kodama R, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Morizaki Y, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of hand osteoarthritis and its relationship to hand pain and grip strength: The third survey of the ROAD Study. *Mod Rheumatol*, in press
16. Sarquis LM, Coggon D, Ntani G, Walker-Bone K, Palmer KT, Felli VE, Harari R, Barrero LH, Felknor SA, Gimeno D, Cattrell A, Vargas-Prada S, Bonzini M, Solidaki E, Merisalu E, Habib RR, Sadeghian F, Kadir MM, Warnakulasuriya SS, Matsudaira K, Nyantumbu B, Sim MR,

- Harcombe H, Cox K, Marziale MH, Harari F, Freire R, Harari N, Monroy MV, Quintana LA, Rojas M, Harris EC, Serra C, Martinez JM, Delclos G, Benavides FG, Carugno M, Ferrario MM, Pesatori AC, Chatzi L, Bitsios P, Kogevinas M, Oha K, Tiina, Freimann, Sadeghian A, Peiris-John RJ, Sathiakumar N, Wickremasinghe AR, Yoshimura N, Kelsall HL, Hoe VC, Urquhart DM, Derrett S, McBride D, Herbison P, Gray A, Salazar Vega EJ.: Classification of neck/shoulder pain in epidemiologic research: A comparison of personal and occupational characteristics, disability and prognosis among 12,195 workers from 18 countries. Pain, in press
17. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minimide A, Nakagawa H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Metabolic syndrome components are associated with intervertebral disc degeneration: the Wakayama Spine Study. PLoS One, in press
- 総説**
1. 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
 2. 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
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 吉村典子: ロコモとメタボと認知症: ROAD スタディ. クラシニアン 644, 34-41, 2015
 8. 吉村典子: フレイルとロコモティブシンドローム. Progress in Medicine 35(11), 1717-1718, 2015
 9. 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 58(2), 163-171, 2015
 10. 村木重之: 骨粗鬆症の疫学. Pharma Medica 33(2), 9-12, 2015
 11. 村木重之: ロコモの視点を交えた変形性膝関節症病態・疫学. Loco Cure 1(2), 104-109, 2015
 12. 村木重之: 大腿骨近位部骨折～疫学から治療, リハビリサービスまで～ 大腿骨近位部骨折の予後. Clinical Calcium 25(4), 511-518, 2015
 13. 村木重之: ロコモティブシンドロームのすべて ロコモティブシンドロームの評価 評価法 その他の運動機能評価法. 日本医師会雑誌 144(特別 1), S87-S90, 2015
 14. 村木重之: 骨棘を伴う脊椎疾患とは(Q&A). 日本医事新報 4769, 69-70, 2015
 15. 村木重之: EBM 講座(第 48 回) サルコペニアと骨折. 骨粗鬆症治療 14(3), 240-244, 2015
 16. 吉村典子: 骨粗鬆症とロコモティブシンドローム. Bone Joint Nerve 20(6), 177-180, 2016
 17. 吉村典子: 骨粗鬆症の疫学. Medicina 53(3), 414-417, 2016
 18. 村木重之: サルコペニア サルコペニアと加齢関連疾患 サルコペニアとロコモティブシンドローム. The Lipid 27(1), 34-40, 2016
 19. 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
 20. 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
 21. 吉村典子: わが国の疫学研究: ROAD スタディを中心に. 日本骨粗鬆症学会誌 1(1), in press
 22. 吉村典子: 変形性関節症と骨粗鬆症の疫学: 地域コホート ROAD の追跡結果より. ORTHO PEDI, in press
 23. 村木重之: ロコモティブシンドローム. medical practice, in press
 24. 村木重之: 膝 OA 進行を予測する Xp・MRI 所見. Bone Joint Nerve, in press

著書

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 吉村典子：コホート研究からみた運動器障害. ロコモティブシンドローム、in press、メディカルレビュー社、大阪
6. 吉村典子：骨粗鬆症の疫学. リウマチ病学テキスト改訂第2版、診断と治療社、in press、診断と治療社
7. 吉村典子：変形性関節症: 総説、疫学. リウマチ病学テキスト改訂第2版、診断と治療社、in press

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きた。

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。第4期2013年度～2015年度は、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きた。協力講座は、東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻医療情報経済学分野、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。

なお、第4期満了となる2016年3月末をもって本講座は終了となった。

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きた。

1) 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。

2) 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。

3) 医療情報データベースを用いた薬剤疫学的研究、および活用するための実课题研究

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、こういった薬剤疫学的研究を含め実利用をすすめるためには現状では様々な課題があり、その解決のために産学官病院、各セクターからの参加者による研究会を開催している。

4) 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. 東京大学大学院医学系研究科医療経営政策学講座 編 (2015) 医療情報の利活用と個人情報の保護. EDITEX
2. 山本隆一. 新社会基盤マイナンバーの全貌 第5章「個人情報保護を支える仕組み」, 日経BP, 2015年9月
3. Kawaguchi H, Koike S. Association between the Density of Physicians and Suicide Rates in Japan: Nationwide Ecological Study Using a Spatial Bayesian Model. PLoS One. 2016;11(2):e0148288
4. Koike S, Matsumoto M, Ide H, Kashima S, Atarashi H, Yasunaga H. The effect of concentrating obstetrics services in fewer hospitals on patient access: a simulation. Int J Health Geogr. 2016;15(1):4.
5. Koike S, Shimizu A, Matsumoto M, Ide H, Atarashi H, Yasunaga H. Career pathways of board-certified surgeons in Japan. Surg Today. 2015 [Epub ahead of print].
6. 山本隆一. 日本における医療ビッグデータの利活用の現状と課題, 雑誌「公衆衛生」79巻9号, p614-618, 医学書院, 2015年9月

コンピュータ画像診断学／予防医学

特任教授

林直人

特任准教授

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、森典子

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) Takata M, Amiya E, Watanabe M, Yamada N, Watanabe A, Kawarasaki S, Ozeki A, Nakao T, Hosoya Y, Ando J, Komuro I.: The association between orthostatic increase in pulse pressure and ischemic heart disease. Clin.Exp.Hypertens. 1-7, 2015.
- (2) 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 30:218-226,2015.
- (3) Takao H, Hayashi N, Ohtomo K.: Brain morphology is individual-specific information. Magn.Reson.Imaging 33:816-821, 2015.
- (4) 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. 21:8-13,2015.
- (5) Nakashima R, Watanabe C, Maeda E, Yoshikawa T, Matsuda I, Miki S, Yokosawa K.: The effect of expert knowledge on medical search: medical experts have specialized abilities for detecting serious lesions. Psychol.Res. 79: 729-738,2015.
- (6) Takahashi M, Myojo M, Watanabe A, Kiyosue A, Kimura K, Ando J, Hirata Y, Komuro I.: Effect of purified eicosapent-aenoic acid on red cell distribution width in patients with ischemic heart disease. Heart Vessels 30:587-594,2015.
- (7) Veillon L, Go S, Matsuyama W, Suzuki A, Nagasaki M, Yatomi Y, Inokuchi J.: Identification of Ganglioside GM3 Molecular Species in Human Serum Associated with Risk Factors of Metabolic Syndrome. PLoS One 10 :e0129645, 2015.
- (8) Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, Ohmori T, Manabe I, Italiano JE,Jr, Ryu T, Takayama N, Komuro I, Kadowaki T, Eto K, Nagai R.: IL-1alpha induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. J.Cell Biol. 209:453-466,2015.

-
- (9) Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Ohtsu H, Takao H, Miyati T, Matsuda H, Yamashita F, Iwatsubo T, Mori H, Kunitatsu 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. 8:64-72,2015.
- (10) Maeda E, Tomizawa N, Yamamoto K, Kanno S, Akahane M, Ino K, Uehara M, Sakamoto A, Semboku T, Torigoe R, Ohtomo K.: Optimized heart rate for 320-row cardiac CT can be feasibly predicted from prescan parameters. Springerplus 4:697-015-1478-5. eCollection,2015.
- (11) Yamagata K, Uno K, Mori K, Seto Y.: Unusual U wave induced by reconstructed retrosternal esophagus. Clin.Case Rep. 3: 949-951,2015.

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、エーザイ株式会社寄付金により、22世紀医療センターに設立された寄付講座で、整形外科学講座および人類遺伝学講座を協力講座としている。同センター内にある関節疾患総合研究講座と共同で、変形性関節症をはじめとする高齢者運動器疾患の大規模統合データベースを構築し、観察疫学とゲノム疫学的手法により、運動器疾患の予防法の確立や、原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

講座概要

変形性関節症や変形性脊椎症などの運動器変性疾患は、高齢者の生活機能を低下させ、健康寿命を短縮させる重大な生活習慣病となっているが、その発症・進展機序についてはほとんど解明されていない。また、予防対策をたてる上での基盤となるべき基本疫学データすら確立されておらず、治療も対症療法の域を出ていないのが現状である。国立社会保障・人口問題研究所は、高齢者（65歳以上）人口は今後も増加し、現在の2,200万人から平成25（2013）年には3,000万人を突破、平成30（2018）年には3,417万人に達するとの急速な増加を予想しており、更なる高齢化に伴う運動器疾患や障害、およびこれに要する医療・介護費用は甚大なものになっていくことが予想される。

臨床運動器医学講座では、変形性関節症をはじめ

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年からの第一回追跡調査、2011年からの第二回追跡調査、2015年からの第3回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. 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..
2. 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.
3. 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.
4. 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.* 2015;34:1589-97.
5. 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.
6. 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. .
7. 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.
8. Muraki S, Akune T, Enyo 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.
9. 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* 2015; 23:1517-24..
10. 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* 2015;26: 2597-605.
 11. 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* 2015;20:896-905.
 12. Iidaka T, Muraki S, Akune T, Oka H, Kodama R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Prevalence of radiographic hip osteoarthritis and its association with hip pain in Japanese men and women: The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:117-23.
 13. Muraki S, Akune T, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: The ROAD study. *BMC musculo-skeletal disorders* 2015;16:305.
 14. Kodama R, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Yoshida M, Morizaki Y, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshimura N. Prevalence of hand osteoarthritis and its relationship to hand pain and grip strength in Japan: The third survey of the ROAD Study *Modern Rheum* (in press).
 15. 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. Metabolic syndrome components are associated with the intervertebral disc degeneration: The Wakayama Spine Study *Plos One* 2016;11: e0147565
 16. Iwahashi H, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Shinto K, Ishimoto Y, Nagata K, Teraguchi M, Kagotani R, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Minamide A, Nakagawa Y, Yoshida M. The association between the cross-sectional area of the dural sac and low back pain in a large population: The Wakayama Spine Study *Plos One*, in press.
 17. Teraguchi M, Samartzis D, Hashizume H, Yamada H, Muraki S, Oka H, Cheung J, Kagotani R, Iwahashi H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Cheung K, Yoshimura N, Yoshida M. Classification of high intensity zones of the lumbar spine and their association with other spinal MRI phenotypes: the Wakayama Spine Study. *Plos One*, in press.
 18. 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
 19. 村木 重之 骨粗鬆症の疫学 *Pharma Medica* 2015;33:9-12.
 20. 村木 重之 変形性膝関節症（ロコモの視点を交えて） *Lococure* 2015
 21. 村木 重之 大腿骨近位部骨折の予後 *Clinical Calcium* 2015;25:511-8.
 22. 村木 重之 サルコペニアと加齢関連疾患 サルコペニアとロコモティブシンドローム *The Lipid* 2015;27:1:34-40.
 23. 村木 重之 骨棘を伴う脊椎疾患とは(Q&A) *日本医事新報* 2015;4796:69-70.
 24. 村木 重之 サルコペニアと骨折 骨粗鬆症治療 2015;240-244.
 25. 村木 重之 【骨粗鬆症臨床研究の未来に向けて-臨床研究の手法と若手研究者への期待-】 疫学研究の進め方 日本骨粗鬆症学会 2015;1: 16-17.

医療安全管理学（東京海上日動）

特任教授

児玉安司（平成 27 年 11 月 30 日まで）、

特任准教授

安樂真樹（平成 28 年 1 月 1 日～）

特任助教

小川祥子（平成 27 年 11 月 30 日まで）、水木麻衣子（平成 27 年 12 月 1 日～）

特任研究員

水木麻衣子（平成 27 年 11 月 30 日まで）、瀬川玲子

学術支援専門職員

林かほり、東正悟（平成 27 年 6 月 16 日から 11 月 15 日まで）

小橋百合子

客員研究員

松浦知子、長川真治、中澤佳穂子

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マー事件などの事件を契機として、多くの先進国で、医療事故や医事紛争に対する社会的関心が高まった。わが国では、1999 年を境として、医療事故や医事紛争に関するメディアの報道が激増し、医師法 21 条の警察届出を介して刑事事件化への危惧が高まる中で、いくつかの事件が捜査の対象となるとともに複数の無罪判決が出されるなど、医療への刑事手続の介入について、さまざまな議論と混乱が渦巻いている状況である。一方、民事損害賠償をめぐる医事紛争について

は、永きにわたり、多数の紛争事案について、さまざまなチャンネルを通じて、訴訟になる前の説明や和解などの対応が行われてきている。このような努力にもかかわらず、民事医療訴訟新受件数は、1970 年ころ（新受件数年間約 100 件）から 2004 年（年間 1110 件）まで 10 年ごとに倍増するペースで増加を続けた。2004 年以後新受件数は減少傾向を示しているが、2009 年において新受件数 733 件、既済件数 952 件（速報値）であり、多数の医療紛争事案について訴訟が行われている。

当講座では、医療事故や医事紛争の現実を直視しながら、患者・医療者・社会のそれぞれの視点から、健全な医療制度の再建と医療への信頼回復をめざし、よりよい法的システムのあり方を考えるとともに、大学病院という最先端の現場での経験を生かし、臨床現場との連携の中で、患者と医

療者との対話による相互理解を推進する取り組みを行なっている。

研究

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. 講演録「臨床研究における利益相反と規制のあり方」医薬品企業法務研究会『リーガルマインド』NO. 363 2015年7月号, 44-79
2. 児玉安司. 「ガバナンス強化に向けて、経営者はどう取り組むべきか」てい談 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. 385, 14-23, 2015年10月1日
3. 児玉安司. 「医療安全支援センターの業務及び運営の改善のための研究」報告書. 2015年.
4. 児玉安司. 「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」ファイザーヘルスリサーチ振興財団第23回（2014年度）国際共同研究報告書. 2015年11月

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

1. 児玉安司. 「医療ADRに期待するもの」第19回全国仲裁センター連絡協議会 医療ADRシンポジウム講演, 2015年4月22日
2. 児玉安司. 「医療安全支援センターの現状と課題」医療安全支援センター代表者ジョイントミーティング講演, 2015年5月12日
3. 児玉安司. 「臨床研究における利益相反と規制のあり方」医薬品企業法務研究会講演, 2015年5月19日
4. 児玉安司. 「医療安全と紛争対応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, 2015年6月6日
5. 児玉安司. 「内視鏡検査・治療における法的課題」第15回日本実地医家消化器内視鏡研究会会談, 2015年6月21日
6. 児玉安司. 「医事紛争における『理屈と人情』」日本交渉学会 第28回全国大会講演, 2015年6月27日
7. 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, 2015年8月21日

8. 児玉安司.「法律家からみたリスク・コミュニケーション」レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会・認定コース講演, 2015 年 9 月 14 日
9. 児玉安司.「法律家からみたリスク・コミュニケーション」レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会・認定コース 薬害教育エキスパート研修講座, 2015 年 10 月 13 日
10. 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, 2015 年 10 月 17 日
11. 児玉安司. 「医療事故調査における調査及び報告書作成の実際」第 10 回医療の質安全学会. 2015 年 11 月 23 日.
12. 東正悟. 林かおり, 小川祥子, 畑中綾子, 南立宏一郎, 児玉安司「医師の不祥事に対する調査・処分の仕組み—日本とワシントン州を比較して—」第10回医療の質安全学会. 2015 年11月22日.
13. 林かほり. 東 正悟, 小川祥子, 畑中綾子, 南立宏一郎, 児玉安司「日米における医師再教育の取り組み」第 10 回医療の質安全学会. 2015 年 11 月 22 日.
14. 小川祥子. 瀬川玲子, 長川真治, 中澤佳穂子, 林かほり, 東正悟, 水木麻衣子, 児玉安司. 「医療安全支援センター総合支援事業の取り組み」. 第10回医療の質安全学会. 2015 年 11 月 22 日.
15. 長川真治. 水木麻衣子, 小川祥子, 瀬川玲子, 児玉安司. 「保健所設置市型医療安全支援センターにおける相談苦情件数と活動状況データとの相関」. 第 10 回医療の質安全学会. 2015 年 11 月 22 日.
16. 水木麻衣子. 小川祥子, 瀬川玲子, 長川真治, 中澤佳穂子, 林かほり, 東正悟, 児玉安司. 「相談支援に関する研修資料作成の取り組み」第10回医療の質安全学会. 2015年11月22 日.
17. 水木麻衣子. 「地域の医療コーディネーション機能向上のための取組～豊島区在宅医療コーディネーター養成講座～」. 第 26 回日本在宅医療学会. 2015 年 7 月.

国外

1. Shoko Ogawa, Reiko Segawa, Tomoko Matsuura, Maiko Mizuki, Yasushi Kodama, Mitigating How can local governments improve patients safety. The International Forum on Quality and Safety in Healthcare 2015. London.
2. Reiko Segawa, Shoko Ogawa, Tomoko Matsuura, Maiko Mizuki, Yasushi Kodama, Introduction of a New Training Method to improve the Communication Skills of the Advocate Desk Staff. The International Forum on Quality and Safety in Healthcare 2015. London.

医療品質評価学

特任教授

宮田 裕章

特任准教授

香坂 俊

特任助教

隈丸 拓

特任研究員

野川 裕記, 平原 憲道, 大久保 淳一, 高橋 新

学術支援専門職員

藤村 知恵子, 加藤 直広, 福地 絵梨子

学術支援員

京極 七佳, 中村 貴代, 大司 啓太, 岡本 瞳

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。また、医療の品質を評価するに当たっては、医療に関わる様々な立場の方々の価値を考慮した上で、受け手である患者・市民の価値を中心においた医療、すなわち「患者・市民とともに歩む医療」のあり方を基にした枠組みの設定が重要です。このような点に配慮しながら、品質評価の枠組みを設定していくために、患者や医療専門職など多様な関係者の価値の多様性やその変化を明らかにする研究も行っています。

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、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（Japan SCORE/RiskCalculator）。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じた米国胸部外科学会の医療の質向上への取り組みが、様々な領域における医療改善活動の枠組みとなっていくように、日本における心臓外科領域での一定の成果は、心臓外科以外の外科領域やさまざまな内科領域など、

医療における多くの分野で応用することが可能な研究・実践活動となっています。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 4500 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く非常に先進的な活動です。

医療品質評価学講座は NCD との共同研究を通じて、この臨床ビッグデータを医療現場で活用する取り組みとして、前述した心臓外科領域で発展させてきたリスクモデルの開発や各施設へのレポートの実装などに取り組んでいます。現在、手術を受ける患者さんの成功率を推定する機能や、診療科ごとの治療成績や患者背景因子の全国比較が可能となるフィードバック機能を開発・実装中です。一方で、心臓外科領域だけでなく、消化器外科や乳がん領域など各専門領域における医療水準の把握、診療の質評価の分析も行っています。また、内科領域との連携も活発となり、臓器がん登録との連携を視野に入れたデータベース構築も開始しています。2014 年以降に本格化した、医療デバイスメーカーが行う市販後調査を PMDA や関連学会との共同作業を通じて NCD と連携させ効率化する支援事業も、忘れてはならない当講座の新しい取り組みです。

今後の展望として、循環器領域における外科・内科の連携だけでなく、他の外科領域とも広く連携し、医療の質向上に向けた実践的取り組みのための支援を行っていく予定です。さらに、今後は治療成績の改善に向けた取り組みの支援とそれら

を支える政策提言を行っていきます。また、データベースに登録された症例データのさらなる活用を通じて、手術手技・治療法や、投薬、医療機器の評価などを行う臨床研究も、より積極的に行われる予定です。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. Ikegami Y, Kohsaka S, Miyata H, Ueda I, Fuse J, Sakamoto M, Shiraishi Y, Numasawa Y, Negishi K, Nakamura I, Maekawa Y, Momiyama Y, Fukuda K. Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention Performed With or Without Preprocedural Dual Antiplatelet Therapy. *Circ J*, 79(12):2598-607 2015
2. Miyata H, Tomotaki A, Motomura N, Takamoto S. Operative mortality and complication risk model for all major cardiovascular operations in Japan *Ann Thorac Surg*, 99(1):130-9 2015 Jan
3. Aizawa Y, Kunitomi A, Nakajima K, Kashimura S, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Tanimoto Y, Kohsaka S, Takatsuki S, Fukuda K. Risk factors for early replacement of cardiovascular implantable electronic devices; *Int J Cardiol*, 178:99-101 2015 Jan 15
4. Numasawa Y, Kohsaka S, Miyata H, Noma S, Suzuki M, Ishikawa S, Nakamura I, Nishi Y, Ohki T, Negishi K, Takahashi T, Fukuda K. Gender differences in in-hospital clinical outcomes after percutaneous coronary interventions: an insight from a Japanese multicenter

- registry; PLoS One, 10(1) 2015 Jan 30
5. Arakawa M, Miyata H, Uchida N, Motomura N, Katayama A, Tamura K, Sueda T, Takamoto S. Postoperative atrial fibrillation after thoracic aortic surgery. *Ann Thorac Surg*, 99(1):103-8 2015 Jan
 6. Okita Y, Miyata H, Motomura N, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. A study of brain protection during total arch replacement comparing antegrade cerebral perfusion versus hypothermic circulatory arrest, with or without retrograde cerebral perfusion: analysis based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149(2 Suppl):S65-73 2015 Feb
 7. Anazawa T, Miyata H, Gotoh M. Cancer registries in Japan: National Clinical Database and site-specific cancer registries *Int J Clin Oncol*, 20(1):5-10. 2015 Feb
 8. Dohi M, Miyata H, Doi K, Okawa K, Motomura N, Takamoto S, Yaku H; Japan Cardiovascular Surgery Database. The off-pump technique in redo coronary artery bypass grafting reduces mortality and major morbidities: propensity score analysis of data from the Japan Cardiovascular Surgery Database; *Eur J Cardiothoracic Surg*, 47(2):299-307 2015 Feb
 9. Numasawa Y, Kohsaka S, Miyata H, Kawamura A, Noma S, Suzuki M, Nakagawa S, Momiyama Y, Naito K, Fukuda K. Impact of body mass index on in-hospital complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention in a Japanese real-world multicenter registry *PLoS One*, 10(4) 2015 Apr 14
 10. Inohara T, Kohsaka S, Abe T, Miyata H, Numasawa Y, Ueda I, Nishi Y, Naito K, Shibata M, Hayashida K, Maekawa Y, Kawamura A, Sato Y, Fukuda K. Development and validation of a pre-percutaneous coronary intervention risk model of contrast-induced acute kidney injury with an integer scoring system. *Am J Cardiol*, 115(12):1636-42 2015 Jun 15
 11. Endo A, Kawamura A, Miyata H, Noma S, Suzuki M, Koyama T, Ishikawa S, Nakagawa S, Takagi S, Numasawa Y, Fukuda K, Kohsaka S; JCD-KICS Investigators. Angiographic Lesion Complexity Score and In-Hospital Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention. *PLoS One*, 10(6) 2015 Jun 29
 12. Saze Z, Miyata H, Konno H, Gotoh M, Anazawa T, Tomotaki A, Wakabayashi G, Mori M. Risk Models of Operative Morbidities in 16,930 Critically Ill Surgical Patients Based on a Japanese Nationwide Database *Medicine (Baltimore)*, 94(30) 2015 Jul
 13. Hoashi T, Miyata H, Murakami A, Hirata Y, Hirose K, Matsumura G, Ichikawa H, Sawa Y, Takamoto S. The current trends of mortality following congenital heart surgery: the Japan Congenital Cardiovascular Surgery Database *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 21(2):151-6 2015 Aug
 14. Kurita N, Miyata H, Gotoh M, Shimada M, Imura S, Kimura W, Tomita N, Baba H, Kitagawa Y, Sugihara K, Mori M. Risk Model for Distal Gastrectomy When Treating Gastric Cancer on the Basis of Data From 33,917 Japanese Patients Collected Using a Nationwide Web-based Data Entry System *Ann Surg*, 262(2):295-303 2015 Aug
 15. Nishi H, Miyata H, Motomura N, Toda K, Miyagawa S, Sawa Y, Takamoto S. Propensity-matched analysis of minimally invasive mitral valve repair using a nationwide surgical database. *Surg Today*, 45(9): 1144-52 2015 Sep.

16. nohara T, Kohsaka S, Miyata H, Ueda I, Hayashida K, Maekawa Y, Kawamura A, Numasawa Y, Suzuki M, Noma S, Nishi Y, Fukuda K. Real-World Use and Appropriateness of Coronary Interventions for Chronic Total Occlusion (from a Japanese Multicenter Registry). *Am J Cardiol*, 116(6):858-64 2015 Sep 15
17. Ri M, Miyata H, Aikou S, Seto Y, Akazawa K, Takeuchi M, Matsui Y, Konno H, Gotoh M, Mori M, Motomura N, Takamoto S, Sawa Y, Kuwano H, Kokudo N. Effects of body mass index (BMI) on surgical outcomes: a nationwide survey using a Japanese web-based database *Surg Today*, 45(10):1271-9 2015 Oct
18. Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, Hatano E, Tanahashi Y, Mizuguchi T, Kamiyama T, Ikeda T, Tanaka S, Taniai N, Baba H, Tanabe M, Kokudo N, Konishi M, Uemoto S, Sugioka A, Hirata K, Taketomi A, Maehara Y, Kubo S, Uchida E, Miyata H, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 22(10):721-7 2015 Oct
19. Nakamura M, Wakabayashi G, Miyasaka Y, Tanaka M, Morikawa T, Unno M, Tajima H, Kumamoto Y, Satoi S, Kwon M, Toyama H, Ku Y, Yoshitomi H, Nara S, Shimada K, Yokoyama T, Miyagawa S, Toyama Y, Yanaga K, Fujii T, Kodera Y; Study Group of JHBPS; JSEPS, Tomiyama Y, Miyata H, Takahara T, Beppu T, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Multicenter comparative study of laparoscopic and open distal pancreatectomy using propensity score-matching *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 22(10):731-6 2015 Oct
20. Beppu T, Wakabayashi G, Hasegawa K, Gotohda N, Mizuguchi T, Takahashi Y, Hirokawa F, Taniai N, Watanabe M, Katou M, Nagano H, Honda G, Baba H, Kokudo N, Konishi M, Hirata K, Yamamoto M, Uchiyama K, Uchida E, Kusachi S, Kubota K, Mori M, Takahashi K, Kikuchi K, Miyata H, Takahara T, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 22(10):711-20 2015 Oct
21. Nakagoe T, Miyata H, Gotoh M, Anazawa T, Baba H, Kimura W, Tomita N, Shimada M, Kitagawa Y, Sugihara K, Mori M. Surgical risk model for acute diffuse peritonitis based on a Japanese nationwide database: an initial report on the surgical and 30-day mortality *Surg Today*, 45(10):1233-43 2015 Oct
22. Inohara T, Miyata H, Ueda I, Maekawa Y, Fukuda K, Kohsaka S. Use of Intra-aortic Balloon Pump in a Japanese Multicenter Percutaneous Coronary Intervention Registry *JAMA Intern Med*, 175(12):1980-2 2015 Dec
23. Inohara T, Miyata H, Ueda I, Maekawa Y, Fukuda K, Kohsaka S. Use of Intra-aortic Balloon Pump in a Japanese Multicenter Percutaneous Coronary Intervention Registry *JAMA Intern Med*, 175(12):1980-2 2015 Dec
24. Anazawa T, Paruch JL, Miyata H, Gotoh M, Ko CY, Cohen ME, Hirahara N, Zhou L, Konno H, Wakabayashi G, Sugihara K, Mori M. Comparison of National Operative Mortality in Gastroenterological Surgery Using Web-based Prospective Data Entry

Systems Medicine (Baltimore), 94(49) 2015 Dec

■ 総説 (和文)

- 友滝 愛, 高橋 新, 平原 憲道, 福地 絵梨子, 隈丸 拓, 野川 裕記, 香坂 俊, 宮田 裕章 National Clinical Databaseにおけるデータの利活用とデータの品質管理・品質保証(解説) 診療情報管理 (1883-7972)27 巻 4 号 Page46-53
- 高橋 新, 平原 憲道, 宮田 裕章, 小野 稔, 後藤 満一, 岩中 督 臨床と研究 臨床データベースへの入力からみえるわが国の診療提供体制 施設診療科調査報告(原著論文) 外科 (0016-593X)78巻3号 Page285-297
- 若林 剛(日本消化器外科学会), 今野 弘之, 宇田川 晴司, 海野 倫明, 遠藤 格, 國崎 主税, 武富 紹信, 丹黒 章, 橋本 英樹, 正木 忠彦, 本村 昇, 吉田 和弘, 渡邊 聡明, 宮田 裕章, 神谷 欣志, 平原 憲道, 後藤 満一, 森 正樹, 一般社団法人 National Clinical Database, National Clinical Database(消化器外科領域)Annual Report 2014(原著論文) 日本消化器外科学会雑誌 (0386-9768)48巻 12号 Page1032-1044
- 白石 泰之, 香坂 俊, 原田 和昌, 酒井 哲朗, 高木 篤俊, 宮本 貴庸, 飯田 圭, 谷本 周三, 福田 恵一, 長尾 建, 佐藤 直樹, 高山 守正, 東京都CCUネットワーク学術委員会 急性心不全患者における症状発症から治療介入までの時間の重要性(原著論文) ICUとCCU (0389-1194)39巻別冊 PageS45-S49
- 穴澤 貴行, 宮田 裕章, 後藤 満一 【外科治療とNCD】 NCDとACS-NSQIPの国際比較(解説/特集) Surgery Frontier (1340-5594)22巻4号 Page319-324
- 宮田 裕章 【外科治療とNCD】 臨床現場の改善とさらなる価値の創出に向けたビッグデータの活用(解説/特集) Surgery Frontier (1340-5594)22巻4号 Page315-318
- 北郷 実, 宮田 裕章, 北川 雄光 【外科治療とNCD】 専門医制度におけるNCDの意義と課題(解説/特集) Surgery Frontier (1340-5594)22巻4号 Page311-314
- 松田 浩二, 斎藤 豊, 藤城 光弘, 田中 聖人, 宮田 裕章 【マルチメディア時代の内視鏡診療】 日本消化器内視鏡学会における取り組み JED (Japan Endoscopy Database) Projectの目的と展望(解説/特集) 消化器内視鏡 (0915-3217)27巻11号 Page1877-1882
- 平原 憲道, 宮田 裕章, 岩中 督, 斉藤 延人, 丸山 啓介, 宮脇 哲 脳神経外科をとりまく医療・社会環境 説明責任を果たす医療ビッグデータ National Clinical Database(NCD) とは何か(解説) Neurological Surgery (0301-2603)43巻10号 Page945-953
- 松田 浩二, 斎藤 豊, 藤城 光弘, 田中 聖人, 宮田 裕章 Japan Endoscopy Database (JED) Projectとは(解説) 臨床消化器内科 (0911-601X)30巻10号 Page1358-1361.

【 公募科学研究費補助金による研究 】

- 文部科学省科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 【大規模臨床データベースの分析・ベンチマーキングによる次世代型 EBM の手法の構築】 平成 26 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日 研究代表者
- 日本医療研究開発機構研究費 医薬品等規制調和・評価研究事業 【医療機器の市販後における使用成績評価の質及び信頼性の確保のため要件等に関する研究】 平成 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日 研究代表者
- 日本医療研究開発機構研究費 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 【急性心不全におけるガイドラインベースの治療実施状況と予後因子規定に関する国際共同他施設レジストリ研究】 研究代表者: 香坂 俊(慶應義塾大学) 研究分担者
- 厚生労働省 がん対策推進総合研究事業 【全国がん登録と連携した臓器がん登録による大規模コホート研究の推進及び高質診療データベースの為の NCD 長期予後入力システムの構築に関する研究】 研究代表者: 平田 公一(札幌医科大学) 研究分担者

5. 厚生労働省 地域医療基盤開発推進研究事業
【医療安全支援センターの業務及び運営の改善のための研究】 研究代表者: 児玉 安司 (東京大学) 研究分担者
6. 厚生労働省 地域医療基盤開発推進研究事業
【臨床効果データベースの連携及び効率的運用のための研究】 研究代表者: 大江 和彦 (東京大学) 研究分担者
7. 文部科学省 基盤研究 (B) 【全国乳癌登録ビックデータによるがん治療均てん化と予後予測ツールの開発】 研究代表者: 徳田 裕 (東海大学) 研究分担者
8. 文部科学省 基盤研究 (C) 【先天性心臓外科手術の成績向上を目指した全国的データベースの構築および解析】 研究代表者: 平田 康隆 (東京大学医学部付属病院) 研究分担者

【共同研究・受託研究】

1. 名称: 一般社団法人 National Clinical Database との共同研究
外科全手術症例数登録とその解析のための学会間ネットワーク構築に関する研究 平成22年7月1日～平成28年3月31日 症例データベースの分析・評価

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について探り、個体、臓器、細胞の各レベルでの老化の基礎研究を進めるとともに、様々な疾患の予防、健康のための医学を目指している。これらの成果は、疾患の診断ならびに治療への臨床応用へと結びつき、このようなアプローチにより、臨床と基礎の基盤のもとに抗加齢医学としての新しい分野の学問を確立することを本講座の目的としている。

研究

人は加齢に伴い、各臓器、全身における変化が進行し、健康を損なう様々な状態を同一人に重複して引き起こすようになる。代謝の加齢における代表的な変化として肥満と糖・脂質代謝異常があ

げられる。一方、運動器の加齢における代表的な疾患としては骨粗鬆症 (Osteoporosis)、変形性関節症 (Osteoarthritis)、筋減少症 (Sarcopenia) 等がある。また、前立腺癌や乳癌といった癌も加齢とともに発症頻度は増加し、生活の質ならびに生命予後を大きく左右する。以上のように、肥満、糖・脂質代謝異常、骨粗鬆症、変形性関節症、筋減少症、前立腺癌ならびに乳癌は、各臓器あるいは全身の加齢変化として捉えることが出来る一面をもつ。これら疾患は遺伝的要因と生活習慣がその発症基盤に存在していると考えられている。当講座ではこのような疾患の発症メカニズムを探求し、その予防、診断、治療へと結びつく臨床応用をめざした研究を行っている。特に、抗加齢医学の分野では、いまだ病気になっていない段階で健康長寿を目指して対応していく予防医学のアプローチ、ならびに個体、臓器、細胞の各レベルでの老化のメカニズムを探るアプローチを重視している。

これらを達成するため、エストロゲンやアンドロゲンといった性ホルモンをはじめとする内分泌因子が老化と疾患に果たす役割に関して重点をおいている。性ホルモンは核内受容体をその作用点とし、それら受容体の入り口から出口までをネットワークとして探っている。

エストロゲンに関する研究においては、独自に標的遺伝子を見出してきた。特に、Estrogen-responsive finger protein (Efp/TRIM25) の生体と病態における役割に関して多くの知見を得てい

る。当講座の研究により、Efp が乳癌やインフルエンザをはじめとするウイルス感染症の発症や進行において重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、Efp は TRIM ファミリーという蛋白の一員である。TRIM ファミリーはヒトでは約 60 種類程度存在する。我々は Efp 以外の TRIM ファミリーである、TRIM5 α 、Terf (TRIM17)、TRIM39、TRIM44、TRIM47、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、14-3-3 ζ 、マイクロ RNA miR-29、miR-148a、長鎖ノンコーディング RNA CTBP1-AS や SOCS2-AS1 といった新規アンドロゲン応答因子を系統的に同定し、また共役因子として FOXP1、RUNX1、Oct1、CtBP1/2 等を同定し、その新規機能と前立腺癌における臨床的意義を明らかにしている。

また、骨粗鬆症、変形性関節症、加齢性黄斑変性症をはじめとする加齢に伴い発症する疾患の遺伝的素因を探索すべく遺伝子多型 (SNP) や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. Ujihira T, Ikeda K, Suzuki T, Yamaga R, Sato W, Horie-Inoue K, Shigekawa T, Osaki A, Saeki T, Okamoto K, Takeda S, Inoue S: MicroRNA-574-3p, identified by microRNA library-based functional screening, modulates tamoxifen response in breast cancer. *Sci Rep* 5, 7641, 2015.
2. 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.
3. 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.
4. Urano T, Shiraki M, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S: SLC25A24 as a novel susceptibility gene for low fat mass in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab* 100, E655-E663, 2015.
5. Izumi G, Koga K, Nagai M, Urata Y, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Ogawa K, Inoue S, Fujii T, Osuga Y: Cyclic stretch augments production of neutrophil chemokines, matrix metalloproteinases, and Activin A in human endometrial stromal cells. *Am J Reprod Immunol* 73, 501-506, 2015.
6. Azuma K, Shiba S, Hasegawa T, Ikeda K, Urano T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Amizuka N, Inoue S: Osteoblast-specific γ -glutamyl carboxylase-deficient mice display enhanced bone formation with aberrant mineralization. *J Bone Miner Res* 30, 1245-1254, 2015.
7. Ikeda K, Horie-Inoue K, Ueno T, Suzuki T,

- Sato W, Shigekawa T, Osaki A, Saeki T, Berezhikov E, Mano H, Inoue S: miR-378a-3p modulates tamoxifen sensitivity in breast cancer MCF-7 cells through targeting *GOLT1A*. *Sci Rep* 5, 13170, 2015.
8. Takayama K, Misawa A, Suzuki T, Takagi K, Hayashizaki Y, Fujimura T, Homma Y, Takahashi S, Urano T, Inoue S: TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression. *Nat Commun* 6, 8219, 2015.
 9. Saito-Kanatani M, Urano T, Hiroi H, Momoeda M, Ito M, Fujii T, Inoue S: Identification of *TRIM22* as a progesterone-responsive gene in Ishikawa endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 154, 217-225, 2015.
 10. Miyazaki T, Ikeda K, Sato W, Horie-Inoue K, Okamoto K, Inoue S: MicroRNA library-based functional screening identified androgen-sensitive miR-216a as a player in bicalutamide resistance in prostate cancer. *J Clin Med* 4, 1853-1865, 2015.
 11. Fujimura T, Takahashi S, Kume H, Urano T, Takayama K, Yamada Y, Suzuki M, Fukuhara H, Nakagawa T, Inoue S, Homma Y: Toremifene, a selective estrogen receptor modulator, significantly improved biochemical recurrence in bone metastatic prostate cancer: a randomized controlled phase II a trial. *BMC Cancer* 15, 836, 2015.
 12. Zhang P, Elabd S, Hammer S, Solozobova V, Yan H, Barte F, Inoue S, Heinrich T, Wittbrodt J, Loosli F, Davidson G, Blattner C: TRIM25 has a dual function in the p53/Mdm2 circuit. *Oncogene* 34, 5729-5738, 2015.
 13. Nakajima Y, Osakabe A, Waku T, Suzuki T, Akaogi K, Fujimura T, Homma Y, Inoue S, Yanagisawa J: Estrogen exhibits a biphasic effect on prostate tumor growth through the ER β -KLF5 pathway. *Mol Cell Biol* 36, 144-156, 2016.
 14. Matsushita S, Suzuki K, Ogino Y, Hino S, Sato T, Suyama M, Matsumoto T, Omori A, Inoue S, Yamada G: Androgen regulates Maf β expression through its 3'UTR during mouse urethral masculinization. *Endocrinology* 157, 844-857, 2016.
 15. Obinata D, Takada S, Takayama K, Urano T, Ito A, Ashikari D, Fujiwara K, Yamada Y, Murata T, Kumagai J, Fujimura T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Homma Y, Takahashi S, Inoue S: ABHD2, an androgen target gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. *Eur J Cancer* 57, 39-49, 2016.
 16. Huang L, Zhang H, Cheng CY, Wen F, Tam POS, Zhao P, Chen H, Li Z, Chen L, Tai Z, Yamashiro K, Deng S, Zhu X, Chen W, Li C, Lu F, Li Y, Cheung CMG, Shi Y, Miyake M, Lin Y, Gong B, Liu X, Sim KS, Yang J, Mori K, Zhang X, Cackett PD, Tsujikawa M, Nishida K, Hao F, Ma S, Lin H, Chen J, Fei P, Lai TYY, Tang S, Laude A, Inoue S, Yeo IY, Sakurada Y, Zhou Y, Iijima H, Honda S, Lei C, Zhang L, Zheng H, Jiang D, Zhu X, Wong TY, Khor CC, Pang CP, Yoshimura N, Yang Z: A missense variant in FGD6 confers increased risk of polypoidal choroidal vasculopathy. *Nat Genet* 48, 640-647, 2016.
 17. Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Uenishi K, Inoue S: Preventive effects of raloxifene treatment on age-related weight loss in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* (in press).
 18. Fujimura T, Inoue S, Urano T, Takayama K, Yamada Y, Ikeda K, Obinata D, Ashikari D, Takahashi S, Homma Y: Increased expression of Tripartite Motif (TRIM) 47 is a negative prognostic predictor in human prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* (in press)

19. Obinata D, Takayama K, Fujiwara K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fukuda N, Nagase H, Fujimura T, Urano T, Homma Y, Aburatani H, Takahashi S, Inoue S: Targeting Oct1 genomic function inhibits androgen receptor signaling and castration-resistant prostate cancer growth. *Oncogene* (in press)
20. Misawa A, Takayama K, Urano T, Inoue S: Androgen-induced lncRNA *SOCS2-AS1* promotes cell growth and inhibits apoptosis in prostate cancer cells. *J Biol Chem* (in press)
21. Onodera Y, Takagi K, Miki Y, Takayama K, Shibahara Y, Watanabe M, Ishida T, Inoue S, Sasano H, Suzuki T: TACC2 (transforming acidic coiled-coil protein 2) in breast carcinoma as a potent prognostic predictor associated with cell proliferation. *Cancer Med* (in press).
22. Misawa A, Inoue S: Estrogen-related receptors in breast cancer and prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 6, 83, 2015.
23. Urano T, Inoue S: Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity. *Endocr J* 62, 475-484, 2015.
24. Takayama K, Inoue S: The emerging role of non-coding RNA in prostate 1 cancer progression and its implication on diagnosis and treatment. *Brief Funct Genomics* 15, 257-265, 2016.
25. Takayama K, Inoue S: The role of androgen-regulated long noncoding RNAs in prostate cancer. (2015) *Long noncoding RNAs*, Chapter 11 (edited Kurokawa R) Springer Japan, Tokyo, (pp. 191-210)

臨床試験データ管理学

特任助教

宮路天平

特任研究員

山口拓洋

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おります。また、産学連携勉強会、公開セミナーを通じて、全国レベルでの教育・人材育成も行っております。平成 27 年度は、「EDC と他システムとの連携の実践と課題」というテーマで臨床研究方法論セミナーを企画し、60 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 27 年度は新規に 14 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、研究デザインやツールの選定等について、助言、支援を行っております。

研 究

臨床試験データ管理学の研究として、Risk-Based Monitoring の方法論の研究やePRO（患者から直接電子的にデータを収集するツール）の開発等について、他大学、製薬企業、CRO、ベンダーと連携しながら、取り組んでおります。

また、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 Vanderbilt University が開発・提供している REDCap を採用し、その日本語化などで海外との連携も図っています。さらに、他大学や医療機関が主導している臨床研究についても、「自閉スペクトラム症に対する当事者研究の方法および効果に関する探索的臨床試験」（熊谷晋一郎 東京大学先端科学技術研究センター・当事者研究分野）や「PRO-CTCAE 日本語版の計量心理学的特性に関する研究」（東加奈子 東京医科大学病院薬剤部）等の臨床試験に対して、研究協力者として、積極的に研究支援を行っております。

最後に、東大病院臨床研究支援センターの生物統計統計・データ管理部門の一員として、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っております。

これまでの本邦における臨床試験データ管理は、「なぜ、データ管理が必要なのか？」や「どのような人材が必要なのか？」といった本質が論じられることはなく、臨床試験において臨床データが集まった後のテクニカルな入力ミスや変換ミスをなくすことに主眼が置かれ続けてきた感は否めません。しかしながら、これらは臨床データ管理学の役割のあくまで一部分にしか過ぎません。臨床試験実施中の進捗状況やデータを直接眺められるのはまぎれもなくデータ管理担当者であり、その判断により試験をコントロール可能な重要な役割を担っています。従って、これからの臨床データ管理担当者は、自分の専門領域を軸としながらも、コンピュータ・統計学・疫学・医学研究者ともコミュニケーションが取れ、臨床試験実施中のデータプロジェクトマネージングができる人材が必要となってきたと考えます。

このような観点から、現在、特に医学研究者から、臨床データ管理の重要性が認識されつつあります。例えば、平成19年3月に出された「新たな治験活性化5ヵ年計画」、引き続いて平成24年3月30日に策定された「臨床研究・治験活性化5ヵ年計画2012」では、データ管理の重要性が触れられています。一方で、特に本邦において「臨床データ管理（データ管理）」に対する認識の差は非常に大きく、企業・実施機関ごとにデータ管理のやり方やアプローチが異なり、優秀な人材が活用されていないあるいは生み出されていない

と本講座は考えております。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) Kinoshita H, Maeda I, Morita T, Miyashita M, Yamagishi A, Shirahige Y, Takebayashi T, Yamaguchi T, Igarashi A, Eguchi K. Place of death and the differences in patient quality of death and dying and caregiver burden. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(4): 357-63.
- 2) Shiraya T, Kato S, Araki F, Yamaguchi T, Kaiya T. Comparison of burn sizes resulting from photocoagulation using a transpupillary laser and an endolaser. *Acta Ophthalmologica* 2015 Jan 7. doi: 10.1111/aos.12656. No abstract available. PMID: 25565294
- 3) Miyano K, Minami K, Yokoyama T, Ohbuchi K, Yamaguchi T, Murakami S, Shiraishi S, Yamamoto M, Matoba M, Uezono Y. Tramadol and its metabolite m1 selectively suppress transient receptor potential ankyrin 1 activity, but not transient receptor potential vanilloid 1 activity. *Anesthesia & Analgesia* 2015; 120(4): 790-8.
- 4) Kunitatsu-Sanuki S, Iwase A, Araie M, Aoki Y, Hara T, Nakazawa T, Yamaguchi T, Ono H, Sanuki T, Itoh M. An assessment of driving fitness in patients with visual impairment to understand the elevated risk of motor vehicle accidents. *BMJ Open* 2015; 5(2): e006379.
- 5) Aoki A, Tan X, Yamagishi R, Shinkai S, Obata R, Miyaji T, Yamaguchi T, Numaga J, Ito H, Yanagi Y. Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration in an Elderly Japanese Population: The Hatoyama Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2015; 56(4): 2580-5.
- 6) Kizawa Y, Morita T, Miyashita M, Shinjo T, Yamagishi A, Suzuki S, Kinoshita H, Shirahige Y, Yamaguchi T, Eguchi K. Improvements in Physicians' Knowledge, Difficulties, and Self-Reported Practice After a Regional Palliative Care Program. *Journal of Pain and Symptom Management* 2015; 50(2): 232-40.
- 7) Omodaka K, Takada N, Yamaguchi T, Takahashi H, Araie M, Nakazawa T. Characteristic correlations of the structure-function relationship in different glaucomatous disc types. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2015; 59(4): 223-9.
- 8) Iwase S, Kawaguchi T, Yotsumoto D, Doi T, Miyara K, Odagiri H, Kitamura K, Ariyoshi K, Miyaji T, Ishiki H, Inoue K, Tsutsumi C, Sagara Y, Yamaguchi T. Efficacy and safety of an amino acid jelly containing coenzyme Q10 and L-carnitine in controlling fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a multi-institutional, randomized, exploratory trial (JORTC-CAM01). *Support Care in Cancer* 2015 Jun 24. PMID: 26105516
- 9) Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, Kanamori H, Miyamura K, Kato C, Kobayashi N, Uchida N, Nakamae H, Ichinohe T, Morishima Y, Suzuki R, Yamaguchi T, Fukuda T. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a reduced risk of relapse in patients with acute myeloid leukemia who survived to day 100 after transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell

- Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015 Jul 23. pii: S1083-8791(15)00496-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.019. PMID: 26211985
- 10) Iwase S, Kawaguchi T, Tokoro A, Yamada K, Kanai Y, Matsuda Y, Kashiwaya Y, Okuma K, Inada S, Ariyoshi K, Miyaji T, Azuma K, Ishiki H, Unezaki S, Yamaguchi T. Assessment of Cancer-Related Fatigue, Pain, and Quality of Life in Cancer Patients at Palliative Care Team Referral: A Multicenter Observational Study (JORTC PAL-09). *PLoS One* 2015; 10(8): e0134022.
- 11) Kawaguchi T, Sekine Y, Azuma K, Yamaguchi T, Soeda H, Takeuchi H, Amano K, Fukutake K, Akashi T, Unezaki S. Quantitative assessment of the effect of pharmacist counseling on decisional conflict - Analysis in the patients infected with human immunodeficiency virus -. *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* 2015; 39(12).
- 12) Miyaji T, Nagasawa M, Yamaguchi T, Tsutani K. Tackling the Pharmaceutical Frontier: Regulation of cannabinoid-based medicines in postwar Japan. *Cannabis and Cannabinoid Research*. January 2016, 1(1): 31-37.
- 13) Yamamoto D, Iwase S, Tsubota Y, Ariyoshi K, Kawaguchi T, Miyaji T, Sueoka N, Yamamoto C, Teramoto S, Odagiri H, Kitamura K, Nagumo Y, Yamaguchi T. Randomized study of orally administered fluorinated pyrimidines (capecitabine versus S-1) in women with metastatic or recurrent breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network 05 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Jun; 75(6): 1183-9.
- 14) Ariyoshi K, Miyaji T, Maeda I, Iwase S, Yamaguchi T. Development of a Research Network and an Infrastructure for the Nationwide Registry Study in Palliative Care in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015 Sep; 24(s1): 455
- 15) Iwase S, Kawaguchi T, Miyaji T, Ishiki H, Ariyoshi K, Yamaguchi T. Assessment of Cancer-Related Fatigue, Pain, and Quality of Life in Cancer Patients after Palliative Care Team Referral: A Multicenter Observational Study (JORTC PAL-09). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl; abstr e20550).
- 16) 宮路天平. Congress Report: 第13回日本臨床腫瘍学会学術集会シンポジウム 1「PRO-CTCAE」. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)* 2015; 43(2) s219-21
- 17) 山口拓洋, 宮路天平. 臨床研究の品質マネジメント. *化学療法の領域*. 2015 Aug; 3(8): 1644-48.

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・時間推移を解析するために確立されたモデリングとシミュレーション技術である薬物動態学を、薬理作用・疾患病態などの解析へ応用することを意図して命名した名称です。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、現在の薬物治療が抱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、製薬会社での創薬研究経験、また本院に置ける薬剤師業務経験も有しており、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

本講座は診療を主業務とはしてはませんが、スタッフは薬剤部を通じて臨床業務の質的向上に関与し、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も関

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。

○慢性疾患進行の数値モデル構築に関する研究

慢性疾患の中には、最初の兆候が出現してから臨床症状が顕在化し、さらに重症な状態に至るま

で、十年単位の長期間をかけて進行するものも多くあります。このような慢性疾患に関して、個々の患者で初期兆候出現から末期症状発現に至るまでを、完全に追跡することは、一般的に言って非常に困難と考えられます。そのため、長期間かけて進行する慢性疾患に関して、経時的疾患進行の全体像を定量的に把握することも、やはり困難を伴うものと言えます。例えば、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、などの情報が十分に整理されているとは言い難い状況にあります。

薬理動態学講座では、症例ごとにバイオマーカーの経時的变化を一定期間追跡した観察データを、多数の症例に関して集積しているコホート研究などのデータベースを利用することで、疾患進行の全体像を再構築できる新規統計手法（SReFT）を開発しています。本統計手法は、非線形混合効果モデルを時刻方向の推定を含める形で拡張したものであり、統計学的には最尤推定法を構成していることを証明することができました。症例ごとに、発症から観察時点までの経過時間、および各種バイオマーカーの長期的な時間推移を推定できる特徴があり、性別や遺伝子型など共変量が与える影響を定量評価することも可能となります。

アルツハイマー病を対象として、画像バイオマーカーや認知機能テストなど、各種バイオマーカーを縦断的に取得したコホート研究である ADNI の公開データベースに対して本統計手法を適用した結果、 β -アミロイドの沈着開始から認知機能の低下が進行するまでの疾患進行の全体像を再構築することに成功し、性別や ApoE 遺伝子型が疾患進行速度に与える影響を定量的に抽出することができました。現在、成果公開とソースコード配布の準備を進めています。また、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への応用を検討していく予定です。

○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、骨代謝を制御する分子機構に関する基礎的な研究や、薬物性肝障害を誘発する医薬品の特性、および薬物性肝障害を発症しやすくなる患者素因に関する研究、メタボロミクス・プロテオミクスを利用した薬物応答性の個人差に寄与する要因の解析、など数多くの研究プロジェクトを進めています。

出版物等

1. Sugamori Y, Mise-Omata S, Maeda C, Aoki S, Tabata Y, Murali R, Yasuda H, Udagawa N, Suzuki H, Honma M, Aoki K. Peptide drugs accelerate BMP-2-induced calvarial bone regeneration and stimulate osteoblast differentiation through mTORC1 signaling. *Bioessays*. 38(8):717-25. 2016.
2. Kariya Y, Honma M, Suzuki H. Mechanism analyses and mechanism-based prediction for adverse drug reactions using systems pharmacology. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 147(2):89-94. 2016
3. Notomi T, Kuno M, Hiyama A, Ezura Y, Honma M, Ishizuka T, Ohura K, Yawo H, Noda M. Membrane depolarization regulates intracellular RANKL transport in non-excitable osteoblasts. *Bone*. 81:306-14. 2015
4. Amemiya T, Honma M, Kariya Y, Ghosh S, Kitano H, Kurachi Y, Fujita K, Sasaki Y, Homma Y, Abernethy DR, Kume H, Suzuki H. Elucidation of the molecular mechanisms underlying adverse reactions associated with a kinase inhibitor using systems toxicology. *npj Syst Biol Appl*. 1:15005. 2015.

重症心不全治療開発講座

特任准教授

波多野 将

特任助教

野村 征太郎

客員研究員

加藤 尚子

秘書

大島 素子

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。

また、「重症心不全」の構成要素として、左心不全のみならず右心不全も重要であり、近年特に注目を集めている。LVAD 装着後の右心不全は解決すべき大きな課題であると考えている。また、右心不全の原因として肺高血圧症も重要な問題である。東大病院は 2014 年より肺移植の実施施設にもなったため、特に重症の肺高血圧の患者が多く紹介されるようになった。本講座では、そのような重症肺高血圧患者に対する至適医療を構築することも目的としている。

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 月まで大部分のブリッジ症例に用いていた NIPRO 型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、NIPRO 型補助人工心臓による長期入院は減少しつつある。

3. 肺高血圧治療

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は極めて予後不良の疾患であったが、この 10 年の間に次々と新しい治療薬が登場し、その治療成績は飛躍的に改善した。現在では内服、吸入、皮下注、静注といった様々な投与経路で 10 の薬剤が使用可能となったが、それらの薬剤をどのタイミングで、どのように組み合わせるのが良いのかは未だに明らかではない。東大病院も多施設共同のレジストリーに参加するなどして PAH における至適医療構築のための取組みを行っている。また、先にも述べた通り現在東大病院は肺移植の実施施設にもなっている。移植実施施設として、重症肺高血圧患者の受け入れも広くおこなっている。

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地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疗方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、数年前までは体外設置型であるNIPRO型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であり、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かった。一方、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. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Aortic insufficiency in patients with sustained left ventricular systolic dysfunction after axial flow assist device implantation. *Circ J*. 2015;79:104-11.
2. Fukada I, Araki K, Minatsuki S, Fujino T, Hatano M, Numakura S, Abe H, Ushiku T, Iwase T, Ito Y. Imatinib alleviated pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015 Apr;15(2):e167-70.
3. 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(1):67-72.
4. 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 Jun;18(2):120-7.
5. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Inaba T, Maki H, Hatano M, Komuro I. Novel scoring system using cardiopulmonary exercise testing predicts prognosis in heart failure patients receiving guideline-directed medical therapy. *Circ J*. 2015;79(5):1068-

- 75.
6. Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, Imamura T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinugawa K, Yao T, Fukayama M, Nagai R, Komuro I. Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, imatinib, is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Int Heart J.* 2015;56(2):245-8.
7. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M. Late rejection occurred in recipients who experienced acute cellular rejection within the first year after heart transplantation. *Int Heart J.* 2015;56(2):174-9.
8. Imamura T, Kinugawa K, Okada I, Kato N, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Parasympathetic reinnervation accompanied by improved post-exercise heart rate recovery and quality of life in heart transplant recipients. *Int Heart J.* 2015;56(2):180-5.
9. Imamura T, Kinugawa K, Doi K, Hatano M, Fujino T, Kinoshita O, Nawata K, Noiri E, Kyo S, Ono M. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and worsening renal function during everolimus therapy after heart transplantation. *Int Heart J.* 2015;56(1):73-9.
10. Fujino T, Yao A, Hatano M, Inaba T, Muraoka H, Minatsuki S, Imamura T, Maki H, Kinugawa K, Ono M, Nagai R, Komuro I. Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hypertension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J.* 2015;56(1):86-93.
11. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Novel scoring system using postoperative cardio-pulmonary exercise testing predicts future explantation of left ventricular assist device. *Circ J.* 2015;79(3):560-6.
12. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M. Biventricular failure with low pulmonary vascular resistance was managed by left ventricular assist device alone without right-sided mechanical support. *J Artif Organs.* 2015 Mar 13. [Epub ahead of print]
13. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Opening of native aortic valve accomplished after left ventricular assist device implantation in patients with insufficient preoperative Beta-blocker treatment. *Int Heart J.* 2015 May 13;56(3):303-8.
14. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Komuro I. Should cardiac resynchronization therapy be a rescue therapy for inotrope-dependent patients with advanced heart failure? *J Card Fail.* 2015 Jun;21(6):535-8.
15. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Ono M. Opening of Aortic Valve during Exercise is Key to Preventing Development of Aortic Insufficiency during Ventricular Assist Device Treatment. *ASAIO J.* 2015 ; 61(5): 514-9.
16. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Prophylactic Intra-Aortic Balloon Pump Before Ventricular Assist Device Implantation Reduces Perioperative Medical Expenses and Improves Postoperative Clinical Course in INTERMACS Profile 2 Patients. *Circ J.* 2015 May 13. [Epub ahead of print]

17. Yagi H, Hatano M, Takeda N, Harada S, Suzuki Y, Taniguchi Y, Shintani Y, Morita H, Kanamori N, Aoyama T, Watanabe M, Manabe I, Akazawa H, Kinugawa K, Komuro I. Congenital Contractural Arachnodactyly without FBN1 or FBN2 Gene Mutations Complicated by Dilated Cardiomyopathy. *Intern Med.* 2015;54(10):1237-41.
18. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M. Perioperative Hypoalbuminemia Affects Improvement in Exercise Tolerance After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Circ J.* 2015 May 28. [Epub ahead of print]
19. Ko T, Hatano M, Nitta D, Muraoka H, Minatsuki S, Imamura T, Inaba T, Maki H, Yao A, Kinugawa K, Komuro I. A case of interferon- α -induced pulmonary arterial hypertension after living donor liver transplantation. *Heart Vessels.* 2015 Jun 17. [Epub ahead of print]
20. Muraoka H, Imamura T, Hatano M, Maki H, Yao A, Kinugawa K, Komuro I. Secure Combination Therapy With Low-Dose Bosentan and Ambrisentan to Treat Portopulmonary Hypertension Minimizing Each Adverse Effect. *Int Heart J.* 2015 Jul 13;56(4):471-3.
21. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M. Advantage of Pulsatility in Left Ventricular Reverse Remodeling and Aortic Insufficiency Prevention During Left Ventricular Assist Device Treatment. *Circ J.* 2015 Jun 25. [Epub ahead of print]
22. Kato NP, Okada I, Imamura T, Kagami Y, Endo M, Nitta D, Fujino T, Muraoka H, Minatsuki S, Maki H, Inaba T, Kinoshita O, Nawata K, Hatano M, Yao A, Kyo S, Ono M, Jaarsma T, Kinugawa K. Quality of Life and Influential Factors in Patients Implanted With a Left Ventricular Assist Device. *Circ J.* 2015 Aug 10. [Epub ahead of print]
23. Fujino T, Kinugawa K, Nitta D, Imamura T, Maki H, Amiya E, Hatano M, Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Komuro I, Ono M. Donor age is a predictor of early low output after heart transplantation. *J Cardiol.* 2015 Aug 10. pii: S0914-5087(15)00219-1.
24. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Endo M, Amiya E, Inaba T, Maki H, Hatano M, Komuro I. An Experience of Landiolol Use for an Advanced Heart Failure Patient With Severe Hypotension. *Int Heart J.* 2015;56(5):564-7.
25. Hasumi E, Fujiu K, Imamura T, Iwata H, Sawaki D, Hosoya Y, Ando J, Kojima T, Shimizu Y, Oguri G, Matsubara T, Hatano M, Akazawa H, Watanabe M, Ono M, Komuro I. Cardiac Arrest Triggered by Subepicardial Aneurysm Without Cardiac Rupture. *Circ J.* 2015 Oct 27. [Epub ahead of print]
26. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Hatano M, Ono M, Nakamura F, Kurokawa M, Komuro I. How Should We Treat Early Post-Transplant Lymphoproliferative Disease After Heart Transplantation? *Int Heart J.* 2015;56(6):676-8.
27. Matsubara TJ, Fujiu K, Asada K, Kojima T, Hisaki M, Yamagata K, Shimizu Y, Hasumi E, Masaru H, Akazawa H, Komuro I. Direct left atrial ICE imaging guided ablation for atrial fibrillation without employing contrast medium. *Int J Cardiol.* 2015; 203:733-739.
28. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Endo M, Inaba T, Maki H, Amiya E, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Novel Scoring System to Predict Ineligibility for Bridge to Implantable Left Ventricular Assist Device as Destination

- Therapy Before Extracorporeal Ventricular Assist Device Implantation - For the Coming Era of Destination Therapy in Japan. *Circ J*. 2015 Dec 4. [Epub ahead of print]
29. Okada K, Naito AT, Higo T, Nakagawa A, Shibamoto M, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Sumida T, Nomura S, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Morimoto S, Sakata Y, Shiojima I, Komuro I. Wnt/ β -Catenin Signaling Contributes to Skeletal Myopathy in Heart Failure via Direct Interaction With Forkhead Box O. *Circ Heart Fail*. 2015 Jul;8(4):799-808
 30. Ikeda Y, Kumagai H, Okazaki H, Fujishiro M, Motozawa Y, Nomura S, Takeda N, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Komuro I, Yanagisawa M. Monitoring β -arrestin recruitment via β -lactamase enzyme fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors. *PLoS One*. 2015 Jun 1;10(6):e0127445.
 31. Kumagai H, Ikeda Y, Motozawa Y, Fujishiro M, Okamura T, Fujio K, Okazaki H, Nomura S, Takeda N, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Yamamoto K, Komuro I, Yanagisawa M. Quantitative Measurement of GPCR Endocytosis via Pulse-Chase Covalent Labeling. *PLoS One*. 2015 May 28;10(5):e0129394.
 32. Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T, Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Morita H, Manabe I, Nagai T, Shiojima I, Komuro I. Complement C1q-induced activation of β -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling. *Nat Commun*. 2015 Feb 26;6:6241.
- ### 和文論文
1. 波多野 将, 強皮症に伴う肺高血圧症の診断と治療, 呼吸と循環, 63. 2015. 1063-1072
 2. 波多野 将, 肺高血圧治療の新展開, 月刊Mebio, 32. 2015. 48-54. メジカルビュー社
 3. 波多野 将, 右心機能に着目した肺高血圧症の治療戦略, *CARDIAC PRACTICE*, 26. 2015. 105-109. メディカルレビュー社
 4. 波多野 将, PH の診断について, 血栓と循環, 23.2015.218-224. メディカルレビュー社
 5. 波多野 将, 心臓移植レシピエント候補患者における臓器障害の可逆性の評価, 今日の移植, 28. 2015. 424-432. 日本医学館
 6. 波多野 将, リオシグアト(アデムバス), 診断と治療, 103. 2015. 533-537. 診断と治療社
 7. 波多野 将, その他の肺動脈性肺高血圧症, *Medical Practice*, 32. 2015. 1967-1970. 文光堂
 8. 波多野 将, 免疫抑制療法が有効であったオーバーラップ症候群の一例, *Medical Practice*, 32. 2015. 2038-2044. 文光堂
 9. 波多野 将, 肺高血圧症に対する治療薬の使い方, 診断と治療. 103. 2015. 725-731. 診断と治療社

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

徳舩富由樹

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）・国際保健学専攻 生物医化学教室（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、徳舩富由樹 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）」

・

研究

リピドミクス講座では、最新の質量分析技術の開発を通して、脂質代謝を基盤とする生命現象や疾患メカニズムの解明に取り組んでいます。具体的には、以下に示すようなテーマについて研究を行っています。

脂質メディエーターの高感度一斉定量解析技術の開発と応用

プロスタグランジンやロイコトリエンなどのエイコサノイド（アラキドン酸代謝物）に代表される脂肪酸系の生理活性脂質、血小板活性化因子（PAF）に代表されるリゾリン脂質系生理活性脂質など、多数の脂質メディエーターが疾患や生理に関わる分子として注目されています。疾患等のメカニズムの研究において、既知の脂質メディエーター群の包括的定量解析は仮説に基づかない発見的手法として有効であると同時に、脂質メディエーター群の量的なバランス「定量的脂質メディエータープロファイル」が、病態を特徴づけるパラメタとして有用です。私たちはこれまでLC・MS

法による脂質メディエーターの高感度一斉定量法を独自に開発してきましたが、さらに高感度に、より多くの成分を、より短時間で一斉定量解析することにより、大規模臨床検体解析やハイスループ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 (MS²解析、精密質量分析、等) を高度に融合させる必要があります。分析装置メーカーとの協働により、脂質のクロマトグラフィー分離の抱える問題点 (多数の分離困難な脂質が存在) の解決をはかると同時に、LC-MS における検体間の差分解析および特徴抽出技術の開発、データベースとリンクした測定システムの構築を目指しています。

臨床検体からの脂質解析基盤技術の開発と応用

血液、尿、便、バイオプシー試料などのヒト臨床検体を対象としたリピドミクス解析は、動物実験と比べて個人差によるデータのばらつきが大きく、試料の採取・保存の条件が必ずしもリピドミクス解析に最適化されていないことが問題です。我々は、リピドミクス解析に供する臨床試料の取り扱い技術を開発し、実用性の高いリピドミクス解析手法の創出に取り組んでいます。

脂質代謝解析法の開発

シンプルなりピドミクス解析により膨大な脂質プロファイルデータが得られますが、それだけでは脂質代謝経路 (パスウェイ) の状態を知るには不十分です。代謝流量 (生成・分解の速度) の変化が必ずしも代謝物の静的な量に反映されないためです。この問題を解決するために、安定同位体を用いたメタボリックラベリング法を細胞や個体のリピドミクス解析に応用するための技術基盤の

開発に取り組んでいます。

マウス疾患モデルを用いた脂質バイオマーカー／脂質メディエーター探索

生活習慣病を含む各種疾患のマウスモデルの解析に最新のリピドミクス技術を応用して、脂質バイオマーカー探索を行います。各種遺伝子欠損マウス、遺伝子導入マウスを用いた比較解析も併せて実施することで、重要な脂質マーカー、脂質メディエーター、および脂質代謝プロファイルの発見を目指しています。

新規脂質メディエーター代謝経路の探索

これまで、脂質メディエーターの代謝は、産生酵素や分解酵素の研究により主要な経路が明らかにされていますが、生体内には、組織や細胞種に特異的な脂質メディエーター代謝経路が存在する可能性があります。実際、私たちは、遺伝子欠損マウスの解析から従来の知見とは異なる新たな脂質メディエーターの産生経路の存在を示唆するデータを得ています。培養細胞や動物モデルに対し、新たなリピドミクス技術を用いることで、新規脂質代謝経路の存在とその意義を明らかにします。

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 50 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यो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. Kita Y, Yoshida K, Tokuoka MS, Hamano F, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M, Shimizu T. Fever is mediated by conversion of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol to prostaglandin E2. *PLoS ONE*, 10, e0133663 (2015)
2. Harayama T, Shindou H, Kita Y, Otsubo E, Ikeda K, Chiba S, Weaver T, Shimizu T. Establishment of LC-MS method for the analysis of palmitoylated surfactant proteins. *J. Lipid Res.*, 56, 1370-1379 (2015)
3. Yamada M, Kita Y, Kohira T, Yoshida K, Hamano F, Tokuoka SM, Shimizu T. A comprehensive quantification method for eicosanoids and related compounds by using liquid chromatography/mass spectrometry with high speed continuous ionization polarity switching. *J. Chrom. B*, 995, 74-84 (2015)
4. Hashidate-Yoshida T, Harayama T, Hishikawa D, Morimoto R, Hamano F, Tokuoka SM, Eto M, Tamura-Nakano M, Yanobu-Takanashi R, Mukumoto Y, Kiyonari H, Okamura T, Kita Y, Shindou H, Shimizu T. Fatty acyl-chain remodeling by LPCAT3 enriches arachidonate in phospholipid membranes and regulates triglyceride transport. *eLife*, 4, e06328 (2015)
5. Hayakawa EH, Tokumasu F, Usukura J, Matsuoka H, Tsuboi T, Wellems TE. Imaging of the subsurface structures of "unroofed" plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Exp. Parasitol.*, 153, 174-179 (2015)
6. 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)
7. 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 nigricans* 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)
8. 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)
9. Yoshioka W, Kawaguchi T, Fujisawa N, Aida-Yasuoka K, Shimizu T, Matsumura F, Tohyama C. Predominant role of cytosolic phospholipase A2 α in dioxin-induced neonatal hydronephrosis in mice. *Sci. Rep.*, 4, 4042 (2014)
10. 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 acyltransferase 2. *J. Lipid Res.*, 55, 1386-1396 (2014)
11. Harayama T, Eto M, Shindou H, Kita Y, Otsubo E, Hishikawa D, Ishii S, Sakimura K, Mishina M, Shimizu T. Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidylcholine diversification to achieve the physical properties required in vivo. *Cell Metab.*, 20, 295-305 (2014)
12. Morimoto R, Shindou H, Tarui M, Shimizu T. Rapid Production of Platelet-activating Factor Is Induced by Protein Kinase C α -mediated Phosphorylation of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 2 Protein. *J. Biol. Chem.*, 289, 15566-15576 (2014)
13. 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)
14. 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)
15. 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)
16. 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)
17. 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、マツダ株式会社とMK I（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的な成分が含まれる。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MK I（三井情報）株式会社と実施中である。

出版物等

1. Validity of a voice-based evaluation method for effectiveness of behavioural therapy, S Shinohara, S Mitsuyoshi, M Nakamura, Y Omiya, G Tsumatori, S Tokuno, Pervasive Computing Paradigms for Mental Health. Springer International Publishing, 2015. 43-51.
2. Stress Evaluation by Voice: From Prevention to Treatment in Mental Health Care, S Tokuno, ESMSJ (Econophysics, Sociophysics & other Multidisciplinary Sciences Journal) 5 (1) 2015; 30-35
3. Development of Verbal Analysis Pathophysiology, S Mitsuyoshi, ESMSJ (Econophysics, Sociophysics & other Multidisciplinary Sciences Journal) 5 (1) 2015; 11-16
4. 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: Page67-76 (2015.07)
5. Case study of medical evacuation before and after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident in the great east Japan earthquake. Okumura T, Tokuno S. Disaster and Military Medicine, 2015,1.1: 1
6. 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.

7. 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

ホームページ

講座設置の概要

本邦を含め全世界で肥満症・メタボリックシンドローム・糖尿病が急増しています。脂肪細胞は長い間、余剰エネルギーを蓄積するだけの受動的な臓器だと考えられていましたが、10余年の研究によりレプチンやアディポネクチンおよび炎症性サイトカインなど全身の代謝を制御・調節する分子を積極的に分泌する内分泌臓器として役割が明らかにされてきました。また肥満やインスリン抵抗性を伴う糖尿病の治療薬であるチアゾリジン誘導体が脂肪細胞分化のマスターレギュレーターである核内受容体型転写因子 peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) のアゴニストであることが明らかにされ、脂肪細胞における転写制御や転写制御ネットワークが糖脂質代謝の鍵となることが明らかにされました。以前からヒト新生児やげっ歯類には余剰エネルギーを必要に応じて蓄積する白色脂肪細胞のほかに、ミトコンドリアに富みエネルギーを消費して熱産生を行う褐色脂肪細胞があることが知られていましたが、最近の Positron emission tomography を用いた研究によりヒト成人にも機能的な褐色脂肪細胞が存在すること、および褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞の分化を制御する転写因子ネットワークが明らかになるなど、褐色脂肪細胞が肥満治療の標的として積極的な研究対象となっています。近

年では肥満した脂肪組織では肥大化した脂肪細胞のみならず、マクロファージを中心とした炎症性細胞、その極性の変化が重要な役割を果たすことが明らかとなり、炎症性サイトカインを介した脂肪細胞と炎症性細胞の相互作用も重要なトピックの一つです。

当講座は、上述した通り社会的に急増する肥満症・メタボリックシンドロームの中心的な病態を形成する脂肪細胞の機能制御とその破綻のメカニズムの解明と治療への応用を目指し、ノバルティスファーマ株式会社の出資により社会連携講座として平成23年度に設置されました。協力講座とする糖尿病・代謝内科と密接な連携をとりながら、次世代シーケンサーを用いた網羅的なエピゲノム解析や、生化学的手法、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、PPAR γ 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

次世代シーケンサーはゲノムサイエンス分野での革新的な新しい技術の一つで、転写因子やエピゲノム（クロマチンを構成するヒストンやDNA修飾などDNA配列の変化を伴わない表現型の変化）の研究が全ゲノムレベルで可能となり、新たな知見や概念が明らかにされています。当講座では東京大学先端科学技術研究センターの油谷浩幸研究室の協力により、遺伝子の転写制御やエピゲノム制御をゲノムワイドに解析する次世代シーケンサーを用いて、脂肪細胞分化や正常・病態における脂肪細胞の細胞特異的な転写制御領域や転写因子ネットワークの解明、新たな制御因子の同定、その制御異常について解明を試みています。同解析からこれまで手法では不明であった分化に重要な遺伝子の制御領域を同定し、遠位に存在する脂肪細胞に特異的なエンハンサーの重要性を示すとともに、バイオインフォマティクスを活用したモチーフ解析との組み合わせにより、新たな分化制御因子NFIを同定し報告しました（PLoS Genet 7(10), 2011 e1002311）。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、新規のプラットフォームとして（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フォームは、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. 脇 裕典, 山内 敏正, 門脇 孝: 【生活習慣病と栄養～カルシウム・ミネラル管理の側面より～】 エピジェネティクスと生活習慣病 Clinical Calcium. 2016年3月 26(3): 426-432
2. 脇 裕典, 山内 敏正, 門脇 孝: 糖尿病のエピゲノム研究の展開 Diabetes Journal 糖尿病と代謝. 2016年1月 44(1): 1-7
3. 脇 裕典, 野見山 崇, 矢部 大介, 平井 洋, 柴田 大河, 工藤 宏仁, 津村 和夫: 新しい治療法、未来の糖尿病診療について さかえ: 月刊糖尿病ライフ. 2016年1月 56(1): 8-13
4. 平池 勇雄, 脇 裕典: エネルギー代謝と遺伝

- 子発現調節(第 5 回) 脂質代謝調節転写因子
PPAR The Lipid. 2015 年 10 月 26(4):
403-407
5. 脇 裕典 門脇孝/荒木栄一/稲垣暢也/羽田勝
計/綿田裕孝 編集: 1 章 1 3 脂肪組織 (白
色・褐色) 西村書店 糖尿病学 B5・636
ページ. 2015 年 5 月:
 6. 青山 倫久, 脇 裕典, 山内 敏正, 門脇 孝: 肥
満関連ゲノム領域と FTO/IRX3 の関連と意義
内分泌・糖尿病・代謝内科. 2015 年 4 月 40(4):
306-311
 7. 杉山拓也、山内敏正、門脇孝:【糖尿病治療薬
～薬剤選択とその根拠～】 ピオグリタゾン。
月刊レジデント 2016.2, 9 巻 2 号 24-31
 8. 杉山拓也 (翻訳)、田丸新一 (翻訳)、香川靖
雄 (監修); Goni L, Milagro FI, Cuervo M,
Martínez JA (著): 中心性肥満と体重調節に
相関が認められた、一塩基多型と DNA メチ
ル化マーカー。Single-nucleotide poly-
morphisms and DNA methylation markers
associated with central obesity and
regulation of body weight. 栄養学レビュー
2015.8, 23 (4) p277-300
 9. 杉山拓也、山内敏正、田丸新一、廣田雄輔、
門脇孝: In vitro での機能的ヒト β 細胞分化
誘導法。Generation of functional human
beta cells in vitro. 内分泌・糖尿病・代謝内科
2015.7, 41(1) p 63-69
 10. 杉山拓也、山内敏正、門脇孝: アディポネク
チンとレプチン。サイトカイン・増殖因子キ
ーワード事典 (羊土社) 2015.4. p404-405
 11. 杉山拓也、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝:
IGF 受容体。サイトカイン・増殖因子キー
ワード事典 (羊土社) 2015.4. p255-257
 12. 杉山拓也、山内敏正、門脇孝: IGFBP。サイ
トカイン・増殖因子キーワード事典 (羊土社)
2015.4. p253-255
 13. 杉山拓也、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝:
IGR, insulin。サイトカイン・増殖因子キー
ワード事典 (羊土社) 2015.4. p252-253

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

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たとしても、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。2015年12月からは、パラマウントベッド株式会社の協力も得て、両社との共同研究を推進している。

講座構成員は、村山陵子特任准教授、大江真琴特任講師、田邊秀憲共同研究員（テルモ株式会社）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）。

平成27年度の修士論文の実績は以下の通りである（1題）。

“Development of the assessment method of

extravasation in chemotherapy patients using thermographic patterns”

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 27 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 3 回看護理工学会学術集会 優秀ポスター賞 (2015 年 10 月)。赤外線サーモグラフィ動画を用いた抗がん剤末梢静脈投与における刺入部温度分布の経時的変化の観察。

出版物等

1. Tanabe H, Takahashi T, Murayama R, Yabunaka K, Oe M, Matsui Y, Arai R, Uchida M, Komiyama C, Sanada H. Using Ultrasonography for Vessel Diameter Assessment to Prevent Infiltration. *J Infus Nurs.* 2016;39(2):105-11.
2. Murayama R, Uchida M, Oe M, Takahashi T, Oya M, Komiyama C, Sanada H. Patient risk factors for developing sign- and symptom-related peripheral intravenous catheter failure: A retrospective study. *Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy and Continence Management.* 2015; 19(4):394-402.
3. Murayama R, Takahashi T, Tanabe H, Yabunaka K, Oe M, Oya M, Uchida M, Komiyama C, Sanada H. The relationship between the tip position of an indwelling venous catheter and the subcutaneous edema. *BioScience Trends.* 2015; 9(6):414-419.
4. Amemiya A, Noguchi H, Oe M, Ohashi Y, Takehara K, Ueki K, Kadowaki T, Sanada H, Mori T. Comparison of Gait Features Between Feet With Callus or Corns and Normal Feet Using Motion Sensors in People With Diabetes and People Without Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015. doi:10.1177/1932296815616135
5. Mugita Y, Minematsu T, Huang L, Nakagami G, Kishi C, Ichikawa Y, Nagase T, Oe M, Noguchi H, Mori T, Abe M, Sugama J, Sanada H. Histopathology of Incontinence-Associated Skin Lesions: Inner Tissue Damage Due to Invasion of Proteolytic

- Enzymes and Bacteria in Macerated Rat Skin. PLoS One. 2015; 10(9):e0138117.
6. Kaitani T, Nakagami G, Iizaka S, Fukuda T, Oe M, Igarashi A, Mori T, Takemura Y, Mizokami Y, Sugama J, Sanada H. Cost-utility analysis of an advanced pressure ulcer management protocol followed by trained wound, ostomy, and continence nurses. *Wound Repair Regen.* 2015. doi: 10.1111/wrr.12350.
 7. Noguchi H, Oe M, Takehara K, Mori T, Sanada H. Reliability and validity of an on-site measurement and visualization system to measure plantar pressure and shear force in footwear for the education of diabetic patients, *J. Jpn WOCM.*, 2015; 19(3):327-335.
 8. Oe M, Nagai S, Ikeda M, Oya M, Ohashi Y, Otomo E, Murayama R, Ueki K, Kadowaki T, Komiyama C, Sanada H. Difficulties of the introduction of self-monitoring of blood glucose in elderly diabetic patients. *Journal of Nursing Science and Engineering.* 2015; 2(3):164-173.
 9. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. 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.* 2015;24(2):316-22.
 10. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R. Demographic and lifestyle factors associated with vitamin D status in pregnant Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2014;60(6):420-8.
 11. 古川久美子, 大江真琴, 保坂嘉成, 大橋優美子, 竹原君江, 村山陵子, 大友英子, 小見山智恵子, 加藤聡, 真田弘美. 足潰瘍予防のための靴の選択方法に関する研究—足潰瘍のない糖尿病患者自身における靴の選択基準. *日本フットケア学会雑誌.* 2016;14(1):11-15.
 12. 高橋美奈子, 野口博史, 大江真琴, 倉持江美子, 大橋優美子, 雨宮歩, 高野学, 村山陵子, 森武俊, 植木浩二郎, 門脇孝, 真田弘美, 小見山智恵子. 糖尿病患者の足部筋力と足底圧・せん断力. 腰部足部角速度の関係: 4症例における足底圧・せん断力・足部腰部角速度同時測定による検討. *看護理工学会誌.* 2015;2(3):157-163.

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い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) 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 ダイアルベティックス 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。臨床的有効性・安全性が証明されたことから、27 年度は以下の 4 点についてさらに発展した研究を行った。

①改修したシステムを用い、インスリン使用患者を対象とした 1 ヶ月の臨床試験を行った。安全性ならびに有効性を確認した。引き続き保険収載に向けた準備を進めており、大規模な臨床研究を計画している。

②①の臨床試験時に、食事画像を用いた食事調査および、ナトカリ計を用いた尿中ナトカリ比の測定を行った。ナトカリ計が、食物繊維摂取量の新

たな指標として利用できる可能性が示唆された。

③食事画像から食事摂取状況の適・不適を判定する食事の自動判定機能の開発に着手した。28年度は患者の食事画像を用いた検討を行う予定である。

④システムのアドバイスフィードバック方法として合成音声を取り入れたアプリについて、30名程度の糖尿病患者を対象に利用意向調査を行った。音声機能の必要性が認められたため、引き続き実装に向けた調査を行い、システムに反映させる予定である。

(2) 2型糖尿病・糖尿病予備群を対象としたスマホアプリによる臨床研究

Apple社 ResearchKit を用いたものとしては国内で初めてとなる2型糖尿病・糖尿病予備群を対象に、スマホアプリ「GlucNote（グルコノート）」による臨床研究を開始した。健診データに加えて、従来の臨床研究では収集することが難しかった、家庭などで計測した血糖値、血圧、体重、活動量などのデータと、食事や運動、睡眠など生活習慣に関する情報を継続的に収集することによって2型糖尿病患者・糖尿病予備群の健康状態と日常生活の関連性をより多角的に検討することができるようになる。今後5年間にわたり調査する計画である。

(3) 不整脈のスクリーニングを目的としたスマホアプリの開発

Apple社 ResearchKit を用いて、一般被験者から得られた脈拍情報とスマートフォンから得られる生活習慣情報を用いて不整脈と生活習慣との関連性を検討するために、不整脈の自己管理を目的としたスマホアプリ「HearTily（ハーティリー）」を開発した。28年度はアプリを一般公開し、臨床試験を開始する予定である。

(4) 企業労働者のスマートフォンを活用した糖尿病予防に関する意識調査

日本国内で就労中の企業労働者2万人強を対象に、ICT自己管理ツールを活用した糖尿病予防に関する意識調査を行った。ICTを利用した健康管理ではスマートフォンの利用が最も身近であり、歩数管理に利用されていた。ICTを用いた健康管理が一般化されると予想できる中で、企業労働者を対象としたICTに関する大規模調査の実施は意義が大きいと考えられる。

(5) 透析患者を対象としてモバイル個人医療健康情報プラットフォームの開発（SMART-D）

患者の既往歴、病名、検査所見、服薬状況等の医療情報を個人でモバイル機器において管理する個人医療健康情報プラットフォームの開発を開始した。このシステムは個人の健康管理、医療連携、在宅医療・介護、災害医療支援、臨床研究等幅広いポテンシャルを持つ。平成25年度の透析クリニックにおける実証研究によりシステムの安全性を確認したことを受け、26年度は都内の2つのクリニックで20名を対象とした2週間の臨床研究を実施した。透析患者でのシステムのfeasibilityを確認し、ユーザビリティ調査でほとんどのユーザーが自己管理に役立つと評価した。27年度は8名を対象に3か月の臨床研究を行い、データをフォローアップ中である。

(6) 海外におけるICTを用いた健康支援研究
シンガポールにおける生活習慣病の重症化予防を目的として、NTTレゾナント株式会社が総務省から委託され実施した臨床研究について再委託を受け、監修ならびに解析を行った。試験には、DialBeticsをモデルに同社が開発した生活習慣を支援するスマートフォンアプリケーションを用いた。当講座では試験デザインの監修ならびに、臨

床データの解析を行った。NTT レゾナント社の子会社において、NTT レゾナント社が実施した健康者を対象とした 1 ヶ月間の臨床試験により、健康管理に支援アプリを利用することの有用性が示唆された。27 年度は、糖尿病患者を対象とした臨床試験を開始し、経過観察中である。

(7) 着衣型心拍計による不整脈検出効率に関する多施設共同前向き観察研究

心原性脳梗塞は大きな後遺症を残すという点で予後が悪く、その早期発見が重要である。簡便に脈の不整を捉えることが可能かどうか検討するために、市販されている着衣型心拍計（Hitoe）を用いて、長期心拍モニタリングする研究を計画した。一般企業の従業員で心房細動の診断がされておらず、高血圧、糖尿病、脳梗塞の既往、心不全などの心房細動を有していた場合に脳梗塞発症のリスクが高い方に対して臨床研究を行う予定で準備を進めている。

(8) 血糖値と呼気アセトン測定値の相関関係の検証

糖尿病においてシックデイなどに見られるケトアシドーシスの判断としてケトン体を測定するが、現状では血液検査や尿検査を行う必要がある。そこで、呼気ガスからアセトン濃度を測定できるポータブル呼気アセトン測定装置と、血中ケトン体等の指標の相関性について検証するための臨床研究を計画した。28 年度は糖尿病患者 100 名を対象とした試験を実施する予定である。

今後も ICT 医療の医学的効果を検証するとともに、実際の医療現場で利用可能なものにしていくことも視野に入れ、遠隔医療の普及と研究活動を進めていきたいと考えている。

出版物等

英文論文 (原著)

1. Waki K, Aizawa K, Kato S, Fujita H, Lee H, Kobayashi H, Ogawa M, Mouri K, Kadowaki T, Ohe K. DialBetics With a Multimedia Food Recording Tool, FoodLog: Smartphone-Based Self-Management for Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 May; 9 (3): 534-40.
2. Kurasawa H, Hayashi K, Fujino A, Takasugi K, Haga T, Waki K, Noguchi T, Ohe K. Machine-Learning-Based Prediction of a Missed Scheduled Clinical Appointment by Patients With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Nov 10. pii: 1932296815614866.
3. Tan X, Fujiu K, Manabe I, Nishida J, Yamagishi J, Nagai E, Yanagi Y, Choroidal neovascularization is inhibited via an intraocular decrease of inflammatory cells in mice lacking complement component C3, *Sci Rep*, 2015, 15702
4. Niwa R, Hasumi R, Fujiu K, Ueharra M, Nitta D, Hatano M, Akazawa H, Watanabe M, Komuro I, A case of multiple coronary artery-left ventricular micro fistulas complicated with hepatic arteriovenous fistulae, *Int Heart J*, 57, 123-126, 2016.
5. Makimoto H, Fujiu K, Shimizu K, Lin T, Amiya E, Asada K, Kojima T, Daimon M, Meyer C, Komuro I, Impaired heart rate variability in patients with non-diabetic chronic kidney disease – prominent disruption of vagal control and daily fluctuation, *IJC Metabolic & Endocrine*, in press.
6. Hasumi E, Fujiu K, Imamura T, Iwata H, Sawaki D, Hosoya Y, Ando J, Kojima T, Shimizu Y, Oguri G, Matsubara T, Hatano M, Akazawa H, Watanabe M, Ono M, Komuro I, Cardiac Arrest Triggered by

- Subepicardial Aneurysm Without Cardiac Rupture, *Circ J*, 80, 538-540, 2016
7. Matsubara T, Fujiu K, Asada K, Kojima T, Makimoto H, Yamagata K, Shimizu Y, Hasumi E, Hatano M, Akazawa H, Komuro I, Direct Left Atrial Intracardiac Echocardiography Guided Ablation for Atrial Fibrillation without Employing Contrast medium, *Int J Cardiol*, 2016, 733-739
 8. Ogata F, Fujiu K, Matsumoto S, Nakayama Y, Shibata M, Oike, Koushima I, Watabe T, Nagai R, Manabe I, Excess lymphangiogenesis co-operatively induced by macrophages and CD4+ T cells drives the pathogenesis of lymphedema, *The Journal of Investigative Dermatology*, 136, 706-714, 2016
 9. Nishio M, Nakahara M, Saeki K, Fujiu K, Iwata H, Manabe I, You A, Saeki K. Pro- vs anti-stenotic capacities of type-I vs type-II human induced pluripotent-derived endothelial cells. *World J Transl Med* 2015; in press
 10. Yokota J, Fujiu K, Kojima T, Komuro I, Pseudo-Reentry of Atrial Tachycardia after Surgical Repair of Congenital Heart Disease, *J Cardiovasc Electrophysiol*, doi: 10.1111/jce.12932
 11. Kato S, Waki K, Nakamura S, Osada S, Kobayashi H, Fujita H, Kadowaki T, Ohe K. Validating the use of photos to measure dietary intake—the method used by DialBetics, a smartphone-based self-management system for diabetes patients. *Diabetology International*. DOI: 10.1007/s13340-015-0240-0
- Patients on Insulin Injections. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;17(3):e77. 3. (Letter to the Editor.)
2. Shibuta T, Waki K, Lee H, Tomizawa N, Yamamoto-Mitani N, Igarashi A, Kato S, Fujita H, Yamauchi T, Kadowaki T, Ohe K. Intention of patients to use ICT-based diabetes self-management systems: A cross-sectional survey. *Diabetes*. 2015; 64 (Suppl 1): A631.

和文論文

1. 藤生克仁、心腎連関による心臓リモデリング機序, 最新医学、最新医学社, Vol. 70, No. 6, 1130-1135, 2015
2. 藤生克仁、心腎脳ネットワークと慢性炎症制御, 別冊 BioClinica, vol.4 No.2, 91-96, , 北隆館 2015
3. 藤生克仁、真鍋一郎, 臓器連関、5. 心腎連関の機序の最新の知見, 腎・高血圧の最新治療, 14(1), フジメディカル出版, 2016
4. 嵯峨亜希子、藤生克仁、不整脈、循環器内科臨床ポケットブック, 中山書店, 2015
5. 松原巧、藤生克仁、EPS・CA, PM・ICD・CRTD, 循環器内科臨床ポケットブック, 中山書店, 2015

(その他)

1. Waki K, Fujiu K, Hayashi A, Kimura S, Kobayashi H, Nangaku M, Kadowaki T, Ohe K. DialBetics: Smartphone-Based Self-Management for Type 2 Diabetes

附属病院

敷地・建物

敷地総面積は、113,853 m²、建物総面積は、239,654 m²である。

組織

病院長の下に、内科、外科、感覚・運動機能科、小児・周産・女性科、精神神経科、放射線科の6診療部門および薬剤部、看護部、検査部、手術部、放射線部、救急部、企画情報運営部、事務部（総務課、管理課、経営戦略課、医事課）等の中央施設部門、臨床研究支援センター等の臨床研究部門からなり、常勤職員数は教員583名、看護師・医療技術職員1,678名、事務職員等265名の計2,526名（平成27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、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27年度には、周術期管理センターを設置した（10月）。このセンターは、診療科・部の枠を超えた多職種の連携のもと、入院前から退院にいたるまでの効率的な周術期管理、ケアやサポートを実施することで、手術を受ける患者のリスクの軽減を図り、より安全な医療を提供するとともに、患者の予後を最適化することを目的としている。また、臨床研究の実施の中核的な役割を担う病院として、厚生労働大臣より臨床研究中核病院の認定を受けた（3月）。

診療実績

平成27年度の入院延患者数は380,884名、1日平均1,041名、外来延患者数は714,322名、1日平均2,940名であった。

平均在院日数は、一般病棟で13.8日、新入院患者数は26,687人であった。

手術件数10,962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16,191名をはじめ、小児・周産期分野においては、分娩件数1,004件であった。

臨床検査件数は、7,881,727件、うち血液学的検査1,221,168件、生化学的検査4,881,689件、内分泌学的検査353,935件、免疫学的検査569,280件、微生物学的検査106,472件、生理機能検査122,513件、採血・採液等検査230,524件であった。

放射線検査・治療患者数は273,159名、うちX

線 CT 検査 50,435 件、MRI 検査 19,089 件であった。

平成 27 年度中の死亡患者数は 274 名、うち病理解剖を行ったものは 45 件、剖検率は 16.42% 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 16 講座（寄付講座 15、社会連携講座 1）・2 プロジェクト（平成 27 年 4 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。

また、平成 27 年 12 月には、臨床研究棟 A が完成し、平成 28 年 2 月には、産学連携プロジェク

トを推進するための全学の拠点である分子ライフイノベーション棟が病院地区に竣工した。これらの新研究棟は、基礎研究や臨床研究を大きく前進させるための拠点となることが期待されている。

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。

検査部（臨床病態検査医学）

教授

矢富 裕

准教授

池田 均

講師

大門雅夫、下澤達雄、高井大哉、湯本真人

助教

中尾倫子、増田亜希子、蔵野 信、安本篤史

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、検査オーダーリングと検査結果報告の迅速化が実現した。また平成5年10月から外来患者の採血を主として検査部技師が担当し、平成6年(1994)7月1日から遺伝子検査室を開設した。平成8年(1996年)10月1日から生理検査総合受付(24)が開設した。平成8年(1996年)各科配属の技師が中央化され、検査部・輸血部・病理部に所属する臨床検査技師系職員は技師長のもとに一元化され一体となって運営されるようになった。平成10年(1998年)に総合検体検査搬送システムが更新されることになり、平成11年(1999年)10月に同システムは完成し稼働した。更新に際して一般検査室と採血室にも搬送システムが導入された。平成11年(1999年)4月より輸血部・検査部の技師による輸血検査の宿日直業務を開始した。

平成13年(2001年)4月、細菌検査室が感染制御部のもとに移され、検査部・輸血部・病理部・感染制御部の四部は、それぞれ独立した組織ではあるが、技師人事なども含め、お互いに連携をとりながら一体となって運営されることになった。平成13年4月に本院と分院が組織的に統合され、

実質的には7月より分院の職員が加わった。同年4月消化器内科に技師を2名派遣し腹部超音波検査を開始した。同年9月22日、新入院棟が完成し、それに伴い各科から検査部への検体搬送は、中型搬送システムを用いて行われることとなり、また緊急検査室へはエアースューターが使われることとなった。分院との統合により検体数が増加した。さらに病棟に常駐して検査を実施するため病棟検査部門を新設し、平成14年(2002年)12月より2名の病棟検査技師を配置した。平成15年(2003年)4月からは3名に増員した。国立大学病院検査部門の人事交流が開始され、平成14年度(2002年)は東大と筑波大・山梨大との間で、平成15年度(2003年)は東大と筑波大・東京医科歯科大との間で技師を1名ずつ1年間入れ換え配置し、交流を実施した。平成15年7月から病棟採血血管システムが稼働し、検査部で入院患者の翌日分の採血・採尿管を準備して病棟へ配信するサービスを開始した。

平成16年(2004年)4月、国立大学の法人化に伴い、人事院規則から労働基準法に準拠することになった。公務員は非公務員となり、従来の当直は夜勤として位置づけられ、教員の講師以上は裁量労働制になるなど、労働形態が大きく変化した。また病院の独立採算制推進により、検査においても従来にも増して検査の適正化、医療経済の観点からの効率化が求められるようになった。さらに平成16年度からスタートした研修の必修化と、特定機能病院におけるDPCの導入によってもさまざまな影響が出現している。2005年4月、東大病院検査部は創立50周年を迎えた。1955年に設立された東大病院検査部が歩んできたこの半世紀は、そのまま我が国の臨床検査の歴史でもあった。東大病院検査部も先駆けとなった中央検査システムの導入は、その後の我が国の医療の発展に大きな貢献をなし、以後、全国の大学病院を中心に次々と中央検査部が作られることとなった。

今後も、臨床検査医学、さらには中央診療施設としての検査部の発展に努めるべく、検査部員一同、気持ちを新たにしたい。

2006 年 8 月、検査部遺伝子検査室において、個別薬物療法支援のための薬剤感受性遺伝子多型検査を開始した。臨床ゲノム診療部、薬剤部、企画情報運営部、消化器内科と共同して、プロトンポンプ阻害薬の代謝に関与する CYP2C19 遺伝子多型検査をスタートすることになった。2007 年 8 月からワファリン遺伝子多型検査（CYP2C9, VKORC1）、2009 年 4 月から抗がん剤イリノテカンの代謝に関与する UGT1A1 遺伝子多型検査を開始した。今後も、治療薬投与時の薬剤動態、反応性、副作用発現の可能性の予測、安全で効果的なテーラーメイド医療への貢献が期待できる薬剤反応性遺伝子検査を拡充していく予定である。

2006 年 11 月、検査部生理検査部門が新中央診療棟 2 へ移転した。これまで、旧中央診療棟に分散していた生理検査室は、有機的に統合されることとなった。この長年の念願が達成できるとともに、以下の拡充・新設がなされた。1) Vascular Board 支援のための無侵襲血管検査の拡充（頸動脈・下肢血管エコー、ABPI/CAVI）、2) 腹部エコー検査中央化、3) 生理機能検査の依頼状・結果報告の電子化、4) 光トポグラフィー、磁気刺激（CMCT）検査の開始、5) He 併用フローボリューム曲線（アイソフロー）検査の開始

2007 年 1 月、検査部検体検査部門が、ISO 15189「臨床検査室・品質と能力に関する特定要求事項」の認定を受けた。本規格は、臨床検査室の質の向上と認定のための国際基準を提供する目的で作成されたもので、国際的に臨床検査室の認定基準として広く受け入れられているものである。東大検査部は、本規格の品質マネジメントシステムにより、臨床検査室としてのさらなる質の向上を目指すとともに、臨床検査のグローバルな標準化や検査データの共有化に寄与したいと考えている。

診療

主な業務は臨床検査業務である。そのほか、教員は総合内科外科を検査部として週 2 回担当し、一部の教員は内科の専門外来診療にも従事している。生理機能検査では、教員が臨床検査技師を指導しながら、実際の検査業務も行っている。以下、臨床検査業務の現状を述べる。

検査部の構成と業務内容

検査部は、大きく、検体検査部門、生理検査部門より構成される。

検体検査部門は、採血室（検体管理）、システム、一般、生化学、微量分析、免疫、血液、血栓止血・血糖、遺伝子、緊急、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応している。

平成 11 年 4 月からは輸血部と協力して輸血当直を開始した。平成 13 年 4 月より技師 2 名が消化器内科に出向し、腹部超音波検査を開始した。また平成 14 年 12 月より病棟に技師が常駐する病棟検査部門を設置した。ICU を中心にベッドサイド検査を実施している。

生理検査部門は、平成 18 年 11 月より中央診療

棟2の2階に循環機能、血管エコー、呼吸機能、神経筋電図、腹部超音波全てが統一して配置された。Vascular Boardを支える血管検査が充実してきている。また、検診部におけるエコー検査も開始した。

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レンスにも出席して研讃を積んでいる。当検査部では、多くの大学、検査技術学校の学生の臨地実習を引き受けており、主任技師が中心となって実習指導を行っている。また時に、諸外国や JICA から研修実習の依頼があり協力をしている。

研究

病院検査部と大学院臨床病態検査医学は密な協力関係の本、臨床検査に関するテーマを中心として研究を行っている。新しい検査法の開発・改良、各種病態の臨床検査を通した解析を行っている。具体的には、以下の研究テーマが進行中である。

- リゾリン脂質性メディエーターの病態生理学的意義の解明とその測定の臨床検査医学的応用
- 血小板生物学の構築と臨床検査医学的応用
- 網血小板比率と幼若血小板比率 (IPF) の臨床的意義についての検討
- 肝臓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

1. Amano, Y., Ishikawa, R., Sakatani, T., Ichinose, J., Sunohara, M., Watanabe, K., Kage, H., Nakajima, J., Nagase, T., Ohishi, N., and Takai, D. Oncogenic TPM3-ALK activation requires dimerization through the coiled-coil structure of TPM3. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 457: 457-460, 2015.
2. Chiang, S.J., Daimon, M., Miyazaki, S., Kawata, T., Ichikawa-Morimoto, R., Maruyama, M., Ohmura, H., Miyauchi, K., Lee, S.L., Daida, H. When and how aortic stenosis is first diagnosed: a single-center observational study. *J. Cardiol.* doi: 10.1016/j.jcc.2015.10.007, 2015.
3. Chiang, S.J., Daimon, M., Wang, L.H., Hung, M.J., Chang, N.C., Lin, H.C. Association between Mitral Valve Prolapse and Open-Angle Glaucoma. *Heart.* 101: 609-615, 2015.
4. Daikoku, T., Yatomi, Y., and Yumoto, M. Statistical learning of music- and language-like sequences and tolerance for spectral shifts. *Neurobiol. Learn. Mem.* 118: 8-19, 2015.
5. Fukuda, S., Watanabe, H., Iwakura, K., Daimon, M., Ito, H., Yoshikawa, J. Multi-center Investigations of the Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in Elderly Japanese Patients with Hypertension: the

- AAA Japan Study. *Circ. J.* 79: 524-529, 2015.
6. Ichikawa, M., Nagamatsu, T., Schust, D.J., Kawai-Iwasawa, Y., Kawana, K., Yamashita, T., Osuga, Y., Aoki, J., Yatomi, Y., and Fujii, T. Placental autotaxin expression is diminished in women with pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 41: 1406-1411, 2015.
 7. Kawata, T., Daimon, M., Miyazaki, S., Ichikawa, R., Maruyama, M., Chiang, S.J., Ito, C., Sato, F., Watada, H., Daida, H. Coronary microvascular function is independently associated with left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 14: 98, 2015.
 8. Kimura, K., Daimon, M., Morita, H., Kawata, T., Nakao, T., Okano, T., Lee, S.L., Takenaka, K., Nagai, R., Yatomi, Y., and Komuro, I. Evaluation of right ventricle by speckle tracking and conventional echocardiography in rats with right ventricular heart failure. *Int. Heart. J.* 56: 349-353, 2015.
 9. Kimura, K., Morita, K., Daimon, M., Kawata, T., Nakao, T., Lee, S.L., Hirokawa, M., Ebihara, A., Nakajima, T., Ozawa, T., Yonemochi, Y., Aida, I., Motoyoshi, Y., Mikata, T., Uchida, I., Komori, T., Kitao, R., Nagata, T., Takeda, S., Komaki, H., Segawa, K., Takenaka, K., Komuro, I. Prognostic Impact of Venous Thromboembolism in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: Prospective Multicenter 5-Year Cohort Study. *Int. J. Cardiol.* 191: 178-180, 2015.
 10. Kurano, M., Dohi, T., Nojiri, T., Kobayashi, T., Hirowatari, Y., Inoue, A., Kano, K., Matsumoto, H., Igarashi, K., Nishikawa, M., Miyauchi, K., Daida, H., Ikeda, H., Aoki, J., and Yatomi, Y. Blood levels of serotonin are specifically correlated with plasma lysophosphatidylserine among the glycerolysophospholipids. *BBA Clinical.* 4: 92-98, 2015.
 11. Kurano, M., Hara, M., Satoh, H., and Tsukamoto, K. Hepatic NPC1L1 Overexpression Ameliorates Glucose Metabolism in Diabetic Mice Via Suppression of Gluconeogenesis. *Metabolism.* 64: 588-596, 2015.
 12. Kurano, M., Tsukamoto, K., Hara, M., Ohkawa, R., Ikeda, H., and Yatomi, Y. LDL Receptor and ApoE are Involved in the Clearance of ApoM-associated Sphingosine 1-phosphate. *J. Biol. Chem.* 290: 2477-2488, 2015.
 13. 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., and Yatomi, Y. Possible Involvement of Minor Lysophospholipids in the Increase in Plasma Lysophosphatidic Acid in Acute Coronary Syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 35: 463-470, 2015.
 14. Makimoto, H., Fujiu, K., Shimizu, K., Amiya, E., Asada, K., Kojima, T., Daimon, M., Meyer, C., Komuro, I. Impaired heart rate variability in patients with non-diabetic chronic kidney disease - prominent disruption of vagal control and daily fluctuation. *IJC Metabolic & Endocrine.* 9: 22-27, 2015.
 15. Makimoto, H., Fujiu, K., Shimizu, K., Lin, T., Amiya, E., Asada, K., Kojima, T., Daimon, M., Meyer, C., and Komuro, I. Impaired heart rate variability in patients with non-diabetic chronic kidney disease-prominent disruption of vagal control and daily fluctuation. *Int. J. Cardiol.* 9: 22-27, 2015.
 16. Maruo, T., Seo, Y., Yamada, S., Arita, T., Ishizu, T., Shiga, T., Dohi, K., Toide, H.,

- Furugen, A., Inoue, K., Daimon, M., Kawai, H., Tsuruta, H., Nishigami, K., Yuda, S., Ozawa, T., Izumi, C., Fumikura, Y., Wada, Y., Doi, M., Okada, M., Takenaka, K., Aonuma, K. The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy (START) Study. *Circ. J.* 79: 613-622, 2015.
17. Masuda, A., Jona, M., Satoh, Y., Terashima, M., Shimosaka, H., Nannya, Y., Yokota, H., Kurokawa, M., and Yatomi, Y. The criteria to suspect chronic myeloid leukemia using absolute basophil counts in peripheral blood. *Int. J. Hematol.* 101: 626-628, 2015.
 18. Mikami, S., Tateishi, R., Hagiwara, S., Sato, M., Minami, T., Uchino, K., Enoku, K., Sato, T., Nakagawa, H., Masuzaki, R., Asaoka, Y., Kondo, Y., Shiina, S., Ikeda, H., Omata, M., Yoshida, H., and Koike, K. Tumor markers are more useful in patients undergoing surveillance for hepatocellular carcinoma with unreliable results by ultrasonography. *Hepatol. Res.* 45: 415-422, 2015.
 19. Morita, K., Nakamura, F., Taoka, K., Satoh, Y., Iizuka, H., Masuda, A., Seo, S., Nannya, Y., Yatomi, Y., and Kurokawa, M. Incidentally-detected t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1⁺ positive clone developing into chronic phase chronic myeloid leukaemia after four-years of dormancy. *Br. J. Haematol.* doi: 10.1111/bjh.13804, 2015.
 20. Miyazaki, K., Koike, Y., Kunishima, S., Ishii, R., Danbara, M., Horie, R., Yatomi, Y., and Higashihara, M. Immature platelet fraction measurement is influenced by platelet size and is a useful parameter for discrimination of macrothrombocytopenia. *Hematology* 20: 587-592, 2015.
 21. Muro, K., Kazama, S., Yamaguchi, H., Kawai, K., Ishihara, S., Sunami, E., Kitayama, J., Satoh, Y., Kurihara, M., Yatomi, Y., and Watanabe, T. 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* 157: 322-330, 2015.
 22. Nagai, H., Kuwahira, I., Schwenke, D.O., Tsuchimochi, H., Nara, A., Ogura, S., Sonobe, T., Inagaki, T., Fujii, Y., Yamaguchi, R., Wingenfeld, L., Umetani, K., Shimosawa, T., Yoshida, K., Uemura, K., Pearson, J.T., and Shirai, M. Pulmonary Macrophages Attenuate Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction via $\beta 3$ AR/iNOS Pathway in Rats Exposed to Chronic Intermittent Hypoxia. *PLoS One.* 10: e0131923, 2015.
 23. Nakatani, S., Akaishi, M., Asanuma, T., Hashimoto, S., Izumi, C., Iwanaga, S., Kawai, H., Daimon, M., Toide, H., Hayashida, H., Yamada, H. Guidelines from the Japanese Society of Echocardiography: Guidance for the management and maintenance of echocardiography equipment. *J. Echocardiogr.* 13: 1-5, 2015.
 24. Nara, A., Nagai, H., Shintani-Ishida, K., Ogura, S., Shimosawa, T., Kuwahira, I., Shirai, M., and Yoshida, KI. Pulmonary Arterial Hypertension in Rats Due to Age-related Arginase Activation in Intermittent Hypoxia. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 53: 184-192, 2015.
 25. Nishikawa, M., Kurano, M., Ikeda, H., Aoki, J., and Yatomi, Y. Lysophosphatidylserine has Bilateral Effects on Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 22: 518-526, 2015.
 26. Nomura Y, Kaneko M, Miyata K, Yatomi Y, and Yanagi Y. Bevacizumab and Aflibercept Activate Platelets via FcγRIIa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 56: 8075-8082, 2015.

27. Ohkawa, R., Kurano, M., Mishima, Y., Nojiri, T., Tokuhara, Y., Kishimoto, T., Nakamura, K., Okubo, S., Hosogaya, S., Ozaki, Y., Yokota, H., Igarashi, K., Ikeda, H., Tozuka, M., and Yatomi, Y. Possible involvement of sphingomyelin in the regulation of the plasma sphingosine 1-phosphate level in human subjects. *Clin. Biochem.* 48: 690-697, 2015.
 28. Ohta, S., Nishiyama, T., Sakoda, M., Machioka, K., Fuke, M., Ichimura, S., Inagaki, F., Shimizu, A., Hasegawa, K., Kokudo, N., Kaneko, M., Yatomi, Y., and Ito, T. Development of carboxymethyl cellulose nonwoven sheet as a novel hemostatic agent. *J. Biosci. Bioeng.* 119: 718-723, 2015.
 29. Oyama, D., Adachi, Y., Yumoto, M., Hashimoto, I., and Uehara, G. Dry phantom for magnetoencephalography -Configuration, calibration, and contribution. *J. Neurosci Methods.* 251: 24-36, 2015.
 30. Sakamoto, K., Nakata, H., Yumoto, M., Sadato, N., and Kakigi, R. Mastication accelerates Go/No-go decisional processing: An event-related potential study. *Clin Neurophysiol.* 126: 2099-2107, 2015.
 31. Sato, M., Hikita, H., Hagiwara, S., Sato, M., Soroida, Y., Suzuki, A., Gotoh, H., Iwai, T., Kojima, S., Matsuura, T., Yotsuyanagi, H., Koike, K., Yatomi, Y., and Ikeda, H. Potential associations between perihepatic lymph node enlargement and liver fibrosis, hepatocellular injury, or hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B virus Infection. *Hepatol. Res.* 45: 397-404, 2015.
 32. Tokuhara, Y., Kurano, M., Shimamoto, S., Igarashi, K., Nojiri, T., Kobayashi, T., Masuda, A., Ikeda, H., Nagamatsu, T., Fujii, T., Aoki, J., and Yatomi, Y. *PLoS One*.10: e0130074, 2015.
 33. Uetake, Y., Ikeda, H., Irie, R., Tejima, K., Matsui, H., Ogura, S., Wang, H., Mu, S., Hirohama, D., Ando, K., Sawamura, T., Yatomi, Y., Fujita, T., and Shimosawa, T. High-salt in addition to high-fat diet may enhance inflammation and fibrosis in liver steatosis induced by oxidative stress and dyslipidemia in mice. *Lipids in Health and Disease* 14: 6, 2015.
 34. Veillon, L., Go, S., Matsuyama, W., Suzuki, A., Nagasaki, M., Yatomi, Y., and Inokuchi, J. Identification of Ganglioside GM3 Molecular Species in Human Serum Associated with Risk Factors of Metabolic Syndrome. *PLoS One* 10: e0129645, 2015.
 35. Wanaka, K., Asada, R., Miyashita, K., Kaneko, M., Endo, H., and Yatomi, Y. Novel HIT antibody detection method using Sonoclot® coagulation analyzer. *Thromb. Res.* 135: 127-129, 2015.
 36. Watanabe, K., Amano, Y., Ishikawa, R., Sunohara, M., Kage, H., Ichinose, J., Sano, A., Nakajima, J., Fukayama, M., Yatomi, Y., Nagase, T., Ohishi, N., and Takai, D. Histone methylation-mediated silencing of miR-139 enhances invasion of non-small-cell lung cancer. *Cancer Med.* 4: 1573-1582, 2015.
- Review article
1. Daimon, M. Can We Predict or Prevent Progression of Aortic Stenosis? *Circ. J.* 79:1908-1909, 2015.

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として周術期の教育、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、2015年度10,960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。外科系ベットの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、各診療科ヘ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. Saito Y, Yasuhara H, Murakoshi S, Komatsu T, Fukatsu K, Uetera Y. Time-dependent influence on assessment of contaminated environmental surfaces in operating rooms. *Am J Infect Control* 2015; 95:1-5.
2. Niwa H, Maeyama Y, Kikuchi S, Kawaguchi H, Daimon T, Furuya Y, Ito H, Mizuno N, Otsu M, Yasuhara H, Sasako M. Impacts of cancer-associated stromal cells on growth of human gastric cancer cell lines. *Can Cell Microenviron* 2015; 2: e921.
3. Moriya T, Fukatsu K, Iwaya K, Noguchi M, Saitoh D, Miyazaki M, Hase K, Yamamoto J. The influence of dietary restriction on hepatic mononuclear cell numbers and functions in mice. *J Surg Res.* 2015 Sep;198(1):120-6. doi: 10.1016/j.jss.2015. 05. 061. Epub 2015 Jun 4.

放射線部

教授（部長）

大友 邦（平成 28 年 3 月末まで）

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。放射線部の構成員のうち、大友邦教授（部長、併任）が、平成 28 年 3 月末をもって退職し、後任の教授（部長）が平成 28 年度中に着任の予定である。そのほかの構成員は、佐藤次郎講師（副部長）1 名、桂正樹助教（医局長）1 名、矢野敬一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 5 月からは院内全体で PACS（picture archiving and communication system）が稼働している。平成 24 年度より、読影負担軽減と均霑化を進める試みとし、高機能読影システムの試験的導入を進めている。

診 療

1) 放射線診断部門

業務内容： 単純 X 線撮影（骨・胸腹部・頭部・小児・乳腺・骨盤計測）、各種造影検査（消化管・尿路）、手術室撮影、救急外来、病室出張（ポータブル）撮影、歯科口腔撮影、骨塩定量、CT、MRI、血管造影・interventional radiology（IVR）、画像解析・画像処理（3D 画像作成等）

大部分は中央診療棟 1 の 1 階にある放射線診断部門で施行され、一部は中央診療棟 2 の MRI 室・手術室・救急部や 2、3 の診療科でも行われている。いずれの検査においても撮影件数は増加傾向にあり、特に CT および MRI の件数が飛躍的に増加している。CT は 6 台のマルチスライス CT 装置（320 列×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27年度は, X線透視装置1台が更新(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(^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F)で標識したトレーサを用いるPET検査が血流・代謝の評価やレセプターイメージング, 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。平成27年度は3検出器型SPECT装置が更新された。

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 2015年度

	入院(人)	外来(人)	合計(人)
一般撮影(単純)	99457	79591	179048
一般撮影(造影)	3496	927	4423
血管造影検査	3508	36	3544
X線CT検査	19100	31338	50438
MRI検査	6010	13148	19158
骨密度	539	2843	3382
計	132110	127883	259993
SPECT	533	808	1341
全身シンチグラム	172	392	564
部分(静態)シンチグラム	162	86	248
甲状腺シンチグラム	0	6	6
部分(動態)シンチグラム	83	69	152
ポジトロン断層撮影(PET)	37	7	44
ポジトロン断層撮影(PET-CT)	41	1140	1181
センチネルリンパ節生検	135	0	135
その他	0	0	0
計	1163	2508	3671
高エネルギー放射線治療(体外照射)	4229	10440	14669
ガンマナイフ定位放射線治療	112	0	112
直線加速器定位放射線治療(人数)	28	71	99
全身照射	16	0	16
腔内照射高線量率イリジウム	6	253	259
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	0	0	0
IMRT(人数)	76	196	272
内用療法	65	0	65
治療計画	589	738	1327
計	5121	11698	16819
合計	138394	142089	280483

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

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

沿革と組織の概要

薬剤部の2016年1月1日現在の構成員はスタッフ9名、薬剤師職員72名、薬学系研究科大学院生10名、薬学部生8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）、がんブ
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ーリングシステムおよびこ

れらとリンクした自動分包機、注射薬に関しては自動調剤機、バーコードラベルプリンターが導入されている。

3) 製剤部門

注射剤、点眼剤、消毒剤等の無菌製剤ならびに錠剤、カプセル剤、軟膏剤、坐剤等の一般製剤、入院患者および在宅療養患者のための中心静脈栄養（IVH）輸液の調製を行っている。また、抗悪性腫瘍剤の注射薬の調製を、処方鑑査支援システム（各診療科から提出されたプロトコル、患者情報、調剤済み処方せんをデータベース化）を利用した厳重な処方鑑査の上で行っている。さらに、高度先進医療をサポートするため、必須であるが市販されていない製剤の開発および患者個別の特殊製剤の開発、それらの物理的特性試験および含有量均一性試験、安定性などの品質管理試験を行い、品質保証された薬剤の安定供給を行っている。

4) 薬務・薬品管理部門

薬務室は病院採用医薬品（院内、院外採用）の定期的見直し、薬剤部内の購入物品等の帳票の処理、薬剤業務の諸統計資料作成、薬事委員会事務ならびに部内外との連絡調整などの事務的な事項の処理を行っている。薬品管理室は院内取扱い医

薬品 2,453 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 11 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（2015 年度）

院内採用薬品	2,453 品目
処方せん枚数 or 件数	
外来	423,079 枚
(院外	: 350,816 枚)
(院内	: 72,263 枚)
外来化学療法	: 12,719 枚
入院	: 233,325 枚
注射	: 207,742 枚
IVH	: 3,592 枚
化学療法	: 10,022 件
TDM 件数	15,990 件
薬剤管理指導件数	16,895 件

教 育

医学部附属病院薬剤部では、本学医学部医学科、医学部健康総合科学科、および薬学部の学生の医療薬学関連の教育を担当するとともに、独自の薬剤師卒後研修制度を主宰している（2009 年度までは一年間、2010 年度以降は半年間）。

医学部医学科学生の教育としては「病因・病理学」の選択講義を担当し、薬物療法に関する基盤知識、特に臨床的に重要な薬物動態学および薬力学的な考え方を教育している。また 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要な知識を教育している。医学部健康総合科学科学生に対しては、必須講義「薬理・毒性学」の臨床薬物動態学を担当している。

一方、薬学部学生に対しては、3・4 年次にそれぞれ「医療薬学Ⅰ」（必修）、「医療薬学Ⅱ」（選択）

の講義を通し、臨床現場での薬剤使用に関して、薬理学、薬物動態学的知識を教育している。薬学系大学院では、臨床薬物動態学講座の協力講座として、講義「基礎薬科学特論 IV」「クリニカルサイエンス特論」「医療薬学特論（偶数年度開講）」を担当し、医療における薬学の実践を教育している。なお、薬学部からは卒業研究、修士及び博士後期課程の学生多数を受け入れ、活発な研究活動を進めている。

病院薬剤部の担う薬剤師教育の重要性は、平成18年度より開始した薬学部6年制教育への移行により、ますます高まっている。薬剤部ではこれまでに入職前の薬剤師に対し独自の薬剤師卒後研修制度を行ってきた歴史がある。従来の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27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る、これはすなわち生命活動を「システムとして理解」することに対応している。

薬効標的・副作用と想定される複数候補分子の

中から、最も密接に関連する標的分子を同定する、あるいは創薬段階の初期において、発現しうる効果・副作用を包括的に予測するなど、現在では未だ解決困難な問題点に関して、システム薬理学の手法を用いて解決することを目指し、以下のような研究を進めている。

1. 脂質・胆汁酸・尿酸などの生体内輸送を制御する分子メカニズムを解明し、それらの統合的理解に基づく生活習慣病治療法の確立を目指した研究
2. 骨吸収・骨形成に関わるシグナル分子の動的制御メカニズムを解明し、それらの統合的理解に基づく骨代謝疾患治療法の確立を目指した研究
3. 創薬段階で意図しなかった分子に対する作用を包括的に考慮した、分子標的抗がん剤の薬理・毒性発現メカニズムの定量的理解と、臨床応用および新規創薬手法の確立を目指した研究
4. 大規模オミクス解析を用いて、薬物の副作用発現に関わる分子メカニズムを解明し、それらの定量的な理解に基づく副作用発現の予防・治療法の確立を目指した研究
5. 薬物の体内動態に関連する分子機能の精密な定量化に基づく臨床薬理動態学研究

出版物等

- (1) Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, Yamamoto T, Toyoda Y, Masuo Y, Yamamoto H, Suzuki H. NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. *Sci Transl Med*. 2015;7:275ra23.
- (2) Uchino T, Miyazaki Y, Ohkawa T, Yamazaki T, Yanagihara Y, Yoshimori T, Komatsu M, Suzuki H, Kagawa Y. Reconstitution of l-asparaginase in siliconized syringes with shaking and headspace air induces protein

- aggregation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2015;63:770-9.
- (3) Shirota K, Kaneko M, Sasaki M, Minato K, Fujikata A, Ohta S, Hisaka A, Suzuki H. Analysis of the disposition of a novel p38 MAPK inhibitor, AKP-001, and its metabolites in rats with a simple physiologically based pharmacokinetic model. *Drug Metab Dispos.* 2015;43:217-26.
- (4) Satake K, Toyoda Y, H. N. Drugs affecting epigenetic modifications of abc transporters for drug resistance. *Resistance to Targeted ABC Transporters in Cancer*. 2015:273-97.
- (5) Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, Toyoda Y, Takada T, Hisaka A, Oka A, Suzuki H. Prediction of drug transfer into milk considering breast cancer resistance protein (BCRP)-mediated transport. *Pharm Res.* 2015;32:2527-37.
- (6) Honma M, Ikebuchi Y, Kariya Y, Suzuki H. Establishment of optimized in vitro assay methods for evaluating osteocyte functions. *J Bone Miner Metab.* 2015;33:73-84.
- (7) Furukawa J, Inoue K, Maeda J, Yasujima T, Ohta K, Kanai Y, Takada T, Matsuo H, Yuasa H. Functional identification of SLC43A3 as an equilibrative nucleobase transporter involved in purine salvage in mammals. *Sci Rep.* 2015;5:15057.
- (8) Chiba T, Matsuo H, Kawamura Y, Nagamori S, Nishiyama T, Wei L, Nakayama A, Nakamura T, Sakiyama M, Takada T, Taketani Y, Suma S, Naito M, Oda T, Kumagai H, Moriyama Y, Ichida K, Shimizu T, Kanai Y, Shinomiya N. NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:281-7.
- (9) Ando H, Hisaka A, Suzuki H. A new physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of gastrointestinal drug absorption: Translocation model. *Drug Metab Dispos.* 2015;43:590-602.
- (10) Amemiya T, Honma M, Kariya Y, Ghosh S, Kitano H, Kurachi K, Fujita K, Sasaki Y, Homma Y, Abernethy D, Kume H, Suzuki H. Elucidation of the molecular mechanisms underlying adverse reactions associated with a kinase inhibitor using systems toxicology. *npj Systems Biology and Applications.* 2015;1:15005.

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年に水治療室、作業療法室等を増設整備してリハビリテーション・センターと改称、さらに1970年からリハビリテーション部と改称されたが、いずれも院内措置による。1984年に専任部長職（教授）が設置されたが、正式名称は理学療法部のままであった。リハビリテーションは患者の生命の延長だけでなく生活の充実を重視するようになった近代の保健医療サービスの流れの中で誕生した診療部門である。20世紀半ばに主として米国より導入されたが、わが国独自の医療環境によりニーズの急速な拡大にもかかわらず、普及が遅れた。厚生労働省によりリハビリテーション科が標榜科名として認可されたのは1996年のことである。

本学においてはようやく大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能医学講座内にリハビリテーション医学分野が設置された2001年度に病院理学療法部もリハビリテーション部への名称変更が文部科学省により認められた。しかし、教員の配置は配慮されないまま今日に至っている。した

がって、大学院のスタッフは教授1名のみで、大学院生数名が在籍する。

部の名称変更に伴い、関連職種を統合し、診療部としての整備が行われた。関連して2002年度から精神科デイホスピタル部門（DH）がリハビリテーション部の所属となった。現在のスタッフとして、医師部門は教授1名、講師1名、助教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19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3名の言語聴覚士が言語療法や摂食嚥下障害に対する治療を行っている。

診 療

2006年11月にリハビリテーション部は旧中央

診療棟 2 階から新中央診療棟 6 階に移転した。病棟からのアクセスも改善し、新しい建物の中での診療が軌道に乗っている。

リハビリテーション部は中央診療部として活動し、原則として入院患者を対象としているが、一部患者については退院後も外来で治療を継続したり、経過の追跡をしたりする。また、紹介外来患者の診療も行う。東大病院は、1996 年度よりリハビリテーション診療総合承認施設に指定され、保険診療を行ってきた。2006 年 4 月にリハビリテーションに関わる保険診療システムは大きく変わり、疾患別リハビリテーションの体制となった。この中で東大病院リハビリテーション部は、脳血管疾患等リハビリテーション料、運動器リハビリテーション料、呼吸器リハビリテーション料の施設基準認可を受け、更に 2007 年 11 月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。2010 年度にはがん患者リハビリテーションの施設基準も取得している。

年間の新患者数は入院・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、前日の新患者のプレゼンテーションを行い、毎週木曜の午前中に、過去 1 週間の入院新患者の回診を教授以下の医師により行っている。

精神疾患のリハビリテーションについては、作業療法士 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 週間のエレクトティブ・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) Goto M, Takedani H, Nitta O, Kawama K: Joint function and arthropathy severity in patients with hemophilia. *J Jpn Phys Ther Assoc* 18: 15-22, 2015
- (2) 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* 24(12): 2807-2815, 2015
- (3) Kaneoka A, Krisciunas GP, Walsh K, Raade AS, Langmore SE: A comparison of 2 methods of endoscopic laryngeal sensory testing: A preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124(3): 187-193, 2015
- (4) Kaneoka A, Pisegna JM, Miloro KV, Lo M, Saito H, Riquelme LF, LaValley MP, Langmore SE: Prevention of healthcare-associated pneumonia with oral care in individuals without mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Control*

-
- Hosp Epidemiol, 36(8): 899-906, 2015
- (5) Nagata E, Haga N, Fujisawa Y, Fukami M, Nishimura G, Ogata T: Femoral-tibial-digital malformations in a boy with the Japanese founder triplication of BHLHA9. *Am J Med Genet Part A* 167A(12): 3226-3228, 2015
- (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) Nakahara Y, Suzuki R, Katagiri T, Toguchida J, Haga N: Phenotypic differences of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva due to p.Arg258Ser variants of ACVR1. *Human Genome Variation* 2: 15055, 2015

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（ウオ

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2台が稼動中である。滅菌機は、オートクレーブ6台（うち手術部専用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1台、過酸化水素滅菌機1台、低温蒸気ホルムアルデヒド滅菌機1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 26 年度には洗浄業務の 24 時間体制を導入した。平成 27 年度には、コンテナ作成数が、手術部分で 30435 点、外来・病棟分で 14201 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は、平成 26 年度から委託業者スタッフに引き継がれ（平成 27 年度実施実績は 6651 件）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. Moriya T, Fukatsu K, Iwaya K, Ikezawa F, Saitoh D, Hase K, Yamamoto J. The effect of dietary restriction on hepatic mononuclear cell number and function in mice. *J Surg Res.*2015.
2. Saito Y, Yasuhara H, Murakoshi S, Komatsu T, Fukatsu K, Uetera Y. Time-dependent influence on assessment of contaminated environmental surfaces in operating rooms. *Am J Infect Control.* 2015 Jun 3. pii: S0196-6553(15)00462-9. doi: 10.1016/j.ajic.2015.04.196. [Epub ahead of print]
3. 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 Feb;15(1):50-7.
4. Fukatsu K. Impact of the feeding route on gut mucosal immunity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014 Mar;17(2):164-70
5. 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 Apr;155(4):711-8.
6. 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 Jun 21. [Epub ahead of print]
7. Yanagawa M, Fukatsu K, Mitsui T, Murakoshi S, Noguchi M, Yasuhara H, Nishimura R. Effects of a New Immune-Modulating Diet Enriched with Whey-Hydrolyzed Peptide, Fermented Milk, and Isomaltulose on Gut Associated Lymphoid Tissue in Mice. *eSPEN.* 2013
8. Mitsui T, Fukatsu K, Yanagawa M, Amenomori S, Ogawa E, Fukuda T, Murakoshi S, Moriya T, Yasuhara H, Seto Y. Truncal vagotomy causes temporal decreas

- of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in small intestine. *Surg Today*. 2014 Jun;44(6):1123-7.
9. 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*. 2013 Dec;258(6):1059-64.
 10. Fukatsu K. The long road to optimizing the parenteral provision of nutrients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 Mar;36(2):157-8.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Fukatsu K. Friend or foe? Linkage between hormonal response and innate immunity. *J Surg Res*. 2012 Jan;172(1):83-4.
 14. 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）

池村雅子＊（「総合医学教育のための CPC 教育推進室」準備室）

病院講師

牛久綾

助教

新谷裕加子，森田茂樹，阿部浩幸，林玲匡（病理部）

宮川隆（特任、「放射線の健康影響に係る研究調査事業」）

田島将吾＊，田中麻理子＊

医員

船田さやか

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。

平成 26 年度より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（平成 26 年度は文部科学省科学技術試験研究委託事業、平成 27

年度からは日本医療研究開発機構委託事業）（<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—」を開催している（佐々木准教授、森川講師、教室 国田助教）。

診療（病理診断・剖検）

平成 27 年度は、組織 16,739（検体数 23,378）件、細胞診 17,959 件（検体数 24,034）、迅速診断 892 件、迅速細胞診 468 件、院内剖検 45 例（剖検率 16.4%）、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、森田助教）、肝臓・胆膵（柴原准教授、田中、林助教）、肝転移（阿部助教）、泌尿器（森川講師）、婦人科（池村講師）、乳腺（池村講師、佐々木准教授）、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、林助教）、皮膚（田中助教）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。エレクトィヴ・クリニカル・クラクシップでは、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6名の研修医（延べ14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、10、27）。

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）。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。

宮川特任助教（病理部）は放射線の健康影響に係る研究調査事業を主たる業務としている（人体病理学・病理診断学分野出版物：文献21）。

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) Anzai H, Kazama S, Kiyomatsu T, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Hata K, Kawai K, Yamaguchi H, Nozawa H, Kanazawa T, Ushiku T, Ishihara S, Sunami E, Fukayama M, Watanabe T. Alpha-fetoprotein-producing early rectal carcinoma: a rare case report and review. *World J Surg Oncol*. 2015 May, 13: 180.
- (2) Fukada I, Araki K, Minatsuki S, Fujino T, Hatano M, Numakura S, Abe H, Ushiku T, Iwase T, Ito Y. Imatinib alleviated pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015, Apr, 15(2): e167-70
- (3) Higo T, Miyagaki T, Nakamura F,

- Shinohara A, Asano H, Abe H, Senda N, Yoshizaki A, Fukayama M, Kurokawa M. Paraneoplastic pemphigus occurring after bendamustine and rituximab therapy for relapsed follicular lymphoma. *Ann Hematol.* 2015 Apr, 94(4): 683-5.
- (4) Higo T, Kobayashi T, Yamazaki S, Ando S, Gono W, Ishida M, Okuma H, Nakamura F, Ushiku T, Ohtomo K, Fukayama M, Kurokawa M. Cerebral embolism through hematogenous dissemination of pulmonary mucormycosis complicating relapsed leukemia. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Oct, 8(10): 13639-42.
- (5) Ikemura M, Kunita A, Miwa Y, Jimbo K, Mori K, Seto Y, Fukayama M. Gut wall replacing type of gastrointestinal stromal tumor presenting as a perforation of the ileal diverticulum. *Pathol. Res. Prac.* 2015 Nov, 211(11): 892-5.
- (6) Ishii T, Goto Y, Matsuzaki H, Ohishi N, Sakamoto Y, Saito R, Matsusaka K, Shibahara J, Nagase T. Pulmonary metastasis of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: A unique radiographic presentation with air-space consolidation masquerading as pneumonia and primary pulmonary adenocarcinoma *Intern Med*, 2015, 54(11): 1389-1392.
- (7) Makino K, Kume H, Morikawa T, Niimi A, Fujimura T, Nakagawa T, Fukuhara H, Homma Y. Adenocarcinoma at anastomotic site of ureterosigmoidostomy potentially of urothelial origin spreading to the upper urinary tract. *Case Rep Urol.* 2015 Nov, 2015, 564082
- (8) Makise N, Morikawa T, Kawai T, Nakagawa T, Kume H, Homma Y, Fukayama M. Squamous differentiation and prognosis in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 June, 8(6): 7203-9.
- (9) Makise N, Morikawa T, Takeshima Y, Fujimura T, Homma Y, Fukayama M. Urinary bladder urothelial carcinoma with concurrent plasmacytoid and micropapillary differentiations: A report of two cases with an emphasis on serum carbohydrate antigen 19-9. *Pathol Int.* 2015 Sep, 65(9): 495-500.
- (10) Matsumiya R, Hosono O, Yoshikawa N, Uehara M, Kobayashi H, Oda A, Matsubara E, Tanada S, Shintani Y, Nagayama K, Nakajima J, Tanaka H. Elevated serum IgG4 complicated by pericardial involvement with a patchy 18F-FDG uptake in PET/CT: Atypical presentation of IgG4-related disease *Intern Med.* 2015, 54(18), 2337-41.
- (11) Miyama Y, Morikawa T, Nakagawa T, Homma Y, Fukayama M. Lipid cell and micropapillary variants of urothelial carcinoma of the ureter. *Case Rep Oncol.* 2015 Nov, 8(3): 515-9.
- (12) Nakayama T, Takahashi Y, Morita S, Dejima H, Matsutani N, Kawamura M. A case of pulmonary granuloma associated with mycobacterium avium complex infection arising from the surgical margin after segmentectomy. *Int Canc Conf J.* 2015 Aug 05
- (13) Nozawa H, Ishihara S, Morikawa T, Tanaka J, Yasuda K, Ohtani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Fukayama M, Watanabe T. Metachronous tubulovillous and tubular adenomas of the anal canal. *Diagn Pathol.* 2015 Aug, 10: 139.
- (14) Oichi T, Chikuda H, Morikawa T, Mori H, Kitamura D, Higuchi J, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Oshima Y, Tanaka S. Concurrent spinal schwannoma and meningioma mimicking a single cervical

- dumbbell-shaped tumor: case report. *Neurosurg Spine*. 2015 Dec, 23(6), 784-7.
- (15) Saito H, Hamasaki Y, Tojo A, Shintani Y, Shimizu A, Nangaku M. Phospholipase A2 receptor positive membranous nephropathy long after living donor kidney transplantation between identical twins. *Nephrology* 2015 Jul, 20(Suppl S2): 101-4.
- (16) Shinya Y, Miyawaki S, Nakatomi H, Okano A, Imai H, Shin M, Sato K, Tsuchida T, Hayashi T, Terao Y, Numakura S, Morikawa T, Shibahara J, Kikuta S, Kondo K, Tatsuno K, Mori H, Kunimatsu A, Tsuji S, Saito N. Recurrent cerebral aneurysm formation and rupture within a short period due to invasive aspergillosis of the nasal sinus; pathological analysis of the catastrophic clinical course. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Oct, 8(10): 13510-22
- (17) Urabe M, Yamagata Y, Aikou S, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Shibahara J, Fukayama M, Seto Y. Solitary fibrous tumor of the greater omentum, mimicking gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: a case report. *Int Surg*. 2015 May, 100(5): 836-40
- (18) Yagi H, Amiya E, Shintani Y, Nitta D, Numakura S, Hosoya Y, Watanabe M, Fukayama M, Komuro I. A representative case of hereditary transthyretin amyloidosis complicated by intramyocardial hemorrhage. *Amyloid*. 2015 Mar, 22(1):70-2.
- (19) Yagi H, Hatano M, Takeda N, Harada S, Suzuki Y, Taniguchi Y, Shintani Y, Morita H, Kanamori N, Aoyama T, Watanabe M, Manabe I, Akazawa H, Kinugawa K, Komuro I. Congenital contractural arachnodactyly without FBN1 or FBN2 gene mutations complicated by dilated cardiomyopathy. *Intern Med*. 2015, 54(10): 1237-41.

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。

専門外来としては月曜（午後）、水曜（午前）、木曜（午前）、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新しい治療を水曜午後に行っている。平成 27 年の角膜移植の症例数は 120 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. Akiyama-Fukuda R, Usui T, Yamagami S : Diagnosis of dry eye by tear meniscus measurements using anteriore segment swept source optical coherence tomography. *Cornea* 11:S115-20, 2015
2. Arita R, Mori N, Shirakawa R, Asai K, Imanaka T, Fukano Y, Nakamura M, Amano S: Meibum Color and Free Fatty Acid Composition in Patients With Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:4403-4412, 2015
3. Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S: Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul Surf* 13:321-330, 2015
4. Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T, Suzuki T, Tsubota K: Increased Tear Fluid Production as a Compensatory Response to Meibomian Gland Loss: A Multicenter Cross-sectional Study. *Ophthalmology* 122: 925-933, 2015
5. Miyata K, Honbo M, Nejima R, Minami K, Amano S: Long-term Effect of surface light scattering in a foldable acrylic intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 41: 1205-1209, 2015.
6. Toyono T, Usui T, Yokoo S, Taketani Y, Nakagawa S, Kuroda M, Yamagami S, Amano S: Angiopoietin-like 7 is an anti-angiogenic protein required to prevent vascularization of the cornea. *PLoS One* 10, e0116838, 2015
7. Yoshida J, Heflin T, Zambrano A, Pan Q, Meng H, Wang J, Stark WJ, Daoud YJ: Gamma-Irradiated Sterile Cornea for Use in Corneal Transplants in a Rabbit Model. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 22:346-51. 2015
8. Yoshida J, Wicks RT, Zambrano AI, Tyler BM, Javaherian K, Grossman R, Daoud YJ, Gehlbach P, Brem H, Stark WJ: Inhibition of Corneal Neovascularization by Subconjunctival Injection of Fc-Endostatin, a Novel Inhibitor of Angiogenesis. *J Ophthalmol*. 137:136, 2015

無菌治療部

部長

黒川峰夫

講師

樋渡光輝

助教

遠山和博、小倉瑞生

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）により正式に東大病院中央診療施設として承認されました。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A5階で造血幹細胞移植を中心とした医療を行っています。無菌治療部のスタッフの数は、部長1、講師1、助教2です。

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2015年末まで約870例の造血幹細胞移植を行ってきました。尚、1996年に骨髓移植財団認定施設、1998年に国際間骨髓移植認定施設、2000年にHLAミスマッチ骨髓移植認定施設となっています。2015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20件実施されました。このうち、小児患者に対する移植は10件（自家造血幹細胞移植2件、同種造血幹細胞移植8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、骨髓採取に関しては手術部スタッフと、放射線照射には放射線科スタッフとの連携が重要であり、その他無菌集中治療に関係する各診療科・診療部との緊密な協力のもとに運営されています。

自家・同種造血幹細胞移植

（骨髓・末梢血幹細胞、臍帯血）

自家造血幹細胞移植は化学療法後の骨髓回復期に患者様の末梢血または骨髓から造血幹細胞を採取凍結し、改めて大量化学療法・放射線療法をした後に、造血幹細胞を輸注する治療法です。さらに、他人の造血幹細胞を大量化学療法・放射線療法後に移植する同種移植も患者様の病態に応じて積極的に行っています。もとなる造血幹細胞としては血縁者・骨髓バンク・臍帯血などあらゆる種類のものから患者様の状態とご希望に基づいて最適なものを選択し使用します。

高齢者移植

同種造血幹細胞移植は、疾患の治癒まで期待で

きる非常に有効な治療法ではありますが、大量化学療法・放射線療法などの治療に関連した副作用、合併症により、高齢者においてはその適応が制限されています。しかし近年、骨髓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. Yasudo H, Ando T, Hiwatari M, Oka A. Suplatast tosilate for treating cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32: e118-9.
2. Hoshino A, Nomura K, Hamashima T, Isobe T, Seki M, Hiwatari M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Kanegane H. Aggressive transformation of anaplastic large cell lymphoma with increased number of ALK-translocated chromosomes. *Int J Hematol*. 2015; 101:198-202.
3. Arai Y, Aoki K, Takeda J, Kondo T, Eto T, Ota S, Hashimoto H, Fukuda T, Ozawa Y, Kanda Y, Kato C, Kurokawa M, Iwato K, Onizuka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Takami A; AML and MDS Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *J Hematol Oncol*. 2015; 8:102.
4. Nakane T, Fukuda T, Kanda J, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Nakamae H, Kurokawa M, Mori T, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Murata M. Age influences post-graft-versus-host disease non-relapse mortality in adults with acute graft-versus-host disease of varying severity following allogeneic hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56: 2392-7.
5. 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.
1. Yasudo H, Ando T, Hiwatari M, Oka A. Suplatast tosilate for treating cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32: e118-9.
2. Hoshino A, Nomura K, Hamashima T, Isobe T, Seki M, Hiwatari M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Kanegane H. Aggressive transformation of anaplastic

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2万件を越す内視鏡が行われている。専任教員は准教授1名、助教1名であるが、消化器内科、胃食道外科、大腸肛門外科、肝胆膵外科、呼吸器内科・外科、耳鼻咽喉科、女性外科等の医師が担当している。

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、各内視鏡分野において緩やかに検査件数の増加がみられる。特に消化管内視鏡では、より精度の高い画像強調拡大観察に

よる診断内視鏡、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

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
上部内視鏡	8131	8796	9822	10682	10556	10963	11376	11840	11740	11874
下部内視鏡	4327	4360	4679	4996	5152	5208	5688	6000	6043	6394
気管支鏡	201	201	165	226	255	197	196	169	218	228
超音波内視鏡	438	484	402	518	551	630	698	763	766	882
小腸内視鏡	-	-	133	181	311	282	282	375	396	310
耳鼻咽喉科	127	91	63	75	70	108	83	128	102	105
婦人科	58	117	256	307	361	378	365	404	327	295
合計	13282	14043	15520	16566	17256	17764	18688	19679	19592	20088

出版物等

- (1) Ono S, [Fujishiro](#) M, Yoshida N, Doyama H, Kamoshida T, Hirai S, Kishihara T, Yamamoto Y, Sakae H, Imagawa A, Hirano M, Koike K. Thienopyridine derivatives as risk factors for bleeding following high risk endoscopic treatments: Safe Treatment on Antiplatelets (STRAP) study. *Endoscopy*. 2015 Jul;47(7):632-7.
- (2) 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: a large-scale cross-sectional study in Japan. *BMC Gastroenterol*. 2015 Dec;15(1):247.
- (3) Yamamichi N, Shimamoto T, Takahashi Y, Sakaguchi Y, Kakimoto H, Matsuda R, Kataoka Y, Saito I, Tsuji Y, Yakabi S, Takeuchi C, Minatsuki C, Niimi K, Asada-Hirayama I, Nakayama C, Ono S, Kodashima S, Yamaguchi D, [Fujishiro](#) M, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Koike K. Trend and risk factors of diverticulosis in Japan: age, gender, and lifestyle/metabolic-related factors may cooperatively affect on the colorectal diverticula formation. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0123688.
- (4) Ono S, [Fujishiro](#) M, Ikeda Y, Komuro I, Koike K. Recent clinical management of anti-thrombotic agents for gastrointestinal endoscopy after revision of guideline in Japan. *Dig Endosc*. 2015 Sep;27(6):649-56.
- (5) Kumagai H, Ikeda Y, Motozawa Y, [Fujishiro](#) M, Okamura T, Fujio K, Okazaki H, Nomura S, Takeda N, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Yamamoto K, Komuro I, Yanagisawa M. Quantitative Measurement of GPCR Endocytosis via Pulse-Chase Covalent Labeling. *PLoS One*. 2015 May 28;10(5):e0129394.
- (6) Ikeda Y, Kumagai H, Okazaki H, [Fujishiro](#) M, Motozawa Y, Nomura S, Takeda N, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Suzuki J, Yamazaki T, Komuro I, Yanagisawa M. Monitoring β -arrestin recruitment via β -lactamase enzyme fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors. *PLoS One*. 2015 Jun 1;10(6):e0127445.
- (7) [Fujishiro](#) M, Higuchi K, Kato M, Kinoshita Y, Iwakiri R, Watanabe T, Takeuchi T, Sugisaki N, Okada Y, Ogawa H, Arakawa T, Fujimoto K; PLANETARIUM Study Group. Long-term efficacy and safety of rabeprazole in patients taking low-dose aspirin with a history of peptic ulcers: a phase 2/3, randomized, parallel-group, multicenter, extension clinical trial. *J Clin Biochem Nutr*. 2015 May;56(3):228-39.
- (8) Yamamichi N, Hirano C, Takahashi Y, Minatsuki C, Nakayama C, Matsuda R, Shimamoto T, Takeuchi C, Kodashima S, Ono S, Tsuji Y, [Fujishiro](#) M, Wada R, Mitsushima T, Koike K. Comparative analysis of upper gastrointestinal endoscopy, double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography, and the titer of serum anti-Helicobacter pylori IgG focusing on the diagnosis of atrophic gastritis. *Gastric Cancer*. 2015 Jul 30. [Epub ahead of print]
- (9) Ono H, Yao K, [Fujishiro](#) M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early

- gastric cancer. *Dig Endosc.* 2016 Jan;28(1): 3-15.
- (10) Ono S, Sakaguchi Y, Tsuji Y, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Foam plompage: a novel technique for optimal fixation of polyglycolic acid sheets positioned using "clip and pull" after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy.* 2015;47 Suppl 1 UCTN: E435-6.
- (11) Mori G, Nakajima T, Asada K, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Yokoi C, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M, Ushijima T, Oda I. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful *Helicobacter pylori* eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer.* 2015 Sep 29. [Epub ahead of print]
- (12) Kataoka Y, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Preventing esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: steroid injection and shielding with polyglycolic acid sheets and fibrin glue. *Endoscopy.* 2015;47 Suppl 1:E473-4.
- (13) Nozawa H, Ishihara S, Fujishiro M, Kodashima S, Ohtani K, Yasuda K, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Kazama S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Outcome of salvage surgery for colorectal cancer initially treated by upfront endoscopic therapy. *Surgery.* 2016 Mar; 159(3):713-20.]
- (14) Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, Fujishiro M, MatsubaraH, Oyama T, Shinoda M, Toh Y, Udagawa H, Uno T, The Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2007, Esophagus 2015; 12:101-129
- (15) Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, Fujishiro M, MatsubaraH, Oyama T, Shinoda M, Toh Y, Udagawa H, Uno T, The Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2008, Esophagus 2015; 12:130-157
- (16) Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, Fujishiro M, MatsubaraH, Oyama T, Shinoda M, Toh Y, Udagawa H, Uno T, The Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Efficacy of lymph node dissection for each station based on esophageal tumor location. *Esophagus.* 2016;13:1-7.
- (17) Yamamichi N, Hirano C, Ichinose M, Takahashi Y, Minatsuki C, Matsuda R, Nakayama C, Shimamoto T, Kodashima S, Ono S, Tsuji Y, Niimi K, Sakaguchi Y, Kataoka Y, Saito I, Asada-Hirayama I, Takeuchi C, Yakabi S, Kaikimoto H, Matsumoto Y, Yamaguchi D, Kageyama-Yahara N, Fujishiro M, Wada R, Mitsushima T, Koike K. Atrophic gastritis and enlarged gastric folds diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography are useful to predict future gastric cancer development based on the 3-year prospective observation. *Gastric Cancer.* 2015 Oct 20. [Epub ahead of print]
- (18) Niimi K, Aikou S, Kodashima S, Yagi K, Oya S, Yamaguchi D, Yamashita H, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K, Seto Y. Video of the Month: A Novel Endoscopic Full-Thickness Resection for Early Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2015 Nov; 110(11):1535.

- (19) Izumi M, Ikeda Y, Yamashita H, Asaoka Y, Fujishiro M, Shin M, Abo Y. Safety and Effectiveness of Endovenous Laser Ablation Combined With Ligation for Severe Saphenous Varicose Veins in Japanese Patients. *Int Heart J*. 2016;57(1): 87-90.
- (20) Fujishiro M, Iguchi M, Kakushima N, Kato M, Sakata Y, Hoteya S, Kataoka M, Shimaoka S, Yahagi N, Fujimoto K. Guidelines for endoscopic managements of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc*. 2016 Feb 22. doi: 10.1111/den.12639. [Epub ahead of print]
- (21) Fujishiro M, Ikeda Y. Re-bleeding After Endoscopic Hemostasis for Peptic Ulcer Bleeding: Is eNough SAID or Are Other Factors Important? *Dig Dis Sci*. 2016 Mar 12. [Epub ahead of print]
- (22) Sakaguchi Y, Tsuji Y, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Successful closure of a large perforation during colorectal endoscopic submucosal dissection by application of polyglycolic acid sheets and fibrin glue. *Gastrointest Endosc*. 2016 Mar 14. pii: S0016-5107(16)01048-8. doi: 10.1016/j.gie.2016.03.787.
- (23) Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, Fujishiro M, Matsubara H, Oyama T, Shinoda M, Toh Y, Udagawa H, Uno T; Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2009. *Esophagus*. 2016; 13:110-137.
- (24) Watanabe Y, Yamaji Y, Kobayashi Y, Yoshida S, Sugimoto T, Yamada A, Watabe H, Hirata Y, Koike K. Association between colorectal polyps and hypertension treatment. *J Dig Dis*. 2015 Nov;16(11):649-55. doi: 10.1111/1751-2980.12289
- (25) Yamada A, Niikura R, Yoshida S, Hirata Y, Koike K. Endoscopic management of colonic diverticular bleeding. *Dig Endosc*. 2015 Nov;27(7):720-5. doi: 10.1111/den.12534. Epub 2015 Sep 8. Review
- (26) Yamada A, Niikura R, Kobayashi Y, Suzuki H, Yoshida S, Watabe H, Yamaji Y, Hirata Y, Koike K. Risk factors for small bowel angiodysplasia: The impact of visceral fat accumulation. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 21;21(23):7242-7. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7242
- (27) Sugimoto T, Yamaji Y, Sakitani K, Isomura Y, Yoshida S, Yamada A, Hirata Y, Ogura K, Okamoto M, Koike K. Neutrophil infiltration and the distribution of intestinal metaplasia is associated with metachronous gastric cancer following endoscopic submucosal dissection. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug-Sep; 29(6):321-5. Epub 2015 Jun 12.
- (28) Shichijo S, Hirata Y, Sakitani K, Yamamoto S, Serizawa T, Niikura R, Watabe H, Yoshida S, Yamada A, Yamaji Y, Ushiku T, Fukayama M, Koike K. Distribution of intestinal metaplasia as a predictor of gastric cancer development. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug;30(8): 1260-4. doi: 10.1111/jgh.12946
- (29) Matsuzawa T, Ishida H, Yoshida S, Isayama H, Kuwai T, Maetani I, Shimada M, Yamada T, Saito S, Tomita M, Koizumi K, Hirata N, Sasaki T, Enomoto T, Saida Y. A Japanese prospective multicenter study of self-expandable metal stent placement for malignant colorectal obstruction: short-term safety and efficacy within 7 days of stent procedure in 513 cases. *Gastrointest Endosc*. 2015 Oct;82(4):697-707.e1. doi: 10.1016/j.gie.2015.03.1978. Epub 2015 May 12.

-
- (30) Saito S, Yoshida S, Isayama H, Matsuzawa T, Kuwai T, Maetani I, Shimada M, Yamada T, Tomita M, Koizumi K, Hirata N, Kanazawa H, Enomoto T, Sekido H, Saida Y. A prospective multicenter study on self-expandable metallic stents as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction in Japan: efficacy and safety in 312 patients. Surg Endosc. 2015 Dec 18. [Epub ahead of print]

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。腹膜透析の導入および維持管理も腎臓・内分泌内科と連携しながら積極的に行っている。また、担癌患者などの難治性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注法（CART）を各科と協力の上で行っている。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担当している。卒後研修教育では、後期研修の希望者を中心に透析治療の基本的考え方から、日々行われている持続的血液濾過療法、血漿交換、DFPP、LCAP、GCAPなどの特殊治療における病態の把握と処方決め方を実践的に教えており、これらをアフレス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。腎代替療法導入期の因子と長期予後との関連を明らかにするための研究を進めている。近年 Cardio-renal-anemia syndrome が進行性腎障害での臨床的なトピックとなりつつあるが、その存在を基礎的に解明した研究はないため、動物実験モデルでの証明を行った。基礎研究では、急性腎不全の病態解明、急性腎不全モデルを用いた再生医療の研究、マウス進行性腎障害モデルの樹立等をおこない、ヒト型 L-FABP を中心とした腎疾患バイオマーカーと病態の分子生物学的、生理学的研究、疫学研究、更には尿バイオマーカーによる国際協力を広く行っている。

出版物等

1. Katagiri D, Hamasaki Y, Doi K, Negishi K, Sugaya T, Nangaku M, Noiri E. Interstitial renal fibrosis due to multiple cisplatin treatments is ameliorated by semicarbazide-sensitive amine oxidase inhibition. *Kidney Int.* Available online 31 December (2015)
2. Yamashita T, Noiri E, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Erythropoietin concentration in acute kidney injury is associated with insulin-like growth factor-binding protein-1. *Nephrology (Carlton)*. Oct 19 (2015)
3. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Current state of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in Japanese intensive care units in 2011: analysis of a national administrative database. *Nephrol Dial Transplant.* 30, 988-995 (2015)
4. Okamoto K, Honda K, Doi K, Ishizu T, Katagiri D, Wada T, Tomita K, Ohtake T, Kaneko T, Kobayashi S, Nangaku M, Tokunaga K, Noiri E. Glypican-5 Increases Susceptibility to Nephrotic Damage in Diabetic Kidney. *Am J Pathol.* 185, 1889-1898 (2015)
5. Sumida M, Doi K, Ogasawara E, Yamashita T, Hamasaki Y, Kariya T, Takimoto E, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Dynamin-Related Protein-1 in Acute Cardiorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 26, 2378-2387 (2015)
6. Shimizu K, Doi K, Imamura T, Noiri E, Yahagi N, Nangaku M, Kinugawa K. Ratio of urine and blood urea nitrogen concentration predicts the response of tolvaptan in congestive heart failure. *Nephrology(Carlton)*. 20, 405-412 (2015)

-
7. 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, 381-385 (2015)
 8. Imamura T, Kinugawa K, Doi K, Hatano M, Fujino T, Kinoshita O, Nawata K, Noiri E, Kyo S, Ono M. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and worsening renal function during everolimus therapy after heart transplantation. *Int Heart J*. 56, 73-79 (2015)
 9. Hanafusa N, Torato T, Katagiri D, Usui T, Matsumoto A, Noiri E, Nangaku M. Deep vein puncture under ultrasonographic guidance-an alternative approach for vascular access of apheresis therapies. *J Clin Apher*. 30, 380-381 (2015)
 10. 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*. 20, 623-628 (2015)
 11. 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*. 30, 296-303 (2015)

臨床研究支援センター

教授（センター長）

山崎 力

准教授（P1 ユニット長）

坂中 千恵（平成 28 年 1 月より）

森豊 隆志（平成 27 年 8 月より、臨床研究ガバナンス部長として異動）

特任講師（副センター長 平成 27 年 8 月より）

上田 哲也

助教

河原崎 秀一

高田 宗典

上村 夕香理

特任助教

岸 暁子

田中 基嗣（平成 27 年 8 月より）

上田 恵子（平成 27 年 9 月より）

ホームページ <http://www.ut-crescent.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、平成 14 年より ICH-GCP を準用し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。

院内の臨床研究が盛んになるにつれ、多施設共同研究の事務局の支援の必要性が高くなり、新規医療技術の臨床開発や臨床に必要なエビデンスの形成、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支援する臨床研究が多様化した。支援をよ

り充実させ臨床研究の円滑な実施を推進する基盤として、平成 22 年 4 月に臨床試験部を改組して臨床研究支援センターを設立した。

センター内には、院内での臨床試験の実施を支援する「サイト管理ユニット（従来の臨床試験部に相当）」と、多施設共同研究などの研究事務局を支援する「中央管理ユニット」を設置した。

サイト管理ユニットには「事務局部門」、「治験薬・安全性情報管理部門」、「コーディネーター部門」が含まれ、臨床試験審査委員会（IRB）事務局業務、試験薬・安全性情報の管理、治験および一部の自主臨床試験を対象にしたコーディネーター業務などの支援を行っている。

中央管理ユニットには、従来の「コンサルテーション部門」に加えて、「生物統計・データ管理

部門」(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first-in-human試験を含む臨床第I相試験を実施することが可能な施設(臨床試験棟、525 m²、12床)と組織(P1ユニット)を平成24年5月に開設した(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を実施している。

平成25年から26年にかけて他大学および本学で生じた一連の臨床研究における不適正事案を受け、また平成27年4月に施行された「疫学研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」を統合した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠した体制を実現するため、規則・手順書等新倫理指針に基づき改訂し、東大病院のガバナンス機能強化を目的に臨床研究に係る機能の再配置を検討した。平成27年1月に臨床研究ガバナンス部を設立し、その中に監査を担当する臨床研究支援センターとは独立した部署として、監査信頼性保証室を設置した。また各診療科における臨床研究の品質向上を目指し、平成27年5月から各診療科員1-2名を臨床研究指導員として任命し、臨床研究支援センター兼務とすることで診療科内の指導・監督体制を強化した。次に倫理面の強化と審査支援と申請・実施支援を切り分け

ることによるさらなる透明性確保を目指して倫理審査体制を見直し、侵襲介入試験(特定臨床研究)の審査を平成28年4月より医学部倫理委員会に移管することとした(特定臨床研究倫理委員会)。病院にあるIRBは治験・医師主導治験のみを審査する治験審査委員会(IRB)として新規に設置されることとなり、IRBの事務局は引き続き臨床研究支援センターが担うことになった。これに合わせて治験と特定臨床研究の規則類を新たに制定した。その他病院長の下に特定臨床研究に関わる部署の人員で構成される特定臨床研究運営委員会、また外部より評価をうける特定臨床研究監査委員会が設置され、利益相反管理体制の強化、臨床研究に関わる者の教育受講整備、研究の安全管理体制強化のための臨床研究支援センターと医療評価・安全部との連携など、これらの基盤整備を推進することで、臨床研究の一元管理体制が構築されたと評価され、平成28年3月に臨床研究中核病院の承認を得ることができ、日本における臨床研究の中核病院としての機能を発揮している。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行に基づき、東大本部に特定認定再生医療等委員会が平成27年秋に設置され、臨床研究支援センターがその申請支援と事務局機能を担うこととなった。

ユニット外に、教育研修部門、研究実施部門、大学病院ネットワーク推進部門の3部門を新設した。

平成28年3月現在の構成員は、教員は9名(教授1名、准教授1名、特任講師1名、助教3名、特任助教3名)、サイト管理ユニット配属の専任職員は25名(薬剤師11名、看護師6名、臨床検査技師3名、臨床心理士3名、学術支援専門職員1名、事務員(派遣)1名)、中央管理ユニット配属の専任の職員は19名(特任専門員1名、医療技術職員10名、学術支援職員3名、事務員(派遣)5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（未承認薬等の臨床使用に関しては平成 27 年より医学部倫理委員会に移行）。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（平成 28 年 4 月より特定臨床研究実施に関する指針）
- 2) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の手順書（平成 28 年 4 月より特定臨床研究実施に関する手順書）
- 3) 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き（平成 28 年 4 月より特定臨床研究の実施計画書作成の手引き）
- 4) 自主臨床試験等の説明文書・同意文書作成の手引き（平成 28 年 4 月より特定臨床研究の説明文書・同意文書作成の手引き）
- 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なくなった。

臨床試験審査委員会事務局業務として、平成 27 年度治験については、新規申請 32 件、平成 26 年度からの継続申請 81 件、一部変更申請 354 件、有害事象・安全性情報報告 831 件、終了・中止・中断報告 34 件、モニタリング・監査結果報告 62 件であった。自主臨床試験については、新規申請件数は 43 件、一部変更申請 213 件、有害事象・安全性情報報告 233 件、終了・中止・中断報告 82 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のはのべ 16 回、自主臨床試験の申請前に行うコンサルテーションのはのべ 40 回、ガイダンスは 43 回行った。研究の計画段階から専門的な助言を行うため、ガイダンスからの相談を推奨し、ガイダンス・コンサルテーション体制を整備した結果、ガイダンスの件数が急増した。

臨床研究支援センターで試験薬等を管理・調剤するプロトコール数は、平成 27 年度医薬品治験 87 件、医療機器治験 3 件、製造販売後臨床試験 4 件、自主臨床試験 29 件、未承認薬の臨床使用 11 件、再生医療製品 2 件であった。処方枚数は、治験・製造販売後臨床試験 1040 件、自主臨床試験等 946 件であった。多施設共同試験の中央試験薬管理も 6 試験で担当し 51 回の発送を行った。二重盲検試験のマスキングを 4 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。

臨床研究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。担当する年間の被験者数は、27年度5573人であった。モニタリング対応の件数は、平成27年度669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年度に設立され、体制整備を順次実施している。平成26年12月に施行された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠するため、平成27年度5月より、院内の臨床研究をガイドラインやインパクトのある研究（検証研究）とそれ以外（探索研究）に分類し、全ての検証研究については、中央管理ユニットで受託を開始した。また、全ての探索研究は、モニタリングとデータ管理を診療科で実施する体制としたため、それを管理監督するQC機能として全てに関与する体制を開始している。平成28年度現在、支援対象として採択したプロジェクトは41件あり（検証研究28件、探索研究13件）、医師主導治験8件、先進医療B6件、再生医療2件である。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推進している。

平成24年2月に開始した医療機器の医師主導治験は、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日に承認を受けている。

医師主導治験としては、P1試験を2試験実施

し終了の目処が付いている。再生医療の医師主導治験を1試験実施している。また、他施設支援を1試験実施している。

＜P1ユニット＞

P1ユニットは、平成24年5月の開設時より、様々な臨床薬理試験に対応できるようスタッフの研修、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、健常被験者の募集に必要な準備を行い、平成24年10月からユニットでの試験を開始している。平成27年度は、健常人対象の第Ⅰ相 first-in-human 試験、患者対象製造販売後臨床試験、生物学的同等性試験、閉経後女性対象の第Ⅰ相試験、及び早期・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平成24年から開発しているアルツハイマー病疾患修飾薬の第Ⅰ相医師主導治験（食事の影響試験）を実施した。また、健常人対象の第Ⅰ相医師主導 first-in-human 試験を平成27年9月より実施中である。

＜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、そして平成27年2月には東京大学医科学研究所附属病院が加わり8大学9病院となった。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 28 年 3 月までに 71 件の治験を導入し、うち国際共同試験は 41 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 16 件、実施施設の選定に協力したものは 48 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 28 年 3 月現在、131 試験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。

アライアンス会員校のシーズ育成として、平成 27 年度より東京大学 TR 拠点地域ネットワークと連携した活動を開始した。その結果、5 件がシーズ A に選考された。

＜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。

アライアンスは、平成 27 年度より開始した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)を臨床研究支援センター内の教育・研修部門と共同で策定した。推進会議は全国の国立大学病院の教育の共通プログラムの一つとして、アライアンスの教育カリキュラムを共有することを検討している。

医師主導治験のフィジビリティ調査システムを構築し、国立大学病院の治験推進の支援を開始した。

医師主導臨床研究契約書の雛形を作成した。国立大学附属病院長会議より各大学病院に雛形として提供した。

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入れ、および薬学系大学院および学部生の東大内外からの受け入れを行った。また、卒後の初期臨床研修カリキュラムの一環としては、初期研修医の受け入れを行っている。

平成 27 年度より新規に教育・研修部門が設置され、研究者や学生への臨床研究に関する教育・研修を実施することとなった。特に、大学病院臨床試験アライアンス(前述)と共同で臨床研究の人材育成のために CREDITS「系統的臨床研究者・専門家の生涯学習研修」カリキュラムを提供しており、約 2000 名が登録を行っている。

平成 27 年度より臨床研究指導員制度を設置し、各診療科から推薦された臨床研究指導員は、各科と兼任で教育・研修部門に所属し、所属科内の臨床研究に関する情報の一括管理と教育研修等の情報発信を目的に定期的な研修会を行っている。

文部科学省より委託を受け全国国公立大学病

院臨床研究（治験）コーディネーター養成研修を平成22年度から東大病院主催で開催しており、27年度は6月に5日間の実習を開催し、92名が参加した。

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、臨床研究レクチャーシリーズを開催し、それぞれのべ84名、157名、114名、141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27年度データマネージャー養成研修プログラムを開催し、47名が参加した。

臨床研究の研究者を対象とした公開セミナー「臨床試験セミナー」を当センター主催で毎年3月に開催しており、企業や大学から約300名が参加した。

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。

平成27年度の学会等研究発表は23件、うち筆頭演者は17件であった：国際学会3件（岸）、日本臨床薬理学会1件（仲村）、CRCと臨床試験のあり方を考える会議2件（勝浦、若林）、その他発表11件（山崎、上村、高田、岸）。講演は5回（山崎3回、坂中1回、高田1回）であった。

投稿論文等出版物については、25報（英文論文7報、和文論文1報、和文総説14報、和文著書3報）であった。

出版物

1. Ikeda Y., Kumagai H., Okazaki H., Fujishiro M., Motozawa Y., Nomura S., Takeda N., Toko H., Takimoto E., Akazawa H., Morita H., Suzuki J., Yamazaki T., Komuro I.: Monitoring β -arrestin recruit-

ment via β -lactamase enzyme fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors. PLOS ONE 0127445, 2015

2. Kumagai H., Ikeda Y., Motozawa Y., Fujishiro M., Okamura T., Fujio K., Okazaki H., Nomura S., Takeda N., Harada M., Toko H., Takimoto E., Akazawa H., Morita H., Suzuki J., Yamazaki T., Yamamoto K., Komuro I., Yanagisawa M.: Quantitative measurement of GPCR endocytosis via pulse-chase covalent labeling. PLoS One 10(5): 0129394, 2015
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. 2015 Mar; after aortic valve replacement for aortic stenosis. Heart Vessels. 2015 Mar; 30(2):218-26.
4. 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.
5. Taguchi S, Nakagawa T, Matsumoto A, Nagase Y, Kawai T, Tanaka Y, Yoshida K, Yamamoto S, Enomoto Y, Nose Y, Sato T, Ishikawa A, Uemura Y., Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of survival in patients with metastatic urothelial carcinoma: A multi-institutional study. Int J Urol. 2015 Jul;22(7):638-43.
6. Ko T, Higashitani M, Sato A, Uemura Y., Norimatsu T, Mahara K, Takamisawa I,

- Seki A, Shimizu J, Tobaru T, Aramoto H, Iguchi N, Fukui T, Watanabe M, Nagayama M, Takayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Komuro I, Tomoike H. Impact of Acute Kidney Injury on Early to Long-Term Outcomes in Patients Who Underwent Surgery for Type A Acute Aortic Dissection. *Am J Cardiol*. 2015 Aug 1;116(3):463-8.
7. Kurita N, Fujii A, Kotera N, Tanaka M, Tanaka S, Miyairi T, Sugimoto T, Mori M, Fukuhara S, Mise N. Dialysis Amyloid Deposition in the Aortic Valve and Its Association with Aortic Stenosis. *Blood Purif*. 2015;40(2):146-154
 8. 山田奈央子, 玉見康江, 渡部歌織, 戸田智恵子, 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(1):21-27,2015.
 9. 山崎力: 医師主導型臨床試験の利益相反(COI)のあり方 臨床医のための循環器診療 22:36-37,2015
 10. 山崎力: 臨床試験と実臨床の違いを考慮した抗凝固薬選択—ワルファリン vs. NOACs. *日本醫事新報* 4749:46-47,2015
 11. 山崎力, 小出大介: わが国の臨床研究の向上のために—統合倫理指針の理解と普及に期待 THERAPEUTIC RESEARCH 36(4):287-290,2015
 12. 平山篤志, 代田浩之, 山崎力: ロスバスタチンの日本人エビデンスから考える—日本の脂質異常症患者の Optimal Medical Treatment とは— THERAPEUTIC RESEARCH 36(5): 413-427,2015
 13. 李政哲, 山崎力: II ACE 阻害薬をもっと知ろう! 14 高血圧診療において ACE 阻害薬と ARB を比較した臨床データはありますか? 実はすごい! ACE 阻害薬 68-72,2015
 14. 李政哲, 山崎力: III 冠動脈疾患治療における ACE 阻害薬の役割 17 心筋梗塞の二次予防における ACE 阻害薬の有効性を示したメガトライアルを教えてください. 実はすごい! ACE 阻害薬 84-88,2015
 15. 山崎力: 臨床試験における利益相反(COI) 心臓 47(8):1038-41,2015
 16. 山崎力: 脳梗塞の予防 公益財団法人日本国際医学協会誌 473:3-4,2015
 17. 山崎力: 日循協との出会いがあつてこそ 日本循環器病予防学会誌 50 周年記念号 99-100, 2015
 18. 青木敦, 荒川義弘: 東京大学医学部附属病院における試験薬の管理. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)* 43(8), 1089-1092 (2015).
 19. 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).
 20. 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 Computerization and Streamlining in Clinical Research レギュラトリーサイエンス学会誌, Vol5. No1, 2015
 21. 田中司朗, 上村夕香理. 骨粗鬆症における医師主導臨床試験: A-TOP 研究会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. P148-9, 2015.
 22. 岸暁子, 上村夕香理. 4. 東大病院における臨床研究者育成生涯教育研修の現状とそのカリキュラム構築 —「系統的臨床研究者・専門家の生涯教育」カリキュラム—化学療法の領域, Vol.31 No.8, 2015.
 23. 岸暁子, 運動療法「さあ、運動をはじめましょう」p65, 「高齢者の糖尿病」p87, 東京大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科編集, 門脇孝監修「東大病院 糖尿病教室」医薬ジャーナル社 2015年6月20日発行
 24. 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 2015 年版
 25. 山崎力, 小出大介: 全体像がひと晩でわかる! 臨床研究いろはにほ ライフサイエンス出版, 2015

企画情報運営部

教授

大江和彦

講師

田中勝弥、新秀直、横田慎一郎（特任講師(病院)）

助教

河添悦昌、野口貴史、笠井暁史、井田有亮、佐藤大介、毛利王海

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ー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) オーダー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（部長）、田中勝弥講師（副部長）、横田慎一郎特任講師（病院）、河添悦昌助教、野口貴史助教、笠井暁史助教、井田有亮助教、北川陽一郎技術専門員、佐藤陽水技術専門員

■「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（企画経営部副部長、パブリックリレーションセンター副部長兼務）、佐藤大介助教、毛利王海助教、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病院の資料データをSS—MIX2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。2015年度も継続して運用している。

また2017年度末に予定されている入院棟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

特任講師

岡田昌史

特任助教

加藤美生

奥原剛

ホームページ <http://www.umin.ac.jp/>

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44万名、月間WWWアクセス件数1億1000万ページビューに達しており、世界最大規模のアカデミック医学情報センターに発展している。そのサービスは、研究・教育・診療・病院業務等にまたがり、下記のように非常に多岐に及んでいる。

○研究 <http://www.umin.ac.jp/research>

AC・学会情報

ELBIS・医療・生物学系電子図書館

FIND・各種助成等公募情報

INDICE・インターネット医学研究データセンター

ROCOLS・教職員・学生公募情報

CTR・臨床試験登録システム

ICDR・症例データレポジトリ

○教育 <http://www.umin.ac.jp/education/>

SUPERCOURSE・オンライン講義集

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

Web-QME・オンライン教育評価システム

ARIA・オンライン案内・募集情報システム

○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タベース

服薬指導データベース

薬剤情報提供データ

医療材料データベース

看護度分類

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

各種業務担当者・委員会等名簿

各種官職指定・業務指定HP及びML

○総合

(1)情報提供・検索

医療・生物学系リンク集

医療用語集

医学研究機関・医療機関データベース

(2)情報提供支援

一般公開ホームページサービス

会員制ホームページサービス

永久保存ホームページサービス

(3)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

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

臓器移植医療部は、平成15年4月より、中央施設の一つとして、活動を開始している。欧米においては、肝臓、腎臓、心臓、肺、膵臓、小腸などの移植医療は、一般的な治療法として広く受け入れられており、年間20,000例を越える移植が行われている。一方、本邦では平成9年10月臓器移植法が施行され、国家的プロジェクトとして、臓器の分配機関、臓器提供施設、臓器移植実施施設などの体系的な基幹整備の枠組みが構築された。しかし、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

池田 祐一（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 恵子、鈴木 智史、升田 紫

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）

上田 和孝（健康医科学創造講座、ユビキタス予防医学講座）

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

組織の沿革

平成18年（2006年）11月の東京大学医学部付属病院における新中央診療棟（中央診療棟2）開設を機に、平成19年1月1日、検診部を中央診療部門の中に組織。病院規則改正。以下、同年1月9日、検診部設立ワーキング・グループを設置。4月1日、検診部運営委員会を設置。5月31日まで開業準備。6月4日～、試験開業（院内向け）を行った。7月より本開業となり、一般向けサービスを開始した。

検診部設立の理念は以下にまとめられる。(1)各種検診や予防的介入の有効性・有用性を科学的に証明する。(2)膨大な検査データおよび健康関連情報を統合し、より質の高いdisease managementのモデルを開発する。(3)上記のことを通じて、より質の高い予防医学・健康増進医学を推進し、もって国民衛生の向上に寄与する。(4)上記のことを実践できる人材を養成する。

管理機構としては病院長に直属する部長が全体

を統括する。なお、検診部は臨床疫学研究システム学およびユビキタス予防医学講座の2つの寄付講座が運営支援している。また、検査には検診部に加えて、3つの部（中央検査部、放射線部、光学診療部）および5つの診療科（乳腺・内分泌外科、女性外科、眼科・視覚矯正科、顎口腔外科・歯科矯正歯科、神経内科）の支援から成り立っている。

検診部スタッフは医師が11名（うち5名が専任、6名が関連寄付講座等に所属）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 27 年度（平成 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日）の受診者総数は 7621 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 2,796 人、心血管ドック 518 人、家庭血圧検診 12 人、脳血管ドック 684 人、もの忘れ検診 98 人、大腸がん検診 355 人、子宮がん検診 513 人、乳がん検診 643 人、肺がん検診 588 人、腫瘍マーカー検診 1007 人、胃がんリスク検診 344 人、上部消化管内視鏡後日実施 11 人、口腔歯科検診 52 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 27 年度の紹介状発行数は院内あてに 850 通、院外あてに 38 通であった。

広報活動も積極的に行っており、平成 27 年度内のパンフレット配布部数は 15,000 部であった。また、ポスターも作製し、院内および東京大学内に広く貼付した（60 枚）。ホームページ（上記 URL）も随時更新して受診者向けに最新の情報を発信している。

出版物等

・英文論文

- (1) Ikeda Y., Kumagai H., Okazaki H., Fujishiro M., Motozawa Y., Nomura S., Takeda N., Toko H., Takimoto E., Akazawa H., Morita H., Suzuki J., Yamazaki T., Komuro I., Yanagisawa M.: Monitoring β -arrestin recruitment via β -lactamase enzyme fragment complementation: purification of peptide E as a low-affinity ligand for mammalian bombesin receptors. PLoS One 0127445, 2015
- (2) Kumagai H., Ikeda Y., Motozawa Y., Fujishiro M., Okamura T., Fujio K., Okazaki H., Nomura S., Takeda N.,

- Harada M., Toko H., Takimoto E., Akazawa H., Morita H., Suzuki J., Yamazaki T., Yamamoto K., Komuro I., Yanagisawa M.: Quantitative measurement of GPCR endocytosis via pulse-chase covalent labeling. *PLoS One* 10(5): 0129394,2015
- (3) Motozawa Y., Uozumi H., Maemura S., Nakata R., Yamamoto K., Takizawa M., Kumagai H., Ikeda Y., Komuro I., Ikenouchi H.: Acute myocardial infarction that resulted from poor adherence to medical treatment for giant coronary aneurysm: the importance of patient education in the chronic phase of Kawasaki disease. *Int Heart J.* 56:551-554,2015
- (4) Lee IT., Chang AS., Manandhar M., Shan Y., Fan J., Izumo M., Ikeda Y., Motoike T., Dixon S., Seinfeld JE., Takahashi JS., Yanagisawa M.: Neuromedin S-producing neurons act as essential pacemakers in the suprachiasmatic nucleus to couple clock neurons and dictate circadian rhythms. *Neuron* 85:1086-1102,2015
- (5) Nakayama A., Morita H., Nakao T., Yamaguchi T., Sumida T., Ikeda Y., Kumagai H., Motozawa Y., Takahashi T., Imaizumi A., Hashimoto T., Nagai R., Komuro I.: A food-derived flavonoid luteolin protects against angiotensin II-induced cardiac remodeling. *PLoS One* 10(9): e0137106,2015
- (6) Ono S., Fujishiro M., Ikeda Y., Komuro I., Koike K.: Recent clinical management of anti-thrombotic agents for gastrointestinal endoscopy after revision of guideline in Japan. *Dig Endosc.* 27:649-656,2015
- (7) Ikeda Y., Kumagai H., Motozawa Y., Suzuki J., Komuro I.: Biased agonism of the angiotensin II type I receptor: a potential strategy for the treatment of acute heart failure. *Int Heart J.* 56:485-488,2015
- (8) Mochizuki S., Ikeda Y., Arai T., Matsuo K.: Toward further prevention of bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 27:295-297,2015
- (9) Ikeda Y., Takimoto E., Komuro I.: SH2B1: a new player in the regulation of cardiac hypertrophic response in failing hearts. *Cardiovasc Res.* 107:197-199,2015
- (10) Ikeda Y., Kumagai H., Motozawa Y., Suzuki J., Komuro I.: Next generation ARBs: going beyond modulation of the renin-angiotensin system. *Int Heart J.* 56: 585-6,2015
- (11) Niimi K., Aikou S, Kodashima S, Yagi K, Oya S, Yamaguchi D, Yamashita H, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K, Seto Y. : Video of the Month. *Am J Gastroenterol.* 2015 Nov;110(11):1535.
- (12) Kakushima N, Hori K, Ono H, Horimatsu T, Uedo N, Ohata K, Doyama H, Kaneko K, Oda I, Hikichi T, Kawahara Y, Niimi K., Takaki Y, Mizuno M, Yazumi S, Hosokawa A, Imagawa A, Niimi M, Yoshimura K, Muto M.: Proton pump inhibitor after endoscopic resection for esophageal squamous cell cancer: multicenter prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol.* 2015 May 5. [Epub ahead of print]
- (13) Yamamichi N, Hirano C, Ichinose M, Takahashi Y, Minatsuki C, Matsuda R, Nakayama C, Shimamoto T, Kodashima S, Ono S, Tsuji Y, Niimi K. Sakaguchi Y, Kataoka Y, Saito I, Asada-Hirayama I, Takeuchi C, Yakabi S, Kaikimoto H, Matsumoto Y, Yamaguchi D, Kageyama-Yahara N, Fujishiro M, Wada R, Mitsushima T, Koike K.: Atrophic gastritis and enlarged gastric folds diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography are useful to predict future gastric cancer development based on the 3-year prospective observa-

- tion. Gastric Cancer. 2015 Oct 20. [Epub ahead of print]
- (14) Yamamichi N, Shimamoto T, Takahashi Y, Sakaguchi Y, Kakimoto H, Matsuda R, Kataoka Y, Saito I, Tsuji Y, Yakabi S, Takeuchi C, Minatsuki C, Niimi K, Asada-Hirayama I, Nakayama C, Ono S, Kodashima S, Yamaguchi D, Fujishiro M, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Koike K.: Trend and risk factors of diverticulosis in Japan: age, gender, and lifestyle/metabolic-related factors may cooperatively affect on the colorectal diverticula formation. PLoS One. 2015 Apr 10;10(4):e0123688.
- (15) Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Matsuda R, Minatsuki 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. 2015 Apr;81(4):906-12. doi: 10.1016/j.gie.2014.08.028. Epub 2014 Oct 29.
- (16) 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.
- (17) Komuro J, Kaneko M, Ueda K, Nitta S, Kasao M, Shirai T. Adrenal insufficiency causes life-threatening arrhythmia with prolongation of QT interval. Heart and Vessels. In press, 2015
- 和文論文
- (1) 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,2015
- (2) 山田奈央子、玉美康江、渡部歌織、戸田智恵子、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(1):21-27,2015
- (3) 山崎力：医師主導型臨床試験の利益相反(COI)のあり方 臨床医のための循環器診療 22:36-37,2015
- (4) 山崎力：臨床試験と実臨床の違いを考慮した抗凝固薬選択—ワルファリン vs. NOACs. 日本醫事新報 4749:46-47,2015
- (5) 山崎力、小出大介：わが国の臨床研究の向上のために—統合倫理指針の理解と普及に期待 THERAPEUTIC RESEARCH 36(4):287-290,2015
- (6) 平山篤志、代田浩之、山崎力：ロスバスタチンの日本人エビデンスから考える—日本の脂質異常症患者の Optimal Medical Treatment とは — THERAPEUTIC RESEARCH 36(5):413-427,2015
- (7) 李政哲、山崎力：II ACE 阻害薬をもっと知ろう！ 14 高血圧診療において ACE 阻害薬と ARB を比較した臨床データはありますか？ 実はすごい！ACE 阻害薬 68-72,2015
- (8) 李政哲、山崎力：III 冠動脈疾患治療における ACE 阻害薬の役割 17 心筋梗塞の二次予防における ACE 阻害薬の有効性を示したメタトリアルを教えてください。 実はすごい！ ACE 阻害薬 84-88,2015
- (9) 山崎力：臨床試験における利益相反(COI) 心臓 47(8):1038-41,2015
- (10) 山崎力：脳梗塞の予防 公益財団法人日本国際医学協会誌 473:3-4,2015
- (11) 山崎力：日循協との出会いがあつてこそ 日本循環器病予防学会誌 50 周年記念号 99-100,2015
- (12) 新美恵子、藤城光弘、小池和彦：急性胃炎・急性胃粘膜病変、胃・十二指腸潰瘍。消化器

ビジュアルナーシング. 真船健一 編. 学研.
2015: 190-191, 195-198.

- (13) 新美恵子、小田島慎也、藤城光弘、小池和彦：
早期大腸癌の内視鏡治療.MP
- (14) 新美恵子、愛甲丞、小田島慎也、山下裕玄、
藤城光弘、瀬戸泰之、小池和彦：内視鏡手
技の解説 早期胃癌治療における腹腔鏡と
ESD の collaboration. 胃癌 perspective
vol8.No.3. 2015.
- (15) 高梨幹生:糖尿病の増加は運動不足も関係し
ています 東大病院糖尿病教室 医薬ジャー
ナル社：60(2015.06)
- (16) 高梨幹生:運動療法の効果 東大病院糖尿病
教室 医薬ジャーナル社：61(2015.06)
- (17) 上田和孝、春田裕典、金子光伸、新田宗也、
鈴木将敏、笠尾昌史、中島敦夫、白井徹郎：
心嚢液貯留を契機に診断された原発性
Sjögren 症候群の 2 例 心臓 47：732-738,
2015

・書籍

- (1) 山崎力、小出大介：全体像がひと晩でわか
る！臨床研究いろはにほ ライフサイエンス
出版,2015

・国際学会

- (1) Efficacy and safety of non-exposed
endoscopic wall-inversion surgery (NEWS)
as a novel full-thickness resection
technique for gastric tumor. Keiko Niimi,
Susumu Aikou, Sinya Kodashima,
Nobutake Yamamichi, Hiroharu Yamashita,
Mitsuhiro Fujishiro, Yasuyuki Seto,
Kazuhiko Koike. DDW (Washington DC)
- (2) Efficacy and safety of non-exposed
endoscopic wall-inversion surgery (NEWS)
as an advanced method of full-thickness
resection technique for gastric tumor. :
Keiko Niimi, Susumu Aikou, Daisuke
Yamaguchi, Yoshiki Sakaguchi, Sinya
Kodashima, Nobutake Yamamichi,

Hiroharu Yamashita, Mitsuhiro Fujishiro,
Yasuyuki Seto, Kazuhiko Koike. UEGW
(Barcelona)

- (3) The learning curve for endoscopic
ultrasound guided fine needle aspiration of
gastrointestinal tract lesions. : Keiko Niimi,
Yousuke Nakai, Itsuko Asada-Hirayama,
Yoshiki Sakaguchi, Chihiro Minatsuki,
Itaru Saito, Yosuke Kataoka, Chihiro
Takeuchi, Seiichi Yakabi, Yosuke Tsuji,
Satoshi Ono, Shinya Kodashima, Nobutake
Yamamichi, Mitsuhiro Fujishiro, Kazuhiko
Koike. APDW (Taipei)

・国内学会

- (1) 日本臨床試験学会第6回学術集会総会(東京:2
月 20-21 日)
・山崎力:臨床試験の正しい見方～エビデンス
に基づく積極的脂質低下療法の意義～
・座長 山崎力:COI 関連の教育講演「臨床研究
における利益相反と規制のあり方」
- (2) 第 49 回糖尿病学の進歩(岡山:2 月 20-21 日)
・山崎力: 臨床研究の基本とスキルアップ
- (3) 第 112 回日本内科学会総会・講演会(京都:4 月
10-12 日)
・水野由子、山崎力、小出大介、小室一成:
耐糖能異常が腫瘍マーカーに及ぼす影響に
ついて
- (4) 第 79 回日本循環器学会学術集会(大阪:4 月
24-26 日)
・座長 下川宏明、山崎力:わが国の循環器領
域における TR/臨床試験の最前線
- (5) 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会(広島:5
月 21-24 日)
・中村二郎、稲垣暢也、植木浩二郎、谷澤幸
生、錦田裕孝、山田祐一郎、西村理明、下地
伊一郎、山崎力、門脇孝:大規模臨床研究
J-BRAND Registry:第2回中間報告
- (6) 第 51 回日本循環器病予防学会学術集会(大
阪:6 月 26 日-27 日)
・座長 山崎力:わが国の保健医療データベ
ース利活用の現状と今後

- ・司会 山崎力:日本心臓財団・日本循環器病予防学会・アストラゼネカ臨床疫学研究助成報告
- ・選考委員 山崎力:日本循環器病予防学会 Young Investigator's Award(YIA)
- (7) 第69回国立病院総合医学会(札幌:10月2日-3日)
- ・山崎力:臨床研究における利益相反を考える
- (8) 第38回日本高血圧学会総会(松山:10月9-11日)
- ・座長 山崎力、景山茂:市販後の降圧薬臨床研究のスタディデザイン
- ・荒川基記、杉原絢、大峽惇嵩、田中建次、安野伸浩、田中政彦、山崎力、日高慎二:メタボリックシンドローム患者を想定した高血圧治療薬の使用実感と治療実績の変換に関する研究
- (9) 第36回日本肥満学会(名古屋:10月2-3日)
- ・太閔敦子、渡辺昌文、真鍋一郎、渡邊綾、河原崎秀一、永井良三、小室一成:転写因子 ARID5B の高脂肪食による肥満症における役割
- (10) 第89回日本消化器内視鏡学会総会(名古屋:5月29-31日)
- 新美恵子、愛甲丞、小田島慎也、山下裕玄、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胃局所切除の現状.
- (11) 第100回日本消化器内視鏡学会関東地方(東京:6月21-22日).
- 新美恵子、愛甲丞、小田島慎也、山下裕玄、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局所切除の選択～より低侵襲かつ安全確実に～.
- (12) 第15回 EMR/ESD 研究会(東京7月19日)
- 新美恵子、愛甲丞、小田島慎也、山下裕玄、山道信毅、藤城光弘、瀬戸泰之、小池和彦:胃腫瘍に対する非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術～管腔の内側と外側、内科と外科の垣根を越えて～
- (13) JDDW 2015(東京:10月8日)
- 新美恵子、愛甲丞、小池和彦:当院における胃腫瘍に対する腹腔鏡内視鏡合同手術の現状
- (14) 第58回日本糖尿病学会年次学術集会(下関:5月21-24日、)
- 高梨幹生、平美乃、高瀬暁、徐鵬飛、岡崎佐智子、久保田みどり、塩之入太、飯塚陽子、大須賀淳一、石橋俊、門脇孝、岡崎啓明:インスリン欠乏性高中性脂肪血症に与えるホルモン感受性リパーゼの重要な役割
- (15) 第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会(仙台:7月9-10日)
- 高梨幹生、平美乃、高瀬暁、徐鵬飛、岡崎佐智子、陳洪森、木村武史、久保田みどり、飯塚陽子、大須賀淳一、石橋俊、門脇孝、岡崎啓明:インスリン欠乏性高中性脂肪血症の成因におけるホルモン感受性リパーゼの重要な役割
- (16) 第235回 日本循環器学会関東甲信越地方会(東京:2月7日)
- 上田和孝、笠尾昌史、島村元章、金子光伸、新田宗也、田鎖治、白井徹郎:房室結節部囊胞性腫瘍を生前診断し手術による腫瘍摘出に成功した1例(Young Investigator's Award セッション)
- (17) 第236回 日本循環器学会関東甲信越地方会(東京:6月20日)
- 上田和孝、木下真理子、島村元章、金子光伸、新田宗也、笠尾昌史、白井徹郎:Fallot 四徴症の根治術後遠隔期に拡張型心筋症様の病態を呈する心不全を発症した1例
- 講演
- (1) 浜松医科大学医学部4年生特別講義(浜松:11月5日)
- ・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
- (2) 山梨大学医学部附属病院(山梨:12月14日)
- ・山崎力:臨床研究資格制度第8回講習会 倫理指針改定後の臨床研究
- (3) 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(群馬:1月22日)
- ・大池裕美子:高齢者の低栄養・ロコモ・認知

症とその予防

- (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（大分:2月6日）

・大池裕美子:高齢者の低栄養・ロコモ・認知

症とその予防

- (5) 第11回 平成の会（東京・山の上ホテル:11
月30日）

高梨幹生: Diabetic lipemia の分子機構解明
～ホルモン感受性リパーゼの新たな役割～

- (6) 第3回 Next-generation Lecture in
Diabetes（東京・キッセイ薬品工業 小石川
ビル:12月3日）

高梨幹生:脂質異常症を診る

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、疋田温彦、菱川慶一、宮本健史、山上 聡

特任教員

浅輪幸世、古村 眞、高瀬 敦、辻村太郎、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 B8 階に約 800 m²の完備した研究室が設置された。ティッシュ・エンジニアリング部は、骨・軟骨再生医療寄付講座（イーライリリー株式会社）、血管再生医療寄付講座（第一製薬株式会社）、先端腎臓・再生医学寄付講座（善仁会）、軟骨・骨再生医療寄付講座（富士ソフト株式会社）、造血再生医療プロジェクト、角膜再生プロジェクト、小児再生医療研究室の 4 つの寄付講座および 3 つのプロジェクトとから構成され、各方面の優秀な人材を国内外から招聘した。各講座には 1 名の特任准教授と 1-2 名の特任教員が配置され、多くの大学院生とともに研究を遂行している。今後数年以内の臨床応用を目標とし、トランスレーショナル・リサーチの拠点として機能すべく研究を行っている。

現在、国家的プロジェクトとして認識されている再生医療の実現には、企業とのタイアップと技術移転、開発技術の特許化、GMP レベルでの治療用材料の生産、安全性の評価研究、治験のため

の組織化などが必要とされている。産学官連携が強く求められるとともにベンチャーカンパニーの設立・運営も必須とさえ言われており、まさに国レベルでの取り組みが必要と思われる。広くティッシュ・エンジニアリング技術あるいは再生医療が発展することにより、内科、外科を問わず、すべての領域の治療や創薬に大いに寄与することが期待される。

2001 年 10 月 東京大学医学部附属病院に特殊診療科としてティッシュ・エンジニアリング部が設立

2002 年 6 月 HOYA ヘルスケア(株)の寄付により角膜組織再生医療寄付講座が設立

2002 年 7 月 第一製薬(株)の寄付により血管再生医療寄付講座が設立

2002 年 7 月 武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座が設立

2002 年 9 月 麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座が設立

2002 年 11 月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座が設立

2002 年 11 月 メニコン(株)の寄付によりメニコ

ン軟骨・骨再生医療寄付講座が設立

2003年3月 入院棟B8階に細胞プロセッシングセンター一部研究室開設

2005年6月 アムニオテック(株)(後、アルブラスト(株)に社名変更)の寄付により角膜組織再生医療寄付講座(アルブラスト)更新

2005年7月 武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座更新

2005年9月 麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座更新

2005年11月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新

2005年11月 富士ソフトABC(株)の寄付により、メニコン軟骨・骨再生医療寄付講座から富士ソフトABC軟骨・骨再生医療寄付講座へ更新

2007年1月 小児外科学講座が母体となり、小児再生医療研究室が設立

2007年7月 日本イーライリリー(株)の寄付により、骨・軟骨再生医療寄付講座更新

2008年11月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新

2012年3月 医療法人善仁会の寄付により先端腎臓・再生医学寄付講座が設立

研究

角膜再生に関しては、角膜上皮・内皮を中心に角膜領域の再生医療実用化を目標としている。実用化のために低価格再生医療を可能とする世界初の再生医療シングルユースシステムの開発を試みている。更に代用角膜実質、培養上皮、内皮細胞を用いた角膜構築・組織幹細胞研究と操作技術の開発・眼表面再建のための羊膜移植、ベンチャーカンパニーの設立・運営を行っている。

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・軟骨分化に必要な十分なシグナルの決定、骨・軟骨の細胞シート培養法の開発、血管新生をともなう骨誘導法の開発、骨・軟骨誘導薬のスクリーニング、非ウイルス性遺伝子導入法の開発、バイオマテリアルの三次元精密造形、再生骨・軟骨の作製と移植を目標としている。これらを達成するために、骨軟骨生物学・発生学・幹細胞生物学・再生医学・バイオマテリアル工学の研究を行っている。

腎臓再生研究に関しては、ヒト iPS 細胞の epigenetics レベルでの違いに注目し、腎臓構成細胞へ分化する最適なヒト iPS 細胞の樹立を試み、腎臓再生因子 BMP7 の制御機構の解明を行っている。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」を開始した。

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において京都大学再生医科学研究所からヒト ES 細胞の分与を受けている。

小児再生医療研究室においては、気管組織からの細胞を用いた気道再生の研究が行われている。また、羊水細胞による新生児治療法の基礎的研究が行われている。

臨床研究

研究成果として特に注目すべき点は、基盤研究の結果として、臨床研究が4つの講座で開始されていることである。造血再生プロジェクトにおいては、ヒト臍帯血造血幹細胞増幅の臨床研究 (倫理委員会承認番号 #351) をすでに開始している。血管再生寄付講座においては、末梢性血管疾患による間欠跛行肢と重症虚血肢に対して臨床研究を開始 (承認番号 #825 及び #826) し、大きな副作用もなく推移している。角膜再生プロジェクトでは、眼表面再建のための羊膜上培養自己粘膜上皮移植及び、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」を開始した。このように、組織工学・再生医学の医療現場への展開に向けて、順調にトランスレーショナル・リサーチ活動を進めていると考えられる。

病院に対する貢献

ティッシュ・エンジニアリング部は、病院の共同研究施設として、共焦点レーザー顕微鏡・細胞解析装置・細胞ソーター等の非常に高価で各研究室で揃えることの難しい特殊機器を共用として病院の職員に開放し、若干のコスト負担で使用できるようにしている。実際に、この施設を利用して、形成外科等が研究を進めている。

出版物等

1. Chang SH, Yasui T, Taketomi S, Matsumoto T, Kim-Kaneyama JR, Omiya T, Hosaka Y, Inui H, Omata Y, Yamagami R, Mori D, Yano F, Chung UI, Tanaka S, Saito T. Comparison of mouse and human ankles and establishment of mouse ankle osteoarthritis models by surgically induced instability. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Apr;24(4):688-97. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.008.
2. Saito T, Yano F, Mori D, Kawata M, Hoshi K, Takato T, Masaki H, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Chung UI, Tanaka S. Hyaline cartilage formation and tumorigenesis of implanted tissues derived from human induced pluripotent stem cells. *Biomed Res*. 2015;36(3):179-86. doi: 10.2220/biomedres.36.179.
3. Saito T, Ohba S, Yano F, Seto I, Yonehara Y, Takato T, Ogasawara T. Runx1 and Runx3 Are Downstream Effectors of Nanog in

- Promoting Osteogenic Differentiation of the Mouse Mesenchymal Cell Line C3H10T1/2. *Cell Reprogram*. 2015 Jun;17(3):227-34. doi: 10.1089/cell.2014.0059.
4. 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.
 5. Miyamoto T, Katsuyama E, Kanagawa H, Fujie A, Miyamoto H, Yoshida S, Mori T, Miyamoto K, Sato Y, Kobayashi T, Nakamura M, Matsumoto M, Nishiwaki Y, Hirose H, Kanda T, Saito I, Toyama Y. Vitamin D Deficiency with High Intact PTH Levels is More Common in Younger than in Older Women: A Study of Women Aged 39-64 Years. *Keio J Med*. 2016;65(2):33-38. doi:10.2302/kjm.2015-0010-0A.
 6. Tando T, Sato Y, Miyamoto K, Morita M, Kobayashi T, Funayama A, Kanaji A, Hao W, Watanabe R, Oike T, Nakamura M, Matsumoto M, Toyama Y, Miyamoto T. Hif1 α is required for osteoclast activation and bone loss in male osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Feb 5;470(2):391-6.
 7. Suzuki S, Fujita N, Hosogane N, Watanabe K, Ishii K, Toyama Y, Takubo K, Horiuchi K, Miyamoto T, Nakamura M, Matsumoto M. Excessive reactive oxygen species are therapeutic targets for intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2015 Nov 5;17:316.
 8. Kanemoto S, Kobayashi Y, Yamashita T, Miyamoto T, Cui M, Asada R, Cui X, Hino K, Kaneko M, Takai T, Matsuhisa K, Takahashi N, Imaizumi K. Luman is involved in osteoclastogenesis through the regulation of DC-STAMP expression, stability and localization. *J Cell Sci*. 2015 Dec 1;128(23):4353-65.
 9. Kanagawa H, Masuyama R, Morita M, Sato Y, Niki Y, Kobayashi T, Katsuyama E, Fujie A, Hao W, Tando T, Watanabe R, Miyamoto K, Morioka H, Matsumoto M, Toyama Y, Saya H, Miyamoto T. Methotrexate inhibits osteoclastogenesis by decreasing RANKL-induced calcium influx into osteoclast progenitors. *J Bone Miner Metab*. 2016 Sep;34(5):526-31. doi:10.1007/s00774-015-0702-2.
 10. Hao W, Tashiro S, Hasegawa T, Sato Y, Kobayashi T, Tando T, Katsuyama E, Fujie A, Watanabe R, Morita M, Miyamoto K, Morioka H, Nakamura M, Matsumoto M, Amizuka N, Toyama Y, Miyamoto T. Hyperglycaemia promotes Schwann cell de-differentiation and de-myelination via sorbitol accumulation and Igf1 down-regulation. *J Biol Chem*. 2015 Jul 10;290(28):17106-15.
 11. 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. Genomewide comprehensive analysis reveals critical cooperation between Smad and c-Fos in RANKL-induced osteoclastogenesis. *J Bone Mineral Res*. 2015 May;30(5):869-77. doi: 10.1002/jbmr.2418.
 12. Hikita A, Iimura T, Oshima Y, Saitou T, Yamamoto S, Imamura T. Analysis of bone modeling and remodeling using in vitro reconstitution system with two-photon microscopy. *Bone* 2015 Jul;76:5-17. doi:10.1016/j.bone.2015.02.030.
 13. Tsubakihara Y, Hikita A, Yamamoto S, Imamura T. Arkadia enhance BMP signaling through ubiquitylation and degradation of Smad6. *J Biochem*. 2015 Jul;158(1):61-71. doi:10.1093/jb/mvv024.

臨床研究ガバナンス部

部長・教授（2015 年 4 月～7 月）

南学正臣（副院長・研究支援部長）

部長・特任教授（2015 年 8 月～）

森豊隆志

ホームページ <http://clinicalresgov.umin.jp>

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、①TR 戦略・推進室、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。

TR 戦略・推進室は、(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。

2016 年 3 月時点の構成員は、部長（専任）1 名、TR 戦略・推進室配属の職員 2 名（特任研究員・URA1 名、事務職員（派遣）1 名）である。監査・信頼性保証室は、2015 年 4 月の室の新設時は室長 1 名（特任専門員）であったが、5 月、8 月に各々職員 1 名を採用し、2016 年 3 月現在は 3 名体制となっている。

診療・業務

TR 戦略・推進室は、2015 年度は、以下の業務を実施した。

1) 組織調整業務：医療法上の臨床研究中核病院

- 承認申請対応（2016年3月25日付け承認）、
特定臨床研究運営委員会運営、特定臨床研究監
査委員会対応、再生医療提供計画体制構築補佐
- 2) 利益相反管理関係業務：研究実施体制相談 3
件、利益相反書類管理 225 試験（延べ数）、利
益相反自己申告書の記載に関する相談 329 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 3 件（特許 3
件）
- 4) その他：科研費・学内研究費申請書レビュー1
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 2016 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、2015 年 4 月に新設さ
れ、初年度として以下の信頼性保証業務を完了し
た。

- 1) 監査の実施：①東大内の医師主導治験 3 試験
について、合計 5 件の監査を実施した。他大学
病院からの受託 2 試験（多施設共同治験 1、医
療機器治験 1）については、合計 3 件の監査を
実施した。②臨床研究については、他大学病
院から受託した 1 試験（再生医療）について 2
件の監査を実施した。東大内の臨床研究につい
ては、監査手順書・計画作成支援を行った試験
が 3 試験あり、スタートアップ会議等に参加し、
研究者等へ監査計画・内容等について説明を行
った。その他複数の研究について監査業務の準
備に着手している。③研究費が確保されている
場合は、外部監査機関に監査業務を委託し、当
室が監督・統括することで、当室の人員を補い、
同時に監査の質を維持する対応を取っている。
- 2) 各種調査への対応：拠点調査、AMED 実地調
査、中核実地調査等の関係当局による調査に参
加し、信頼性保証体制について説明を行った。

FDA Inspection の為の 2 つの企業の模擬査察
において助言、立ち合いを行った。

- 3) 教育：①臨床研究支援センターと共催で、臨
床研究者等を対象とした「レクチャーシリーズ」
を新たに立ち上げ、プログラムの検討、講師招
聘、セミナー進行等を行った。②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。
- 4) その他活動：①UCHT アライアンス活動とし
て、8 大学間で相互ビジットを行い、実施体制
の評価を行った。②国立大学附属病院臨床研究
推進会議の活動として信頼性体制の検討に参画
した。③日本 QA 研究会及び日本臨床試験学会
のシンポジウムでアカデミアにおける監査に関
して口演を行い、日本臨床試験学会ではポスタ
ー発表も行い、監査体制構築に関して報告した。

出版物等

1. Moritoyo T. Accelerating Regulatory Science Initiatives for the Development of Drugs for Alzheimer's Disease in Japan. Clin Ther. 2015;37(8):1622-1626.
2. Moritoyo T, Kameyama Y, Ihara R, Ishii S, Kawarazaki S, Kiriara K, Murata C, Nakane T. Bioequivalence study of AMVALO TABLETS 「NICHIIKO」 on healthy adults. Jpn J Med Pharm Sci. 2015;72(10):1763-1772. Japanese.

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、2015 年度には常勤・非常勤を合わせて 13 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 239 名であり、2014 年度から若干増加していた。ASD、チック症、ADHD が新来患者の大部分を占めていることも 2014 年度と変わりなかった。年齢別では、

11～15歳が68名、6～10歳が60名であり、小中学生年代が過半数であった。5歳以下が31名と少なからず認められると同時に、21歳以上が51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（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。

心理職は心理検査に加えて心理相談も担当している。対象の多くは発達障害児・者であり、発達の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、心理相談では、(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。

療育については、前期は、従来通りに集団療育が行われて、ASD 幼児数名の2グループについて隔週約10回実施された。後期から、幼児期早期に焦点化した個別療育が開始されて、毎週約10回で2クール実施された。

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 幼児療育実習を行っている。心理系大学院生に対して、ASD 幼児療育研修を行っている。

2015年度は、初期研修医（小児科重点コース履修者など）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2015年7月に開催し、約180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症）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きた。

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、臨床評価との関連を検討したり、患者の健常同胞と比較したりして解析を行ってきた。

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ケンシングによる解析を行ってきた。トゥレット症候群の遺伝子解析も進めている。

脳画像

ASD を主な対象として、MRI による形態画像研究、NIRS や fMRI による機能画像研究を行っている。特に、小児や発達障害でも施行しやすい NIRS を用いた前頭葉血流変化の検討が ASD 及び ADHD で積極的に進められてきた。NIRS を用いて ADHD 児童におけるメチルフェニデートの効果予測の検討もされてきた。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. 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.* 37(1): 130-136, 2015.
2. Kano Y, Matsuda N, Nonaka M, Fujio M, Kuwabara H, Kono T. Sensory phenomena in relation to tics, obsessive-compulsive symptoms, and global functioning in patients with Tourette syndrome. *Compr Psychiatry.* 62: 141-146, 2015.
3. Nonaka M, Matsuda N, Kono T, Fujio M, Scahill L, Kano Y. Preliminary study of behavioral therapy for Tourette Syndrome patients in Japan. *Children's Health Care.* 44(3): 293-306, 2015.
4. Inai A, Tochigi M, Kuwabara H, Nishimura F, Kato K, Eriguchi Y, Shimada T, Furukawa M, Kawamura Y, Sasaki T, Kakiuchi C, Kasai K, Kano Y. Analysis of SLITRK1 in Japanese patients with Tourette syndrome using a next-generation sequencer. *Psychiatr Genet.* 25(6): 256-258, 2015.
5. Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Hamada K, Okuhata S, Kawasaki S, Kuwabara H, Shimada T, Todokoro A, Igarashi T, Watanabe K, Yamasue H, Kato N, Kasai K, Kano Y. Neuroimaging-aided prediction of the effect of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* 40(12): 2676-2685, 2015.
6. Inada N, Ito H, Yasunaga K, Kuroda M, Iwanaga R, Hagiwara T, Tani I, Yukihiro R, Uchiyama T, Ogasahara K, Hara K, Inoue M, Murakami T, Someki F, Nakamura K, Sugiyama T, Uchida H, Ichikawa H, Kawakubo Y, Kano Y, Tsujii M. Psychometric

- properties of the Repetitive Behavior Scale-Revised for individuals with autism spectrum disorder in Japan. *Res Autism Spectr Disord*. 15-16: 60-68, 2015.
7. Aoki Y, Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Kawakubo Y, Kasai K, Yamasue H. Oxytocin's neurochemical effects in the medial prefrontal cortex underlie recovery of task-specific brain activity in autism: a randomized controlled trial. *Mol Psychiatry*. 20(4): 447-453, 2015.
 8. Watanabe T, Kuroda M, Kuwabara H, Aoki Y, Iwashiro N, Tatsunobu N, Takao H, Nippashi Y, Kawakubo Y, Kunimatsu A, Kasai K, Yamasue H. Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain*. 138(Pt 11): 3400-3412, 2015.
 9. Kinoshita A, Takizawa R, Koike S, Satomura Y, Kawasaki S, Kawakubo Y, Marumo K, Tochigi M, Sasaki T, Nishimura Y, Kasai K. Effect of metabotropic glutamate receptor-3 variants on prefrontal brain activity in schizophrenia: An imaging genetics study using multi-channel near-infrared spectroscopy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 62: 14-21, 2015.
 10. Matsuda N, Kono T, Nonaka M, Fujio M, Kano Y. Self-initiated coping with Tourette's syndrome: Effect of tic suppression on QOL. *Brain Dev*. (in press).
 11. Okada N, Takahashi K, Nishimura Y, Koike S, Ishii-Takahashi A, Sakakibara E, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kawasaki S, Nakakita M, Ohtani T, Okazaki Y, Kasai K. Characterizing prefrontal cortical activity during inhibition task in methamphetamine-associated psychosis versus schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Addict Biol*. (in press).
 12. Liu X, Shimada T, Otowa T, Wu YY, Kawamura Y, Tochigi M, Iwata Y, Umekage T, Toyota T, Maekawa M, Iwayama Y, Suzuki K, Kakiuchi C, Kuwabara H, Kano Y, Nishida H, Sugiyama T, Kato N, Chen CH, Mori N, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K, Tokunaga K, Sasaki T, Gau SS. Genome-wide association study of autism spectrum disorder in the East Asian populations. *Autism Res*. (in press).
 13. 谷伊織, 伊藤大幸, 行廣隆次, 平島太郎, 安永和央, 内山登紀夫, 小笠原恵, 黒田美保, 稲田尚子, 萩原拓, 原幸一, 岩永竜一郎, 井上雅彦, 村上隆, 染木史緒, 中村和彦, 杉山登志郎, 内田裕之, 市川宏伸, 田中恭子, 辻井正次. 日本版短縮感覚プロフィールの標準化—標準値および信頼性・妥当性の検討. *精神医学*. 57(6): 419-429, 2015.
 14. 梶奈美子, 金生由紀子. トウレット症候群. *臨床精神医学*. 44(2): 259-265, 2015.
 15. 金生由紀子. チック障害と強迫性障害. *臨床精神医学*. 44(11): 1485-1489, 2015.
 16. 金生由紀子. 一般の子どもにおけるこだわり. *こころの科学*. 183: 10-14, 2015.
 17. 黒田美保. 発達障害の理解と支援. *臨床心理学*. 15(1): 71-74, 2015.
 18. 黒田美保. 社会脳—Social Brain 社会性の障害の診断と治療 自閉症スペクトラム障害の診断とADI-R・ADOS-2. *Clinical Neuroscience*. 33(2): 185-187, 2015.

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/palliative/>

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 2 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のべ5,000件以上の新規依頼を受けており、2015年度には新規依頼数800件以上を達成し、全国立大学中最多の対応件数となっています。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、2013年度には「がん治療期の痛み外来」と「がん性疼痛セカンドオピニオン外来」も新たに開設し診療しています。「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とがん術後遷延性疼痛の受診が多く、院内外から患者さんを受入れています。

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」の院内体制整備を担当し、院内全体での緩和ケア診療と充実したインフォームドコンセントの普及に貢献しています。

教 育

緩和ケア診療部における医師に対する初期研修は、第1年次、第2年次に選択科目として、1ヶ月、2ヶ月、4ヶ月、8ヶ月間行うことができ、緩和ケアチームに同行し平日に毎日行われる緩和ケアのカンファレンスに参加することで緩和ケアの基礎知識を学ぶことができます。

1) 緩和ケア研修プログラム

(1か月*) 2ヶ月(選択) 研修コース

- 全ての研修医を対象とした、緩和ケアの基礎知識および基礎技術の習得を目的としたプログラム。*「内科総合」選択の中でのみ

4ヶ月、8ヶ月(選択) 研修コース

- 臨床腫瘍医ないしは緩和ケア医を目指す医師のための基礎知識および基礎技術とコミュニケーション・スキルを身につけるためのプログラム

2008年度より、緩和医療学会により“認定研修施

設”に認定され、都内または地域の施設から緩和ケアの研修生を受け入れており、がん拠点病院の指定要件にもなる「緩和ケア講習会」の開催も年2回行っております。また、がんプロフェッショナル基盤養成プランからも緩和ケアの研修を受け入れております。

2) 教育課程

研修医配置及び研修内容

- 研修医は全て緩和ケアチームに配属されます。緩和ケアチームの病棟および外来診療にチームの一員として参加し、基本的な緩和ケアの理論および実践について習得します。
- 4ヶ月および8ヶ月コースでは、担当患者の緩和ケアの診療計画を立て、病棟主治医、病棟スタッフらと担当患者の緩和ケアについて議論し、診療計画を実施して行きます。
- 週に一度の Research meeting を行い、緩和ケアにおける介入試験、質問紙調査などを推進しております。

研修内容と到達目標

- 病棟診療（コンサルテーションでの診療患者は1日約40-50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ご家族の心理的援助を行うべく、サイコオンコロジー学会によって推奨されるコミュニケーション・プロトコルを積極的に実践しています。

教育に関する行事

- ・ 初期研修医に対する集中講義、以下の講義がスタッフにより行われます。
 - 疼痛コントロール
 - せん妄コントロール
 - ガイドラインの紹介と使用方法
 - 緩和ケア薬物療法の基本
 - 日本人のスピリチュアル・ケア
 - がん患者の心理社会的サポート
 - 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、診療登録医 3 名）、がん専門看護師 1 名、緩和ケア認定看護師 1 名、研修医 1-2 名、臨床心理士 1 名からなる診療チーム（緩和ケアチーム）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. 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* 2015; 18: 191-3
2. Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H. Potential role of pNF-H, a biomarker of axonal damage in the central nervous system, as a predictive marker of chemotherapy-induced cognitive impairment. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1348-52
3. Suka M, Odajima T, Okamoto M, Sumitani M, Igarashi A, Ishikawa H, Kusama M, Yamamoto M, Nakayama T, Sugimori H. Relationship between health literacy,

- health information access health behavior and health status in Japanese people. *Patient Education Counsel* 2015; 98: 660-8
4. Yokota J, Fujiu K, Tanimoto H, Nebiya H, Kashiwa K, Kinoshita O, Nawata K, Kimura M, Stasu 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. *Intl J Cardiol* 2015; 179: 510-3
 5. Sumitani M, Misaki M, Kumagaya S, Yozu A, Otake Y, Osumi M, Miyauchi S. Internally-represented space and its mirror-reversed image of the visuospatial representation: a possible association. *Medical Hypotheses* 2015; 85: 500-5
 6. Osumi M, Sumitani M, Wake N, Sano Y, Ichinose A, Kumagaya S, Kuniyoshi Y, Morioka S. Structured movement representations of a phantom limb associated with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 2015; 605: 7-11
 7. Matsubayashi Y, Takeshita K, Sumitani M, Oshima Y, Tonosu J, Kato S, Ohya J, Oichi T, Okamoto N, Tanaka S. Psychometric validation of the Japanese version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Plos One* 2015; 10: e0143350
 8. Hashimoto T, Yoshiuchi K, Inada S, Shirakura K, Wada N, Takeuchi K, Matsushita M. Physical activity of elderly patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals: an actigraphy study. *Biopsychosoc Med* 2015; 9: 19
 9. Iwase S, Kawaguchi T, Tokoro A, Yamada K, Kanai Y, Matsuda Y, Kashiwaya Y, Okuma K, Inada S, Ariyoshi K, Miyaji T, Azuma K, Ishiki H, Unezaki S, Yamaguchi T. Assessment of Cancer-Related Fatigue, Pain, and Quality of Life in Cancer Patients at Palliative Care Team. Referral: A Multicenter Observational Study (JORTC PAL-09). *PLOS One* 10: e0134022
 10. Iwase S, Kawaguchi T, Tokoro A, Yamada K, Kanai Y, Matsuda Y, Kashiwaya Y, Okuma K, Inada S, Ariyoshi K, Miyaji T, Azuma K, Ishiki H, Unezaki S, Yamaguchi T. Assessment of Cancer-Related Fatigue, Pain, and Quality of Life in Cancer Patients at Palliative Care Team Referral: A Multicenter Observational Study (JORTC PAL-09). *Plos One* 2015; 10: e0134022
- (And, more than 29 Japanese articles)

がん相談支援センター

センター長

野村幸世

副センター長

分田貴子

相談員

山地のぶ子、安田恵美

ホームページ http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/cancer_support/

沿革と組織の概要

我が国のがん対策として、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ように「がん診療連携拠点病院」の整備が進められています。東大病院は平成 20 年度より地域がん診療連携拠点病院に指定され、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伺い、適切な部門や施設へ誘導できるよう「がん相談支援センター」を開設しました。

サービス

1. がんになったときに必要な情報の提供

がんになったら、まずがんについての情報を集める必要があります。相談支援センターでは各種のがんに関する情報・冊子 を提供しています。また、医師が提示する 治療法の中から自分に最適な治療を選択 するためには、医師の説明を正確に理解する必要があります。相談支援センター では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

がんになると、どこでどのような治療を受けるのかという医学的な問題以外にも、医療費、退院後

の過ごし方、介護サービスなど、治療を受ける上での療養上の問題が発生してきます。当センターでは、患者さんがそのような悩み事を解決できるよう相談支援を行います。

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やセカンドオピニオンを行っている施設について情報提供します。

4. がんに関する一般的な情報の提供と相談

がんには罹ってはいませんが、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。

体制

センター長の医師 1 名、副センター長の医師 1 名、看護師 2 名の体制です。相談の対応は看護師が行います。

電話相談は予約の必要はありませんが、対面相談は原則として予約が必要です。

- ・受付：平日 9 時～16 時（12 時～13 時除く）
- ・電話：03-5800-9061
- ・相談料：無料

研究

がん治療に伴う外見変化による QOL (生活の質) の低下と、そのケアに関する研究を行っています。

出版物等

1. Takako W. Cover makeup improved cancer patients' Quality of Life. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)
2. Takako W. The effect of cover makeup for visual skin changes caused by cancer therapy. The 53rd Annual Meeting of Japan Society of Clinical Oncology (JSCO) がん治療に伴う外見皮膚変化へのカバーメイク～QOL に対する効果の検討、第 53 回がん治療学会
3. Takako W, Otomo E, Takeda A, Nomura S. The service for patients' appearance care in the Tokyo University Hospital. The 53rd Annual Meeting of Japan Society of Clinical Oncology (JSCO) 東大病院における患者外見ケア～多職種とボランティアによるサービスの確立、第 53 回がん治療学会

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（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・研究デザインコンサルティングなどの研究支援も担っている。

研 究

主として糖尿病・代謝・高血圧・動脈硬化性疾患といった生活習慣病を中心に本部門で研究を推進してきた。理化学研究所と共同で、1000 Genomes Project のデータを利用した imputation を実施し、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。約 53 万個の SNP（single nucleotide polymorphism）の遺伝子型の情報を用いて、1000 ゲノムプロジェクト phase1 をレファレンスとしてインピュテーションを行ない 750 万個の SNP について検討した。メタ解析にてサンプル数を約 56,000 人まで増やして解析し、7つのそれぞれ独立した遺伝子領域（FAM60A 内の rs147538848、

CCDC85A 近傍の rs1116357、ASB3 近傍の rs9309245、DMRTA1 近傍の rs1575972、ATP8B2 近傍の rs67156297、INAFM2 近傍の rs67839313 および MIR4686 近傍の rs7107784）にそれぞれ 2 型糖尿病のリスクを 1.1～1.2 倍に上昇させる新規の遺伝子多型を同定することに成功した。本研究で判明した遺伝子多型について、海外の研究グループの協力も得た結果、同定された遺伝子領域の 7 つのうち 5 つ（FAM60A、DMRTA1、ATP8B2、INAFM2、MIR4686）については日本人以外の複数の民族に共通していた（最大で 2 型糖尿病 65,936 名および対照 158,030 名、 $p < 0.007$ ）。一方、2 つの関連遺伝子領域（CCDC85A、ASB3）については日本人に特徴的であると考えられた。これらの結果から、日本人のように遺伝的に比較的均一な民族を対象にして、2 型糖尿病の全ゲノム関連解析（GWAS）の規模を拡大することは、民族特異的な疾患感受性遺伝子に加えて、民族間で共通する新規疾患感受性遺伝子領域を同定するために有用であることが示された。

また既法のバイオインフォマティクスを用いて新規治療薬候補を探索する手法（ゲノム創薬の手法）を参考にして（Nature 20, 376-381, 2014）、今までに判明した 2 型糖尿病関連遺伝子について、単一遺伝子病による糖尿病の原因遺伝子になるか、マウスや培養細胞を用いた機能解析の結果から影響が大きいと考えられるかなどの複数の観点から、特に重要な 40 の関連遺伝子を抽出した。これら

のうち 3 つの遺伝子に対して相互作用する GSK3B、JUN が薬剤ターゲット候補として考えられた。

さらに、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、空腹時血糖値と関連する遺伝子領域を同定した。

動脈硬化性疾患は多因子疾患であり、臨床データベース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. 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;64(1):291-298
2. 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;23:374-380
3. Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Grarup N, Zhao W, Wang X, Huerta-Chagoya A, Hu C, Moon S, Long J, Kwak SH, Rasheed A, Saxena R, Ma RC, Okada Y, Iwata M, Hosoe J, Shojima N, Iwasaki M, Fujita H, Suzuki K, Danesh J, Jørgensen T, Jørgensen ME, Witte DR, Brandslund I, Christensen C, Hansen T, Mercader JM, Flannick J, Moreno-Macías H, Burt NP, Zhang R, Kim YJ, Zheng W, Singh JR, Tam CH, Hirose H, Maegawa H, Ito C, Kaku K, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kawamori R, Kubo M, Cho YS, Chan JC, Sanghera D, Frossard P, Park KS, Shu XO, Kim BJ, Florez JC, Tusié-Luna T, Jia W, Tai ES, Pedersen O, Saleheen D, Maeda S, Kadowaki T. *Nat Commun*. (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

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

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、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。

出版物など

1. Ishiura H and Tsuji S. Epidemiology and molecular mechanism of frontotemporal lobar degeneration/amyotrophic lateral sclerosis with repeat expansion mutation in C9orf72. *Neurogenet* 29: 85-94, 2015. (DOI: 10.3109/01677063.2015.1085980)
2. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, D'rr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa

- Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, W?llner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, and Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2: 417-426, 2015. (DOI: 10.1002/acn3.185)
3. Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, and Ishikawa K. A Novel Mutation in ELOVL4 Leading to Spinocerebellar Ataxia (SCA) With the Hot Cross Bun Sign but Lacking Erythrokeratoderma: A Broadened Spectrum of SCA34. *JAMA Neurol.* 72:797-805, 2015. (DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0610)

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、HiSeq 2500 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。年間 2,000 件程度の解析を行っている。

研究成果

様々な診療科、研究室との共同研究から、遺伝性脊髄小脳変性症家系の病因遺伝子 ELOVL4 遺伝子 (SCA34) の同定、SCA23 の変異報告、Boucher-Neuhäuser 症候群の変異報告、成人発症 vanishing white matter 病の変異報告を行った。

出版物等

1. Koh K, Kobayashi F, Miwa M, Shindo K, Isozaki E, Ishiura H, and Tsuji S. Novel mutations in the PNPLA6 gene in Boucher-Neuhäuser syndrome. *J Hum Genet* 60: 217-20, 2015. (DOI 10.1038/jhg.2015.3)
2. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Durr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wollner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, and Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2: 417-426, 2015. (DOI: 10.1002/acn3.185)
3. Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S,

- Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, and Ishikawa K. A Novel Mutation in ELOVL4 Leading to Spinocerebellar Ataxia (SCA) With the Hot Cross Bun Sign but Lacking Erythrokeratoderma: A Broadened Spectrum of SCA34. *JAMA Neurol.* 72:797-805, 2015. (DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0610)
4. Saigoh K, Mitsui J, Hirano M, Shioyama M, Samukawa M, Ichikawa Y, Goto J, Tsuji S, and Kusunoki S. The first Japanese familial case of spinocerebellar ataxia 23 with a novel mutation in the PDYN gene. *Parkinsonism Relat Disord.* 21: 332-4, 2015. (DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.028)
5. Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, and Sobue G. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration.* 16:230-6, 2015. (DOI: 10.3109/21678421.2014.990036)
6. Yamashita S, Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, Misumi Y, Ueyama H, Imamura S, Higuchi Y, Hashiguchi A, Higuchi I, Morishita S, Yoshimura J, Uchino M, Takashima H, Tsuji S, and Ando Y. Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 41: 391-8, 2015. (DOI: 10.1111/nan.12179)

医工連携部

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

※都合により、昨年度と同じ内容となっています。

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 m²に研究室の配置を決める。

2003 年 5 月 医工連携部工事完成。工事費用は参加グループが分担する。

2003 年 5 月 22 日 第一回医工連携研究会開催。研究活動開始。

2004 年 9 月 3 日 第二回医工連携研究会開催。

2005 年 9 月 13 日 第三回医工連携研究会開催。

2006 年 12 月 21 日 第四回医工連携研究会開催。
（第三回先端医療開発研究クラスター、第二

回疾患生命工学センター、第二回 22 世紀医療センターとの合同シンポジウム)

2007 年 12 月 13 日 第五回医工連携研究会開催。

2009 年 12 月 3 日 第六回医工連携研究会開催。

2011 年 2 月 2 日 第七回医工連携研究会開催。

2011 年 12 月 17 日 第八回医工連携研究会開催。

(第七回 22 世紀医療センター、第四回 ティッシュ・エンジニアリング部シンポジウムとの合同シンポジウム)

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 μm オーダーのマイクロバブルを血管内に導入することにより、微細な腫瘍血管を描出して、腫瘍のより正確な進展度診断ならびに治療効果の判定に応用する。治療面では、集束超音波の組織内熱吸収効果に加え、マイクロバブルの振動に伴う発熱効果を用いることにより、より効率的な腫瘍の非侵襲的治療法を確立する。

・脳神経外科手術用微細ロボティックスシステムの開発

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。

・体外超音波碎石装置の開発

医学部泌尿器科学講座

工学部機械工学専攻流体工学研究室

腎臓結石の非侵襲的な破碎を目指し、強力集束超音波（HIFU）によって発生するキャビテーション気泡を利用した新たな結石破碎手法を開発する。

・診療プロセスのリスク低減支援システムの開発

工学部化学システム工学

臨床疫学研究システム学講座

ゲノム情報を含む生物学的情報と臨床情報の統合に関する研究・教育。循環器疾患に関するデータベースの構築と活用、テーラーメイド医療の確立。プロテオミクスによる薬剤ターゲットの選定と創薬。循環器疾患（動脈硬化、心肥大、心不全）の転写制御の解明と転写因子をターゲットとした創薬。特異的遺伝子改変動物の開発と個体における各種遺伝子機能の解析。医療データベースを活用した医療安全モニタリング。医療情報システムの評価手法の開発。臨床／疫学研究における方法論の検討・開発。

・拍動周期技術を用いた心臓血管外科手術ロボットシステム

情報理工学系研究科知能機械情報学専攻

医学系研究科外科学専攻心臓外科

医学系研究科外科学専攻血管外科

医学部附属病院神経内科

内視鏡下心臓外科手術支援ロボットシステムを、小動物の in-vivo 分子イメージングのための顕微鏡下運動同期技術へ展開。神経筋疾患の診断・リハビリテーションのための神経筋骨格モデルとパラメータ同定手法の開発。

・低侵襲血管外科手術支援システム・血管疾患低侵襲診断治療システムの開発

医学部附属病院血管外科

医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部

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。蛍光プローブや MRI 造影剤を用いた動脈硬化巣や虚血部位の画像化ならびに体外診断

・肝癒着動物モデルを用いた腹膜癒着防止材料の開発

医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科

生産技術研究所

医学系研究科疾患生命工学センター

工学系研究科化学システム工学専攻

工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

肝臓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指している。この目的のため本拠点では、ナノ粒子を用いた遺伝子導入の系を用いる医工連携を行う。新規生活習慣病モデル動物作製技術の開発と遺伝子治療への応用。脂肪組織由来液性因子（アディポカイン）がメタボリックシンドローム（代謝症候群）の病態形成に及ぼす影響とそのメカニズムの解明。アディポネクチンなどの主要アディポカインのシグナル伝達経路の解明

・細胞増殖・分化を促進する Scaffold とメカニカルストレスを利用した骨・軟骨再生法の開発およびナノ表面処理によるバイオミメティック技術に応用した人工関節の実用化

医学部整形外科科学教室

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

医学部整形外科科学教室

医学部顎口腔外科学教室

大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター臨床医工学部門

医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部

非ウイルス性遺伝子導入法の開発。非ウイルス性 siRNA 導入法の開発。安全性と実用性に優れた再生軟骨、再生骨の作出。現実的な生産体制と品質管理法の確立。臨床治験の推進と日常診療への導入。骨・軟骨分化を簡便・正確・非侵襲的に検出するシステムの開発。骨・軟骨分化に必要な十分なシグナルの決定。血管新生をとまう骨誘導法の開発。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, PLoS One 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 Photosensitizer. *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

南学 正臣

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24年7月、中尾博之准教授が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。翌25年3月、富尾淳講師が災害医療マネジメント部に副部長として着任。その後、平成27年1月、危機管理担当副院長の岩中督教授が第2代部長、救命救急センターから軍神正隆講師が第2代副部長として着任。同年4月、危機管理担当副院長の南学正臣教授が第3代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、定期開催を行っている。平成27年度には防火防災会議を設置し、外来棟と研究棟の火災初動訓練、緊急地震速報発動非常放送訓練、病院災害対策本部立ち上げ訓練、院内被災情報入力報告訓練、トリアージエリア設営訓練、救護エリア設営訓練、自主登院訓練を開催した。また、東京消防庁と東京大学本部と合同の東京大学構内多数傷病者トリアージ救護訓練を初開催、平成27年度政府総合防災訓練・大規模地震時医療活動訓練に病院参加し日本DMATとの病院災害対策本部実働訓練を行った。

教育

平成27年1月から救命救急センター、総合研修センターと共催で、医学生・初期研修医・若手医師を対象とした「総合救急診療カンファレンス」を週1回開催し、災害時にも機能できる総合救急診療能力を備えた医療人の育成に寄与している。

学外での教育活動では、日本DMAT研修会、アメリカ心臓協会各種救命講習、北米救急救命士協会初期診療講習で指導を行い、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、諸関係機関との連携会議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、災害時の救急医療体制の確立に関して協力している。

出版物等

1. Inokuchi R, Gunshin M, et al: "Impact of a New Medical Record System for Emergency Departments Designated to Accelerate Clinical Documentation: A Crossover Study." *Medicine*. 7; 94: 865. 2015
2. Inokuchi R, Gunshin M, et al: "Comparison of intranasal and intravenous diazepam on status epilepticus in stroke patients: a retrospective study." *Medicine*. 2; 94: 555. 2015
3. Wada T, Gunshin M, et al: "Effectiveness of surgical fixation on prolonged mechanical ventilation in patients with traumatic rib fracture: A propensity score-matched analysis." *J Crit Care*. 12; 30: 1227-31. 2015
4. 加藤太治, 軍神正隆: "救急外来のめまい症例における中枢性めまいの予後予測因子" *日本救急医学会雑誌* 26; 8: 334. 2015
5. 園生智弘, 軍神正隆: "救急外来における飲酒後記憶欠落患者の予後判定のための臨床判断ルール" *日本救急医学会雑誌* 26; 8: 294. 2015
6. 井口竜太, 軍神正隆: "救急外来に特化した電子カルテの開発と評価" *日本救急医学会雑誌* 26; 8: 292. 2015
7. 中込圭一郎, 軍神正隆: "窒素酸化物の吸入により遅発性に生じたか学生肺造園の一例" *産業医学ジャーナル* 38; 6: 22-26. 2015
8. 岩井聡, 軍神正隆: "病院前から院内まで緊急度判定の現状と今後 東大病院救急部におけるトリアージから診察終了までの過程の情報

管理およびデータベース作成" *日本臨床救急医学会雑誌* 18; 2: 252. 2015

9. 中島勸, 軍神正隆: "病院前から院内まで緊急度判定の現状と今後 JTAS による緊急度評価が救急診療へ与えた効果" *日本臨床救急医学会雑誌* 18; 2: 251. 2015
10. 園生智弘, 軍神正隆: "救急医学にはシミュレーション教育は必要か AMLS(Advanced Medical Life Support)コースによる救急外来診療のシミュレーション教育の試み" 18; 2: 234. 2015
11. 安樂真樹, 軍神正隆: "重症呼吸不全に対する ECMO の適応を考える 溺水後 ARDS 症例に対して veno-veno ECMO で救命後、社会復帰し得た一例" *臨床呼吸生理* 47; 13-15. 2015

学会発表

- 軍神正隆: "最新の救急医療・これからの救急医療 大学病院と地方病院を結ぶ救急医療再生プロジェクト「総合救急診療」への取り組みと今後の展望について". 第 18 回日本臨床救急医学会総会・学術集会 2015
- 軍神正隆: "JTAS および POCT を用いた総合救急診療への取り組みと今後の発展性". 第 18 回日本臨床救急医学会総会・学術集会 2015
- 岩井聡, 軍神正隆: "テクノロジーが切り拓く救急医療の未来を語ろう 東大病院救急部における情報共有・蓄積システム導入による診療の質向上の分析" *日本救急医学会総会・学術集会* 2015

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います。

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175ヶ国から8万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

伊地知 秀明（講師）

関根 里恵

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 N S T 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が新設された。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（准教授）と講師の2名の医師を迎え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。経営戦略的人員配置によって2014年4月より5名の管理栄養士（常勤）が新たに配属となった。また、栄養管理体制の強化による管理栄養士業務の増加とともにP1ユニットの開催試験の増加に伴う治験食提供業務が増大したことで2015年3月に管理栄養士1名（特定有期）増員となる。

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27年度の実績では、入院栄養指導2,819件/年（うち455件非加算）、外来栄養指導5,503件/年（うち275件非加算）を実施。集団栄養指導で

は、外来糖尿病教室292件/年、入院糖尿病教室217件/年（一部加算）、ベストウエイト教室115件/年、胃癌術後教室81名/年、母親教室139名/年であった。

2012年度診療報酬改定により糖尿病透析予防指導管理料が新設された。東大病院では、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、外来で糖尿病透析予防指導管理料の算定を週1回（水曜日午後）の運用で開始し、管理栄養士と看護師は、同室で指導をおこなっている。2013年11月より木曜日午後にも指導枠を増設。2015年度は、131件/年であった。

2014年4月よりNST加算算定を開始し、初年度の算定件数は1261件であり、2015年度は、1529件と増加した。

2014年11月、栄養管理手順書を改訂し多職種による二段階の栄養スクリーニングを導入、栄養障害高危険群の患者を院内の統一基準にて多職種でモニターする体制をとっている。2次スクリーニング後に高リスク栄養障害と判定された患者は、病棟NSTの対象となる。2015年度は、8923名の栄養介入をおこなった。

2015年4月より栄養管理手順に「小児」「妊婦」を対象とした1次スクリーニングを追加した。

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大学より2015年度は41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

2011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。2015年度は、17名/年（管理栄養士7名、薬剤師5名、看護師5名）であった。

院内にNST活動を普及するため、NST研修医セミナー、病態栄養セミナーを開催している。また、症例検討の場としてNSTカンファ、チーム医療合同カンファを開催し、病棟NST、多職種チームとの連携を図っている。2015年度は、栄養管理手順の基本的事項の学習を目的に全職員を対象に「栄養管理eラーニング」を開始した。受講率は99.0%（2016年3月）であった。

研究

① 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」
- ・研究課題「食道癌における術式別の術後侵襲・体系的術後機能評価を比較臨床試験」

② 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27年度実績

《論文》

1. Takahara N, Isayama H, Nakai Y, Sasaki T, Saito K, Hamada T, Mizuno S, Miyabayashi K, Mohri D, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Hirano K, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Koike K. Pancreatic cancer with malignant ascites: clinical features and outcomes. *Pancreas*. 2015 Apr;44(3):380-5.
2. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Takahara N, Saito K, Ishigaki K, Hamada T, Mizuno S, Miyabayashi K, Yamamoto K, Mohri D, Kogure H, Yamamoto N, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Koike K. The inhibition of renin-angiotensin system in advanced pancreatic cancer: an exploratory analysis in 349 patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 May;141(5):933-9.
3. Asaoka Y, Ijichi H, Koike K. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Nov 12;373(20):1979.
4. 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* 64(3):876-86, 2015
5. Nakatsu D, Horiuchi Y, Kano F, Noguchi Y, Sugawara T, Takamoto I, Kubota N, Kadowaki T, Murata M. L-cysteine reversibly inhibits glucose-induced biphasic insulin secretion and ATP production by inactivating PKM2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112(10): E1067-76, 2015
6. Katsuyama H, Kubota N, Kubota T, Haraguchi M, Obata A, Takamoto I, Shigematsu K, Miyata T, Ueki K, Kadowaki T. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analog, on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol. Int.* 6:39-45, 2015
7. Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Masamoto Y, Kurokawa M, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Commun* 6: 7687, 2015
8. 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*, 26(8):1939-59, 2015

9. Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, Takamoto I, Katsuyama H, Suzuki Y, Fukazawa M, Ikeda S, Iwayama K, Tokuyama K, Ueki K, Kadowaki T: Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Accelerates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice. *Endocrinology* 157(3): 1029-42, 2016

《学会発表等》

1. 羽田裕亮、窪田直人、山内敏正、門脇孝:「短期間の減量時における内臓脂肪の変化量のインピーダンス法を用いた測定」第112回日本内科学会総会,2015.4
2. 窪田直人、窪田哲也、井上真理子、高本偉碩、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝:「肥満・2型糖尿病における肝臓の糖・脂質代謝調節破綻の分子機構」第112回日本内科学会総会,2015.4
3. 笹子敬洋、奥新和也、榎奥健一郎、堤武也、建石良介、窪田直人、小池和彦、門脇孝、植木浩二郎:「インスリン抵抗性と脂肪性肝炎の病態進展における小胞体ストレス応答の役割 ヒト肝生検検体を用いた検討」第112回日本内科学会総会,2015.4
4. 窪田直人、窪田哲也、井上真理子、高本偉碩、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝:「肥満・2型糖尿病における肝臓の糖・脂質代謝調節破綻の分子機構」第88回日本内分泌学会学術総会,2015.4
5. 窪田哲也、窪田直人、門脇孝:「臓器インスリン作用とその障害血管内皮細胞のインスリンシグナルを介した糖代謝調節機構」第88回日本内分泌学会学術総会,2015.4
6. 中塚 拓馬、立石 敬介、工藤 洋太郎、山本恵介、中川 勇人、浅岡 良成、田中 康雄、伊地知 秀明、眞貝 洋一、油谷 浩幸、小池 和彦: ヒストン脱メチル化酵素 KDM3A は c-Jun 転写活性制御を介して肝腫瘍形成を促進する: 第52回日本臨床分子医学会学術総会,2015.04.10
7. 井上真理子、窪田直人、窪田哲也、林高則、相原允一、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝:「チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性・非依存性に動脈硬化を抑制する」第58回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
8. 羽田裕亮、窪田直人、山内敏正、門脇孝:「教育入院時の体重減少に伴う体組成の変化のインピーダンス法による測定」第58回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
9. 岡崎由希子、小林直樹、岩根亜弥、笹子敬洋、坂田道教、諏訪内浩紹、小林正稔、窪田直人、原一雄、山内敏正、吉村浩太郎、光嶋勲、油谷浩幸、門脇孝、植木浩二郎:「FSTL3による糖代謝制御機構」第58回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
10. 岩本真彦、小畑淳史、窪田直人、窪田哲也、高本偉碩、桜井賛孝、植木浩二郎、門脇孝:「SGLT2阻害薬でTofogliflozinの抗肥満・抗糖尿病作用機序の解明」第58回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
11. 窪田直人、窪田哲也、井上真理子、高本偉碩、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝:「肝臓における「選択的インスリン抵抗性」の分子機構の解明」第58回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
12. 窪田哲也、窪田直人、井上真理子、林高則、相原允一、高本偉碩、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝:「血管内皮細胞のIRS-2の動脈硬化における役割の解明」第58回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
13. 原口美貴子、窪田直人、勝山修行、森田あい、鈴木亮、植木浩二郎、門脇孝:「ベラプロストナトリウム徐放錠の肥満2型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性改善作用の検討」第58回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
14. 高本偉碩、窪田直人、中屋恵三、桜井賛孝、植木浩二郎、門脇孝:「KCNQ1の機能低下型変異の同定と耐糖能との関連」第58回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
15. 桜井賛孝、窪田直人、高本偉碩、岩本真彦、植木浩二郎、門脇孝:「肝臓におけるインスリン受容体基質(IRS)の役割の解明」第58回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5

16. 笹子敬洋、奥新和也、榎奥健一郎、堤武也、建石良介、窪田直人、小池和彦、門脇孝、植木浩二郎:「インスリン抵抗性と脂肪性肝炎の病態進展における小胞体ストレス応答の役割 ヒト肝生検検体を用いた検討」第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
17. 寺井愛、鈴木亮、齋木邦子、渡辺隆介、周聖浦、石川直樹、原口美貴子、熊谷勝義、窪田直人、植木浩二郎、門脇孝:「腓 8 細胞における活性型 XBP-1 の過剰発現によりインスリン分泌が低下する」第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
18. 相原允一、窪田直人、窪田哲也、井上真理子、林高則、高本偉碩、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝:「運動時の血管内皮のインスリンシグナルを介した糖取り込み機構」第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
19. 林高則、窪田直人、窪田哲也、井上真理子、相原允一、高本偉碩、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝:「中枢の IRS-1 は成長に関与する」第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
20. 大谷遼子、関根里恵、窪田直人:「SGLT2 阻害薬使用の 2 型糖尿病患者における骨格筋量の変化に関する検討」第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5.1
21. 木下恵理、澤田実佳、関根里恵、窪田直人、芥直子、笹子敬洋、木村武史、岡崎由希子、鈴木亮、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝:「脂肪萎縮症に伴う糖尿病・脂肪性肝炎に 5 分割食が有効であった一例」第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会,2015.5
22. 石川直樹、笹子敬洋、熊谷勝義、窪田直人、門脇孝:「トランスジェニックマウスにおいて導入遺伝子が性染色体に組み込まれる確率の検討」第 62 回日本実験動物学会総会,2015.5
23. 北久保佳織、関根里恵、佐々木早苗、南條裕子、飯坂真司、真田弘美、窪田直人:「東大式便失禁ケアアルゴリズムを導入した症例の栄養ケアに関する検討(第 2 報)」第 24 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 2015.5
24. 佐々木元大、窪田直人、笹子敬洋、熊谷勝義、石本遊、中村元信、稲城玲子、関常司、南学正臣、門脇孝:「糖脂質代謝において近位尿管のインスリン受容体基質が果たす役割の検討」第 58 回日本腎臓学会学術総会,2015.6
25. 羽田裕亮、窪田直人、山内敏正、門脇孝:「教育入院時の体重減少に伴う体組成の変化のインピーダンス法による測定」第 33 回日本肥満症治療学会学術集会,2015.6
26. 中田千文、大谷遼子、関根里恵、窪田直人:「高度肥満症患者の減量時におけるエネルギー量の検討」第 33 回日本肥満症治療学会学術集会,2015.6.26
27. 堀内雄太、中津大貴、加納ふみ、野口誉之、菅原太一、高本偉碩、窪田直人、門脇孝、村田昌之:「L-システインによる PKM2 タンパク質不活性化を介した可逆的なインスリン分泌抑制 制御機構の生理学的解析」第 67 回日本細胞生物学会大会,2015.6
28. 宮林弘至、伊地知秀明、高橋良太、山本恵介、中井陽介、立石敬介、伊佐山浩通、小池和彦:「膵疾患の分子病態 Basics and Applications 膵癌における BMP シグナルの役割」第 45 回日本膵臓学会大会,2015.06.20
29. 立石敬介、伊地知秀明、山本恵介、宮林弘至、高橋良太、藤原弘明、小池和彦:「膵疾患の分子病態 Basics and Applications 膵前癌病変進展を制御するエピゲノム修飾酵素の同定」第 45 回日本膵臓学会大会,2015.06.20
30. 窪田直人:「2 型糖尿病の病態と薬物治療」(ランチョンセミナー)第 15 回日本糖尿病情報学会年次学術集会,2015.8
31. 大谷藍、北久保佳織、佐々木早苗、仲上豪二郎、林明辰、宮垣朝光、真田弘美、関根里恵、窪田直人:「褥瘡対策チームと NST のコラボレーションにより褥瘡が改善した一例」第 17 回日本褥瘡学会学術集会,2015.8
32. 高橋良太、伊地知秀明、小池和彦:「Translational science 消化器疾患における診断・治療バイオマーカー ベンチからベッドへ 膵癌に対するゲムシタビンの治療効果予測における可溶性 VCAM-1 の役割」第 22 回日本消化器関連学会週間,2015.10.8

33. 田中康雄, 立石敬介, 中塚拓馬, 宮林弘至, 高橋良太, 山本恵介, 工藤洋太郎, 浅岡良成, 伊地知秀明, 建石良介, 小池和彦: 新規がん関連遺伝子 Sharpin の肝癌進展における役割の解明: 第 22 回日本消化器関連学会週間, 2015.10.8
34. 窪田直人, 窪田哲也, 井上真理子, 高本偉碩, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝: 「肝臓における「選択的インスリン抵抗性」の分子機構の解明」第 36 回日本肥満学会, 2015.10
35. 窪田哲也, 窪田直人, 井上真理子, 林高則, 相原允一, 高本偉碩, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝: 「チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性と非依存性に動脈硬化を抑制する」第 36 回日本肥満学会, 2015.10
36. 笹子敬洋, 榎奥健一郎, 窪田直人, 小池和彦, 門脇孝, 植木浩二郎: 「インスリン抵抗性と脂肪性肝炎の進展における小胞体ストレス応答の役割 - ヒト肝生検検体での検討」第 36 回日本肥満学会, 2015.10
37. 羽田裕亮, 山内敏正, 窪田直人, 門脇孝: 「短期間の入院時における内臓脂肪の変化量のインピーダンス法を用いた測定」第 36 回日本肥満学会, 2015.10
38. 大谷藍, 関根里恵, 窪田直人: 「CPAP 療法により運動療法や食事療法のアドヒアランスが向上した 1 例」第 36 回日本肥満学会, 2015.10.2
39. 小原希実, 関根里恵, 窪田直人: 「統合失調症を伴う高度肥満患者に対し管理栄養士の介入が有効であった一例」第 36 回日本肥満学会, 2015.10.2
40. 澤田実佳; 当院 2 型糖尿病入院患者における性・年齢・体格・治療法による体成分の検討: 第 2 回サルコペニア・フレイル研究会, 2015.10.4
41. 伊地知秀明, 北久保佳織, 中村衣里, 飯島里栄子, 中田千文, 高見真, 宮澤あさ美, 小蒲彩子, 山田咲, 小原希実, 大谷藍, 大谷遼子, 澤田実佳, 富樫仁美, 関根里恵, 深柄和彦, 窪田直人: 全科型 NST 活動の標準化の試み: 第 17 回メットキューブ・NST 研究会, 2015.11.7
42. 窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝: 「糖尿病合併症の成因 Up to Date その発症機序の解明に迫る 血管内皮細胞をターゲットとした糖尿病合併症へのアプローチ」(シンポジウム) 第 30 回日本糖尿病合併症学会, 2015.11
43. 山田咲, 澤田実佳, 高見真, 山下裕玄, 荒川清美, 瀬戸泰之, 関根里恵, 窪田直人: 「噴門側胃切除後の栄養素摂取量と体組成の変化の検討」第 19 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2016.1.9
44. 宮澤あさ美, 澤田実佳, 大谷藍, 笹子敬洋, 河合徹, 市村洋平, 宮垣朝光, 関根里恵, 窪田直人: 「ステロイド治療開始直後から体重・骨格筋量の減少を認めた皮膚筋膜炎患者における栄養療法の検討」第 19 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2016.1.9
45. 小原希実, 清家美里, 西村文親, 関根里恵, 窪田直人: 「精神科における高度肥満患者に対する取り組み」第 19 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2016.1
46. 大谷遼子, 関根里恵, 窪田直人, 門脇孝: 「2 型糖尿病患者の CKD 分類における体組成変化の検討」第 19 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2016.1.9
47. 澤田実佳, 北久保佳織, 富樫仁美, 大谷遼子, 大谷藍, 関根里恵, 窪田直人: 「当院の糖尿病食とガイドラインに準拠した献立作成の工夫」第 19 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2016.1.9
48. 伊地知秀明, 北久保佳織, 中村衣里, 飯島里栄子, 中田千文, 高見真, 宮澤あさ美, 小蒲彩子, 山田咲, 小原希実, 大谷藍, 大谷遼子, 澤田実佳, 富樫仁美, 関根里恵, 深柄和彦, 窪田直人: 全科型 NST 活動の標準化の試み: 第 19 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2016.1.9
49. 北久保佳織, 伊地知秀明, 関根里恵, 澤田実佳, 富樫仁美, 深柄和彦, 窪田直人: 「NST 活動の今後の課題～スクリーニング項目の検討から～」第 31 回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 2016.2.25

50. 中田千文、大谷遼子、伊地知秀明、関根里恵、：
「胸管静脈吻合術施行した特発性リンパ管拡張症患者へ栄養介入した一例」第31回日本静脈経腸栄養学会学術集会,2016.2.25
51. 大谷藍、大谷遼子、澤田実佳、榎奥健一郎、伊地知秀明、関根里恵、窪田直人：「NAFLD患者の栄養指導における Controlled Attenuation Parameter (CAP)の有用性の検討」第31回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 2016.2
52. 林高則、窪田直人、窪田哲也、井上真理子、相原允一、高本偉碩、門脇孝：「中枢におけるインスリン受容体基質(IRS)-1の役割の検討」第30回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会,2016.3
53. 桜井賛孝、窪田直人、高本偉碩、門脇孝：「肝臓におけるインスリン受容体基質(IRS)の役割の解明」第30回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会,2016.3
54. 窪田哲也、窪田直人、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝：「The role of Irs2 in the endothelial cells on atherosclerosis」第80回日本循環器学会学術集会,2016.3

《国際学会》

1. The 3rd JSGE International Topic Conference in the 101st Japanese Society of Gastroenterology Annual Meeting. Tokyo, Japan, 2015.4
Hideaki Ijichi, Koji Miyabayashi, Ryota Takahashi, Dai Mohri, Harold L Moses, Kazuhiko Koike: Translational research of pancreatic cancer using genetically-engineered mouse models.
2. AACR 106th Annual Meeting 2015, Philadelphia, USA, 2015.4
Masashi Miguchi, Takao Hinoi, Manabu Shimomura, Tomohiro Adachi, Yasufumi Saito, Hiroaki Niitsu, Masatoshi Kochi, Yusuke Sotomaru, Hideaki Ijichi, Tsuneo Ikenoue, Kunitoshi Shigeyasu, Kohji Tanakaya, Kazuhiro Sentani, Naohide Oue, Wataru Yasui, Hideaki Ohdan: The generation of colorectal cancer mouse model based on microsatellite instability and the identification of transforming growth factor-beta signal target.
3. AACR 106th Annual Meeting 2015, Philadelphia, USA, 2015.4
Koji Miyabayashi, Hideaki Ijichi, Ryota Takahashi, Keisuke Yamamoto, Yoshinari Asaoka, Keisuke Tateishi, Yousuke Nakai, Hiroyuki Isayama, Harold L Moses, Kazuhiko Koike: A role of bone morphogenetic protein signaling in pancreatic cancer.
4. Digestive Disease Week 2015; Washington D.C., USA, 2015. 4
Sozaburo Ihara, Yoshihiro Hirata, Takako Serizawa, Nobumi Suzuki, Hiroto Kinoshita, Hayato Nakagawa, Hideaki Ijichi, Kazuhiko Koike: Signaling Crosstalk Between TGF- β /Notch on Dendritic Cells Governs Colonic Homeostasis by Controlling Epithelial Differentiation and Luminal Microbiota.
5. Digestive Disease Week 2015; Washington D.C., USA, 2015. 4
Yoshihiro Hirata, Nobumi Suzuki, Hiroto Kinoshita, Hideaki Ijichi, Kosuke Sakitani, Sozaburo Ihara, Takako Serizawa, Hayato Nakagawa, Kazuhiko Koike: Role of CDH1, TGF β R2, and KRAS Mutations in the Carcinogenesis of Stomach.
6. The 16th congress of parenteral and enteral nutrition society of Asia; Nagoya, Japan, 2015.7
Kaori Kitakubo: The roles of medical staff in nutrition support.
7. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Diabetes: New Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies (T2); Kyoto, Japan, 2015. 10

Tetsuya Kubota, Naoto Kubota, Mariko Inoue, Iseki Takamoto, Toshimasa Yamauchi, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki: Pioglitazone ameliorates cuff-Induced neointimal formation by both adiponectin-dependent and -independent pathways.

8. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction; Hong Kong, China, 2015.11
Naoto Kubota: Clarification of molecular mechanisms of type 2 diabetes using genetic engineering techniques in mice.

《出版物》

1. 関根里恵：いっしょに進もう！仲間と高める地域栄養力「国公立大学病院医療技術関係職員研修」。臨床栄養 vol.126 No.4 p458-461, 2015.04
2. 窪田直人：【これだけは知っておきたい検査のポイント-第9集】 血液生化学検査など 糖代謝検査 グルコース。Medicina 52(4) 231-234, 2015.04
3. 窪田直人：【これだけは知っておきたい検査のポイント-第9集】 血液生化学検査など 糖代謝検査 HbA1c(グリコヘモグロビン)。Medicina 52(4) 235-237, 2015.04
4. 窪田直人：【これだけは知っておきたい検査のポイント-第9集】 血液生化学検査など 糖代謝検査 血中ケトン体。Medicina 52(4) 255-257, 2015.04
5. 窪田直人：【これだけは知っておきたい検査のポイント-第9集】 血液生化学検査など 糖代謝検査 乳酸,ピルビン酸。Medicina 52(4) 258-261, 2015.04
6. 窪田直人, 門脇 孝：インスリン作用の Key Molecules インスリン受容体基質(IRS)とその役割。Diabetes Frontier 26(2) 221-226, 2015.04
7. 小原希実, 安井健, 伊地知秀明, 関根里恵, 窪田直人：【疾患別・臓器別のリハビリテーションと栄養】 肝臓周術期リハビリテーションにおける管理栄養士の役割。臨床栄養 126(5) 581-587, 2015.05
8. 鈴木洋子, 影山晴秋, 石塚典子, 窪田哲也, 窪田直人, 荒井勝巳, 吉村英悟, 関谷果林, 林かおり, 高橋美砂子, 林圭子, 佐藤栄子, 今関信夫, 瀬野尾章, 井上修二：視床下部腹内側破壊による視床下部性肥満ラットにおけるアディポネクチン産生及び分泌亢進。日本臨床生理学会雑誌 45(2) 67-72, 2015.05
9. 窪田哲也, 窪田直人, 門脇孝：【糖尿病の概念・疫学・診断・成因・病態】 2型糖尿病ーインスリン抵抗性。糖尿病学 239-249, 2015.05
10. 窪田直人：【糖尿病治療薬の作用秩序と病態からみた選択】 チアゾリジン薬。糖尿病治療薬の最前線 第2版, 2015.05
11. 窪田直人, 門脇孝：【基礎講座 インスリン作用の Key Molecules】 インスリン受容体基質(IRS) とその役割。Diabetes Frontier 26(2) 221-226, 2015.05
12. 窪田直人, 門脇孝：【薬物療法】 SGLT2 阻害薬(腎臓での糖の吸収を遅くする薬)。東大病院 糖尿病教室 72, 2015.06
13. 北久保 佳織：排尿・排便障害のアセスメント：WOC ナーシング 2015 年 8 月号。医学出版, 2015.08
14. 多田稔, 高木馨, 川久保和道, 白田龍之介, 石垣和祥, 武田剛志, 藤原弘明, 梅舟仰胤, 齋藤圭, 斎藤友隆, 渡邊健雄, 秋山大, 内野里枝, 岸川孝弘, 高原楠晃, 高橋良太, 山本恵介, 濱田毅, 水野卓, 宮林弘至, 毛利大, 松原三郎, 木暮宏史, 中井陽介, 山本夏代, 佐々木隆, 笹平直樹, 平野賢二, 伊地知秀明, 立石敬介, 伊佐山浩通, 小池和彦：【膵臓癌のリスクファクター】 IPMN, 膵嚢胞と膵臓癌。日本消化器病学会雑誌(0446-6586)112巻8号 Page1474-1478, 2015.08
15. 窪田直人, 井上真理子, 門脇孝：【糖尿病と認知症-成因, 病態, 治療の update-】 糖尿病による認知症発症のメカニズムと病態 メタボリックシンドロームと認知症。Progress in Medicine 1417-1420, 2015.09

16. 関根里恵；7 CASE REPORT 肥満症治療&栄養食事指導「高度肥満症の栄養食事指導」。一般社団法人 日本病態栄養学会 編集、2015.09
17. 窪田哲也、窪田直人、門脇孝：FGF21 は視床下部を介して交感神経を活性化しエネルギー消費を亢進させ体重を抑制する。Cardio-Renal Diabetes 4(2) 44-47、2015.11
18. 窪田直人、門脇孝：【糖尿病治療新時代・糖尿病治療の update】新しい糖尿病治療薬の現状と開発動向 SGLT2 阻害薬。日本臨床 2091-2095、2015.12
19. 伊地知秀明：新しい消化器疾患動物モデル(第20回) 動物モデルの問題点と工夫 膵癌モデル。分子消化器病(1348-995X)12 巻 4 号 Page391-398、2015.12
20. 伊地知秀明：【肝・胆・膵の慢性炎症】膵臓・胆道系と慢性炎症 膵発癌動物モデル。別冊 Bio Clinica: 慢性炎症と疾患 4 巻 4 号 Page82-87、2015.12
21. 窪田直人、門脇孝：糖尿病 基礎分野での進歩 SGLT2 阻害薬による糖脂質代謝変化とその分子機構。Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2016 30-34、2016.01
22. 窪田直人、植木浩二郎、門脇孝：【「解明」から「制御」へ 肥満症のメディカルサイエンス】肥満がもたらす病態生理の発症メカニズム—インスリンシグナルの制御異常とインスリン抵抗性。実験医学増刊 34(2)、2016.01
23. 窪田直人：【ガイドラインに基づく糖質調整とその実際】各種ガイドラインからみた糖質調整食のあり方。内分泌・糖尿病・代謝内科 42(2) 80-83、2016.02
24. 澤田 実佳,関根 里恵；糖質調整食の実際。内分泌・糖尿病・代謝内科 Vol.42 No.2 P130-134、2016.02
25. 窪田直人、門脇孝：SGLT2 阻害薬。診断と治療 104 (増刊号) 111-115、2016.03
26. 関根 里恵；2 章 消化器疾患 2-5 脂肪肝。臨床栄養学Ⅱ. 各論、2016.03

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

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。現在は主に下記に示すプロジェクトを中心に研究を行う。

様々な現代病のマスタースイッチ AIM (apoptosis inhibitor of macrophage)

生活習慣や食環境などが急速に変化している現代社会において、肥満、糖尿病、動脈硬化を中心としたメタボリックシンドローム・生活習慣病を始め、脂肪肝から NASH や肝臓病、肥満に伴う自己免疫疾患、慢性腎不全、アルツハイマー病など、多彩な疾患がクローズアップされている。我々は、こうした一見多様な現代的疾患群の底流を結ぶ共通した病態メカニズム、そしてそれを統一的に制御する分子群 - マスタースイッチが存在するのではないかという仮説を立てた。そして近年の研究によって、我々が以前発見した AIM (apoptosis inhibitor of macrophage) がその重要な一つであることが明らかになってきた。AIM はマクロファージが産生し、血中に存在する分子であるが、脂肪細胞に取り込まれ脂肪滴を分解することによって、肥満進行を抑制する。しかし、肥満下でこの効果が過度に作用すると、逆に脂肪組織に慢性炎症を惹起し、インスリン抵抗性、ひいては2型糖尿病や動脈硬化の増悪を招く。また、AIM は血中で IgM と結合しており、そのことが肥満下で様々な自己抗体の産生を促し、肥満に伴う自己免疫疾患の原因となっている。逆

に、AIM が低いと、肝疾患や癌、腎臓病の増悪を招くことも明らかになりつつある。したがって、血中の AIM 濃度によって、様々な疾患を発症するリスクが振り分けられる可能性が高く、AIM 制御の診断・治療的応用への期待は大きい。この様に、主に疾患モデルマウスを用いて、種々の疾患の病態に対する AIM の関与を詳細に解明する一方、ヒト検体の解析による AIM コホート研究、さらには AIM 創薬に向けて研究を進めている。

教育および研究室としての活動

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、学生の間に来る限り広範囲な技術を習得し、ボ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・学生を中心に各研究室とも最新の研究成果を口頭およびポスターにて発表し、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。

2年連続（平成26年、平成27年）で行った熊本大学・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、数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。

本研究室主催セミナー（MPUTC 共催）

演題：Regulation of Pathogen Survival and Immune Responses through Coronin 1-Mediated Activation of Cell Surface Signaling/Jean Pieters（バーゼル大学教授）

Jean Pieters 教授をお招きし、セミナー講演の形で最新の知見を紹介いただいた（平成28年1月）。また招聘期間中には、Pieters 教授と本研究室の学生とが個々にディスカッションをする機会も設けることができた。

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つて考える。そうした先進的な視点から、研修医・若手の医局員の先生方、さらに学生の方々を対象としたレクチャー・シリーズを開催している。分子メカニズムから個体としての疾患まで見通すような研究を

行う、国内・外の一線の研究者を招待し講演をしていただいている。

第1回：Towards Development of Novel Therapy for Atherosclerosis by AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophages)／宮崎徹(東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター分子病態医科学教授)

第2回：細胞老化と疾患—Sir2/Sirt1 と Nampt/PBEF/visfatin の代謝・老化制御における役割／今井眞一郎(ワシントン大学医学部助教授)

第3回：初期発生過程における細胞分化運命決定機構／丹羽仁史(理化学研究所 発生・再生総合研究センター)

第4回：Studies of the Cellular Topology of Prion protein: A novel view for its physiological function／遊佐精一(チューリッヒ大学・神経病理部門)

第5回：AKT の活性化と発ガンの分子機構／野口昌幸(北海道大学 遺伝子病制御研究所 教授)

第6回：マウスミュタジェネシスプロジェクトと遺伝性難病モデル／山村研一(熊本大学 発生医学研究センター 教授)

第7回：タンパク質間相互作用を標的とした新しい in silico 創薬方法論の開発／田沼靖一(東京理科大学薬学部 教授)

第8回：Genetic Pathways to Systemic Autoimmunity／Edward K.Wakeland (テキサス大学教授 教授)

第9回：Deciphering the Signaling Pathways Regulating Host Immunity against Mycobacterial Infections: Maintaining the Balance／Jean Pieters (University of Basel 教授)

第10回：Klotho 蛋白が制御する新たな生体応答システム／鍋島陽一(京都大学大学院医学系研究科 教授)

第11回：ゲノムに刻む抗体記憶／本庶佑(京都大学大学院医学系研究科 教授 総合科学技術会議議員)

第12回：心筋梗塞後の心繊維化進行と予後に影響をおよぼす新しい病態メカニズム "A novel role for the SFRP2 on myocardial infarction-associated fibrosis acting as a procollagen C-proteinase enhancer"／Thomas N. Sato (コーネル大学 教授)

第13回：Wnt 分子とその制御因子による心筋の発生分化制御 "Regulation of cardiac myogenesis by Wnts and Wnt inhibitors"／塩島 一郎(千葉大学大学院医学研究院 心血管病態解析学講座 准教授)

第14回：The European Conditional Mouse Mutagenesis Program (EUCOMM)／Dr. Roland Friedel (Technical University Munich, GSF-National Research Center for Environment and Health, The Max-Planck-Institute of Psychiatry)

第15回：ライフサイエンス分野における知財戦略の現状と将来～iPS 知財支援プロジェクトを含めて～／秋元浩(日本製薬工業協会 知的財産顧問 知財支援プロジェクトリーダー・東京大学大学院工学系研究科 客員教授)

DBELS スペシャルセミナー

第1回：In vivo RNAi の新技術／タンデム型クローニングと安定型株構築技術についてのセミナー (インビトロジェン社)

第2回： NanoSPECT/CT による新しい in vivo イメージング技術を用いた Disease Biology / Victor Tchoprout (Bioscan Inc.)

DBELS JUNIOR

平成 21 年 4 月より開催している若手研究者による疾患生命科学セミナーシリーズ。臨床で忙しい研修医や若手の病院スタッフにとっては自分たちと同じ年頃の研究者がどのような疾患研究をしているのか知る機会になり、さらなる研究意欲を高めるのに役立つ。一方、講演者にとっては、疾患を研究する上で、臨床の現場の最前線で働いている医師のフィードバックを得られるよいチャンスとなる。

第1回： 血小板活性化因子 (PAF) 生合成酵素と肺サーファクタント脂質生合成酵素 - 炎症性メディエーターと呼吸必須因子 / 進藤英雄 (東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 生化学分子生物学 (細胞情報研究部門) 助教)

DBELS-EXTRA

DBELS の extra-version として平成 19 年から開始した、医学研究のために必要な実験技術のレクチャーシリーズであり、主に大学院生、若手研究者を対象として行っている。分子生物学、細胞生物学、遺伝学、免疫学など各分野を専門としている企業や大学、研究所のエキスパートによる、最新の技術を含めた実験技術の講義・解説である。

第1回：「効率の良いクローニングから蛋白質発現について」

第2回：「様々なプロテオミクスアプローチと最近の技術」

第3回：「RNAi の原理から実験手法まで」

第4回：「細胞の蛍光免疫染色」

第5回：「タンパク質の相互作用解析」

第6回：「miRNA の機能と網羅的プロファイリング」

第7回：「In situ Hybridization 法：データの評価について」

第8回：「蛍光顕微鏡、共焦点顕微鏡を用いた細胞イメージング解析」

第9回：「細胞観察から In Vivo Imaging の可能性」

第10回：「Molecular Imaging Today」

DBELS WORKSHOP

DBELS WORKSHOP は、DBELS の趣旨に賛同して下さる高名な先生方と、若手研究者・学生を中心とした一般参加者が環境のよいリゾート地に集まり、ゆっくりとした雰囲気の中、最上のサイエンスの話を聞き、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. Miyazaki, T., Arai, S. Tricking an ancient immune function to eradicate hepatocellular carcinoma- **Mol Cell Oncol.** 2, e985915 (2015).
2. Miyazaki, T., Arai, S. A defense system against multiple diseases via biological garbage clearance mediated by soluble scavenger proteins- **Inflamm Regen.** 35, 203-209 (2015).
3. 新井 郷子, 宮崎 徹 血中蛋白質 AIM と疾患 **Heart View** 19:188-192 (2015).

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 月薬学部の前田恵が助教になった。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 月柳下祥と渡邊恵が特任助教に、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 月に林朗子が特任講師となった。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 27 年度は学生に対して、植物性生理学総論（河西）、大脳シナプス（河西）及び内分泌各論・循環器各論（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 医学部学生と 1 名の M2 学生と M3 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)。博士課程大学院生5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. 6)。

大脳皮質の樹状突起スパインは学習・記憶に応じてその形態・サイズが劇的に変化し、それに伴いシナプス伝達効率が変化します。大きなスパインには多くの受容体が存在し、すなわちシナプス結合が強く、一方、小さいスパインはシナプス結合が弱いことが知られています。さらに小さなシナプスが大きなシナプスへ変換することにより長期的にシナプス結合強度が大きくなること (長期増強) が知られています。スパインは興奮性神経細胞の接続部の大部分を形成するので、スパインが新しく形成されたり、またその大きさが変わることにより、どの脳神経回路にどの程度の電気信号が流れるかが大きく左右されます。それゆえにスパインが脳神経回路の記憶素子と考えられ、学習・記憶の細胞基盤であると推測されてきました。しかし生きたままの動物の脳内で記憶に関連するスパインを標識し、さらには操作する手法が無かったため、スパインと学習・記憶との関連は直接的には示されておらず、両者の関係はあくまでも

相関があるというレベルの証明にとどまっています。

そこで、我々は、学習・記憶時の長期増強に伴いスパインが増大することに着目して、長期増強を示したスパインだけを標識・操作するために、5種類の遺伝子を組み合わせた人工遺伝子である記憶プローブを設計し、生体内で記憶プローブ (蛋白質) を作り出すようにしました。その基本となるのは、PaRac1 蛋白質という光遺伝学で使用される光感受性蛋白質です。この蛋白質は青色光を吸収すると蛋白質の立体構造が変化し、発現しているスパインを収縮させます。そこで、PaRac1 を長期増強したスパインだけに集積するように細工し、集積したスパインを蛋白質の蛍光により“見える (可視化)”ようにしたものが記憶プローブです。実際にスパインに強い長期増強刺激を与え、そのサイズを増大させると、記憶プローブが長期増強スパインに集積することを確認しました。

次に、我々は、青色光を与えることで生きた動物の脳内でスパインを人為的に操作できるかを確認しました。大脳皮質を広範囲に光照射するための2本の光ファイバーを両側の一次運動野表面に留置したのち、ロータロッドという運動学習課題をマウスに与えます。学習後に記憶プローブで標識されていたスパインは、光照射により退縮し、これとは対象的に記憶プローブで標識されないスパインは、光照射で影響を受けないことが確認され、光照射は記憶プローブで標識されているスパインだけを、言い換えれば学習・記憶により長期増強したスパインだけを収縮させることが可能になりました。

では記憶・学習により長期増強したスパインだけを収縮させるとどんな行動の変化がマウスに見られるでしょうか。それを確かめるために、両側の一次運動野に記憶プローブを遺伝子導入した群、

対照実験として記憶プローブを導入しないマウス群(コントロールプローブ導入マウス)を用意し、どちらの群もロータロッド運動学習後に青色光の照射を行いました。光照射を行うと、コントロール群では光照射による影響は受けませんでしたが、記憶プローブを導入したマウス群は獲得した運動学習記憶に障害を受けました。学習によって長期増強したスパインを特異的に退縮させると、その記憶が障害されるということを世界ではじめて示しました。これらの研究により、スパインが学習・記憶の基盤を担っていること、そしてこれらのスパインの分布、すなわち学習・記憶が貯蔵されている場所を可視化・操作する新技術を確認することが出来ました。各々の神経細胞における記憶に関わるスパインの数を数えたところ、記憶スパインは脳皮質の比較的少数の細胞に密に形成されていることがわかり、特異的な記憶を担う固有の大規模な神経回路の存在が示唆されました。

本研究により、生きたままの脳内において学習・記憶の基盤を担うスパインを直接観察すること、さらには光遺伝学的操作で多数のスパインを広範囲にわたり操作する新技術が世界に先駆けて確立しました。この新技法を用いることで学習・記憶の細胞基盤やその正常機能の破綻である認知症や心的外傷後ストレス障害のメカニズムに大きく貢献する可能性を秘めます。

出版物等

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Hayashi-Takagi, A., Yagishita, S., Nakamura, M., Shirai, F., Wu, Y., Loshbaugh, A.L., Kuhlman, B., Hahn, K.M. and Kasai, H. (2015). Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Nature* (Article), 525:333-338.
7. Takahashi, N., Sawada, W., Noguchi, J., Watanabe, S., Ucar, H., Hayashi-Takagi, A., Yagishita, S., Ohno, M., Tokumaru, H. &

-
- Kasai, H. (2015). Two-photon fluorescence lifetime imaging of primed SNARE complexes in presynaptic terminals and β cells. *Nature Communications* 6:8531.
8. Komori, N, Jakkampudi, S., Motoishi, R., Abe, M., Kamada, K., Furukawa, K., Katan, C., Sawada, W., Takahashi, N., Kasai, H., Xue, B., Kobayashi, T. (2015). Design and synthesis of a new chromophore, 2-(4-nitrophenyl)benzofuran, for two-photon uncaging using near-IR light. *Chemical Communications* 52: 331-334.

再生医療工学部門

教授

東 隆

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。

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、静水圧刺激や伸張刺激、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。

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) Hideyuki Suenaga, Katsuko S. Furukawa, Yukako Suzuki, suyoshi Takato, Takashi Ushida, Bone regeneration in calvarial defects in a rat model by implantation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cell spheroids, *J Mater Sci: Mater Med* 26:254-260 (2015)
- (2) S. Wada, Y. Kato, S. Sawada, K. Aizawa, J. H. Park, A. P. Russell, T. Ushida, T. Akimoto. MicroRNA-23a has minimal effect on endurance exercise-induced adaptation of mouse skeletal muscle. *Pflügers Archiv*, 467(2), 389-398, 2015
- (3) Jeonghyun Kim, Kevin Montagne, Takashi Ushida, Katsuko Furukawa, Enhanced chondrogenesis with upregulation of PKR using a novel hydrostatic pressure bioreactor, *Biosci Biotechnol Biochem.*, 79(2):239-41 (2015)
- (4) N. Syazwani, A. Azhim, Y. Morimoto, K. S. Furukawa, T. Ushida, Decellularization of Aorta Tissue Using Sonication Treatment as Potential Scaffold for Vascular Tissue Engineering, *Journal of Medical and Biological Engineering*, 35(2), 258-269 (2015)
- (5) Yoshiyuki Nakagawa, Yuki Amano, Satoshi Nakasako, Seiichi Ohta, Taichi Ito "Biocompatible Star Block Copolymer Hydrogel Cross-linked with Calcium Ions" *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 2015(1) 914-918
- (6) Yao-Tong Lai, Seiichi Ohta, Kazuki Akamatsu, Shin-ichi Nakao, Yasuyuki Sakai, Taichi Ito "Size-dependent interaction of cells and hemoglobin-albumin based oxygen carriers prepared using the SPG membrane emulsification technique" *Biotechnology Progress*, 2015(31) 1676-1684
- (7) Seiichi Ohta, Toru Nishiyama, Megumu Sakoda, Kyoko Machioka, Masaya Fuke,

Shigetoshi Ichimura, Fuyuki Inagaki,
Atsushi Shimizu, Kiyoshi Hasegawa,
Norihiro Kokudo, Makoto Kaneko, Yutaka
Yatomi, Taichi Ito “Development of
Carboxymethyl Cellulose Non-Woven Sheets
as a Novel Hemostatic Agent” *Journal of
Bioscience and Bioengineering*, 2015 119(6)
718-23

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.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/research/04.php>
<http://iconm.kawasaki-net.ne.jp/kklab/index.html>

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います。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、及び特任助教3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」を生み出すことで、世界をリードする「ナノ医療（Nanomedicine）」の概念を国内外に向けて発信することを目標に研究を進めています。

教 育

これまで我が国で行われてきた医工連携に代表される活動は、異なる分野間の交流と共同研究を推進することに主眼がありました。しかしながら、低侵襲診断と標的治療に代表される次世代型医療分野と、ナノテクノロジーに代表される先端工学分野の間には未だ強固な理解の壁が存在します。

そのため、互いの分野からの確にニーズやシーズを抽出し、それらを融合することが難しく、革新的医療及びその基盤となる産業の勃興・進展が阻まれてきました。当部門では、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になります。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います。

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います。高分子ミセルは、その内核 (コア) を構成するポリアミノ酸の側鎖の化学構造を変化させることにより、疎水性相互作用、金属錯体形成および静電相互作用を介して様々な薬剤 (疎水性薬剤、金属錯体および核酸・タンパク質医薬品) を安定に内包することができ、薬剤の放出速度を制御することが可能です。また、高分子ミセルは、天然のウイルスに類似した数十ナノメートルの粒径と表面に高密度の PEG ブラシを有するために、生体内において異物として認識されず、血流中を長期滞留することができます。さらに、高分子ミセルは、正常組織に比べて新生血管の増生と血管壁透過性の昂進が顕著である固形がんの効果的かつ選択的に集積します。結果として、制がん剤を内包した高分子ミセルに関して、抗腫瘍効果の劇的な増強および副作用の軽減が認められています。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います。

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います。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います。将来的には、診断機能と治療機能を一体化したシングルプラットフォーム型ナノマシンを構築することを目標にしています。

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います。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います。

出版物等

1. J. Makino, H. Cabral, Y. Miura, Y. Matsumoto, M. Wang, H. Kinoh, Y. Mochida, N. Nishiyama, K. Kataoka, cRGD-installed polymeric micelles loading platinum anticancer drugs enable cooperative treatment against lymph node metastasis. *J. Control. Release* **220** 783-791 (2015)
2. M. Murakami, K. Nishina, C. Watanabe, K. Y. Tanaka, W. Piao, H. Kuwahara, Y. Horikiri, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, M. Yoshida, H. Mizusawa, T. Yokota, Enteral siRNA delivery technique for therapeutic gene silencing in the liver via the lymphatic route. *Sci. Rep.* **5** 17035 (2015)
3. O. F. Mutaf, A. Kishimura, Y. Mochida, A. Kim, K. Kataoka, Induction of secondary structure through micellization of an oppositely charged pair of homochiral block- and homopolypeptides in an aqueous medium. *Macromol. Rapid Commun.* **36** 1958-1964 (2015)
4. Y. Miura, A. B. Tsuji, A. Sugyo, H. Sudo, I. Aoki, M. Inubushi, M. Yashiro, K. Hirakawa, H. Cabral, N. Nishiyama, T. Saga, K. Kataoka, Polymeric micelle platform for multimodal tomographic imaging to detect scirrhous gastric cancer. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **1** 1067-1076 (2015)
5. A. Matsui, S. Uchida, T. Ishii, K. Itaka, K. Kataoka, Messenger RNA-based therapeutics for the treatment of apoptosis-associated diseases. *Sci. Rep.* **5** 15810 (2015)
6. Y. Li, K. Osada, Q. Chen, T. A. Tockary, A. Dirisala, K. M. Takeda, S. Uchida, K. Nagata, K. Itaka, K. Kataoka, Toroidal packaging of pDNA into block ionomer micelles exerting promoted *in vivo* gene expression. *Biomacromolecules* **16** 2664-2671 (2015)
7. K. S. Kato, K. Nanjo, H. Kusuhara, N. Nishiyama, K. Kataoka, T. Kawanishi, H. Okuda, Y. Goda, Effect of knockout of Mdr1a and Mdr1b ABCB1 genes on the systemic exposure of a doxorubicin-conjugated block copolymer in mice. *Mol. Pharmaceutics* **12** 19 3175-3183 (2015)
8. T. Okuda, Y. Suzuki, Y. Kobayashi, T. Ishii, S. Uchida, K. Itaka, K. Kataoka, H. Okamoto, Development of biodegradable polycation-based inhalable dry gene powders by spray freeze drying. *Pharmaceutics* **7** 233-254 (2015)
9. K. Nishina, W. Piao, K. Y-Tanaka, Y. Sujino, T. Nishina, T. Yamamoto, K. Nitta, K. Yoshioka, H. Kuwahara, H. Yasuhara, T. Baba, F. Ono, K. Miyata, K. Miyake, P. P. Seth, A. Low, M. Yoshida, C. F. Bennett, K. Kataoka, H. Mizusawa, S. Obika, T. Yokota, DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing. *Nat.*

- Commun.* **6** 7969 (2015) (DOI: 10.1038/ncomms8969)
10. K. Itaka, S. Uchida, A. Matsui, K. Yanagihara, M. Ikegami, T. Endo, T. Ishii, K. Kataoka, Gene transfection toward spheroid cells on micropatterned culture plates for genetically-modified cell transplantation. *JoVE* **101** e52384 (2015)
 11. S. Uchida, K. Kataoka, K. Itaka, Screening of mRNA chemical modification to maximize protein expression with reduced immunogenicity. *Pharmaceutics* **7** 137-151 (2015)
 12. J. Li, Q. Chen, Z. Zha, H. Li, K. Toh, A. Dirisala, Y. Matsumoto, K. Osada, K. Kataoka, Z. Ge, Ternary polyplex micelles with PEG shells and intermediate barrier to complexed DNA cores for efficient systemic gene delivery. *J. Control. Release* **209** 77-87 (2015)
 13. N. Q. Vinh, S. Naka, H. Cabral, H. Murayama, S. Kaida, K. Kataoka, S. Morikawa, T. Tani, MRI-detectable polymeric micelles incorporating platinum anticancer drugs enhance survival in an advanced hepatocellular carcinoma model. *Int. J. Nanomedicine* **10** 4137-4147 (2015)
 14. P. Mi, N. Dewi, H. Yanagie, D. Kokuryo, M. Suzuki, Y. Sakurai, Y. Li, I. Aoki, K. Ono, H. Takahashi, H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, Hybrid calcium phosphate-polymeric micelles incorporating gadolinium chelates for imaging-guided gadolinium neutron capture tumor therapy. *ACS Nano* **9** 5913-5921 (2015)
 15. W. Kawamura, Y. Miura, D. Kokuryo, K. Toh, N. Yamada, T. Nomoto, Y. Matsumoto, D. Sueyoshi, X. Liu, I. Aoki, M. R. Kano, N. Nishiyama, T. Saga, A. Kishimura, K. Kataoka, Density-tunable conjugation of cyclic RGD ligands with polyion complex vesicles for the neovascular imaging of orthotopic glioblastomas. *Sci. Technol. Adv. Mater.* **16** 035004 (2015)
 16. L. Cui, K. Osada, A. Imaizumi, K. Kataoka, K. Nakano, Feasibility of a subcutaneously administered block/homo-mixed polyplex micelle as a carrier for DNA vaccination in a mouse tumor model. *J. Control. Release* **206** 220-231 (2015)
 17. H. Cabral, J. Makino, Y. Matsumoto, P. Mi, H. Wu, T. Nomoto, K. Toh, N. Yamada, Y. Higuchi, S. Konishi, M. R. Kano, H. Nishihara, Y. Miura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Systemic targeting of lymph node metastasis through the blood vascular system by using size-controlled nano-carriers. *ACS Nano* **9** 4957-4967 (2015)
 18. H. Ogawa, X. Wu, K. Kawamoto, N. Nishida, M. Konno, J. Koseki, H. Matsui, K. Noguchi, N. Gotoh, T. Yamamoto, K. Miyata, N. Nishiyama, H. Nagano, H. Yamamoto, S. Obika, K. Kataoka, Y. Doki, M. Mori, H. Ishii, MicroRNAs induce epigenetic reprogramming and suppress malignant phenotypes of human colon cancer cells. *PLOS ONE* **10** e0127119 (2015)
 19. Q. Chen, K. Osada, M. Pennisi, S. Uchida, T. A. Tockary, A. Dirisala, Y. Li, K. M. Takeda, S. Oniyanagi, K. Itaka, K. Kataoka, A tadpole-shaped gene carrier with distinct phase segregation in a ternary polymeric micelle. *Soft Matter* **11** 2718-2722 (2015)
 20. M. Baba, K. Itaka, K. Kondo, T. Yamasoba, K. Kataoka, Treatment of neurological disorders by introducing mRNA in vivo using polyplex nanomicelles. *J. Control. Release* **201** 41-48 (2015)
 21. D. R. Christianson, A. S. Dobroff, B. Proneth, A. J. Zurita, A. Salameh, E. Dondossola, J. Makino, C. G. Bologna, T. L. Smith, V. J. Yao, T. L. Calderone, D. J. O'Connell, T. I. Oprea, K. Kataoka, D. J.

- Cahill, J. E. Gershenwald, R. L. Sidman, W. Arap, R. Pasqualini, Ligand-directed targeting of lymphatic vessels uncovers mechanistic insights in melanoma metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 112 2521-2526 (2015)
22. H. Gao, H. Takemoto, Q. Chen, M. Naito, H. Uchida, X. Liu, K. Miyata, K. Kataoka, Regulated protonation of polyaspartamide derivatives bearing repeated amino-ethylene side chains for efficient intracellular siRNA delivery with minimal cytotoxicity. *Chem. Commun.* 51 3158-3161 (2015)
23. K. Hayakawa, S. Uchida, T. Ogata, S. Tanaka, K. Kataoka, K. Itaka, Intrathecal injection of a therapeutic gene-containing polyplex to treat spinal cord injury. *J. Control. Release* 197 1-9 (2015)
24. J. -Y. Ahn, Y. Miura, N. Yamada, T. Chida, X. Liu, A. Kim, R. Sato, R. Tsumura, Y. Koga, M. Yasunaga, N. Nishiyama, Y. Matsumura, H. Cabral, K. Kataoka, Antibody fragment-conjugated polymeric micelles incorporating platinum drugs for targeted therapy of pancreatic cancer. *Biomaterials* 39 23-30 (2015)
25. S. Mitragotri, D. G. Anderson, X. Chen, E. K. Chow, D. Ho, A. V. Kabanov, J. M. Karp, K. Kataoka, C. A. Mirkin, S. H. Petrosko, J. Shi, M. M. Stevens, S. Sun, S. Teoh, S. S. Venkatraman, Y. Xia, S. Wang, Z. Gu, C. Xu, Accelerating the translation of nanomaterials in biomedicine. *ACS Nano* 9 6644-6654 (2015)
26. K. S. -Kato, N. Nishiyama, M. Kozaki, T. Nakanishi, Y. Matsuda, M. Hirano, H. Hanada, S. Hisada, H. Onodera, H. Harashima, Y. Matsumura, K. Kataoka, Y. Goda, H. Okuda, T. Kawanishi, General considerations regarding the in vitro and in vivo properties of block copolymer micelle products and their evaluation. *J. Control. Release* 210 76-83 (2015)

健康環境医工学部門

准教授

大迫誠一郎

ホームページ <http://www.sohs.sakoss.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であり医学部1号館3階に研究室を置く。2005年1月1日から研究活動を開始して、11年が経過した。作年度末の教授退官後、スタッフは准教授1名の構成となった。客員研究員1名、大学院博士課程学生1名、修士課程1名、卒論研修生など合わせて8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、かつて構成員らの前職であった国立環境研究所時代より、環境汚染化学物質の低濃度曝露が脆弱な発達時期に当たる胎児あるいは新生児期にどのような影響を及ぼし、成人後の病態や発達異常症を誘発するのか、オーソドックスな動物実験による毒性試験ならびに関連分子の病態発症への関与を明らかにする目的で研究を脈々と行ってきた。DOHaD（胎児期病態発症起源説）は特に近年学術的概念が一般化した研究対象で、化学物質曝露はDOHaD研究において重要な環境因子とみなされている。これまで当部門では環境中からの非意図的曝露が避けられない、ダイオキシン（TCDD）、ビスフェノール A（BPA）、ネオニコチノイド系農薬等を妊娠期の

マウスに投与し、生まれてきた子供にどのような悪影響が残るのか研究してきた。ダイオキシン問題は国際的にも発生源である焼却炉の設置基準強化により沈静化したかに見えるが、依然その多様な毒性発現の分子機構、特に内分泌攪乱機構に関しては謎が多い。また BPA は世界中で使用されているプラスチック原料で生殖機能や脳発達への影響が実験的に示されている。カナダ・欧州では近年規制が厳しくなりつつある。ネオニコチノイド系農薬はミツバチの神経系を標的に毒性を発揮するため蜂群崩壊症候群の原因であることが指摘され欧州は早々に規制がかけられたが、日本ではまだそのような体制がとられていないのが現状である。

上述の物質は一例に過ぎず、世界には毒性影響未知の数万という新規化学物質が、絶え間なく出現しては、グローバルに拡散している。科学的根拠をもってその都度規制することは現代文明にとって必然のプロセスとなった。当部門の使命は、生態影響・健康影響の実際の被害が生じる前に問題物質の洗い出しを行い、さらに動物実験からいかなる生体影響があるのか見極めることである。

研究成果

エピジェネティクス毒性学：DOHaD ではアンバランスな栄養や化学物質が及ぼす影響が、胎児期環境によって刷り込まれたエピジェネティックな変化、すなわち非遺伝的表現系の変化として残

るという点が注目を集めている。当部門では C57BL/6J マウス (AhrKO マウス等) を用いて Ahr+TCDD 依存性に肝臓中の薬物代謝酵素 (Cyp1a1) プロモーターの DNA メチル化レベルに低下が起きることを発見していた。胎児期曝露によって不可逆的に生じるこの低メチル化の解析を行ったところ、出生初期に Dnmt3b の解離傾向が認められたため、受動的脱メチル化ではないかとの仮説を立てていた。しかし、TCDD の成熟個体への投与でも極めて短時間に細胞分裂を介さないで低メチル化が起きることから、能動的脱メチル化機構であると考えられた。そこで、Tet1, Tet2, Tet3, Tdg, Apex1 等の塩基除去修復 (Base excision repair) を制御する分子も Ahr-TCDD によって活性化されることを見出し、初めて、核内受容体依存性の脱メチル化が起きる分子機構を明らかにした。これは化合物の対処を効率化されるドラッグレジスタンスの機構と捉えることができる (大学院生 Hesbon Amenyah 君、第15回分子予防医学研究会奨励賞)。

MSD-AFLP 法：現在ゲノムワイドの網羅的メチル化プロファイルを高精度に解析するには、次世代シーケンサーを用いることが必要だが、高深度を要求されるためコスト面の問題がある。環境毒性学やヒトの分子疫学上のサンプルを多検体で解析するのは経費を抑える必要がある。MSD-AFLP は独自に開発したメチル化された CpG を持つ DNA 制限酵素断片をのみを増幅するためのライブラリー作成法 (MSD 法) と AFLP 法を併用した低コストのゲノムワイド CpG メチル化解析法である。特定の CpG でサンプル間の5%のメチル化の違いを検出することが可能である。現在この方法論に関する論文を投稿準備中であり、また、この手法を用いたヒトの男児生殖器異常症に関するエピゲノム分子疫学を放射線医学総合研究所・福島県立医科大学・名古屋市立大学と共同研究で進めている。

教育

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・研究に携わっていった。

(1) 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。

発表論文等

招待講演：

Seiichiroh Ohsako, Hesbon Amenyah, Chiharu Tohyama. Perinatal exposure to dioxins alters the epigenomic program that influences the susceptibility to carcinogens exposed in adulthood. The 7th International Congress of

Asian Society of Toxicology, (2015) June 25th,
Jeju International Convention Center, Jeju,
Korea (招待講演)

特許：

曾根秀子、大迫誠一郎、永野麗子、今西聡、宮崎
航. 特願 2009-81497 (識別番号 100078662) 「胎
生プログラミングに対する影響を評価するための
方法」 (2015 年権利化)

動物資源学部門

教授

饗場 篤

准教授

中尾和貴、葛西秀俊(特任准教授)

助教

古戒道典、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6名、事務補佐員4名より構成されている。さら

に、動物飼育の一部、空調管理、器材洗浄を外部委託しており、外部契約職員10名前後が施設内で就労している。動物資源研究領域事務室は医学系研究科動物実験委員会事務局を兼務しているため、教員は医学系研究科内の動物実験計画書に対する助言も行っている。

動物実験施設で飼育中の実験動物は、マカク属サル、イヌ、ブタ、ウサギ、ラット、マウス、マーモセットである。また、2015年度末時点での利用登録者数は661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、運用を開始した。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。2015年度は7回開催し、418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、種々の遺伝子操作動物を作製、解析しており主要な研究内容は以下の通りである。

1) 遺伝子操作マーマセット作製

本年度までに、マーマセットの体外受精など一連の発生工学技術を確立し、得られたマーマセット受精卵を利用して、CAMK2A, GAD1, AAVS1の各遺伝子について、ゲノム編集による効率的なゲノムDNAの切断条件を検討することができた。これらの成果を踏まえ今後は、ノックイン胚の作出および個体化に重点を置いた研究を行う。具体的には、上記の遺伝子に対するCRISPR/Casあるいはplatinum TALENとともにドナーDNAを受精卵にインジェクションする。次にインジェクション胚の仮親への移植を行うことによって、個体化を目指す。また、精神疾患モデル動物の作製を目指し、mTOR経路の恒常的活性化を引き起こす遺伝子操作マーマセットの作製も同時に行っている。

2) ゲノム編集技術によるノックインマウス作製

CRISPR/Casシステムにより数kbのDNA断片をノックインする際に、受精卵をサイトカラシンで処理することにより、ノックインマウスの作製効率を向上させることができた。

また、Microhomology-mediated end junction (MMEJ) による遺伝子ノックイン法を検討した。MMEJとは、3-10塩基の相同配列を介した2本鎖DNA末端結合の様式であり、相同組換えとは異なるDNA修復機構である。MMEJを利用した遺伝子ノックインがカイコやゼブラフィッシュなどで報告されているが、哺乳動物個体に応用された報告はない。本年度は、CRISPR/Casシステムで切断したマウスゲノム領域に10塩基の相同末端をもつドナーDNAを挿入を試み、相同末端を利用して正確にノックインされたマウス胚を得ることができた。

3) カルシンテニン変異マウスの作製と脳における機能解析

カルシンテニンはcadherin superfamilyに属する膜タンパク質であり、哺乳類では3つのパラログ (CLSTN1-3) が存在する。CLSTN1およびCLSTN3は、中枢神経系に広く発現し、細胞接着因子としてシナプス形成に関与している。また、APPの軸索輸送を介してA β の産生を制御することも知られている。一方、CLSTN2は海馬錐体細胞や小脳プルキンエ細胞などに限局して発現する。これらの細胞におけるCLSTN2の機能はほとんど明らかでないが、ヒトでは知的障害との関連が示唆されている。

これまで、個々の遺伝子のノックアウトマウスによりカルシンテニンの機能解析が行われてきた。しかし、パラログ間の冗長性により、機能が十分に明らかにされていない可能性がある。そこで我々は、CRISPR/Casシステムによりカルシンテニントリプルノックアウト (TKO) マウスを作製

し、中枢神経系におけるカルシニンテニンの役割を探索することとした。Clstn1-3 を各々ターゲットとする single-guide (sg) RNA をマウス前核期胚に同時にインジェクションし、現在までに少なくとも2つの遺伝子で両アレルを欠損したマウスを得ている。今後は、これらのマウスの交配によりTKOマウスを作出し、組織学的解析、行動解析等の種々の解析を行い、CLSTN の中枢神経系での役割を明らかにする。

4) mTOR 経路の脳での機能解析

小脳プルキンエ細胞特異的に活性化型 mTOR を発現するマウスを解析している。この動物のプルキンエ細胞樹状突起では tiling の異常が認められその分子機構の解析を今後行う予定である。また、前脳特異的に活性化型 mTOR を発現するマウスを用い、mTOR と相互作用する新規タンパク質を質量分析により複数同定した。現在、それらの分子のノックアウトマウスを作製・解析することで機能同定を行っている。

5) 悪性黒色腫発生の分子機構の解析

mGluR1 を neuron specific enolase (NSE) プロモーター下で発現させた Tg マウスでは、メラノサイトで異所的に mGluR1 が発現し悪性黒色腫が発生する (Ohtani et al., *Oncogene*, 2008)。我々は、メラノサイト特異的な dopachrome tautomerase (Dct) プロモーター下で mGluR1 を発現する Tg マウス (Dct-mGluR1 Tg マウス) を作製し、この Tg マウスが100%ぶどう膜悪性黒色腫を発生することを確認した。ヒトのぶどう膜悪性黒色腫では、通常悪性黒色腫で高頻度に認められる BRAF や NRAS への変異が見られない代わりに Gq タンパク質 α サブユニットをコードする GNAQ における活性化変異が約半数に見られ、一般的なメラノーマとは異なったシグナル伝達経路の変化を持つ可能性が示唆されている。そ

のぶどう膜悪性黒色腫発生に必要なシグナル分子を同定するため、Dct-mGluR1 Tg マウスで PKC を標的としたノックアウトを行った。その結果、PKC α をノックアウトした Tg でぶどう膜悪性黒色腫の発生が顕著に遅延し、PKC α がこの悪性腫瘍の治療の分子ターゲットの候補であることが示唆された。

出版物等

1. Suzuki W, Yamada A, Aizawa R, Suzuki D, Nakayama M, Maki K, Takeda S, Yamamoto M, Aiba A, Baba K, and Kamijo R. Cdc42 is essential for cartilage development during endochondral ossification. *Endocrinology*. 2015 Jan; 156(1):314-322.
2. Mizutani E, Oikawa M, Kassai H, Inoue K, Shiura H, Hirasawa R, Kamimura S, Matoba S, Ogonuki N, Nagatomo H, Abe K, Wakayama T, Aiba A and Ogura A. Generation of Cloned Mice from Adult Neurons by Direct Nuclear Transfer. *Biol Reprod*. 2015 Mar; 92(3):81.
3. Takenaka N, Sumi Y, Matsuda K, Fujita J, Hosooka T, Noguchi T, Aiba A, and Satoh T. Role for RalA downstream of Rac1 in skeletal muscle insulin signaling. *Biochem J*. 2015 Aug; 469(3):445-454.
4. Ayuzawa N, Nagase M, Ueda K, Nishimoto M, Kawarazaki W, Marumo T, Aiba A, Sakurai T, Shindo T, and Fujita T. Rac1-Mediated Activation of Mineralocorticoid Receptor in Pressure Overload-Induced Cardiac Injury. *Hypertension*. 2015 Dec; 67(1): 99-106.

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、安原崇哲、Claudia Juliane Krause（特任）

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 CRC 移転に伴い、病院の研究施設が閉鎖された。

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

DNA 二本鎖切断に対する細胞応答の機序を中心として研究が行われている。多様な DNA 損傷の中でも、DNA 二本鎖切断は、適切に修復されない場合には、重篤な影響をもたらす。このような状況を回避するために、細胞は少なくとも4つの情報伝達を行う経路を有している。非相同末端結合、微小相同末端結合、単鎖アニーリングの3つの経路による修復はエラーを生じやすいのに対して、相同組換えは、新たに複製された DNA を鋳型として修復するために、原則的にはエラーを生じない修復である。この相同組換えがはたらかないと、がんが発生しやすくなることが知られている。そのよく知られている例として、遺伝性乳がん・卵巣がんのがん抑制因子である BRCA1 と BRCA2 は、DNA 二本鎖に対する細胞応答を媒介し、相同組換えを促進する。

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、がんでは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・卵巣がんでは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、これらはタンパク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。

BRCA1 や 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、BRCA1 あるいは BRCA2 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。

Rad51 に加えて、Rad51 と構造が類似している Rad51 パラログ、Rad54、Rad54B も相同組換えに関わる。この Rad51 パラログと Rad54 は、Rad51 に依存する相同組換えを補助することが知られているが、Rad54B のこの経路への関与は強くない。この事実より、Rad54B は、他の相同組換えに関わる因子とは異なる機能を有することが仮説として導かれた。

Rad54B の発現レベルは、DNA 損傷後においても、また Rad54B のノックアウト細胞においても、p53 と逆相関することが発見された。タンパク質相互作用の解析によって、Rad54B は、p53 のプロテアソーム依存性のタンパク質分解を担う E3 ubiquitin ligase である MDM2/MDMX に直接結合して、p53 を抑制することが判明した。さらに、Rad54B の過剰発現は、p53 による細胞周期のチェックポイントを抑制することによってゲノム不安定性を促進することも判明した。このような結果に一致して、大腸がんにおいては Rad54B の高発現レベルは予後不良と関連することが明らかとなった。

このように、相同組換えの機序の研究は、がん治療における重要な方法確立することに貢献するものである。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。

出版物等

1. Fukasawa T, Enomoto A, Miyagawa K: Serine-Threonine Kinase 38 regulates CDC25A stability and the DNA damage-induced G2/M checkpoint. *Cell Signal* 27: 1569-1575, 2015
2. Nagai Y, Yamamoto Y, Yasuhara T, Hata K, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Yamanaka T, Miyagawa K, Watanabe T: High RAD54B expression: an independent predictor of postoperative distant recurrence in colorectal cancer patients. *Oncotarget* 6:21064-21073, 2015
3. 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* 20:623-628, 2015
4. Hosoya N, Miyagawa K: The DNA damage responses: important determinants of the biological responses to radiation. *J Integ Creat Stud* 1:01503002, 2015
5. Miyasaka A, Oda K, Ikeda Y, Sone K, Fukuda T, Inaba K, Makii C, Enomoto A, Hosoya N, Tanikawa M, Uehara Y, Arimoto T, Kuramoto H, Wada-Hiraike O, Miyagawa K, Yano T, Kawana K, Osuga Y, Fujii T: PI3K/mTOR pathway inhibition overcomes radioresistance via suppression of the HIF1- α /VEGF pathway in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 138:174-180, 2015
6. Morikawa M, Shirai Y, Ochiai R, Miyagawa K: Barriers to the collaboration between hematologists and palliative care teams on relapse or refractory leukemia and malignant lymphoma patients' care: a qualitative

study. Am J Hosp Palliat Care pii:
1049909115611081, 2015

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協力研究センターは、大学直轄の附置センターの一つとして全学的に機能しつつ、医学系研究科と様々な関わりを持ってきた。2013年4月からは、医学系研究科の附属教育研究施設として「医学教育国際研究センター」に名称を改め、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. Malathi Srinivasan

出版物等

1. 北村聖：地域医療はおもしろい！！ー地域を癒す 48 の取材記ー, 株式会社ライフメディコム, 2015
2. 北村聖：臨床研修必修化制度発足から 10 年を経て, 日本内科学会雑誌, 第 104 巻・第 12 号, 2533-2538, 2015

3. 北村聖：医学教育の現状と課題ー連載の序として, 医学のあゆみ, Vol.255・No.9, 909-912, 2015 年 11 月
4. 安藤公美恵, 林寛之, 大西弘高. 【プロ×プロ イナダ(研修医)も学べばブリ(指導医)になる現場のプロと臨床推論のプロが教える診断能力アップ術(第 5 回)】太っただけ!?(体重増加). 治療 97(12): 1818-1825, 2015
5. 安藤公美恵, 林寛之, 大西弘高. 【プロ×プロ イナダ(研修医)も学べばブリ(指導医)になる現場のプロと臨床推論のプロが教える診断能力アップ術(第 4 回)】痩せが止まらない.....(体重減少). 治療 97(11): 1602-1608, 2015
6. 山中俊祐, 林寛之, 大西弘高. 【プロ×プロ イナダ(研修医)も学べばブリ(指導医)になる現場のプロと臨床推論のプロが教える診断能力アップ術(第 3 回)】眼が真っ赤で、頭は真っ白!?? 眼球結膜充血 まさかの red eye の red flags. 治療 97(10): 1450-1456, 2015
7. 神川洋平, 林寛之, 大西弘高. 【プロ×プロ イナダ(研修医)も学べばブリ(指導医)になる現場のプロと臨床推論のプロが教える診断能力アップ術(第 2 回)】めまいが、めまいがああ(めまい). 治療 97(9): 1306-1312, 2015
8. 林寛之, 大西弘高. 【プロ×プロ イナダ(研修医)も学べばブリ(指導医)になる現場のプロと臨床推論のプロが教える診断能力アップ術(第 1 回)】足が腫れたんですけど...(浮腫). 治療 97(8): 1126-1132, 2015
9. 大西弘高. 医学教育における outcome-based education (OBE) の影響. 理学療法学 42(8): 781-782, 2015
10. 古川裕之, 赤瀬智子, 林正健二, 大西弘高編著. 臨床薬理学 (ナーシング・グラフィカー 疾病の成り立ち(2))(第 4 版). メディカ出版, 2015
11. 宝田千夏, 孫大輔：医師が患者会に関わることを患者はどのように感じているか？ー専門職に期待されるセルフヘルプグループへの関わりー. 日本ヘルスコミュニケーション学会雑誌 6 巻 1 号: 34-43, 2015

-
12. 孫大輔, 川村和美, 中島美津子, 内海美保 :
IPW における薬剤師・医師連携のあり方 医師
の立場から. 薬学雑誌 135 巻 1 号: 109-115,
2015
 13. 孫大輔, 浅見大紀, 穂積桜, 林健太郎: プライ
マリ・ケア多職種による仮設住宅被災者に対
する健康相談・心のケアプロジェクト「健康
カフェ」. 日本プライマリ・ケア連合学会誌
38 巻特別号: 125-127, 2015
 14. 孫大輔, 角泰人, 林健太郎: 気仙沼市立本吉病
院における後期研修医の被災地研修プログラ
ム. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 38 巻特
別号: 176-179, 2015
 15. 孫大輔: 【住民が主役のコミュニティづくり・
作業療法士ができること】カフェ型ヘルスコ
ミュニケーションによる市民参加型の健康づ
くり 対話が可能にする変容的学習. 臨床作
業療法 12 巻 1 号: 15-19, 2015
 16. 孫大輔: 医師として知っておくべき介護・福
祉のイロハ 実践・連携編(第 8 回) 多職種連
携 (IPW) とは -やっているけれど, 何かし
っくりこないあなたのために-. G ノート 2
巻 3 号: 441-446, 2015
 17. 孫大輔: 患者・医療者の壁を越えたフラットな
対話の場づくりを. 看護 67 巻 12 号: 80-83,
2015
 18. 孫大輔: 【特集 読む書く話す】医療者と非医
療者のコミュニケーション. 治療 98 巻 2 号:
269-272, 2016

東京医学会 第2663回～2692回 集会一覧

東京医学会 第2663回集会

日時：平成27年4月14日(火) 18:00～19:30

場所：医学部図書館3階 333会議室

演者：大高 弘高

(所属) 東京大学大学院医学系研究科

医学教育国際研究センター 講師

演題：医学部での学習者評価はどうあるべきか：
アウトカム基盤型教育の時代における新たな
全体設計の提案

(第78回東京大学医学教育セミナー)

主催：東京医学会

共催：東京大学医学教育国際協力研究センター

東京医学会 第2664回集会

日時：平成27年5月15日(金) 14:00～15:30

場所：医学部教育研究棟13階 第8セミナー室

演者：瀬川 勝盛

(所属) 京都大学医学研究科医化学講座

演題：死細胞が提示する“eat me”シグナルの分子機構

主催：東京医学会

共催：分子生物学分野

東京医学会 第2666回集会

日時：平成27年5月14日(木) 18:00～19:30

場所：医学部図書館3階 333会議室

演者：榊原 哲也

(所属) 東京大学大学院人文社会系研究科

基礎文化研究専攻哲学専門分野、

死生学・応用倫理センター兼任 教授

演題：患者をトータルに見るとのこと

— <ケアの現象学> の立場から

(第79回東京大学医学教育セミナー)

主催：東京医学会

共催：東京大学医学教育国際協力研究センター

東京医学会 第2667回集会

日時：平成27年6月19日(金) 18:00～19:30

場所：医学部2号館1階小講堂

演者：Linda J. Saif

(所属) Distinguished University Professor

Food Animal Health Research Program

OARDC/The Ohio State University

演題：Rotavirus vaccines in a germfree piglet model

演者：QiuHong Wang

(所属) Assistant Professor Food Animal Health
Research Program

OARDC/The Ohio State University

演題：Calicivirus in food safety

主催：東京医学会

共催：発達医科学教室、
第二回国際アジア小児感染症研究会

東京医学会 第2668回集会

日時：平成27年5月20日(水) 17:00～18:00

場所：医学部1号館1階講堂

演者：Giovanni Levi

(所属) Research Director Evolution des Regulations
Endocriniennes, CNRS, UMR7221,
Museum National d'Histoire Naturelle演題：Different action of *Dlx5/6* on upper and
lower jaw morphogenesis: Internal homo-
plastic origin of opposing dentition in mice

主催：東京医学会

共催：代謝生理化学教室

東京医学会 第 2669 回集会

日時：平成 27 年 6 月 11 日(木) 18:00~19:30

場所：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

医学教育国際研究センター 教授

演題：地域医療はおもしろい

(第 80 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

第 2670 回 集会

日時：平成 27 年 7 月 15 日(水) 18:00~19:30

場所：医学図書館 3 階 333 会議室

演者：中山 法子

(所属) 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院

朝比奈クリニック 糖尿病看護認定看護師

演題：看護師の役割拡大に関する国内の動向

— ナースプラクティショナー養成分野修了
後の活動から —

(第 81 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 2671 回集会

日時：平成 27 年 9 月 2 日(水) 18:00~19:30

場所：医学図書館 3 階 333 会議室

演者：松村 真司

(所属) 松村医院 院長

東京大学大学院医学系研究科

医学教育国際研究センター 客員研究員

演題：地域の診療所におけるプライマリ・ケア・
サービスの評価の試み

(第 82 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 2672 回集会

日時：平成 27 年 8 月 11 日(火) 13:10~16:20

場所：医学教育研究棟 13 階 SPH 講義室

演者：Noriko Cable, PhD

(所属) Senior Research Fellow, Institute of

Epidemiology & Health, International

Centre for Life course Studies in Society

and Health, University College London

演題：Special lecture series on life-course and
social epidemiology 2015 Lecture 1
Life-course study in epidemiology: its
potentials and challenges.

主催：東京医学会

共催：保健社会行動学分野・精神保健学分野

東京医学会 第 2673 回集会

日時：平成 27 年 8 月 17 日(月) 15:10~17:10

場所：医学教育研究棟 2 階 第 1・第 2 セミナー室

演者：Karen E. Lasser, MD, MPH

(所属) Associate Professor, Medicine/Public

Health, Boston Medical Center, BU Schools

of Medicine/Public Health

演題：Special lecture series on life-course and
social epidemiology 2015 Lecture 2
Health disparities: what are they, why do
they exist, and how can we address them?

主催：東京医学会

共催：保健社会行動学分野、健康教育・社会学分野、
精神保健学分野

東京医学会 第 2674 回集会

日時：平成 27 年 9 月 8 日(火) 18:00~19:30

場所：医学図書館 3 階 333 会議室

演者：Byung-Kwang Yoo, MD, MS, PhD

(所属) Associate Professor, Department of Public

Health Sciences, School of Medicine,

University of California Davis

演題：ITの医療・介護分野への導入—テレ・ヘルス
(遠隔診断と存在感伝達メディア)の医療経
済学的評価

主催：東京医学会

共催：公衆衛生学教室／健康医療政策学分野

東京医学会 第2675回集会

日時：平成27年9月28日(月) 18:00～19:00

場所：医学部鉄門記念講堂

演者：Mark Adrian Hanson

(所属) Institute of Developmental Sciences,
University of Southampton

演題：The Developmental Origins of Health and
Disease: from epigenetic mechanisms to
public health opportunities

主催：東京医学会

共催：産科婦人科学教室、糖尿病代謝内科、
循環器内科、小児科学教室、発達医科学分野、
日本DOHaD研究会

東京医学会 第2676回集会

日時：平成27年10月5日(月) 18:00～19:30

場所：医学図書館3階 333会議室

演者：草場 鉄周

(所属) 医療法人北海道家庭医療学センター 理事長
日本プライマリ・ケア連合学会 副理事長

演題：総合診療専門医制度の概要と今後の展望

(第83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2677回集会

日時：平成27年11月5日(木) 17:00～18:00

場所：東京大学安田講堂 大講堂

演者：Carl-Henrik Heldin

(所属) Chairman of the Nobel Foundation,
Director, Ludwig Institute for Cancer

Research, Uppsala University

演題：Mission and vision of the Nobel Prize

主催：東京医学会

共催：分子病理学教室

東京医学会 第2678回集会

日時：平成27年11月16日(月) 18:00～19:30

場所：医学図書館3階 333会議室

演者：マラティ・スリニヴァサン

(所属)

米国カリフォルニア大学デービス校医学部 教授
東京大学大学院医学系研究科
医学教育国際研究センター

平成27年度招聘 外国人特任教員

演題：学習困難者の支援にどう取り組むか

～US デービスにおける試み～

(第84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2679回集会

日時：平成27年11月26日(木) 17:30～19:30

場所：医学部2号館3階 大講堂

演者：Kasisomayajula Viswanath, Ph.D

(所属) Professor of Health Communication,
Department of Social and Behavioral Sciences,
Harvard T.H. Chan School of Public Health
and Dana-Farber Cancer Institute

演題：Health and Communication Inequalities in
the 21st Century: Observations from the Field

主催：東京医学会

共催：保健社会行動学分野／健康教育・社会学分野

東京医学会 第2680回集会

日時：平成27年12月21日(月) 18:00～19:30

場所：医学図書館3階 333会議室

演者：マラティ・スリニヴァサン

(所属)

米国カリフォルニア大学デービス校医学部 教授

東京大学大学院医学系研究科

医学教育国際研究センター

平成 27 年度招聘 外国人特任教員

演題：教育の一環としての入試：医学部入試における MMI の活用と限界について

“Admissions as a Curricular Tool: The Utility and Limits of Multiple Mini Interviews in Medical School Admissions”

(第 85 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 2681 回集会

日時：平成 28 年 1 月 22 日(金) 18：30～19：30

場所：医学部本館 2 号館 1F 小講堂

演者：Raymond Yung, M.B., Ch.B.

(所属) Director of the Institute of Gerontology, Chief of the Division of Geriatric and Palliative Medicine, Division of Geriatric and Palliative Medicine, Department of Internal Medicine, The University of Michigan

演題：Barker Hypothesis revisited: fetal origin of late-life chronic diseases

主催：東京医学会

共催：加齢医学講座

東京医学会 第 2682 回集会

日時：平成 28 年 1 月 12 日(火) 17：30～19：00

場所：教育研究棟 2F 第 1・第 2 セミナー室

演者：今村 文昭

(所属) 英国ケンブリッジ大学医学部
Medical Research Council 疫学ユニット

演題：栄養疫学におけるエビデンスの構築
～メタ解析の実際と課題～

主催：東京医学会

共催：保健社会行動学分野／健康教育・社会学分野

東京医学会 第 2683 回集会

日時：平成 28 年 3 月 23 日(水) 18：00～19：00

場所：東大病院入院棟 A 棟 15 階 大会議室

演者：Wolfgang Gaebel

(所属) ヨーロッパ精神医学会 会長

ハインリッヒ・ハイネ大学精神医学教室 教授

演題：Perspectives of Mental Health and Mental Healthcare: The European Viewpoint

主催：東京医学会

共催：精神医学教室

東京医学会 第 2684 回集会

日時：平成 28 年 1 月 14 日(木) 18：00～19：30

場所：医学図書館 3 階 333 会議室

演者：マラティ・スリニヴァサン

(所属)

米国カリフォルニア大学デービス校医学部 教授

東京大学大学院医学系研究科

医学教育国際研究センター

平成 27 年度招聘 外国人特任教員

演題：医学教育に変化を起す：リーダーシップ戦略の役割とは？

“Creating Change in Academic Medicine – The Role of Leadership Strategies”

(第 86 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 248 回特別学術講演会

(第 2685 回集会)

日時：平成 28 年 3 月 4 日(金) 15：00～16：30

場所：医学部鉄門記念講堂

演者：飯野 正光

(所属) 機能生物学専攻細胞分子薬理学

演題：カルシウムと生命機能

主催：東京医学会

東京医学会 第249回特別学術講演会

(第2686回集会)

日時：平成28年3月11日(金) 15:00~17:00

場所：医学部鉄門記念講堂

演者：片岡 一則

(所属) 疾患生命工学センター臨床医工学部門

演題：マテリアルからバイオへ

～越境する好奇心～

主催：東京医学会

東京医学会 第2687回集会

日時：平成28年2月16日(火) 15:00~16:00

場所：医学部教育研究棟2階 第3セミナー室

演者：立川 正志

(所属) 理化学研究所 望月理論生物研究室

演題：ゴルジ体再集合ダイナミクスの物理シミュレーション

主催：東京医学会

共催：分子生物学分野

東京医学会 第2688回集会

日時：平成28年2月3日(水) 18:00~19:30

場所：医学図書館3階 333会議室

演者：マラティ・スリニヴァサン

(所属)

米国カリフォルニア大学デービス校医学部 教授

東京大学大学院医学系研究科

医学教育国際研究センター

平成27年度招聘 外国人特任教員

演題：医学教育モデル・コア・カリキュラムの改訂：
将来の医学教育への針路

“Revising the Japanese Medical Education
Model Core Curriculum: Pathways to the
Future of Medicine”

(第87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250回特別学術講演会

(第2689回集会)

日時：平成28年3月11日(金) 15:00~17:00

場所：東京大学医学部本館大講堂

演者：北 潔

(所属) 国際保健学専攻生物医化学

演題：呼吸鎖が繋ぐもの

主催：東京医学会

東京医学会 第251回特別学術講演会

(第2690回集会)

日時：平成28年3月14日(月) 15:30~17:00

場所：医学部本館2号館 大講堂

演者：大友 邦

(所属) 放射線医学講座放射線診断学

演題：多様性を推進力に

主催：東京医学会

東京医学会 第252回特別学術講演会

(第2691回集会)

日時：平成28年3月16日(水) 15:30~17:00

場所：医学部鉄門記念講堂

演者：矢作 直樹

(所属) 救急医学講座

演題：東大の救急医療の来し方

主催：東京医学会

東京医学会 第2692回集会

日時：平成28年3月28日(月) 18:00~20:30

場所：医学図書館3階 333会議室

演者：マラティ・スリニヴァサン

(所属)

米国カリフォルニア大学デービス校医学部 教授

東京大学大学院医学系研究科

医学教育国際研究センター

平成 27 年度招聘 外国人特任教員

演題：小グループ学習の三つの方略：TBL, CBL, PBL

“Comparing Small Group Teaching Methods:

Team Based Learning, Problem Based

Learning and Case Based Learning”

(第 88 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 ©2016 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 132 巻 平成 28 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
