ISSN 1883-9606

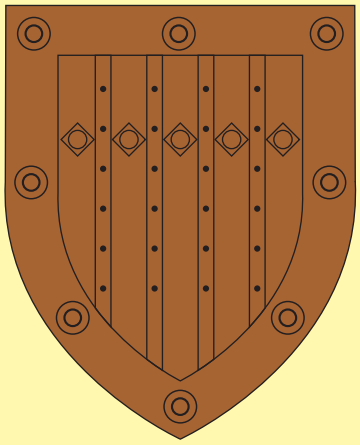
東京医学

THE TOKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

October 2018 Vol.136

東京大学大学院医学系研究科・医学部年報

平成29年度



共同編集 東京医学会・東京大学医師会・東京大学医学部

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

学術刊行物

東京医学
Tokyo J. Med. Sci.

はじめに

東京大学医学系研究科・医学部年報１３６巻（東京医学２０１８年版）をお届けします。

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

東大医学部は創立以来、１６０年の歴史を持ち、常に医学研究、教育と診療で我が国を牽引してきましたし、いくつかの分野では世界をリードする成果をあげています。１０００名を越える大学院生を持つ大きな研究科ですし、また、１５０名もの外国人研究者、学生を擁する国際教育研究拠点の一つでもあります。

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

平成３０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
外国出張・海外研修 …… 31

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 …… 32
　生体構造学 …… 36
　神経細胞生物学 …… 38

生化学・分子生物学講座
　分子生物学 …… 41
　細胞情報学 …… 45
　代謝生理化学 …… 48

機能生物学専攻

生理学講座
　統合生理学 …… 51
　細胞分子生理学 …… 54
　神経生理学 …… 58

薬理学講座
　細胞分子薬理学 …… 61
　システムズ薬理学 …… 65

病因・病理学専攻

病理学講座
　人体病理学・病理診断学 …… 69
　分子病理学 …… 75

微生物学講座
　微生物学 …… 79
　感染制御学 …… 82

免疫学講座
免疫学 …… 86

生体物理医学専攻

放射線医学講座学 …… 91

医用生体工学講座
システム生理学 …… 102
生体情報学 …… 106
生体機能制御学 …… 109

脳神経医学専攻

基礎神経医学講座
神経病理学 …… 113
神経生化学 …… 116
神経生物学 …… 122

統合脳医学講座
こころの発達医学 …… 124

臨床神経精神医学講座
精神医学 …… 126
神経内科学 …… 131
脳神経外科学 …… 137

社会医学専攻

社会予防医学講座
分子予防医学 …… 144
公衆衛生学／健康医療政策学 …… 149

法医学・医療情報経済学講座
法医学 …… 154
医療情報学／医療情報システム学 …… 158

内科学専攻

器官病態内科学講座
循環器内科学 …… 162
呼吸器内科学 …… 169
消化器内科学 …… 173

生体防御腫瘍内科学講座
腎臓内科学／内分泌病態学 …… 179
代謝・栄養病態学 …… 184
血液・腫瘍病態学 …… 190
アレルギー・リウマチ学 …… 194
生体防御感染症学 …… 197
ストレス防御・心身医学 …… 200

病態診断医学講座
臨床病態検査医学（検査部[P.514]参照）
輸血医学 …… 203

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 …… 206

小児医学講座
小児科学／発達発育学 …… 211
小児外科学 …… 217

加齢医学講座
老年病学／老化制御学 …… 221

外科学専攻

臓器病態外科学講座
呼吸器外科学 …… 225
心臓外科学 …… 230
消化管外科学 …… 235
肝胆膵外科学／人工臓器・移植外科学 …… 239
泌尿器外科学 …… 244
腫瘍外科学 …… 249
血管外科学 …… 257
乳腺・内分泌外科学 …… 260

感覚・運動機能医学講座
皮膚科学 …… 263
形成外科学 …… 267
口腔顎顔面外科学 …… 271
整形外科学 …… 276
眼科学 …… 285
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学（付・感覚運動神経科学） …… 290
リハビリテーション医学 …… 296

生体管理医学講座
麻酔学 …… 300
救急科学 …… 304

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.384]参照）
精神保健学 …… 309
生物統計学／疫学・予防保健学 …… 314
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.384]参照）
医療倫理学／健康増進科学 …… 318

予防看護学講座
看護管理学／看護体系・機能学 …… 322
家族看護学 …… 325
地域看護学／行政看護学 …… 328

臨床看護学講座
高齢者在宅長期ケア看護学／緩和ケア看護学 …… 331
母性看護学・助産学 …… 335
精神看護学 …… 338
老年看護学／創傷看護学 …… 344

国際保健学専攻

国際社会医学講座
国際保健政策学 …… 351
国際地域保健学 …… 356

国際生物医科学講座
人類遺伝学 …… 359
発達医科学 …… 363
人類生態学 …… 366
生物医化学 …… 370

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.314]参照）
社会予防疫学 …… 372
臨床疫学・経済学 …… 375
医療コミュニケーション学 …… 380

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.309]参照）
保健社会行動学／健康教育・社会学 …… 384
医療倫理学／健康増進科学　（健康科学講座　医療倫理学／健康増進科学[P.318]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.149]参照）
医療情報システム学（法医学・医療情報経済学講座　医療情報学／医療情報システム学[P.158]参照）
臨床情報工学 …… 389
法医学・医事法学（法医学・医療情報経済学講座　法医学[P.154]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.569]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.569]参照）
ユビキタス予防医学 …… 392
関節機能再建学（整形外科学[P.276]参照）
慢性腎臓病（ＣＫＤ）病態生理学 …… 396
分子構造・動態・病態学 …… 399
コンチネンス医学 …… 403
ゲノム医学 …… 406
ライフサポート技術開発学（モルテン） …… 409
ユースメンタルヘルス …… 413
免疫療法管理学 …… 415
運動器疼痛メディカルリサーチ＆マネジメント …… 417
健康と人間の安全保障（AXA）（国際保健政策学[P.351]参照）
肺高血圧先進医療研究学 …… 420
分子糖尿病科学 …… 422
統合的分子代謝疾患科学 …… 425
骨免疫学 …… 427
地域医薬システム学講座 …… 430
医療経済政策学 …… 433
生物統計情報学 …… 435
ロコモ予防学 …… 439
新世代創薬開発講座（疾患生命工学センター分子病態医科学部門[P.619]参照
分子神経学講座 …… 443
先進代謝病態学講座 …… 447

寄付講座　22 世紀医療センター
免疫細胞治療学 …… 449
先端臨床医学開発 …… 455
コンピュータ画像診断学／予防医学 …… 459
医療安全管理学（東京海上日動） …… 463
臨床試験データ管理学 …… 466
重症心不全治療開発 …… 471

社会連携講座
リピドミクス …… 476
音声病態分析学 …… 480
アドバンスト ナーシング　テクノロジー …… 482
ヘルスサービスリサーチ …… 485
スキンケアサイエンス　（老年看護学／創傷看護学 [P.344]参照） …… 489
肥満メタボリックケア（胃・食道外科学[P.235 参照]）
イメージング看護学 …… 492
認知症先進予防治療学 …… 496

社会連携講座　22 世紀医療センター
健康空間情報学 …… 500
医療品質評価学 …… 503

附属病院 …… 512
診療科
内科診療部門
循環器内科　（循環器内科学[P.162]参照）
呼吸器内科　（呼吸器内科学[P.169]参照）
消化器内科　（消化器内科学[P.173]参照）
腎臓・内分泌内科　（腎臓内科学・内分泌病態学[P.179]参照）
糖尿病・代謝内科　（代謝・栄養病態学[P.184]参照）
血液・腫瘍内科　（血液・腫瘍病態学[P.190]参照）
アレルギー・リウマチ内科　（アレルギー・リウマチ学[P.194]参照）
感染症内科　（生体防御感染症学[P.197]参照）
神経内科　（神経内科学[P.131]参照）
老年病科　（老年病学／老化制御学[P.221]参照）
心療内科　（ストレス防御・心身医学[P.200]参照）

外科診療部門
胃・食道外科　（消化管外科学[P.235]参照）
大腸・肛門外科　（腫瘍外科学[P.249]参照）
肝・胆・膵外科　（肝胆膵外科学、人工臓器・移植外科学[P.239]参照）
血管外科　（血管外科学[P.257 参照）
乳腺・内分泌外科　（乳腺・内分泌外科学[P.260]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.239]参照）
心臓外科　（心臓外科学[P.230]参照）
呼吸器外科　（呼吸器外科学[P.225]参照）
脳神経外科　（脳神経外科学[P.137]参照）
麻酔科・痛みセンター　（麻酔学[P.300]参照）
泌尿器科・男性科　（泌尿器外科学[P.244]参照）
女性外科　（生殖内分泌学・生殖腫瘍学・周産期医学・分子細胞生殖医学[P.206]参照）

感覚・運動機能科診療部門
皮膚科　（皮膚科学[P.263]参照）

眼科　（眼科学[P.285]参照）
整形外科・脊髄外科　（整形外科学[P.276]参照）
耳鼻咽喉科・頭頸部外科　（耳鼻咽喉科・頭頸部外科学（付・感覚運動神経科学）[P.290]参照）
リハビリテーション科　（リハビリテーション医学[P.296]参照）
形成外科・美容外科　（形成外科学[P.267]参照）
口腔顎顔面外科・矯正歯科　（口腔学顔面外科学[P.271]参照）

小児・周産・女性科診療部門
小児科　（小児科学・発達発育学[P.211]参照）
小児外科　（小児外科学[P.217]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.206]参照）

精神神経科診療部門
精神神経科　（精神医学[P.126]参照）

放射線科診療部門
放射線科　（放射線医学[P.91]参照）

中央診療施設等
検査部（臨床病態検査医学）　…… 514
手術部　…… 520
放射線部　…… 523
薬剤部　…… 526
救急部　（救急科学[P.304]参照）
輸血部　（輸血医学[P.203]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.206]参照）
リハビリテーション部　…… 530
材料管理部　…… 534
集中治療部（救急科学[P.304]参照）
病理部・病理診断科　…… 536
角膜移植部　…… 540
無菌治療部　…… 542
光学医療診療部　…… 544
血液浄化療法部　…… 547
地域医療連携部 …… 550
臨床研究支援センター　…… 551
感染制御部（感染制御学[P.82]参照）
企画情報運営部　…… 558
大学病院医療情報ネットワーク研究センター　…… 560
臓器移植医療部　…… 562
検診部　…… 564
ティッシュ・エンジニアリング部　…… 569

臨床研究ガバナンス部 …… 574
こころの発達診療部 …… 577
緩和ケア診療部 …… 581
がん相談支援センター …… 585
ゲノム医学センター
臨床ゲノム情報部門 …… 587
臨床ゲノム診療部門 …… 590
ゲノム医学研究支援センター …… 592
医工連携部 …… 594
災害医療マネジメント部 …… 603
国際診療部 …… 605
病態栄養治療部 …… 606

疾患生命工学センター
分子病態医科学部門 …… 614
構造生理学部門 …… 619
医療材料・機器工学部門 …… 622
臨床医工学部門 …… 624
健康環境医工学部門 …… 629
動物資源学部門 …… 633
放射線分子医学部門 …… 636
医工情報学部門 …… 639

医学教育国際研究センター
医学教育学部門 …… 642
医学教育国際協力学部門 …… 643

グローバルナーシングリサーチセンター …… 644

医学図書館 …… 649
国際交流室 …… 651
ＭＤ研究者育成プログラム室 …… 653
健康と医学の博物館 …… 656
研究倫理支援室 …… 658
臨床実習・教育支援室 …… 660
利益相反アドバイザリー室 …… 662

東京医学会　第 2722 回～2746 回　集会一覧 …… 664

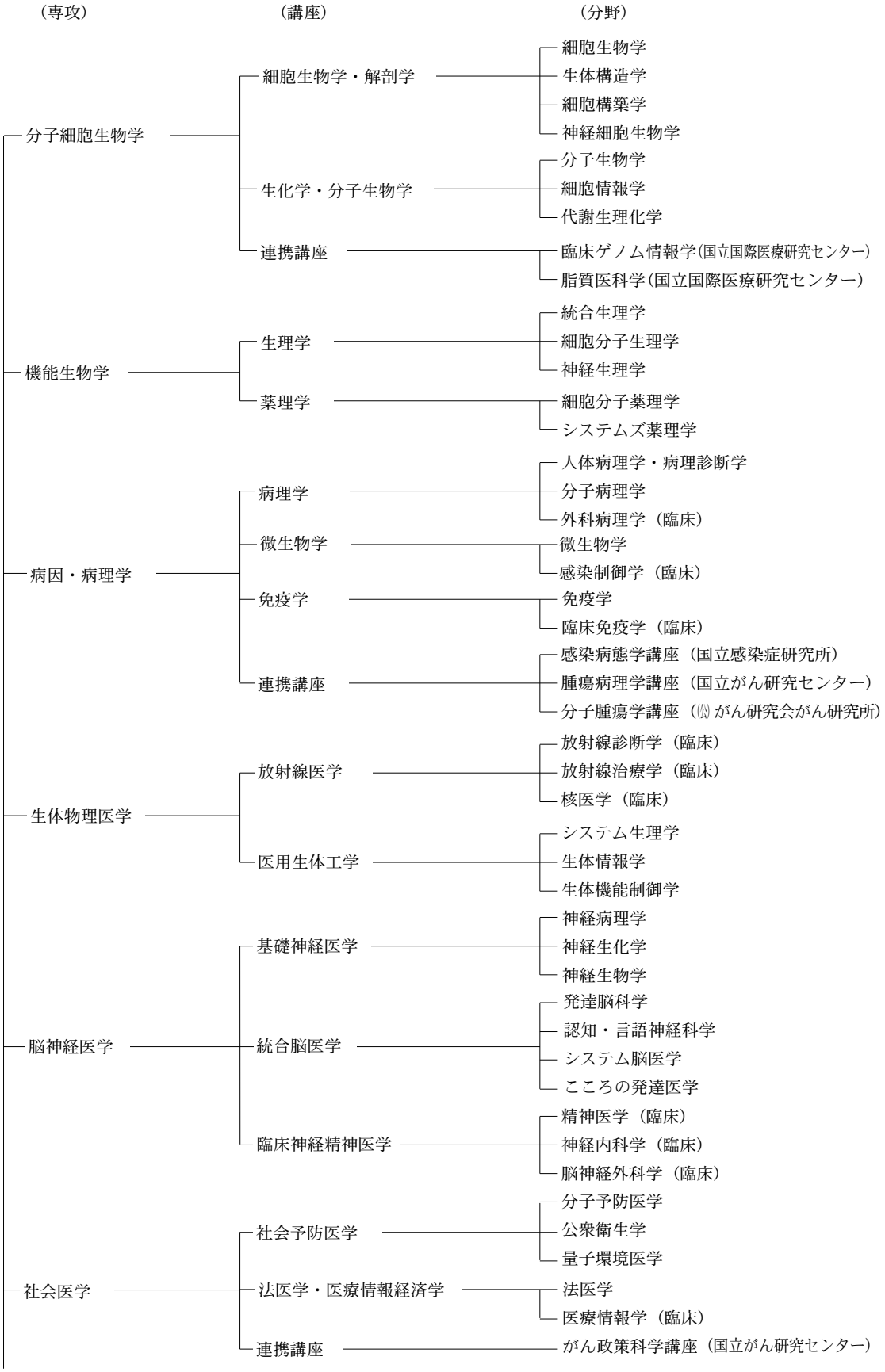
沿　　革

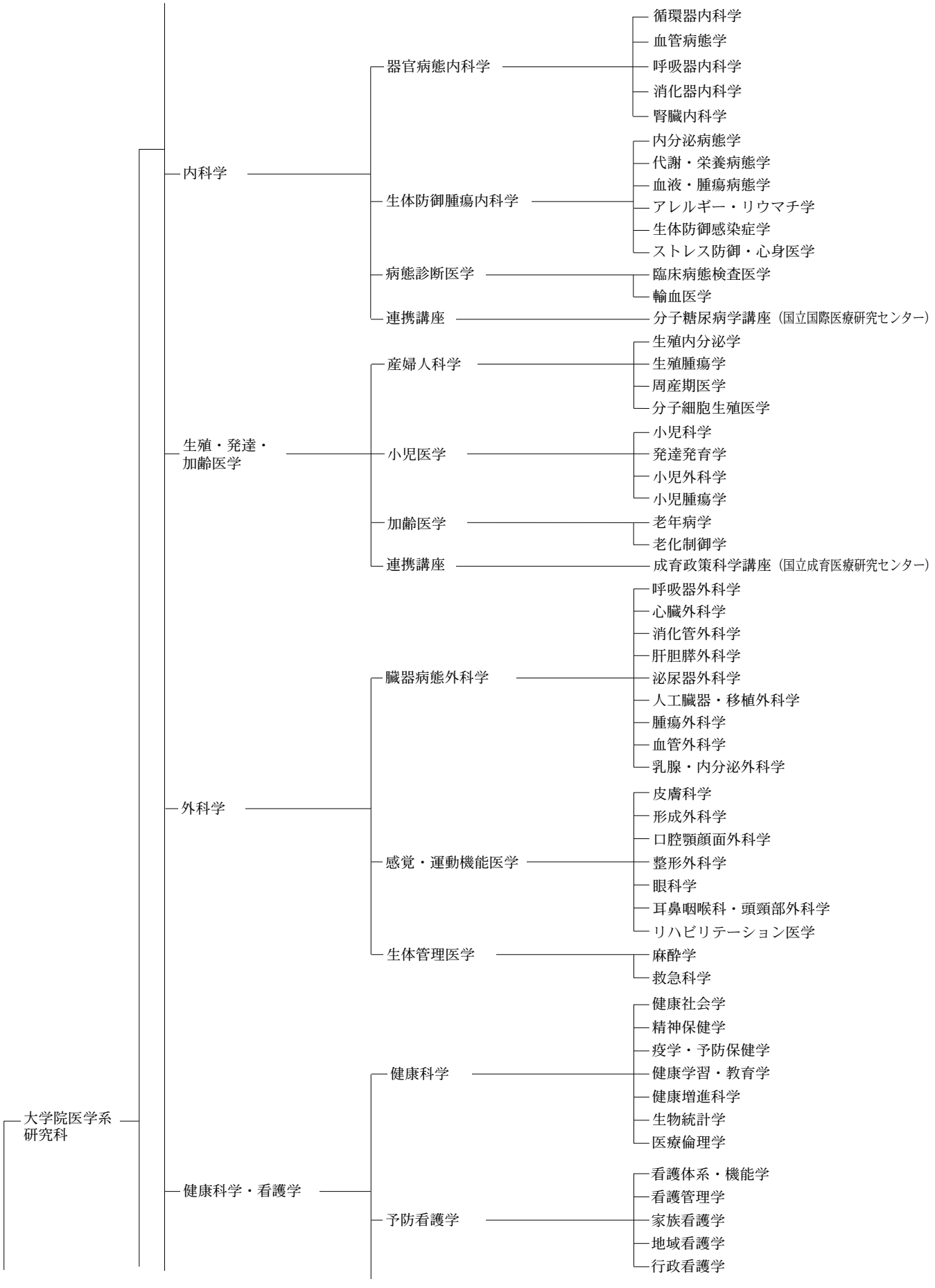
安政５年	(1858)	５月	江戸市中の蘭医83名の醵金により神田御玉ヶ池に種痘所が設立された。
		11月	種痘所は、神田相生町からの出火により類焼したが、伊東玄朴の家などで業務を継続した。
安政６年	(1859)	９月	種痘所を下谷和泉通りに新築し移転した。
万延元年	(1860)	10月	幕府直轄の種痘所となった。
文久元年	(1861)	10月	種痘所を西洋医学所と改称し、教育・解剖・種痘に分かれ西洋医学を講習する所となった。
文久３年	(1863)	２月	西洋医学所は、医学所と改称された.
明治元年	(1868)	７月	医学所は、横浜にあった軍事病院を下谷藤堂邸に移し、医学所を含めて，大病院と称することになった。
明治２年	(1869)	２月	大病院は、医学校兼病院と改称された。
		12月	医学校兼病院は、大学東校と改称された。
明治４年	(1871)	７月	文部省が設置され、大学東校は、東校と改称された。
明治５年	(1872)	８月	学制が布かれ、東校は、第一大学区医学校と改称された。
明治７年	(1874)	５月	第一大学区医学校は、東京医学校と改称された。
明治９年	(1876)	11月	東京医学校は、本郷に移転した。
明治10年	(1877)	４月	東京医学校は、東京開成学校と合併し東京大学となり、東京医学校は、東京大学医学部となった。
明治19年	(1886)	３月	東京大学が帝国大学となり東京大学医学部は、帝国大学医科大学となった。また、大学院が設置された。
明治30年	(1897)	６月	帝国大学は、東京帝国大学となった。
大正６年	(1917)	８月	文部省医師開業試験附属永楽病院が、本学に移管され東京帝国大学医科大学附属小石川分院となった。
大正８年	(1919)	４月	学部制が敷かれ、医科大学は医学部となった。
昭和６年	(1931)	２月	医学部１号館が竣工した。
昭和11年	(1936)	１月	医学部脳研究室が、堀越久三郎氏の寄付により発足した。
		11月	医学部２号館(本館)が竣工した。
昭和22年	(1947)	10月	東京帝国大学は、東京大学となった。
昭和25年	(1950)	４月	看護養成施設が、医学部附属看護学校と改称設置された.
昭和28年	(1953)	４月	衛生看護学科が、設置された。
		７月	東京大学に新制の大学院が設置され、生物系研究科医学専門課程博士課程が設けられた。 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。

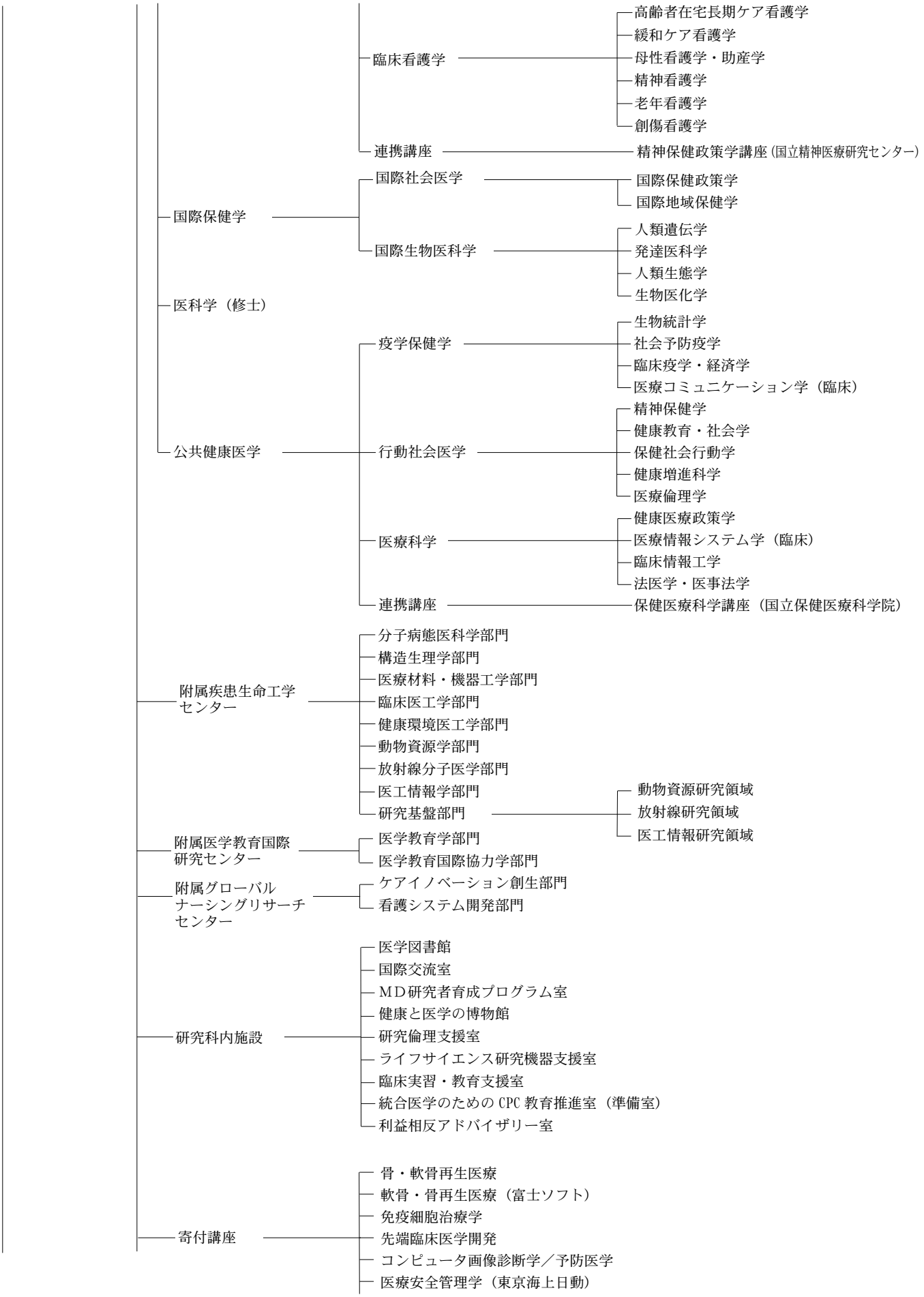
昭和33年 (1958)	4月	医学部薬学科が、薬学部として独立の学部となった。
	5月	東京大学医学部創立百年記念式典が挙行された。
昭和36年 (1961)	3月	医学部総合中央館(医学図書館)が、東京大学医学部創立百年記念事業の一つとして竣工した。
	4月	医学部附属医用電子研究施設が、設置された。
昭和40年 (1965)	4月	医学部附属音声・言語医学研究施設が、設置された。 衛生看護学科を改組し，保健学科が設置された。 東京大学大学院が改組され、生物系研究科医学専門課程は医学系研究科となった。 医学系研究科に保健学専門課程が、設置された。
昭和41年 (1966)	9月	医学部3号館が竣工した。
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が設立され、放射線研究施設と動物実験施設が統合された。

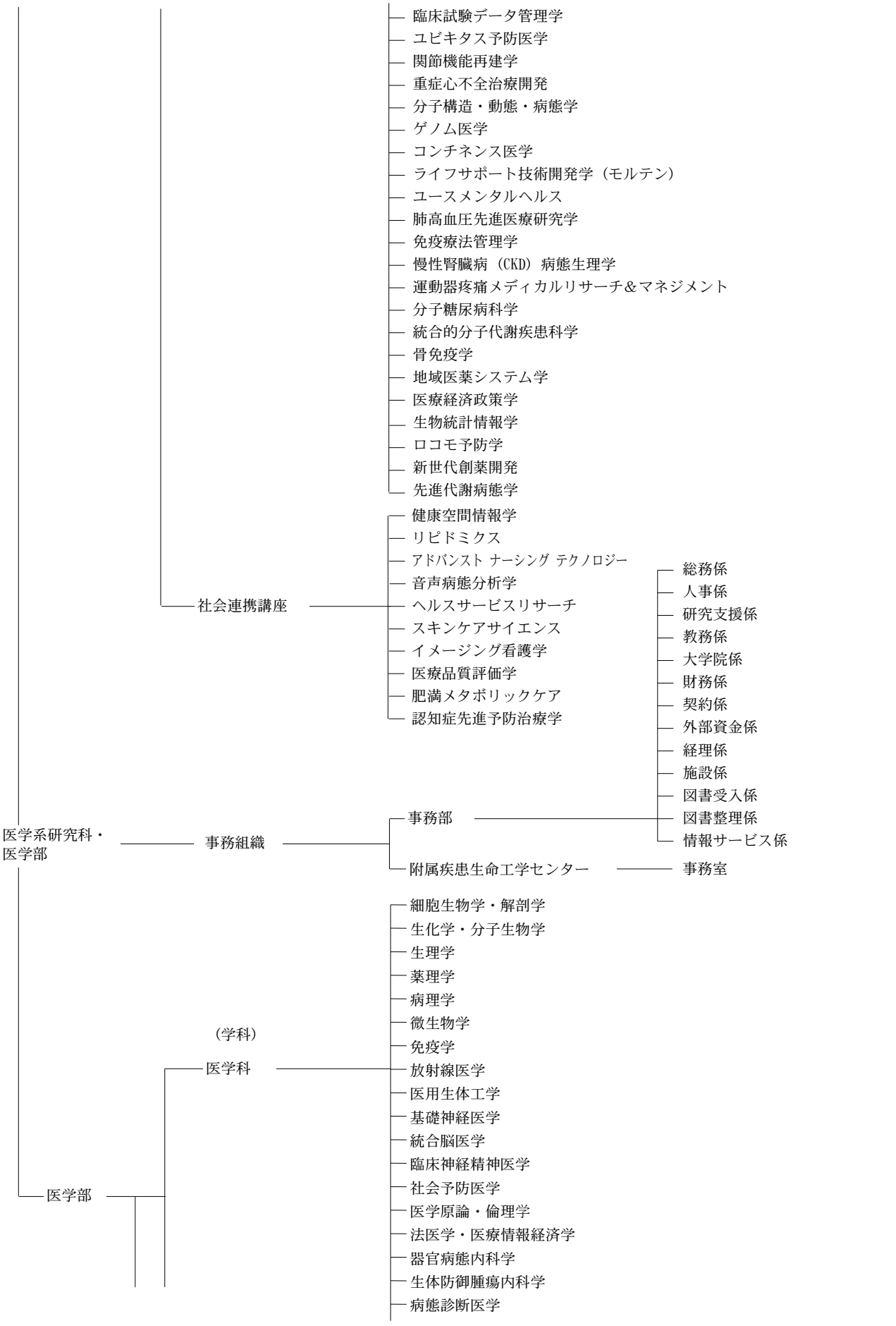
平成16年 (2004) ４月 東京大学は、国立大学法人東京大学となった。
平成17年 (2005) ３月 医学部教育研究棟（第２期）が竣工した。
平成19年 (2007) ４月 医学系研究科に公衆衛生の専門職大学院（公共健康医学専攻）が設置された。
平成20年 (2008) ５月 東京大学医学部・医学部附属病院創立百五十年記念式典が挙行された。
平成22年 (2010) ４月 医学部健康科学・看護学科が、健康総合科学科となった。
平成23年 (2011) １月 医学系研究科に健康と医学の博物館が、設置された。
平成24年 (2012) ４月 医学系研究科に研究倫理支援室が設置された。
平成25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。
平成28年 (2016) ４月 医学系研究科に利益相反アドバイザリー室が設置された。
平成29年 (2017) ４月 医学系研究科にグローバルナーシングリサーチセンターが設置された。
平成29年 (2017) ４月 ライフサイエンス連携研究教育拠点（連携研究機構）が設置された。
平成29年 (2017) ４月 臨床生命医工学連携研究機構（連携研究機構）が設置された。

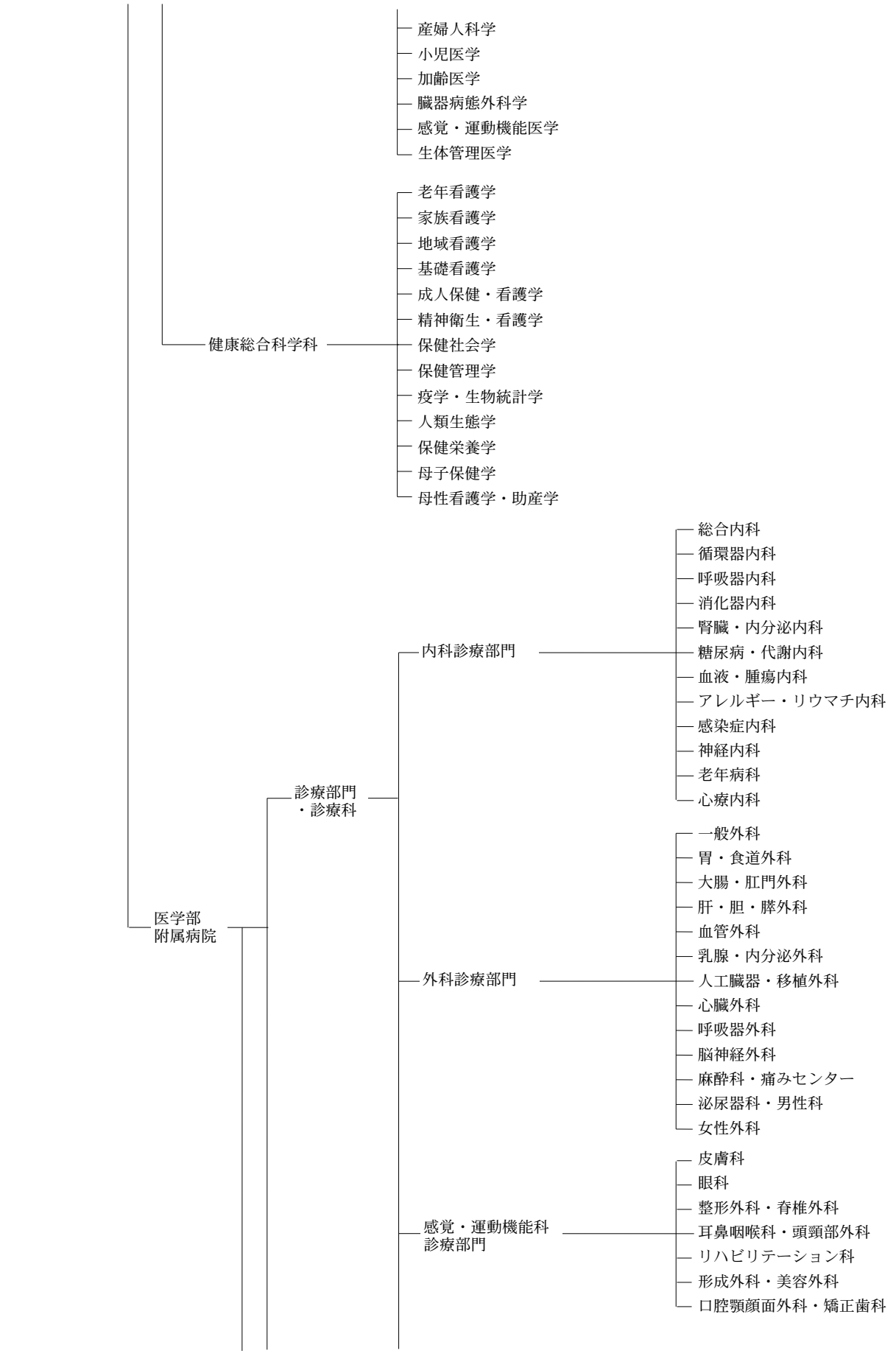
組　　織　　H30.3.31

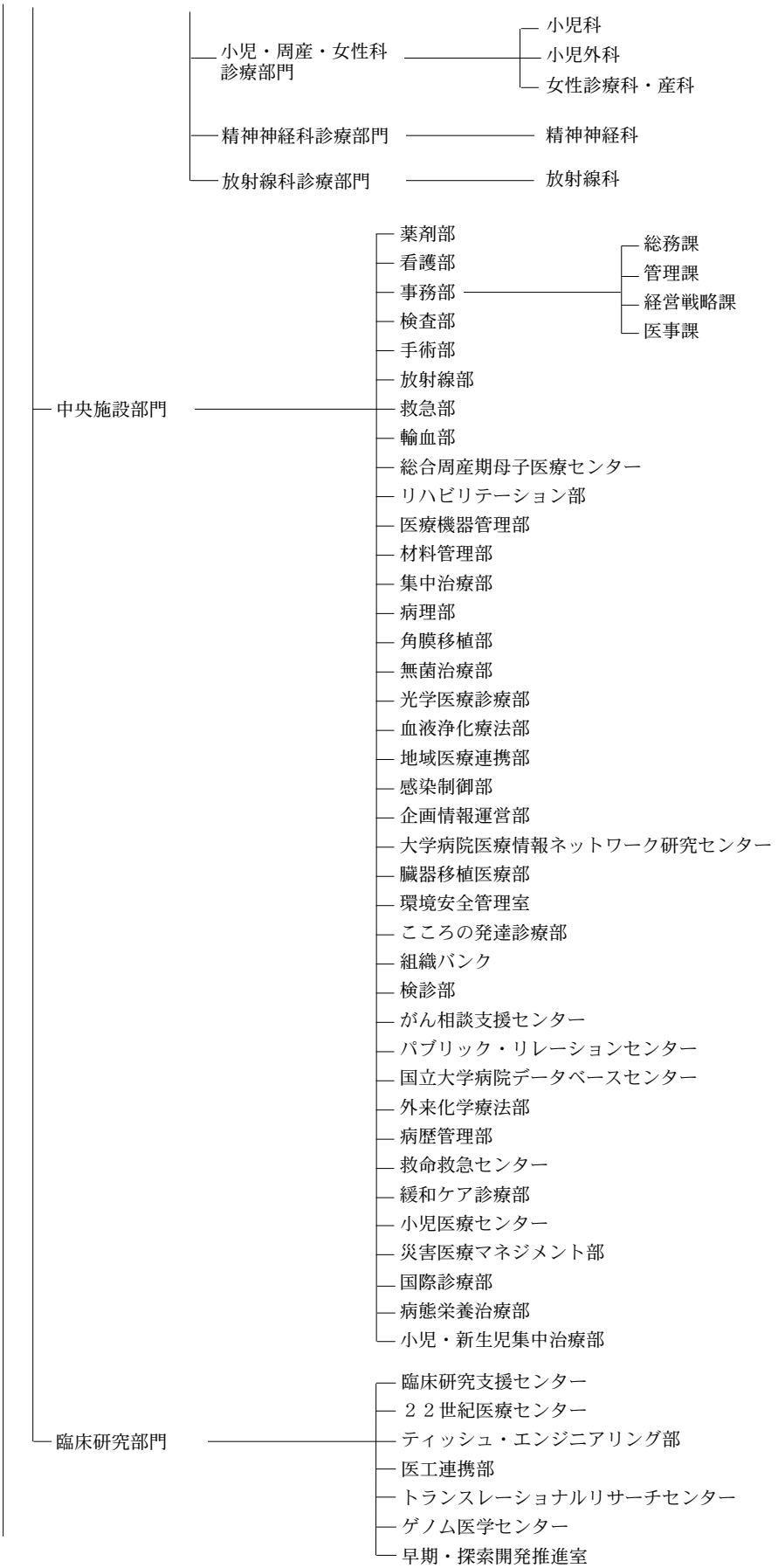

（専攻）
（講座）
（分野）
分子細胞生物学
細胞生物学・解剖学
細胞生物学
生体構造学
細胞構築学
神経細胞生物学
生化学・分子生物学
分子生物学
細胞情報学
代謝生理化学
連携講座
臨床ゲノム情報学(国立国際医療研究センター)
脂質医科学(国立国際医療研究センター)
機能生物学
生理学
統合生理学
細胞分子生理学
神経生理学
薬理学
細胞分子薬理学
システムズ薬理学
病因・病理学
病理学
人体病理学・病理診断学
分子病理学
外科病理学（臨床）
微生物学
微生物学
感染制御学（臨床）
免疫学
免疫学
臨床免疫学（臨床）
連携講座
感染病態学講座（国立感染症研究所）
腫瘍病理学講座（国立がん研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

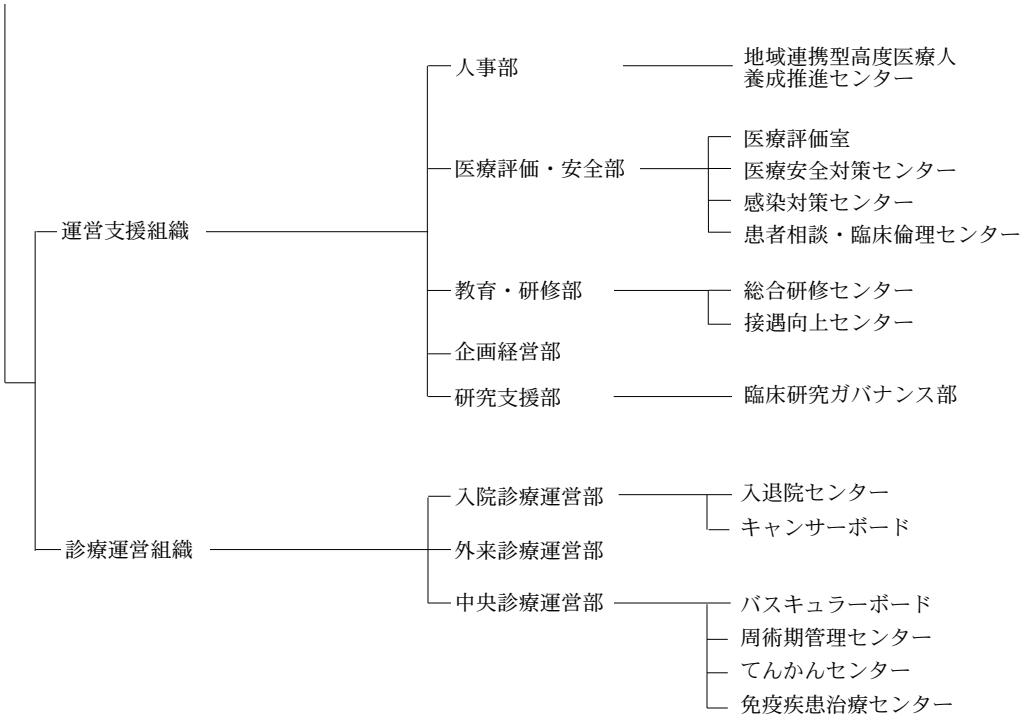

大学院医学系研究科
内科学
器官病態内科学
循環器内科学
血管病態学
呼吸器内科学
消化器内科学
腎臓内科学
生体防御腫瘍内科学
内分泌病態学
代謝・栄養病態学
血液・腫瘍病態学
アレルギー・リウマチ学
生体防御感染症学
ストレス防御・心身医学
病態診断医学
臨床病態検査医学
輸血医学
連携講座
分子糖尿病学講座（国立国際医療研究センター）
生殖・発達・加齢医学
産婦人科学
生殖内分泌学
生殖腫瘍学
周産期医学
分子細胞生殖医学
小児医学
小児科学
発達発育学
小児外科学
小児腫瘍学
加齢医学
老年病学
老化制御学
連携講座
成育政策科学講座（国立成育医療研究センター）
外科学
臓器病態外科学
呼吸器外科学
心臓外科学
消化管外科学
肝胆膵外科学
泌尿器外科学
人工臓器・移植外科学
腫瘍外科学
血管外科学
乳腺・内分泌外科学
感覚・運動機能医学
皮膚科学
形成外科学
口腔顎顔面外科学
整形外科学
眼科学
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
リハビリテーション医学
生体管理医学
麻酔学
救急科学
健康科学・看護学
健康科学
健康社会学
精神保健学
疫学・予防保健学
健康学習・教育学
健康増進科学
生物統計学
医療倫理学
予防看護学
看護体系・機能学
看護管理学
家族看護学
地域看護学
行政看護学


国際保健学
臨床看護学
高齢者在宅長期ケア看護学
緩和ケア看護学
母性看護学・助産学
精神看護学
老年看護学
創傷看護学
連携講座
精神保健政策学講座（国立精神医療研究センター）
国際社会医学
国際保健政策学
国際地域保健学
国際生物医科学
人類遺伝学
発達医科学
人類生態学
生物医化学
医科学（修士）
公共健康医学
疫学保健学
生物統計学
社会予防疫学
臨床疫学・経済学
医療コミュニケーション学（臨床）
行動社会医学
精神保健学
健康教育・社会学
保健社会行動学
健康増進科学
医療倫理学
医療科学
健康医療政策学
医療情報システム学（臨床）
臨床情報工学
法医学・医事法学
連携講座
保健医療科学講座（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
構造生理学部門
医療材料・機器工学部門
臨床医工学部門
健康環境医工学部門
動物資源学部門
放射線分子医学部門
医工情報学部門
研究基盤部門
動物資源研究領域
放射線研究領域
医工情報研究領域
附属医学教育国際研究センター
医学教育学部門
医学教育国際協力学部門
附属グローバルナーシングリサーチセンター
ケアイノベーション創生部門
看護システム開発部門
研究科内施設
医学図書館
国際交流室
ＭＤ研究者育成プログラム室
健康と医学の博物館
研究倫理支援室
ライフサイエンス研究機器支援室
臨床実習・教育支援室
統合医学のための CPC 教育推進室（準備室）
利益相反アドバイザリー室
寄付講座
骨・軟骨再生医療
軟骨・骨再生医療（富士ソフト）
免疫細胞治療学
先端臨床医学開発
コンピュータ画像診断学／予防医学
医療安全管理学（東京海上日動）


医学系研究科・医学部
医学部
（学科）
医学科
細胞生物学・解剖学
生化学・分子生物学
生理学
薬理学
病理学
微生物学
免疫学
放射線医学
医用生体工学
基礎神経医学
統合脳医学
臨床神経精神医学
社会予防医学
医学原論・倫理学
法医学・医療情報経済学
器官病態内科学
生体防御腫瘍内科学
病態診断医学
事務組織
事務部
総務係
人事係
研究支援係
教務係
大学院係
財務係
契約係
外部資金係
経理係
施設係
図書受入係
図書整理係
情報サービス係
附属疾患生命工学センター
事務室
社会連携講座
健康空間情報学
リピドミクス
アドバンスト ナーシング テクノロジー
音声病態分析学
ヘルスサービスリサーチ
スキンケアサイエンス
イメージング看護学
医療品質評価学
肥満メタボリックケア
認知症先進予防治療学
臨床試験データ管理学
ユビキタス予防医学
関節機能再建学
重症心不全治療開発
分子構造・動態・病態学
ゲノム医学
コンチネンス医学
ライフサポート技術開発学（モルテン）
ユースメンタルヘルス
肺高血圧先進医療研究学
免疫療法管理学
慢性腎臓病（CKD）病態生理学
運動器疼痛メディカルリサーチ＆マネジメント
分子糖尿病科学
統合的分子代謝疾患科学
骨免疫学
地域医薬システム学
医療経済政策学
生物統計情報学
ロコモ予防学
新世代創薬開発
先進代謝病態学


産婦人科学
小児医学
加齢医学
臓器病態外科学
感覚・運動機能医学
生体管理医学
老年看護学
家族看護学
地域看護学
基礎看護学
成人保健・看護学
精神衛生・看護学
健康総合科学科
保健社会学
保健管理学
疫学・生物統計学
人類生態学
保健栄養学
母子保健学
母性看護学・助産学
総合内科
循環器内科
呼吸器内科
消化器内科
腎臓・内分泌内科
内科診療部門
糖尿病・代謝内科
血液・腫瘍内科
アレルギー・リウマチ内科
感染症内科
神経内科
老年病科
心療内科
診療部門
・診療科
一般外科
胃・食道外科
大腸・肛門外科
肝・胆・膵外科
血管外科
乳腺・内分泌外科
医学部
附属病院
外科診療部門
人工臓器・移植外科
心臓外科
呼吸器外科
脳神経外科
麻酔科・痛みセンター
泌尿器科・男性科
女性外科
皮膚科
眼科
整形外科・脊椎外科
感覚・運動機能科
診療部門
耳鼻咽喉科・頭頸部外科
リハビリテーション科
形成外科・美容外科
口腔顎顔面外科・矯正歯科


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


運営支援組織
人事部
地域連携型高度医療人養成推進センター
医療評価・安全部
医療評価室
医療安全対策センター
感染対策センター
患者相談・臨床倫理センター
教育・研修部
総合研修センター
接遇向上センター
企画経営部
研究支援部
臨床研究ガバナンス部
診療運営組織
入院診療運営部
入退院センター
キャンサーボード
外来診療運営部
中央診療運営部
バスキュラーボード
周術期管理センター
てんかんセンター
免疫疾患治療センター

職 員 名 簿

平成３０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	(兼) 吉川雅英		
生体構造学	吉 川 雅 英		柳 澤 春 明
細胞構築学		金 井 克 光	田 中 庸 介
神経細胞生物学	岡 部 繁 男		岩 崎 広 英
生化学・分子生物学講座			
分子生物学	水 島　　昇		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
連携講座			
臨床ゲノム情報学	(委嘱)加藤規弘		
(国立国際医療研究センター)			
脂質医科学		(委嘱)進藤英雄	
(国立国際医療研究センター)			
機能生物学専攻			
生理学講座			
統合生理学	大 木 研 一		根 東　　覚
細胞分子生理学	松 崎 政 紀		
神経生理学	狩 野 方 伸		
薬理学講座			
細胞分子薬理学	(兼)廣瀬謙造		大久保 洋 平
システムズ薬理学	上 田 泰 己		洲 崎 悦 生
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	牛 久 哲 男	
		森 川 鉄 平	
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）			

専攻・講座・分野	教　　授	准　教　授	講　　師
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　斉		
(国立がん研究センター)			
分子腫瘍学講座	(客員)中村卓郎		
((公)がん研究会がん研究所)			
生体物理医学専攻			
放射線医学講座			
放射線診断学（臨床）	阿　部　　修	森　　墾	
放射線治療学（臨床）		中　川　恵　一	山　下　英　臣
核医学（臨床）		高　尾　英　正	
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	神出誠一郎	安藤俊太郎
神経内科学（臨床）	戸　田　達　史	清　水　　潤	
脳神経外科学（臨床）	齊　藤　延　人	中　冨　浩　文	
社会医学専攻			
社会予防医学講座			
分子予防医学	松　島　綱　治		上　羽　悟　史
公衆衛生学	(兼)小林廉毅	(兼)豊川智之	冨　尾　　淳
量子環境医学			
法医学・医療情報経済学講座			
法医学	(兼)岩瀬博太郎	(兼)槇野陽介	
医療情報学（臨床）	(兼)大江和彦		田　中　勝　弥

専攻・講座・分野	教　　授	准　教　授	講　　師
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			
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		大　塚　基　之
腎臓内科学	南　學　正　臣		
生体防御腫瘍内科学講座			
内分泌病態学	(兼)南學正臣		槙　田　紀　子
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		正　本　庸　介
アレルギー・リウマチ学	藤　尾　圭　志		庄　田　宏　文
生体防御感染症学	(兼)森屋恭爾	奥　川　　周	
ストレス防御・心身医学		吉　内　一　浩	
病態診断医学講座			
臨床病態検査医学	矢　冨　　裕	池　田　　均	
輸血医学	岡　崎　　仁		
連携講座			
分子糖尿病学講座			
（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	永　松　　健	
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　　穣	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		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		山　口　泰　弘

専攻・講座・分野	教　授	准教授	講　師
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			
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	長谷川　潔		
泌尿器外科学	久米春喜	福原　浩	
人工臓器・移植外科学		阪本良弘	金子順一
腫瘍外科学		野澤宏彰	川合一茂
血管外科学			保科克行
乳腺・内分泌外科学			田辺真彦
感覚・運動機能医学講座			
皮膚科学	佐藤伸一	浅野善英	宮垣朝光
形成外科学	岡崎　睦	飯田拓也	
口腔顎顔面外科学	星　和人	西條英人	
整形外科学	田中　栄	齋藤　琢	廣瀬　旬 松原全宏
眼科学	相原　一	加藤　聡 蕪城俊克	
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	山岨達也	岩崎真一 近藤健二	
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
救急科学	森村尚登	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		
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			
生物統計学			
医療倫理学	(兼)赤林　朗	(兼)瀧本禎之	中澤栄輔
予防看護学講座			
看護体系・機能学		(兼)武村雪絵	

専攻・講座・分野	教　　授	准 教 授	講　　師
看護管理学		武 村 雪 絵	竹 原 君 江
家族看護学	上別府 圭 子		佐 藤 伊 織
地域看護学	(兼)山 本 則 子		成 瀬　　昂
行政看護学			
臨床看護学講座			
高齢者在宅長期ケア看護学	山 本 則 子		五 十 嵐　　歩
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	
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		
連携講座			
精神保健政策学講座	(委嘱)金　吉晴	(委嘱)西　大輔	
(国立精神・神経医療研究センター)			
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	GIRMOUR STUART	
国際地域保健学	神 馬 征 峰		
国際生物医科学講座			
人類遺伝学	徳 永 勝 士	馬 淵 昭 彦	
発達医科学	水 口　　雅	田 中 輝 幸	
人類生態学	梅 崎 昌 裕		
生物医化学	野 崎 智 義	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		
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		(兼) 瀧 本 禎 之	
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		

専攻・講座・分野	教　　授	准 教 授	講　　師
臨床情報工学	小 山 博 史		
法医学・医事法学	(委嘱)岩瀬博太郎	槇 野 陽 介	
連携講座			
保健医療科学講座		(委嘱)福田 敬	
(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		
医療材料・機器工学部門	東 隆	伊 藤 大 知	
臨床医工学部門	(兼) 鄭 雄 一	大 庭 伸 介	
健康環境医工学部門	村 上 誠	大 迫 誠一郎	
動物資源学部門	饗 場 篤	中 尾 和 貴	
		葛 西 秀 俊	
放射線分子医学部門	宮 川 清		榎 本 敦
			細 谷 紀 子
医工情報学部門		今 井 健	
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		(兼) 今 井 健	
附属医学教育国際研究センター			
医学教育学部門	江 頭 正 人		孫 大 輔
医学教育国際協力学部門			大 西 弘 高
研究科内施設			
医学図書館	(館長・兼)康永秀生		
国際交流室	(室長・兼)瀬戸泰之		GREEN JOSEPH
			HOLMES CHRISTOPHER
			名 西 恵 子
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)矢冨 裕		上 竹 勇三郎
ライフサイエンス研究機器支援室		(室長)北 芳博	
臨床実習・教育支援室	(室長・兼)山岨達也		
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) 南 學 正 臣		
循環器内科	(兼) 小 室 一 成		(兼) 森 田 啓 行
			赤　澤　　宏
			瀧 本 英 樹
呼吸器内科	(兼) 長 瀬 隆 英		(兼) 田 中　剛
			(兼) 山 内 康 宏
消化器内科	(兼) 小 池 和 彦		(兼) 大 塚 基 之
			多　田　　稔
			立 石 敬 介
腎臓・内分泌内科	(兼) 南 學 正 臣		(兼) 槇 田 紀 子
			田 中 哲 洋
			加 藤 秀 樹
糖尿病・代謝内科	(兼) 門 脇　孝	(兼) 山 内 敏 正	(兼) 鈴 木　亮
血液・腫瘍内科	(兼) 黒 川 峰 夫		(兼) 正 本 庸 介
			荒 井 俊 也
アレルギー・リウマチ内科	(兼) 藤 尾 圭 志		(兼) 庄 田 宏 文
			久 保 か な え
感染症内科	(兼) 森 屋 恭 爾	(兼) 奥 川　周	
神経内科	(兼) 戸 田 達 史	(兼) 清 水　潤	岩　田　　淳
			作 石 か お り
老年病科	(兼) 秋 下 雅 弘	(兼) 小 川 純 人	(兼) 山 口 泰 弘
心療内科		(兼) 吉 内 一 浩	
		(兼) 瀧 本 禎 之	
外科診療部門			
一般外科	(兼) 瀬 戸 泰 之		
胃・食道外科	(兼) 瀬 戸 泰 之	(兼) 野 村 幸 世	山　下　裕　玄
大腸・肛門外科		(兼) 野 澤 宏 彰	(兼) 川 合 一 茂
			田 中 敏 明
肝・胆・膵外科	(兼) 長谷川　潔		有 田 淳 一
血管外科			(兼) 保 科 克 行
			高 山 利 夫
乳腺・内分泌外科	(兼) 瀬 戸 泰 之		(兼) 田 辺 真 彦
人工臓器・移植外科	(兼) 長谷川　潔	(兼) 阪 本 良 弘	(兼) 金 子 順 一
			赤 松 延 久
心臓外科	(兼) 小 野　稔	(兼) 平 田 康 隆	山 内 治 雄
呼吸器外科	(兼) 中 島　淳		佐 藤 雅 昭
脳神経外科	(兼) 齊 藤 延 人	(兼) 中 冨 浩 文	辛　　正　廣

診療科・診療部等	教　　授	准 教 授	講　　師
麻酔科・痛みセンター	(兼) 山 田 芳 嗣	(兼) 内 田 寛 治	(兼) 伊 藤 伸 子
			森　　芳 映
			河 村　　岳
泌尿器科・男性科	(兼) 久 米 春 喜	(兼) 福 原　浩	高 橋 さ ゆ り
			山 田 大 介
女性外科	(兼)大須賀　穣	(兼) 織 田 克 利	平 田 哲 也
感覚・運動機能科診療部門			
皮膚科	(兼) 佐 藤 伸 一	(兼) 浅 野 善 英	(兼) 宮 垣 朝 光
			吉 崎　　歩
			菅　　析
眼科	(兼) 相 原　一	(兼) 加 藤　聡	本 庄　　恵
		(兼) 蕪 城 俊 克	小 畑　　亮
			澤 村 裕 正
			宮 井 尊 史
整形外科・脊椎外科	(兼) 田 中　栄	(兼) 齋 藤　琢	(兼) 廣 瀬　旬
			(兼) 松 原 全 宏
			大 島　　寧
			武 冨 修 治
耳鼻咽喉科・頭頸部外科	(兼) 山 岨 達 也	(兼) 岩 崎 真 一	二 藤 隆 春
		(兼) 近 藤 健 二	安 藤 瑞 生
			吉 田 昌 史
			江 上 直 也
リハビリテーション科	(兼) 芳 賀 信 彦		
形成外科・美容外科	(兼) 岡 崎　睦	(兼) 飯 田 拓 也	
口腔顎顔面外科・矯正歯科	(兼) 星　和 人	(兼) 西 條 英 人	小笠原　　徹
			大久保 和 美
			末 永 英 之
小児・周産・女性科診療部門			
小児科	(兼) 岡　　明	(兼) 北 中 幸 子	(兼)平田陽一郎
		(兼) 滝 田 順 子	張 田　　豊
			犬 塚　　亮
			松 井 彦 郎
小児外科		(兼) 藤 代　準	鈴 木　　完
女性診療科・産科	(兼) 藤 井 知 行	(兼)甲賀かをり	廣 田　　泰
		(兼) 平 池　修	原 田 美 由 紀
		(兼) 永 松　健	松 本 陽 子

診療科・診療部等	教　　授	准 教 授	講　　師
精神神経科診療部門			
精神神経科	(兼) 笠 井 清 登	(兼)神出誠一郎	(兼)安藤俊太郎
			荒 木　　剛
放射線科診療部門			
放射線科	(兼) 阿 部　修	(兼) 中 川 恵 一	(兼) 山 下 英 臣
		(兼) 高 尾 英 正	渡 谷 岳 行
		(兼) 森　　墾	古 田 寿 宏
中央診療施設等			
薬剤部	鈴 木 洋 史		高 田 龍 平
			本 間　　雅
検査部	(兼) 矢 冨　裕	(兼) 池 田　均	髙 井 大 哉
			湯 本 真 人
			大 門 雅 夫
			蔵 野　　信
手術部	安 原　　洋	深 柄 和 彦	室 屋 充 明
			村 越　　智
放射線部	(兼) 阿 部　修		佐 藤 次 郎
救急部	(兼) 森 村 尚 登	(兼) 中 島　勧	(兼) 軍 神 正 隆
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		坊 垣 昌 彦
			垣 内 五 月
リハビリテーション部	(兼) 芳 賀 信 彦		篠 田 裕 介
医療機器管理部			張　　京 浩
材料管理部		(兼) 深 柄 和 彦	
集中治療部	(兼) 森 村 尚 登		(兼) 土 井 研 人
病理部		(兼) 牛 久 哲 男	牛 久　　綾
		佐々木　毅	
角膜移植部		臼 井 智 彦	
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		濱 崎 敬 文
			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		
企画情報運営部	(兼) 大 江 和 彦		(兼) 田 中 勝 弥
			新　　秀 直
			河 添 悦 昌
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	

診療科・診療部等	教　　授	准 教 授	講　　師
臓器移植医療部	(兼)長谷川　潔		(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)大江和彦		(兼)新　秀直
外来化学療法部	(兼)黒川峰夫		
病歴管理部	(兼)大江和彦		
救命救急センター	(兼)森村尚登	(兼)橘田要一	(兼)軍神正隆
		中島　勧	土井研人
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)森村尚登		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
小児・新生児集中治療部	高橋尚人		
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)南學正臣		
ティッシュ・エンジニアリング部	(兼)星　和人		
医工連携部	(兼)小野　稔		(兼)山内治雄
トランスレーショナルリサーチセンター	(兼)黒川峰夫		(兼)永井純正
ゲノム医学センター	(兼)南學正臣		
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		
医療評価室			(兼)山本知孝
医療安全対策センター		(兼)中島　勧	山本知孝
感染対策センター	(兼)森屋恭爾		
患者相談・臨床倫理センター		(兼)瀧本禎之	
教育・研修部	(兼)佐藤伸一		
総合研修センター	(兼)山岨達也		木村光利
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			

診療科・診療部等	教　　授	准　教　授	講　　師
入院診療運営部	(兼) 田 中　栄		
入退院センター			
キャンサーボード	(兼) 宮 川　清		
外来診療運営部	(兼) 笠 井 清 登		
中央診療運営部		(兼) 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		松本卓巳	矢野文子
セル&ティッシュエンジニアリング講座		疋田温彦	
免疫細胞治療学講座	垣見和宏		松下博和
先端臨床医学開発講座			
ｺﾝﾋﾟｭｰﾀ画像診断学/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	
臨床試験データ管理学講座			
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	
重症心不全治療開発講座		波多野　将	
分子構造・動態・病態学講座	廣川信隆		
ゲノム医学講座		河津正人	
コンチネンス医学講座	井川靖彦		相澤直樹
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
肺高血圧先進医療研究学講座			
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	岡　敬之	
分子糖尿病科学講座		脇　裕典	
統合的分子代謝疾患科学講座		岩部真人	
骨免疫学講座		岡本一男	
地域医薬システム学講座	今井博久		
医療経済政策学講座	田倉智之		
生物統計情報学講座	小出大介	平川晃弘	坂巻顕太郎
ロコモ予防学講座	吉村典子		
新世代創薬開発講座		松岡　茂	
分子神経学講座	辻　省次	三井　純	
先進代謝病態学講座		岩部美紀	

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	徳弁富由樹	
ｱﾄﾞﾊﾞﾝｽﾄ ﾅｰｼﾝｸﾞ ﾃｸﾉﾛｼﾞｰ講座		村山陵子	
音声病態分析学講座		徳野慎一	
ヘルスサービスリサーチ講座		城　大祐	
スキンケアサイエンス講座		峰松健夫	玉井奈緒
イメージング看護学講座		藪中幸一	吉田美香子
医療品質評価学講座	宮田裕章	縄田　寛	隈丸　拓
肥満メタボリックケア講座		愛甲　丞	小川雅子
認知症先進予防治療学講座		橋本唯史	

運営費交付金（精神保健学分野）

所　　属	特任教授	特任准教授	特任講師
メンタルヘルス専門家養成プログラム			今村幸太郎

運営費付金（医学部附属病院）

所　　属	特任教授	特任准教授	特任講師
外来化学療法の安全向上に関する研究			石神浩徳

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
グローバルナーシングリサーチセンターにおける看護研究推進	CHAN KO EDWARD		
トランスレーショナルリサーチ		大江真琴	

大学教育再生戦略推進費（文部科学省）

所　　属	特任教授	特任准教授	特任講師
がん最適化医療を実現する医療人育成（多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン）			畑　　啓介 建石良介

大学改革推進等補助金（文部科学省）

所　　属	特任教授	特任准教授	特任講師
ライフイノベーションを先導するリーダー養成プログラム		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		李　　廷秀	

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（医学部附属病院）

所　　属	特任教授	特任准教授	特任講師
臨床研究ガバナンス部 臨床研究の監査体制とガバナンスの強化	森豊隆志		

※平成３０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 29 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日）

区　分	氏　　名	日　付	新　職　名　等	旧　職　名　等
採　　用	村 上　　誠	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 健康環境・医工学部門教授	東京都医学総合研究所 参事研究員
兼　　務	山 本 則 子	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 地域看護学教授	東京大学大学院医学系研究科 高齢者在宅長期ケア看護学
採　　用	野 澤 宏 彰	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学准教授	東京大学大学院医学系研究科 特任講師
採　　用	大 庭 伸 介	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 臨床医工学部門准教授	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
採　　用	葛 西 秀 俊	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 動物資源学部門准教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 特任准教授
昇　　任	仲上豪二朗	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 老年看護学准教授	東京大学大学院医学系研究科 老年看護学講師
昇　　任	西 條 英 人	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学准教授	東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科講師
昇　　任	齋 藤　　琢	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 整形外科学准教授	東京大学大学院医学系研究科 整形外科学講師
昇　　任	高 尾 英 正	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 核医学准教授	東京大学医学部附属病院 放射線科講師
兼　　務	瀧 本 禎 之	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 健康増進科学准教授	東京大学大学院医学系研究科 医療倫理学准教授
配 置 換	宮 垣 朝 光	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学講師	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科講師
配 置 換	山 口 泰 弘	H29.4.1	東京大学大学院医学系研究科 老化制御学講師	東京大学医学部附属病院 老年病科講師
採　　用	山 田 大 介	H29.4.1	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師	国立国際医療研究センター病院 第二泌尿器科医長
採　　用	鈴 木　　完	H29.4.1	東京大学医学部附属病院 小児外科講師	埼玉県立小児医療センター 医長
採　　用	松 本 陽 子	H29.4.1	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師	厚生労働省医政局地域医療計画課 厚生労働技官

区　分	氏　　名	日　付	新　職　名　等	旧　職　名　等
採　用	本間　雅	H29.4.1	東京大学医学部附属病院 薬剤部講師	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
昇　任	宮井尊史	H29.4.1	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科講師	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科助教
昇　任	末永英之	H29.4.1	東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科講師	東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科助教
昇　任	渡谷岳行	H29.4.1	東京大学医学部附属病院 放射線科講師	東京大学医学部附属病院 放射線科助教
昇　任	藏野　信	H29.4.1	東京大学医学部附属病院 検査部講師	東京大学医学部附属病院 検査部助教
委　嘱	國土典宏	H29.4.6	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学教授	国立国際医療研究センター 理事長
昇　任	槇野陽介	H29.4.16	東京大学大学院医学系研究科 法医学・医事法学准教授	東京大学大学院医学系研究科 法医学・医事法学講師
昇　任	大塚基之	H29.4.16	東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学講師	東京大学医学部附属病院 消化器内科助教
採　用	松原全弘	H29.4.16	東京大学大学院医学系研究科 整形外科学講師	東京大学医学部附属病院 特任臨床医
昇　任	江頭正人	H29.5.1	東京大学大学院医学系研究科 附属医学教育国際研究センター 医学教育部門教授	東京大学医学部附属病院 教育・研修部教授
昇　任	高橋尚人	H29.5.1	東京大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 教授	東京大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 准教授
昇　任	森　　墾	H29.5.1	東京大学大学院医学系研究科 放射線診断学准教授	東京大学大学院医学系研究科 放射線診断学講師
昇　任	田中庸介	H29.5.1	東京大学大学院医学系研究科 細胞生物学講師	東京大学大学院医学系研究科 細胞生物学助手
採　用	荒木　剛	H29.5.1	東京大学医学部附属病院 精神神経科講師	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
辞　職	藤乘嗣泰	H29.5.31	獨協医科大学 循環器・腎臓内科血液浄化センター 准教授	東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学講師
委　嘱	岡崎　睦	H29.6.1	東京大学大学院医学系研究科 形成外科学教授	東京医科歯科大学 医歯学総合研究科教授
所属変更	高橋尚人	H29.6.1	東京大学医学部附属病院 小児・新生児集中治療部教授	東京大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター教授

区　分	氏　　名	日　付	新　職　名　等	旧　職　名　等
昇　　任	中 澤 栄 輔	H29.6.1	東京大学大学院医学系研究科 医療倫理学講師	東京大学大学院医学系研究科 医療倫理学助教
昇　　任	垣 内 五 月	H29.6.1	東京大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター講師	東京大学医学部附属病院 小児科助教
昇　　任	藤 尾 圭 志	H29.6.16	東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学教授	東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学准教授
配 置 換	山 下 英 臣	H29.6.16	東京大学大学院医学系研究科 放射線治療学講師	東京大学医学部附属病院 放射線科講師
辞　　職	鎌 田 昌 洋	H29.6.30	帝京大学医学部附属病院 講師	東京大学医学部附属病院 皮膚科講師
昇　　任	柳 澤 春 明	H29.7.1	東京大学大学院医学系研究科 生体構造学講師	東京大学大学院医学系研究科 生体構造学助教
昇　　任	正 本 庸 介	H29.7.1	東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍病態学講師	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科助教
昇　　任	古 田 寿 宏	H29.7.1	東京大学医学部附属病院 放射線科講師	東京大学医学部附属病院 放射線科助教
昇　　任	田 中 敏 明	H29.7.16	東京大学医学部附属病院 大腸・肛門外科講師	東京大学医学部附属病院 大腸・肛門外科助教
昇　　任	高 山 利 夫	H29.7.16	東京大学医学部附属病院 血管外科講師	東京大学医学部附属病院 血管外科助教
辞　　職	小 松 孝 美	H29.7.31	NTT 東日本関東病院 麻酔科部長	東京大学医学部附属病院 手術部講師
採　　用	戸 田 達 史	H29.8.1	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学教授	神戸大学大学院医学系研究科 教授
採　　用	野 崎 智 義	H29.8.1	東京大学大学院医学系研究科 生物医化学教授	国立感染症研究所 寄生動物部部長
昇　　任	根 東　　覚	H29.8.1	東京大学大学院医学系研究科 統合生理学講師	東京大学大学院医学系研究科 統合生理学助教
配 置 換	槙 田 紀 子	H29.8.1	東京大学大学院医学系研究科 内分泌病態学講師	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科講師
辞　　職	高 橋 倫 子	H29.8.31	北里大学医学部主任教授	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 構造生理学講師
辞　　職	武 笠 晃 丈	H29.8.31	熊本大学医学部附属病院 脳神経外科教授	東京大学医学部附属病院 脳神経外科講師
配 置 換	垣 内 千 尋	H29.8.31	東京大学バリアフリー支援室 准教授	東京大学大学院医学系研究科 精神医学准教授

区　分	氏　　名	日　付	新　職　名　等	旧　職　名　等
昇　　任	庄 田 宏 文	H29.9.1	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	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科助教
昇　　任	久保かなえ	H29.9.1	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科講師	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科助教
昇　　任	室 屋 充 明	H29.9.1	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター講師	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター助教
死　　亡	渡 邉 聡 明	H29.9.29		東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学教授
早期退職	多田敬一郎	H29.9.30	国立国際医療研究センター病院 乳腺外科医長	東京大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科准教授
採　　用	岡 崎　　睦	H29.10.1	東京大学大学院医学系研究科 形成外科学教授	東京医科歯科大学 形成外科教授
採　　用	松 井 彦 郎	H29.10.1	東京大学医学部附属病院 小児科講師	長野県立こども病院 小児集中治療科部長
勤 務 換	室 屋 充 明	H29.10.1	東京大学医学部附属病院 手術部講師	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター講師
兼　　務	永 井 純 正	H29.10.1	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センター講師	東京大学医科学研究所 附属最先端医療研究センター講師
採　　用	田 辺 真 彦	H29.11.1	東京大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科講師	佐々木研究所附属杏雲堂病院 乳腺外科科長
昇　　任	菅　　析	H29.11.1	東京大学医学部附属病院 皮膚科講師	東京大学医学部附属病院 皮膚科助教
昇　　任	村 越　　智	H29.11.1	東京大学医学部附属病院 手術部講師	東京大学医学部附属病院 材料管理部助教
死　　亡	狩野章太郎	H29.11.9		東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科講師
辞　　職	渡 辺 昌 文	H29.11.30	山形大学医学部教授	東京大学医学部附属病院 循環器内科講師
辞　　職	林　　俊 宏	H29.11.30	帝京大学医学部 生理学講座教授	東京大学医学部附属病院 神経内科講師
昇　　任	長谷川　潔	H29.12.1	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学教授	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学准教授
採　　用	久 米 春 喜	H29.12.1	東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学教授	国立国際医療研究センター病院 手術管理部門長
辞　　職	藤 村 哲 也	H29.12.31	国立国際医療センター病院 第一泌尿器科医長	東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学准教授
昇　　任	梅 崎 昌 裕	H30.1.1	東京大学大学院医学系研究科 人類生態学教授	東京大学大学院医学系研究科 人類生態学准教授

区　分	氏　　名	日　付	新　職　名　等	旧　職　名　等
昇　　任	星　　和人	H30.1.1	東京大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学教授	東京大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学准教授
昇　　任	安藤俊太郎	H30.1.1	東京大学大学院医学系研究科 精神医学講師	東京大学医学部附属病院 精神神経科助教
採　　用	瀧本英樹	H30.1.1	東京大学医学部附属病院 循環器内科講師	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
昇　　任	作石かおり	H30.1.1	東京大学医学部附属病院 神経内科講師	東京大学医学部附属病院 神経内科助教
兼　　務	吉川雅英	H30.1.10	東京大学大学院医学系研究科 細胞生物学教授	東京大学大学院医学系研究科 生体構造学教授
分野変更	田中庸介	H30.1.24	東京大学大学院医学系研究科 細胞構築学講師	東京大学大学院医学系研究科 細胞生物学講師
昇　　任	河村　　岳	H30.2.1	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター講師	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター助教
辞　　職	間野博行	H30.3.31	国立がん研究センター研究所長	東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学教授
定年退職	松島綱治	H30.3.31	東京理科大学生命医科学研究所 嘱託教授	東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学教授
定年退職	門脇　　孝	H30.3.31	帝京大学医学部常勤客員教授	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学教授
早期退職	山崎　　力	H30.3.31	国際医療福祉大学 大学院医学系研究科教授	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター教授
辞　　職	森川鉄平	H30.3.31	NTT 東日本関東病院 病理診断科部長	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター教授
任期満了	阿部裕輔	H30.3.31	さくらテラス青葉町診療所長	東京大学大学院医学系研究科 生体機能制御学准教授
任期満了	池田　　均	H30.3.31	住友商事診療所非常勤医師	東京大学大学院医学系研究科 臨床病態検査医学准教授
早期退職	阪本良弘	H30.3.31	杏林大学医学部教授	東京大学大学院医学系研究科 人工臓器・移植外科学准教授
辞　　職	福原　　浩	H30.3.31	杏林大学医学部教授	東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学准教授
辞　　職	GILMOUR STUART	H30.3.31	聖路加国際大学 公衆衛生大学院教授	東京大学大学院医学系研究科 国際保健政策学教授
辞　　職	石川ひろの	H30.3.31	帝京大学 大学院公衆衛生学研究科教授	東京大学大学院医学系研究科 医療コミュニケーション学准教授
辞　　職	臼井智彦	H30.3.31	国際医療福祉大学 三田病院眼科主任教授	東京大学医学部附属病院 角膜移植部准教授

区　分	氏　　名	日　付	新　職　名　等	旧　職　名　等
辞　　職	根 東　　覚	H30.3.31	東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構特任准教授	東京大学大学院医学系研究科 統合生理学講師
任期満了	上 羽 悟 史	H30.3.31	東京理科大学生命医科学研究所 嘱託准教授	東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学講師
辞　　職	竹 原 君 江	H30.3.31	名古屋大学大学院医学系研究科 准教授	東京大学大学院医学系研究科 看護管理学講師
定年退職	HOLMES CHRISTOP HER	H30.3.31	東京大学医学部非常勤講師	東京大学大学院医学系研究科 国際交流室講師
辞　　職	加 藤 秀 樹	H30.3.31	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科准教授
辞　　職	荒 井 俊 也	H30.3.31	東京警察病院 血液内科主任医長	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科講師
辞　　職	高橋さゆり	H30.3.31	帝京大学医学部講師	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師
辞　　職	江 上 直 也	H30.3.31	江上耳鼻咽喉科医院医師	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師
辞　　職	張　　京 浩	H30.3.31	帝京大学医学部附属病院 麻酔科准教授	東京大学医学部附属病院 医療機器管理部講師
任期満了	長野宏一朗	H30.3.31		東京大学医学部附属病院 地域医療連携部講師

平成２９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	4	0
	イスラエル国	1	0
	イラン・イスラム共和国	1	0
	インド	2	0
	インドネシア共和国	6	4
	オーストラリア連邦	１１	2
	カンボジア王国	1	0
	シンガポール共和国	１３	6
	スリランカ民主社会主義共和国	1	1
	タイ王国	１１	1
	大韓民国	２０	8
	台湾	１９	5
	中華人民共和国	３２	２０
	トルコ共和国	1	0
	ネパール連邦民主共和国	3	0
	バングラデシュ人民共和国	0	1
	フィジー共和国	1	0
	フィリピン共和国	0	1
	ベトナム社会主義共和国	2	0
	香港	4	0
	マレーシア	2	0
	モンゴル国	2	0
	ラオス人民民主共和国	3	1
北米・中南米	アメリカ合衆国	７２	４３
	アルゼンチン共和国	1	1
	カナダ	1	2
	メキシコ合衆国	3	1
ヨーロッパ	英国	１２	5
	イタリア共和国	１０	2
	オーストリア共和国	1	0
	オランダ王国	1	3
	キプロス共和国	1	0
	ギリシャ共和国	1	0
	クロアチア共和国	1	0
	スイス連邦	4	3
	スウェーデン王国	5	1
	スペイン	7	１０
	セルビア共和国	1	2
	チェコ共和国	3	1
	デンマーク王国	2	2
	ドイツ連邦共和国	１２	6
	ハンガリー	0	1
	フィンランド共和国	2	1
	フランス共和国	8	4
	ベルギー王国	1	0
	ポルトガル共和国	4	0
アフリカ	エジプト・アラブ共和国	1	0
	ガーナ共和国	0	1
	南アフリカ共和国	2	0

細胞生物学・細胞構築学

准教授
金井克光
講師・助手
田中庸介、本間典子

ホームページ http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/

教　育

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

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

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

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

研　究

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

神経細胞や上皮細胞をはじめすべての細胞は、細胞の機能にとり必須の機能蛋白分子を合成後、様々な膜小器官あるいは蛋白複合体さらには mRNA 蛋白複合体として目的地へ適正な速度で輸送する必要がある。この細胞内の物質輸送は細胞の重要な機能、形作りそして生存のため必須である。私達は今までにこの輸送機構の主役である微小管をレールとしたキネシンスーパーファミリーモーター分子群（KIFs）を発見し哺乳類の全遺伝子４５個を同定した。またこの KIFs が多様な機能分子を輸送するだけでなく脳の高次機能、神経回路網形成、左右の決定、腫瘍の抑制等に重要な役割を果たす事を明らかにして来た。このようにモーター分子群 KIFs は重要な細胞機能の根幹を担っていると同時に私達の体の様々な基本的生命現象に深く関わっておりこの研究は分子細胞生

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

A) KIF2 による効率の良い微小管脱重合機構を解明

KIF2 は私たちが同定したキネシンで、微小管を脱重合する特殊な活性を持つ。今回私達は KIF2 が ATP を使い、チューブリンと大きな複合体を形成して微小管を効率良く脱重合することを示した。神経細胞の形成や細胞分裂など、微小管の脱重合は秩序立って効率良く進められる必要があるが、多くのチューブリンからなる微小管を、どのように少数の KIF2 が先端から順番に解体するのか、その仕組みは不明だった。

私達は KIF2 が微小管を脱重合する過程の分子の変化を、サイズ排除クロマトグラフィーや動的光散乱法・超遠心分析法・質量分析法などを用いて詳細に解析し、ATP 1 分子を加水分解する過程で、KIF2 の機能ドメイン 1 つがチューブリン二量体を 2 セット捉えた大きな構造（1：2 複合体）を形成し、1 分子の KIF2 でチューブリン二量体を 2 分子解体することを明らかした（Ogawa et al. Cell Rep, 2017）。

私達はさらにそのメカニズムも明らかにした。微小管末端における KIF2 の ATP 加水分解開始は、KIF2 表面の屈曲や α4 ヘリックス末端の弛緩などの構造変化を伴いチューブリン表面への強い結合を引き起こす。さらに、KIF2 に特異的な Neck と呼ばれる構造がとなりのチューブリン 2 量体の表面に結合し、後から結合しようとする KIF2 を阻害する。これらのメカニズムによって KIF2 はチューブリンと 1 ： 2 複合体を形成できる（Ogawa et al. Cell Rep, 2017）。

微小管の重合／脱重合のコントロールの破綻は、神経変性疾患や細胞分裂異常による癌の形成など、多くの疾患を引き起こす。本研究によって明らかになった微小管脱重合機構の解明は、今後の微小管関連疾患の病態理解・治療法解明の基盤となる。

B) KIF2A は、神経軸索、及び樹状突起の形成、及び海馬の神経回路形成に基本的役割を持ちその欠損は、回帰性回路を形成し癲癇を起因する。

マウスの生後の海馬において、歯状回顆粒細胞に特に多く存在する KIF2A が、細胞骨格である微小管に働きかけて神経突起の長さと形状を巧みに調節することによって、その突起が将来軸索と樹状突起のどちらになるかを決定づけ、さらには精緻な神経回路の形成と維持に重要な役割を果たしていることを明らかにした（Homma et al. eLife, 2018）。

KIF2A は、微小管を端から脱重合させることで、その長さを調節するタンパク質である。KIF2A は、哺乳類胎児の脳に多く存在し、胎児の神経系が発達する時に、神経細胞の軸索分枝の不必要な伸長を抑制し、神経細胞の移動や伸び縮みに重要な働きをすることを私たちは、先に明らかにした。この KIF2A は、神経細胞の新生が生後も長く続くとされる海馬や嗅球で多く見られることから、生後の脳の成長や機能に重要な役割を果たしていると考え、さらには、大脳皮質形成異常をもつヒト乳児において、KIF2A の遺伝子に異常がみつかったことから、大脳皮質の発達にも関わりがあると注目した。しかし、既存の KIF2A 欠損マウスは、生後 1 日で死んでしまうため、生後の機能解析が不可能であった。

そこで今回、タモキシフェンを投与するとそのタイミングで KIF2A を欠損させられる「条件つ

き KIF2A 欠損マウス」を作成し、生後のいくつかの時期に KIF2A を欠損させた。その結果、幼若期に KIF2A を欠損させたマウスは、過活動やてんかん発作を起こして多くが死亡した。KIF2A が海馬の中でも特に「歯状回顆粒細胞」に多く存在したことから、歯状回に注目して解析を進めたところ、KIF2A は、歯状回顆粒細胞の突起が適正な長さになると、その伸長を抑制することで、軸索を軸索として、樹状突起を樹状突起として成長させることを明らかにした。また、条件付き KIF2A 欠損マウスの歯状回には、異常な回帰性神経回路ができていて海馬全体が興奮しやすくなっていたことから、歯状回顆粒細胞の神経突起が正常な長さに伸長して適正な軸索や樹状突起に成長することは、正確な神経回路の形成と維持・再編に重要であることが示唆された（Homma et al. eLife, 2018）。

ヒトの海馬では、歯状回の顆粒細胞のみが、一生を通じて作り続けられており、新生した細胞の突起形成や神経回路の精緻な再構成が、記憶に特に重要と考えられていることから、KIF2A は、記憶や学習の要となる過程に深く関わっていることが示唆された。また、KIF2A のさらなる機能の研究は、神経系疾患の病態解明・創薬にも応用できる可能性がある。

C）分子モーターKIF21B による恐怖記憶の制御機構の解明

恐怖の記憶消去の異常は、心的外傷後ストレス障害(PTSD)などに重要な役割を演じているが、そのメカニズムはほとんど明らかになっていなかった。私たちは、KIF21B 分子モーターがシナプスの構造を制御する Rac1 タンパク質の制御分子 ELMO1 複合体をダイナミックに輸送して Rac1 タンパク質の「活性サイクル」を終結させ、シナプス伝達効率の「長期抑圧」を通して恐怖記憶が消去されることを解明した（Morikawa Mo. et al. Cell Rep, 2018）。Kif21b 遺伝子を欠損したノックアウトマウスを作成したところ、Rac1 タンパク質の活性化が長く持続し、場所につながる恐怖の記憶がほとんど消去できない PTSD 様の症状を示した。そこで、このノックアウトマウスに ELMO1 複合体の阻害剤 CPYPP を投与してみると、野生型マウスとまったく同じように恐怖記憶を消去できるようになった。この研究により、キネシン分子モーターのかかわるシナプス可塑性の新しい分子機構が解明されたことは、記憶の書き換え障害が関与する PTSD 等の難治性精神疾患の治療に道を開くものである（Morikawa Mo et al.Cell Rep, 2018）。

D) KIF1B beta は、IGF1R を輸送し軸索伸長に基本的な役割を持ち、ヒトでのその結合部位の変異は、IGF1R 輸送を傷害し Charcot-Marie-Tooth type 2A1（CMT2A1）の病態の本態をなす。

私たちは先に、KIF1B beta モーター分子を同定し、KIF1B beta が、相同性の高い KIf1A とともにその satlk domain が DENN/MADD を介してシナップス小胞前駆体に含まれる Rab3A に結合しシナップス小胞前駆体を軸索内で順行性に輸送する事を示した。さらにその遺伝子欠損マウスの解析により、KIF1B beta の欠損により、軸索の伸長が障害され神経細胞死が起こることを示した。ホモ個体は、生後すぐに死ぬがヘテロ個体は、生き残り 1 年後には、筋力低下、staggering gate を示しヒト神経変性症様の症状を呈した。そこで KIF1B beta の遺伝子座の解析から CMT2A1 の家系の患者の KIF1B beta のモーター領域に、Q98L 変異がありこの為この変異モーターの運動活性は極めて低くこれが病態の根拠となっていることを示した。しかしシナップス小胞蛋白の遺伝子欠損マウスでは、神経細胞死を説明できずに不明な点が残っていた。

今回、私たちは、KIF1B beta の stalk domain が

直接 IGF1R beta の細胞内 domain と結合し、KIF1B beta は、IGF1R を含む小胞を軸索内で順行性に輸送する事を解明した。これにより KIF1B beta が PI3K signaling を介して軸索の伸長を制御していることも分かった（Xu et al. J. Cell Biol, 2018）。

又、米国の CMT2A1 患者の 2 家系で共通に stalk domain に Y1087C 変異があり、この KIF1B beta は、IGF1R と結合できずに 1GF1R を含む小胞を輸送できず、この為、軸索伸長も障害されることが判明した。この解明により CMT2A1 の病態がより明らかになった。

発表論文

1. Ogawa, T., S. Saijo, N. Shimizu, X. Jiang and N. Hirokawa. Mechanism of Catalytic Microtubule Depolymerization via KIF2-tubulin Transitional Conformation. ***Cell Rep.*** 20: 2626–2638, 2017.
2. Ogawa, T., and N. Hirokawa. Multiple analyses of protein dynamics in solution. ***Biophy. Rev.*** https://doi.org/10.1007/s12551-017-0354-7 2017
3. Homma, N. R., Zhou, M. I. Naseer, A. G.. Chaudhary, M. H. Al-Qahtani, and N. Hirokawa. KIF2A regulates the development of dentate granule cells and postnatal hippocampal wiring. ***eLife*** 7: e30935. DOI: https://doi.org/10.7554/eLife. 30935, 2018.
4. Morikawa, Mo.,Y. Tanaka, H. –S. Cho, M. Yoshihara, and N. Hirokawa. The molecular motor KIF21B mediates synaptic plasticity and fear extinction by terminating Rac1 activation. ***Cell Rep.*** 23: 3864-3877, 2018.
5. Xu, F., Takahashi, H., Tanaka, Y., Ichinose, S., Niwa, S., M. P. Wicklund, and N. Hirokawa. KIF1B beta mutations detected in hereditary neuropathy impair IGF1R transport and axon growth. ***J. Cell Biol.*** 217:3480-3496, 2018.
6. Wang, L., Y. Tanaka, D. Wang, R. Zhou, N. Homma, Y. Miyamoto and N. Hirokawa. The atypical kinesin KIF26A facilitates termination of noticeptive responses by sequestering focal adhesion kinase. ***Cell Rep.*** 24:2894-2907. 2018
7. Shima, T., M. Morikawa, J. Kaneshiro, T. Kambara, S. Kamimura, T. Yagi, H. Iwamoto, S. Uemura, H. Shigematsu, M. Shiromizu, T. Ichimura, T. Watanabe, R. Nitta, Y. Okada, N. Hirokawa. Kinesin-binding triggered conformation switching of microtubules contributes to polarized transport. ***J. Cell Biol. 2018*** https://doi.org/10.1083/jcb.201711178 .

生体構造学

教授

吉川雅英

講師

柳澤春明

助教

牧野司、山口博史

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)、 講師（柳澤春明)、助教 2 名(牧野司、山口博史)、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（森川源大、小森 雄太、高 碩航)、学術支援員 1 名（中村一彦)、技術補佐員 3 名(大坂谷章子、小笠原綾子、千葉光史)、秘書 2 名(柳内美香子、柴田 愛子）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、解剖学１（組織学総論・各論、細胞生物学)、M1(三年生)を対象に解剖学２(マクロ)、解剖学３（神経）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。

また、方法論としては、２０１７年にノーベル賞を受賞したクライオ電子顕微鏡法を用いている。

クライオ電子顕微鏡・クライオ電子線トモグラフィー

クライオ電子顕微鏡は、生物試料を固定することなく、そのまま急速に凍結し、染色することなく観察する手法である。この方法で撮影された電子顕微鏡像には原子レベルでの情報が含まれており、コンピュータによる画像解析により分子複合体の三次元構造を高解像度で観察することが可能になる。これまでに、我々は独自の画像解析技術 Asymmetric Helical Reconstruction やソフトウエア Ruby-Helix 等を開発してきた。また、2013 年には、モデル生物であるクラミドモナスの遺伝学を用いることで、特定の遺伝子によってコードされるタンパク質が鞭毛の三次元構造の中でどこに位置するのかを調べることが出来るようになった。この方法を用いて、鞭毛の中の繰り返し構造の長さを決定する「モノサシタンパク質」を同定した。

2017 年 10 月からは、日本医療研究開発機構（AMED）の支援を受け、クライオ電子顕微鏡法を広く生命科学・医学の研究に使って貰うプロジェクトが開始した。年度末までには、新たに最先端クライオ電子顕微鏡が医学部・教育研究棟一階に導入される事になっており、今後、国内の共用施設として貢献することが期待されている。

モデル生物による解析

鞭毛のモデル生物として、現在我々の研究室ではクラミドモナス、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。

出版物等

References

1. Kuroki K., K. Mio, A. Takahashi, H. Matsubara, Y. Kasai, S. Manaka, M. Kikkawa, D. Hamada, C. Sato, K. Maenaka Class II-like Structural Features and Strong Receptor Binding of the Nonclassical HLA-G2 Isoform Homodimer. J Immunology 198:3399, 2017

神経細胞生物学

教授

岡部繁男

講師

岩崎広英

助教

田中慎二、　大城洋明

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

沿革と組織の概要

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

神経細胞生物学部門の現在の構成員は、教授（岡部繁男）、講師 1 名（岩崎広英）、助教 2 名（田中慎二、大城洋明）、特任助教 2 名（飯田忠恒、柏木有太郎）、特任研究員 3 名（藍澤陽子、東誉人、小橋一喜）、大学院生 8 名（井口晶絢、浦田真次、水谷俊介、Yang Luan、井口理沙、亀井亮佑、田宗秀隆、高橋愛）、学部生 7 名（中野雄太、岩﨑奏子、小松大樹、張琢成、福田裕太、増田康隆、成家悠太）、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（35 コマ、122.5 時間）合計 360.5 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 13 コマ（22.75 時間）を細胞生物学・生体構造学・細胞構築学部門と協力して担当する。

講義は、細胞生物学、組織学総論、組織学各論を教授、講師が担当しており、細胞及び組織の構造を機能と関連づけて、遺伝子、分子のレベルから理解できるように配慮した研究の先端を取り入れ魅力ある講義となるよう努力している。実習は教授、講師、助教が担当している。

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

るよう工夫している。

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

研　究

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

＜シナプス後部構造の分子的理解＞

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

＜生体内におけるシナプス分子の動態＞

近年、二光子励起顕微鏡を使用することによって生きた動物の大脳皮質浅層を観察する事が可能となっている。蛍光タンパク質を発現する遺伝子改変マウスや蛍光タンパク質融合型の PSD 蛋白を発現させたマウスを使用することで、生体内でのシナプス形成過程の解明にも取り組んでいる。また､様々な病態モデルマウスを利用することで、精神疾患に関連するシナプス動態異常の解明にも着手している。シナプスの構造と機能の理解にはシナプスの動的構造の解析が必須であり、様々なイメージング手法を活用した研究が当部門では行われている。

出版物等

1. Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, He L, Wang X, Tao Y, Huang AJY, Hashimotodani Y, Kano M, Iwasaki H, Parajuli LK, **Okabe S**, Teh DBL, All AH, Tsutsui-Kimura I, Tanaka KF, Liu X, McHugh TJ. Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics. Science. 2018, 359, 679- 684. doi：10.11 26/science.aaq1144.
2. Morimoto MM, Tanaka S, Mizutani S, Urata S, Kobayashi K, **Okabe S**. In Vivo observation of structural changes in neocortical catecholaminergic projections in response to drugs of abuse. eNeuro. 2018, 5. doi: 0.1523/ENEUR O.0071-17.2018.
3. Higashi T, Tanaka S, Iida T, **Okabe S**. Synapse Elimination Triggered by BMP4 Exocytosis and Presynaptic BMP Receptor Activation. Cell Rep. 2018, 22, 919-929. doi: 10.10 16/j.celrep.2017.12.101.
4. Cornelia Koeberle S, Tanaka S, Kuriu T, Iwasaki H, Koeberle A, Schulz A, Helbing DL, Yamagata Y, Morrison H, **Okabe S**. Developmental stage-dependent regulation of spine formation by calcium-calmodulin-dependent protein kinase IIα and Rap1. Sci Rep. 2017 7, 13409. doi: 10.1038/ s41598-017-13728-y.
5. Yokoyama T, Lee JK, Miwa K, Opthof T,

Tomoyama S, Nakanishi H, Yoshida A, Yasui H, Iida T, Miyagawa S, **Okabe S**, Sawa Y, Sakata Y, Komuro I. Quantification of sympathetic hyperinne- rvation and denervation after myocardial infarction by three-dimensional assessment of the cardiac sympathetic network in cleared transparent murine hearts. PLoS One. 2017 12, e0182072. doi:10.1371/ journal.pone.0182072.

6. Hirai S, Hotta K, Kubo Y, Nishino A, **Okabe S**, Okamura Y, Okado H. AMPA glutamate receptors are required for sensory-organ formation and morpho- genesis in the basal chordate. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017, 114, 3939-3944. doi:10.1073/pnas.1612943114.
7. Parajuli LK, Tanaka S, **Okabe S**. Insights into age-old questions of new dendritic spines: From form to function. Brain Res Bull. 2017, 129, 3-11. doi: 10.1016/j. brainresbull.2016.07.014.
8. **Okabe S**. Fluorescence imaging of synapse dynamics in normal circuit maturation and in developmental disorders. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017, 93, 483-497. doi: 10.2183/pjab.93.029.

分子生物学

教授

水島昇

講師

山本林

助教

森下英晃、境祐二

ホームページ http://square.umin.ac.jp/molbiol/

沿革と組織の概要

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

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

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

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

第四代の島薗順雄教授は、昭和 3 年東京帝国大学を卒業後、生化学講座助手、講師を経て、前橋医学専門学校教授、新潟医科大学教授に任ぜられ、昭和 27 年より本講座を担任した。ビタミン B1 とコカルボキシラーゼ、ケト酸代謝、ビタミン C に

関連した六炭糖の代謝の研究で業績を上げた。

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

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

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

現在教室を主宰している水島昇教授は、平成 3 年東京医科歯科大学医学部を卒業、平成 8 年同医学研究科を修了した。岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所の助手などを務め、平成 16 年東京都臨床医学総合研究所室長、平成 18 年東京医科歯科大学医歯学総合研究科教授を経て、平成 24 年 10 月より本講座を担任している。基礎生物学研究所在籍時より細胞内分解系であるオートファジーの研究に従事し、オートファジーの分子機構と哺乳動物などにおける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閉鎖・融合・分解機構、（5）選択的基質認識機構などについて研究を行っている。2017 年の主要な成果は次の通りである。

オートファゴソーム膜関連構造体の生化学的解析を行い、ATG 因子群の最上の ULK 複合体がまず小胞体膜に局在し、次に PI3K 依存的に ATG9A 陽性の隔離膜構造体に局在することを見いだした。ULK 複合体が局在する小胞体膜上には、PI 合成酵素などの脂質合成酵素が豊富に存在していることから、このような特殊なドメインがオートファゴソーム形成に重要であることを示唆した。

オートファゴソーム形成中期の膜伸長過程に必要な ATG2 について ATG2A/B ダブルノックアウト細胞を樹立し、ATG2A が隔離膜および脂肪滴に局在するのに必須な領域を解析した。新規に見いだした両親媒性ヘリックスが両者への移行に、ATG2A の N 末端領域は隔離膜局在に、C 末端領域は脂肪滴局在に関与することが分かった。C 末端領域は進化的に保存されているにもかかわらず

オートファジーには必要なく、ATG2 の他の機能に必要であると考えられた。

オートファゴソームとリソソームの融合を仲介する SNARE タンパク質である syntaxin 17 の N 末端領域欠損体が優勢阻害効果を示すことを発見し、それを用いて簡便にオートファゴソームを蓄積させる系を構築した。

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。2017 年には、耳鼻咽喉科藤本博士、山岨教授らとの共同で、内耳におけるオートファジーの意義を解析した。さらに、ゼブラフィッシュの *ATG* 遺伝子ノックアウトシリーズの作製などを行った。

3．オートファジーの活性測定方法の開発

オートファジーの基礎研究および臨床研究をするためには、正確なオートファジーの動態や活性の定量は必須である。これまでのオートファジーの活性測定は比較的困難であった。例えば、オートファゴソームの蓄積は必ずしもオートファジーの誘導によっておこるだけではなく、リソソームなどの後期ステップのブロックによってもおこる。最近、オートファジー活性（フラックス）を簡便かつ定量的に測定できる新規レポーター GFP-LC3-RFP-LC3ΔG を開発した。2017 年には、本レポーターを発現するマウスの作製を行った。

教育

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

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

発表論文

1. Tamura, N., Nishimura, T., Sakamaki, Y., Koyama-Honda, I., Yamamoto, H., Mizushima, N. Differential requirement for ATG2A domains for localization to autophagic membranes and lipid droplets. ***FEBS Lett.*** 591:3819-3830 (2017)
2. Fujimoto, C., Iwasaki, S., Urata, S., Morishita, H., Sakamaki, Y., Fujioka, M., Kondo, K., Mizushima, N., Yamasoba, T. Autophagy is essential for hearing in mice. ***Cell Death Dis.*** 8(5):e2780 (2017).
3. Nishimura, T., Tamura, N., Kono, N., Shimanaka, Y., Arai, H., Yamamoto, H., Mizushima, N. Autophagosome formation is initiated at phosphatidylinositol synthase-enriched ER subdomains. ***EMBO J.*** 36:1719-1735 (2017).
4. Uematsu, M., Nishimura, T., Sakamaki, Y., Yamamoto, H., Mizushima, N. Accumulation of undegraded autophagosomes by expression of dominant-negative syntaxin 17 mutants. ***Autophagy*** 9:1-13 (2017).
5. Kimura, H., Eguchi, S., Sasaki, J., Kuba, K., Nakanishi, H., Takasuga, S., Yamazaki, M., Goto, A., Watanabe, H., Itoh, H., Imai, Y.,

Suzuki, A., Mizushima, N., Sasaki, T. Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy. ***JCI Insight*** 2(1):e89462 (2017).

6. Fujita, N., Huang, W., Lin, T.H., Groulx, J.F., Jean, S., Kuchitsu, Y., Koyama-Honda, I., Mizushima, N., Fukuda, M., Kiger, A.A. Genetic screen in Drosophila muscle identifies autophagy-mediated T-tubule remodeling and a Rab2 role in autophagy. ***Elife*** 10.7554/eLife.23367 (2017).
7. Yoshii, S.R., Mizushima, N. Monitoring and measuring autophagy. ***Int. J. Mol. Sci.*** 18(9). pii: E1865 (2017).
8. Kuma, A., Komatsu, M., Mizushima, N. Autophagy-monitoring and autophagy-deficient mice. ***Autophagy***. 13:1619-1628 (2017).
9. Nishimura, T., Mizushima, N. The ULK complex initiates autophagosome formation at phosphatidylinositol synthase-enriched ER subdomains. ***Autophagy*** 13:1795-1796 (2017).
10. Knorr, R.L., Mizushima, N., Dimova, R. Fusion and scission of membranes: ubiquitous topological transformations in cells. ***Traffic*** 18:758-761 (2017).
11. Galluzzi, L. et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. ***EMBO J.*** 36:1811-1836 (2017).
12. Koyama-Honda, I., Tsuboyama, K., Mizushima, N. ATG conjugation-dependent degradation of the inner autophagosomal membrane is a key step for autophagosome maturation ***Autophagy*** 13:1252-1253 (2017).
13. Mizushima, N. The exponential growth of autophagy-related research: from the humble yeast to the Nobel Prize. ***FEBS Lett.*** 591:681-689 (2017).
14. Yoshii, S.R., Kuma, A. Mizushima, N. Transgenic rescue of Atg5-null mice from neonatal lethality with neuron-specific expression of ATG5: Systemic analysis of adult Atg5-deficient mice. ***Autophagy*** 13: 763-764 (2017).
15. Morishita, H., Kaizuka, T., Hama, Y., Mizushima, N. A new probe to measure autophagic flux in vitro and in vivo. ***Autophagy.*** 13:757-758 (2017).

細胞情報学

教授

間野博行

助教

曽田学、上野敏秀

沿革と組織の概要

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

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

なお当教室は上記スタッフに加え、1 名の研究員、5 名の博士課程大学院生、1 名の特別研究学生、1 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用いて、主に以下の 2 種類のアプローチにより発がん原因を解明することを目指している。

(1)　レトロウィルスライブラリーによる機能スクリーニング

これまで「がん遺伝子」の同定には、3T3 繊維芽細胞にがん細胞ゲノム DNA を直接導入し形質転換フォーカスをスクリーニングする focus formation assay が 1980 年代から多用されてきた。しかしこの方法はがん細胞のゲノム DNA を直接利用するため、各遺伝子の発現はそれ自体のプロモーター・エンハンサーによって規定される。したがって繊維芽細胞で転写がオンになるプロモーターでドライブされるがん遺伝子は単離可能であるが、例えば臓器特異的プロモーターで発現制御されるがん遺伝子は繊維芽細胞内で発現がオフのままであり、スクリーニングから漏れてしまうのである。そこで我々らは「がん組織内の mRNA から cDNA を作り、それらを発現させる組換え型レトロウィルスライブラリー」を構築するシステムを開発した。本ライブラリーを用いれば 3T3 細胞のみならず任意の増殖細胞にがん組織内 cDNA

を導入・発現可能であり、しかもライブラリーに組み込んだ全ての cDNA の発現は強力なプロモーターであるレトロウィルス LTR によってドライブされる。我々らのシステムは微量の臨床検体からでも cDNA を増幅し多数のクローンからなるライブラリーを構築でき、しかも得られたライブラリー内の cDNA サイズが十分に長くかつ人為的配列変異がほとんど無いことを特徴とする、世界有数の機能スクリーニング法である。

(2) がんゲノムリシークエンス

次世代シークエンサーを用いた網羅的配列解析は、近年のがん研究発展の重要な推進力となっている。我々はイルミナ社の次世代シークエンサー HiSeq2000 および HiSeq2500 システムを用いて極めて高精度に塩基配列異常を検出する新しいリシークエンス技術の開発に成功した。

(3) がん遺伝子変異機能スクリーニング法の開発

がんゲノムプロジェクトが進んだ結果、臨床的意義不明の遺伝子変異（variants of unknown significance: VUS）が数多く同定されている。例えば gefitinib などの使用根拠となる EGFR 遺伝子変異として L858R やエキソン 19 内欠失が知られるが、公共のがんゲノム変異データベースには 1000 種類以上のアミノ酸置換が登録されている。これら変異の発がん・薬剤耐性への関与を一度に解析可能な mixed-all-nominated-mutants-in-one 手法を開発し、EGFR の非同義変異 101 種類について薬剤感受性への関与を明らかにした。

出版物等

1. Takamochi K, Takahashi F, Suehara Y, Sato E, Kohsaka S, Hayashi T, Kitano S, Uneno T, Kojima S, Takeuchi K, Mano H & Suzuki K. DNA mismatch repair deficiency in surgically resected lung adenocarcinoma: Microsatellite instability analysis using the Promega panel. *Lung Cancer* 110, 26-31, 2017.
2. Soh SX, Siddiqui FJ, Allen JC, Kim GW, Lee JC, Yatabe Y, Soda M, Mano H, Soo RA, Chin TM, Ebi H, Yano S, Matsuo K, Niu X, Lu S, Isobe K, Lee JH, Yang JC, Zhao M, Zhou C, Lee JK, Lee SH, Lee JY, Ahn MJ, Tan TJ, Tan DS, Tan EH, Ong ST & Lim WT. A systematic review and meta-analysis of individual patient data on the impact of the BIM deletion polymorphism on treatment outcomes in epidermal growth factor receptor mutant lung cancer. *Oncotarget* 8, 41474-41486, 2017.
3. Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Lin L, Kon A, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Masuda K, Kawamoto H, Ohki K, Kato M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Moritake H, Akiyama M, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Oka A, Hayashi Y, Takagi M, Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M, Iwama A, Mano H, Miyano S, Ogawa S & Takita J. Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 49, 1274-1281, 2017.
4. Nakamura T, Yamashita S, Fukumura K, Nakabayashi J, Tanaka K, Tamura K, Tateishi K, Kinoshita M, Fukushima S, Takami H, Fukuoka K, Yamazaki K, Matsushita Y, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Kubo A, Shuto T, Kocialkowski S, Yamanaka S, Mukasa A, Sasayama T, Mishima K, Maehara T, Kawahara N, Nagane M, Narita Y, Mano H, Ushijima T & Ichimura K. Genome-wide DNA methylation profiling identifies primary central nervous system lymphoma as a

distinct entity different from systemic diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Neuropathol* 133, 321-324, 2017.

5. Matsubara D, Soda M, Yoshimoto T, Amano Y, Sakuma Y, Yamato A, Ueno T, Kojima S, Shibano T, Hosono Y, Kawazu M, Yamashita Y, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, Takahashi T, Mano H & Niki T. Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas. *Cancer Sci* 108, 1888-1896, 2017.
6. Kohsaka S, Nagano M, Ueno T, Suehara Y, Hayashi T, Shimada N, Takahashi K, Suzuki K, Takamochi K, Takahashi F & Mano H. A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer. *Sci Transl Med* 9, eaan6556, 2017.
7. Kawazu M, Kojima S, Ueno T, Totoki Y, Nakamura H, Kunita A, Qu W, Yoshimura J, Soda M, Yasuda T, Hama N, Saito-Adachi M, Sato K, Kohsaka S, Sai E, Ikemura M, Yamamoto S, Ogawa T, Fukayama M, Tada K, Seto Y, Morishita S, Hazama S, Shibata T, Yamashita Y & Mano H. Integrative analysis of genomic alterations in triple-negative breast cancer in association with homologous recombination deficiency. *PLoS Genet* 13, e1006853, 2017.

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1 名、大学院生 7 名（博士課程 5 名、修士課程 2 名）、技術補佐員 1 名、事務補佐員1 名が在籍している。また、非常勤講師として広島大学医学部の浅野知一郎教授を招聘し、研究指導や助言と学部学生への講義をお願いしている。

教　育

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

顎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

心流出路に遊走して心臓形成に寄与する３つの細胞群について解析を進めた。①羊膜原基となる胚外体壁葉の中胚葉細胞が胚内に流入し、心筋細胞や血管内皮細胞に分化すること、これらの分化誘導に BMP、FGF シグナルがそれぞれ関わることを明らかにした。②心臓内に流入する神経堤細胞のトランスクリプトーム解析により、幹細胞・前駆細胞様の未分化細胞群、平滑筋様細胞などを含む多様な細胞集団を形成していることを明らかにし、細胞系譜の時間発展予測を行った。③冠動脈形成において、大動脈起始部周囲の胎生期毛細脈管網とそこから派生すると思われるリンパ管細胞が関与しており、Semaphorin シグナルが関与していることを明らかにした。これらの多様な細胞群間の相互作用がそれぞれの組織形成を通して心臓発生にどのように寄与しているか、現在解析を進めている。

(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した。

発芽伸長を可能にする血管内皮細胞の集団的運動特性を明らかにするため、マウス膵ラ氏島微小

血管由来内皮細胞株 MS-1 細胞の動態を解析したところ、細胞接触による方向性を持った直線運動と回転運動の亢進がその基盤となっていることを見出した。各種阻害剤やゲノム編集による遺伝子改変により、これらの内皮細胞特有の運動特性を規定する分子が一部明らかになった。さらに、和田グループと共同で、同種内皮細胞株で通常培養とゲル内血管新生モデル形成過程で単一細胞レベルでの遺伝子発現パターンを比較し、血管新生過程で変動する特定転写因子とその下流候補遺伝子群を同定するとともに、クラスタリング解析などにより血管新生に伴う遺伝子変動のパターンが明らかになり始めた。現在、遺伝子発現プロファイルと細胞表現型を対比させながら、細胞運動と転写制御の連携機構の解明を進めている。

出版物等

1. Asai R, Haneda Y, Seya D, Arima Y, Fukuda K, Kurihara Y, Miyagawa-Tomita S, Kurihara H. Amniogenic somatopleure: a novel origin of multiple cell lineages contributing to the cardiovascular system. Sci. Rep. 7(1):8955, 2017.
2. Furutera T, Takechi M, Kitazawa T, Takei J, Yamada T, Vu Hoang T, Rijli FM, Kurihara H, Kuratani S, Iseki S. Differing contributions of the first and second pharyngeal arches to tympanic membrane formation in the mouse and chick. Development. 144(18):3315-3324, 2017.
3. Shinohara K, Watabe AM, Nagase M, Okutsu Y, Takahashi Y, Kurihara H, Kato F. Essential role of endogenous calcitonin gene-related peptide in pain-associated plasticity in the central amygdala. Eur. J. Neurosci. 46(6):2149-2160, 2017.
4. Hayashi T, Tokihiro T, Kurihara H, Yasuda K. Community effect of cardiomyocytes in beating rhythms is determined by stable cells. Sci. Rep. 7(1):15450, 2017.
5. Isono W, Wada-Hiraike O, Kawamura Y, Fujii T, Osuga Y, Kurihara H. Administration of oral contraceptives could alleviate age-related fertility decline possibly by preventing ovarian damage in a mouse model. Reprod. Sci. 25(9):1413-1423, 2018.
6. Hayashi T, Tokihiro T, Kurihara H, Nomura F, Yasuda K. Integrate and fire model with refractory period for synchronization of two cardiomyocytes. J. Theor. Biol. 437:141-148, 2018.

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、助教 2 である。そのほか、非常勤講師 4 が教育に当たっている。

教　育

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

講義は主に教授が担当し、生理学の特徴である明快な階層的学問体系の構造の理解に主眼を置いている。近年、分子細胞生物学をはじめとする学際的研究の展開にともない、他講座の講義との連関が重要になった。過度の重複を避けつつ、現代医科学の統一的理解に導くよう努力している。

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

当教室のフリークォーターは、M0 からM4 に至るまで継続して課題に取り組む学生が多いのが特徴である。なかには、国際学会への発表・一流誌への英文論文発表に至る優れた成果を挙げる例もある。筆頭著者として英文論文を執筆・発表する経験は、学部段階からの研究者教育として重要である。フリークォーター経験者が臨床研修終了後に大学院生として教室に戻ることも多く、フリークォーター経験者が M2 終了後 Ph-D.-M.D コース大学院生として当教室に入学したり、MD 研究者養成プログラム修了者が臨床研修を経ずに大学院博士課程へ進学してきたりと、将来の我が国の研究医・MD 研究者育成に、この制度が大きな役割を果たしていることは東京大学医学部の重要な特徴であると考えている。

大学院生を対象とした教育は毎週口頭発表の研修を行なうほかに、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る。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ょうとしている。

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の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層へ方位選択性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, Matsui T, Ohki K. Matsui T, Murakami T, Ohki K. Functional Segregation and Development of Mouse Higher Visual Areas. ***J Neurosci.*** (2017) 37: 9424-9437.

(2) Matsui T, Murakami T, Ohki K. Neuronal Origin of the Temporal Dynamics of Spontaneous BOLD Activity Correlation. ***Cereb Cortex.*** (2018) doi: 10.1093/cercor/bhy045.

細胞分子生理学

教授

松崎政紀

助教

正水芳人、田中康裕、蝦名鉄平

ホームページ http://plaza.umin.ac.jp/~Matsuzaki-Lab/

沿革と組織の概要

細胞分子生理学教室は、旧第二生理学教室を受け継ぎ、生理学講座の一部門を担当している。大学院としては、機能生物学専攻に属し、研究室は医学部教育研究棟 7 階南にある。平成 28 年 4 月に現教授である松崎政紀が着任し現在の体制となった。現在の構成員は、教授 1、助教 3、事務補佐員 2、技術支援員 4、博士研究員 4、大学院生 4（受託大学院生を含む）である。

教育

細胞分子生理学教室では、学部学生を対象に、生理学の講義と実習を行っている。また、フリークオーターでは、蛍光イメージング、電気生理学的実験法や動物行動実験、画像処理法や数理統計解析法を学部学生に教えている。 運動・認知生理学や脳神経系の細胞分子生理学に興味を持つ大学院生や学部学生に対しては、研究の実際に即した講義や指導を行っている。大学院生には、大学院講義を担当するとともに、セミナー、研究報告、Journal Club を恒常的に行っている。また大学院生は、毎月の他研究室との合同セミナー（機能生物学専攻セミナー等）に参加している。他に、他分野との合同セミナーを毎週実施している。

研究

本研究室は、運動発現に関わる情報が脳内でどのように生成・維持・記憶され、読みだされるかを神経回路レベルで明らかにすることを目標としている。この目標を達成するために、我々は主に生体組織の奥深くからの蛍光シグナルを計測することができる 2 光子顕微鏡法を使用し、また新規の光刺激法や動物行動課題を開発している。最近では、随意運動がどのように記憶され、皮質回路で表現されるかをマウスを用いて明らかにすることを大きな目的としている。また、より高次な脳機能の情報処理機構を理解するために、非ヒト霊長類の一種である新世界ザルのコモンマーモセットにおいて、行動課題中の 2 光子イメージング法を適用する研究にも取り組んでいる。

本年度の具体的な研究項目として以下の４つを紹介する。

（1）内発性運動の学習と実行に関与する視床皮質軸索活動の解明。

動物は運動学習を通して、熟練した運動動作を獲得し、日々の生活の中での基本的な目標を効率的に達成する。一次運動野の神経細胞集団による学習された運動の表現は、運動学習を通じて安定化されることが知られている。一次運動野へ強く入力する視床核は、運動学習において重要な役割

を果たす大脳基底核および小脳からのシグナルを運動野へ伝達するハブであるが、運動学習中および実行中の視床皮質投射軸索の活動の時間的ダイナミクスは、ほとんど知られていないままである。そこで本年度は、自発的なレバー引き課題（Hira ら、2013; Masamizu ら、2014）の学習中に、マウス運動野の視床皮質軸索の 2 光子カルシウムイメージングを行った。視床皮質軸索活動は、学習を通じて特定の運動に関連する情報表現を増加させたが、それらは投射層に依存しており、様々な時間的ダイナミクスを示した。さらに、解剖学的および生理学的実験から、マウスの 1 層および 3 層の視床皮質の軸索は、それぞれ大脳基底核および小脳からの情報を運ぶことがわかった。背側線条体または深部小脳核の破壊は、運動学習を阻害した。従って、視床皮質軸索は学習を通して、熟練した運動の実行のために必要な運動情報を一次運動野へ層特異的に伝達するようになることがわかった。

(2) 単一シナプス空間解像度を持つ in vivo 広視野カルシウムイメージング法の開発。

高い時空間分解能を有する神経細胞活動のインビボ広視野撮像法の開発は、現代の神経科学における課題のひとつである。2 光子イメージング法は非常に強力であるが、励起レーザーをイメージング領域内で連続してスキャンする必要があるため、高解像度のピクセルサイズを必要とする単一シナプス解像を持つシナプス活動の高速イメージングでは、側面で約 200 µm のイメージング領域に制限される。広域の 1 光子落射蛍光イメージングは、高速撮像が可能で 1 mm^2 以上の領域で神経細胞活動を明らかにすることができるが、単一のシナプスを解像することはできない。そこで本年度は、高い空間-時間分解能を持つイメージングを達成するために、8K 超高精細（8K UHD）カメラとスピニングディスク 1 光子共焦点レーザー顕微鏡（SDCLM）を組み合わせた。SDCLM では、回転するニポウディスクがピンホールを介して励起レーザービームを 1000 個の光源に分割することで高速で広い視野を画像化することができる。さらに、SDCLM は、ピンホールが焦点外蛍光をカメラの受光面に到達させないため 3 次元の解像度を備えている。8K UHD カメラと SDCLM を組み合わせることで、60 fps で約 0.2 µm のピクセル解像度で 1 mm^2 の視野のイメージングに成功した。頭部固定したマウスの運動野 1 層をイメージングすると、遺伝的にコードされたカルシウムインジケータ（GECI）を発現する視床皮質軸索の数千のシナプス前終末でカルシウム上昇が検出された。個々のシナプス前終末のカルシウム上昇に対する焦点外蛍光変化の影響は最小限であった。高い相関を持つ活動を示す軸索シナプス前終末が、1 mm^2 の広い視野から検出され、同一と推定される視床神経細胞に由来する複数の軸索の枝に分布していた。8K UHD カメラを用いたこの新しいイメージング法は、広範囲に分布する大脳皮質シナプスの活動および可塑性を明らかにするための有用なツールになると期待される。

(3) 皮質低侵襲の前頭前野 2 光子カルシウムイメージング法の開発。

2 光子カルシウムイメージングは、細胞および細胞微細構造の分解能で多数の神経細胞の in vivo 活動を検出できる。最近では、頭蓋骨に作成したガラス窓を通して、1000〜1100 nm の波長の励起光によって、赤色蛍光指示薬を励起することで、皮質表面から 800〜900 µm の深さ（5 層および 6 層に対応）のマウス感覚野における神経活動を画像化することが可能であることが実証された。しかし、内側前頭前野、海馬、および大脳基底核などのより深い領域の機能的イメージングでは侵襲的にならざるを得ず、皮質組織にマイクロレンズまたはマイクロプリズムを挿入すること、また

は標的領域の上の皮質組織を除去することが必要である。深部イメージングの困難さは、主に屈折率の不一致と組織内の光の散乱によって引き起こされるが、開口数（NA）が低い対物レンズの使用時には、高 NA 対物レンズが使用される場合よりも対物レンズから出射する光の角度がより小さく、組織内の光路長も短いため、散乱を弱めることができる。しかし、低 NA 対物レンズを使用する場合、蛍光信号の空間分解能および収集効率は、高 NA 対物レンズを使用する場合よりも悪い。高 NA 対物レンズにその径よりも細く、しかし単一神経細胞（Z 軸に沿って 10-15 μm）を解像するのに十分な径の励起光を導入すると、蛍光信号の収集効率は高いままに、神経細胞の 2 光子カルシウムイメージングの最大深度を増加させる可能性がある。この技術は理論的に予測されていたが（Helmchen and Denk, 2005）、行動動物では適用されていなかった。さらに、長波長励起光および赤色 GECI の蛍光は、より長い波長で光散乱が弱いため、深部イメージングに適している。そこで、本年度は、組織侵襲をしていないマウス脳の 2 光子カルシウムイメージングを確立し、脳表から 1200 μm までの神経活動を検出するために、赤色 GECI とともに対物レンズの背面開口を半分ほど満たす 1100 nm レーザーを使用した。このイメージングによって、内側前頭前野および海馬 CA1 領域から神経細胞活動を単一細胞レベルで検出することができた。深部イメージングは比較的高出力のレーザーを必要としたが、15 分または 30 分間の連続イメージングでは脳組織に明らかな形態学的または機能的損傷をもたらさないことを確認した。このイメージング法を、一定間隔で繰り返して水報酬が与えられる条件付けを行っているときのマウスに適用し、水報酬前の神経活動は、内側前頭前野のほうが 2 次運動領野の 2/3 の層よりも高いことを見出した。このように、認知と記憶に関連する脳内処理機構を明らかにするために重要な戦略である、低侵襲性深部イメージング法を確立した。

（4）2 光子カルシウムイメージングが可能なマーモセット前肢運動課題の開発。

最近のカルシウムイメージングの進歩により、げっ歯類、魚類、および無脊椎動物における様々な脳機能を実現する脳回路機構が明らかにされてきている。しかし、カルシウムイメージング法は、意思決定や運動計画/実行の研究で広く用いられている非ヒト霊長類の前肢運動課題に適用することは未だ困難である。私たちの研究室では以前に、小型の非ヒト霊長類であるコモンマーモセットでの麻酔状態における 2 光子カルシウムイメージング法を確立した（Sadakane et al., 2015）。本年度はこの技術を発展させ、行動中のマーモセットに適用するための技術開発を行った。これまでにマーモセットで報告された行動課題は眼球運動と舌舐め運動のみであったが、本研究室では、上肢運動課題を構築した。実際には、新たなマーモセット用チェアとレバー操作装置を開発し、訓練プロトコールを開発した。プロトコールは、装置への馴化、装置内での上肢を用いた摂食行動、頭部固定状況での上肢運動、刺激提示による上肢運動、２次元マニピュランダムを用いた上肢運動を含む。2〜5 ヶ月の訓練期間の後、頭部固定マーモセットは上肢を用いてマニピュランダムを操作して、眼前のスクリーン上の目標にスクリーン上のカーソルを移動させることができようになった。さらに、動物は、二つの標的のいずれかが各試行において無作為に提示された場合でも、カーソルを適切に標的へ動かすことを学習した。その後、この運動課題の実行中にマーモセット運動皮質の 2/3 層神経細胞の 2 光子カルシウムイメージングを行い、細胞体、樹状突起および軸索からの課題関連活動を検出した。マーモセットは、霊長類大脳皮質に特徴的な性質を持つ新世界サルでありながら、約

1.5-2.0 mm の厚さを有する小さく平らな大脳皮質を有するため、イメージングにおいては他のサルに優る利点がある。マーモセット頭部固定課題の構築と課題実行中の 2 光子カルシウムイメージングを確立したことから、行動および認知の基礎となる大脳皮質の活動ダイナミクスの解明を今後目指す予定である。

出版物等

1. Kondo M, Kobayashi K, Ohkura M, Nakai J, Matsuzaki M. Two-photon calcium imaging of the medial prefrontal cortex and hippocampus without cortical invasion. eLife 6: e26839 (2017).
2. Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, Fujioka Y, Watakabe A, Yamamori T, Hatanaka N, Nambu A, Okado H, Katsuno M, Watanabe H, Matsuzaki M, Sobue G. Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. Neuroscience Research AOP (2017).

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（渡邉貴樹）、MD 研究者育成プログラム助教（菅谷佑樹）、特任研究員 3 名（Esther Lai、佐郡和人、高至輝）、博士課程大学院生 11 名（日高直樹、佐野慶和、Celine Mercier、Michael Mahoney、西田舞香、Alvaro Carrier Ruiz、長濱健一郎、Jianling Zhang、赤松翼、鈴木穂香、Hsiao-Chun Lin）、修士課程大学院生 2 名（奥野優人、櫛部　恭子）、学部生 2 名（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 4 名（菊池夕子、渡邉街香、鴈金　美穂、加藤　弓希）の総勢 28 人である。現在の研究スタッフの出身は医学部 4 名、他学部 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、ならびにフリークオーターを担当している。

講義内容は生理学の基本であるイオンチャンネル、シナプス伝達、シナプス可塑性、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。

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

研究

個々のニューロンは樹状突起、細胞体、軸索か

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

当研究室では、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的および光学的測定法、行動解析法を駆使して研究を行っている。また、トランスジェニックマウスや遺伝子ノックアウトマウスの解析を積極的に行い、正常マウスとの比較により特定の機能分子の役割を追及している。現在の主な研究テーマは以下の３つである。

(1) 発達脳におけるシナプスの刈り込みと機能成熟：

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

(2) 内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節：

私たちは、2001 年にシナプス後部のニューロンから活動依存性にマリファナ類似物質（内因性カンナビノイド）が放出され、シナプス前終末のカンナビノイド受容体に逆行性に作用して、伝達物質放出を抑圧することを発見した。それ以来、そのメカニズムを研究してきたが、最近では、記憶・学習などの脳機能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 28）

(1) Kano M, Watanabe T. Type-1 metabotropic glutamate receptor signaling in cerebellar Purkinje cells in health and disease. F1000Res. 2017 Apr 4; 6:416. doi: 10.12688/f1000research.10485.1.eCollection 2017. Review.

(2) Aikawa T, Watanabe T, Miyazaki T, Mikuni T, Wakamori M, Sakurai M, Aizawa H, Ishizu N, Watanabe M, Kano M, Mizusawa H, Watase K. Alternative splicing in the C-terminal tail of Cav2.1 is essential for preventing a neurological disease in mice. Hum Mol Genet. 2017 Aug 15;26(16): 3094-3104. doi: 10.1093/hmg/ddx193.

(3) Miyazaki T, Yamasaki M, Hashimoto K, Kohda K, Yuzaki M, Shimamoto K, Tanaka K, Kano M, Watanabe M. Glutamate transporter GLAST controls synaptic wrapping by Bergmann glia and ensures proper wiring of Purkinje cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Jul 11;114(28): 7438-7443. doi: 10.1073/pnas.1617330114. Epub 2017 Jun 27.

(4) Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe Y, Kawamura Y, Kawamoto A, Tamada K, Mizuma H, Onoe H, Watanabe Y, Monai H, Hirase H, Nakatani J, Inagaki H, Kawada T, Miyazaki T, Watanabe M, Sato Y, Okabe S, Kitamura K, Kano M, Hashimoto K, Suzuki H, Takumi T. Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. Sci Adv. 2017 Jun 21;3(6):e1603001. doi: 10.1126/sciadv.1603001. eCollection 2017 Jun.

(5) Choo M, Miyazaki T, Yamazaki M, Kawamura M, Nakazawa T, Zhang J, Tanimura A, Uesaka N, Watanabe M, Sakimura K, Kano M. Retrograde BDNF to TrkB signaling promotes synapse elimination in the developing cerebellum. Nat Commun. 2017 Aug4;8(1):195. doi: 10.1038/s41467-017-00260-w.

(6) Good JM, Mahoney M, Miyazaki T, Tanaka KF, Sakimura K, Watanabe M, Kitamura K, Kano M. Maturation of Cerebellar Purkinje Cell Population Activity during Postnatal Refinement of Climbing Fiber Network. Cell Rep. 2017 Nov 21;21(8):2066-2073. doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.101.

(7) Uesaka N, Kano M. Presynaptic Mechanisms Mediating Retrograde Semaphorin Signals for Climbing Fiber Synapse Elimination During Postnatal Cerebellar Development. Cerebellum. 2018 Feb;17(1):17-22. doi: 10.1007/s12311-017-0888-z. Review.

(8) Jung D, Hwang YJ, Ryu H, Kano M, Sakimura K, Cho J. Corrigendum: Conditional Knockout of Cav2.1 Disrupts the Accuracy of Spatial Recognition of CA1 Place Cells and Spatial/Contextual Recognition Behavior. Front Behav Neurosci. 2017 Dec 8;11:242. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00242.

(9) Yokoyama R, Kinoshita K, Hata Y, Abe M, Matsuoka K, Hirono K, Kano M, Nakazawa M, Ichida F, Nishida N, Tabata T. A mutant HCN4 channel in a family with bradycardia, left bundle branch block, and left ventricular noncompaction. Heart Vessels. 2018 Jul; 33(7): 802-819. doi: 10.1007/s00380-018-1116-6. Epub 2018 Jan

(10) Uesaka N, Abe M, Konno K, Yamazaki M, Sakoori K, Watanabe T, Kao TH, Mikuni T, Watanabe M, Sakimura K, Kano M. Retrograde Signaling from Progranulin to Sort1 Counteracts Synapse Elimination in the Developing Cerebellum. Neuron. 2018 Feb 21; 97(4): 796-805.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.018. Epub 2018 Feb 1.

(11) Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, He L, Wang X, Tao Y, Huang AJY, Hashimotodani Y, Kano M, Iwasaki H, Parajuli LK, Okabe S, Teh DBL, All AH, Tsutsui-Kimura I, Tanaka KF, Liu X, McHugh TJ. Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics. Science. 2018 Feb 9; 359 (6376):679-684. doi: 10.1126/science.aaq1144.

(12) Hirai H, Kano M. Type 1 metabotropic glutamate receptor and its signaling molecules as therapeutic targets for the treatment of cerebellar disorders. Curr Opin Pharmacol. 2018 Feb;38:51-58. doi: 10.1016/j.coph.2018.02.002. Epub 2018 Mar 8.

細胞分子薬理学

教授
廣瀬謙造
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、大学院生 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 29 年度）。

教　育

医学科の学生に対して、薬理学の講義と実習をシステムズ薬理学分野および神経生物学分野と協力して行っている。薬理学は、薬物治療の基本原理を扱う学問であり、基礎医学と臨床医学をつなぐ任務を負っている。専任教員による薬理学講義は、薬理作用の発現機序に関した薬力学を中心に講義を行っている。この際、薬物の作用を単に羅列するのではなく、基本的な考え方を重視して、将来応用することが可能な薬理学の基礎を築くことを念頭に講義を行っている。非常勤講師と専任教員の講義の一部では、最先端の研究内容の紹介を行っている。

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

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

研　究

Ca^{2+}シグナルは、筋収縮、分泌、免疫、シナプス可塑性、発生、分化など広汎な細胞機能制御に極めて重要な働きをしている。当研究室は、Ca^{2+}

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

1）Ca^{2+}シグナルの時空間制御機構解析

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

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

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

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

2）シグナル分子の可視化解析

Ca^{2+}シグナルの研究を通して、シグナル分子の時間的・空間的分布がシグナルの意義を決定するのに極めて重要であることが明らかになってきた。そこで、当研究室ではシグナル分子の新しいインジケーターの開発を行ってきた。まず、Ca^{2+}シグナルの上流に位置する IP_3 シグナルを細胞内で可視化する試みを行い、プレクストリン・ホモロジ

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

また、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。

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

3）Ca^{2+} シグナルにより制御される機能の探索

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

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

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

アストロサイト（グリア細胞）における IP_3-Ca^{2+} シグナルの機能的意義を解析した結果、細胞表面の分子発現を調節して神経の突起伸長を制御していることを明らかにした。また、小脳のアストロサイト（バーグマングリア）内の IP_3-Ca^{2+} シグナルは、同細胞のグルタミン酸トランスポーターの発現量を調節して、シナプス間隙外のグルタミン酸濃度制御に関与することも明らかにしている。さらに、脳に機械的な傷害が加わった場合、アストロサイトで細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し、これが活性化アストログリオーシスと神経保護作に重要で

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

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

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

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. Sakamoto H., Ariyoshi T., Kimpara N., Sugao K., Taiko I., Takikawa K., Asanuma D., Namiki S., Hirose K. Synaptic weight set by Munc13-1 supramolecular assemblies. **Nat. Neurosci.** 21, 41-49, 2018

システムズ薬理学

教授

上田泰己

講師

洲﨑悦生

助教

大出晃士、史 蕭逸

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（洲﨑 悦生）、助教（大出 晃士、史 蕭逸）、大学院生 9 名（桑島 謙、勝俣 敬寛、村上 達哉、張 千惠、小野 宏晃、茂田 大地、金子 みずほ、須貝 秀平、昆 一弘）、特任研究員 2 名（黒田 真史、大野 怜一朗）、学振 PD1 名（糸総 るり香）、学術支援職員 3 名（加藤 美峰、冨田 幸子、劉 陽、真野智之）、派遣職員 1 名（太田 緑）である。

教育

医学部医学科学生の教育は、薬理学の講義と実習およびフリークオーターからなり、講義と実習は細胞分子薬理学分野と共同して薬理学大講座が一体となって行っている。講義は、中枢神経薬理、濫用薬物・毒物、化学療法薬、免疫抑制薬、血液作用薬の講義を分担している。非常勤講師は腎臓薬理、抗がん薬、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。

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

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

研究

本研究室は、哺乳類の睡眠・覚醒リズムをモデル系として、生体の一日の動的恒常性の解明に取り組んでいる。特に、細胞と個体の階層間のつながりをとらえ複数の要素と系全体の振る舞いとの関係性を調べるためにシステム科学的アプローチを採用し、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・医科学分野で強く望まれている個体と細胞の階層に焦点を絞り、具体的な実験系として哺乳類の睡眠・覚醒リズムをモデル系として選択し生体の一日における動的恒常性（睡眠・覚醒の時間分布）の解明に取り組んでいる。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ことを目指している。

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

古典的な方法で遺伝子ノックアウト・ノックイン動物を大量に作製するには通常複数回の交配が必要なため、個体レベルのシステム生物学を推進するためのボトルネックとなっていた。そこで本研究室では、交配を行わずに遺伝子改変マウスを作出し解析に使用する「次世代マウス遺伝学」の概念を提唱し、技術開発を進めている。交配無しで直接遺伝子ノックアウト個体を作るために、CRISPR-Cas9 法で用いるガイド 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。また、交配無しで直接遺伝子ノックイン個体を作るために､ゲノム改変を施した ES 細胞から直接 100%ES 細胞由来個体（ES マウス）を作製し実験に使用する技術の確立を進めた。この手法を用いて、時計遺伝子ノックアウトマウスに対する個体レスキュー実験を 20 系統に渡って実施し、時計遺伝子中の重要な修飾部位や構造を発見するに至った（Ode et al., Molecular Cell 2017）。これらの開発した手法では、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し解析に使用できることが可能となった（Susaki et al. npj Systems Biology and Applications, 2017, Ukai et al. Nature Protocols 2017）。

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、情報科学的な方法を応用した定量的な比較解析が可能な一

連のパイプライン “CUBIC” 法を開発した（Susaki et al., Cell 2014; Tainaka et al., Cell 2014; Susaki et al., 2015; Kubota et al. Cell Reports 2017; Nojima et al. Scientific Reports 2017）。CUBIC により全脳・全身レベルでの細胞活動や細胞種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。さらに本年度には、データ解析リソースとしてマウス脳の１細胞解像度アトラス “CUBIC-Atlas” の作製に成功するとともに（Murakami et al., Nature Neuroscience 2018）、様々な生物学的アプリケーションの拡張を目指した共同研究を推進している（Yamamoto et al., Nature Communications 2018; Watanabe et al., Developmental Biology 2018）。

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、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、さらに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）。この “Ca^{2+}-dependent hyperpolarization 仮設” を各種論文媒体で提唱するとともに（Tatsuki et al., Neurosci. Res. 2017; Ode et al., Curr. Opin. Neurobiol. 2017; Ode and Ueda. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2017; Shi and Ueda. BioEssays 2018）、現在覚醒から睡眠への切り替わりを担う分子の探索を進めている。

我々は特に、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秒単位の神経活動パターンの変遷を、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へと変換する可能性を検討している。

さらに、睡眠と密接に関係する概日リズム周期が温度に依存せず常に一定であるという特徴「温度補償性」のメカニズムについて、生化学実験と実験データに基づいた数理モデルにより、「CK I δ-ATP 複合体と基質との結合が高温で弱くなること」と「CK I δ-ADP 複合体と生成物との結合が高温で強くなること」の二つの結合メカニズムが、高温に伴う反応速度の上昇にブレーキをかけ、その結果として、温度に依存しないリン酸化反応を実現していることを解明した（Shinohara et al., Molecular Cell 2017）。本成果により、約 60 年間にわたって謎とされてきた温度補償性の分子機構が明らかとなり、体内時計研究の進展に大きく貢献すると期待された。

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、我々の研究成果が睡眠障害、概日リズム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. Watanabe T., Nakamura R., Takase Y., Susaki EA., Ueda HR., Tadokoro R., Takahashi Y. Comparison of the 3-D patterns of the parasympathetic nervous system in the lung at late developmental stages between mouse and chicken. Dev. Biol. 2018:S0012-1606:30096-4.

2. Murakami T.C., Mano T., Saikawa S., Horiguchi S.A., Shigeta D., Baba K., Sekiya H., Shimizu Y., Tanaka K.F., Kiyonari H., Iino M., Mochizuki H., Tainaka K., Ueda H.R. A three-dimensional single-cell-resolution whole-brain atlas using CUBIC-X expansion microscopy and tissue clearing. Nat. Neurosci. 2018: 21, 625-637.
3. Udagawa T., Harita Y., Miura K., Mitsui J., Ode K.L., Morishita S., Urae S., Kanda S., Kajiho Y., Tsurumi H., Ueda H.R., Tsuji S., Saito A. Oka A. Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. Sci. Rep. 2018:8:2351.
4. Shi S., Ueda H.R. Ca2+-Dependent Hyperpolarization Pathways in Sleep Homeostasis and Mental Disorders. BioEssays 2018:40:1700105.
5. Yamamoto J., Imai J., Izumi T., Takahashi H., Kawana Y., Takahashi K., Kodama S., Kaneko K., Gao J., Uno K., Sawada S., Asano T., Kalinichenko V.V., Susaki E.A., Kanzaki M., Ueda H.R., Ishigaki Y., Yamada T., Katagiri H. Neuronal signals regulate obesity induced β-cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. Nat. Commun. 2017:8:1930.
6. Ukai H., Kiyonari H., Ueda H.R. Production of knock-in mice in a single generation from embryonic stem cells. Nat. Protoc. 2017:12:2513-2530.
7. Ode K.L., Ueda H.R. Design Principles of Phosphorylation-Dependent Timekeeping in Eukaryotic Circadian Clocks. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2017:pii: a028357.
8. Shinohara Y., Koyama Y.M., Ukai-Tadenuma M., Hirokawa T., Kikuchi M., Yamada R.G., Ukai H., Fujishima H., Umehara T., Tainaka K., Ueda H.R. Temperature-Sensitive Substrate and Product Binding Underlie Temperature-Compensated Phosphorylation in the Clock. Mol. Cell 2017:67:783–798.
9. Nojima S., Susaki E.A., Yoshida K., Takemoto H., Tsujimura N., Iijima S., Takachi K., Nakahara Y., Tahara S., Ohshima K., Kurashige M., Hori Y., Wada N., Ikeda J., Kumanogoh A., Morii E., Ueda H.R. CUBIC pathology: three-dimensional imaging for pathological diagnosis. Sci. Rep. 2017:7:9269.
10. Kubota S.I., Takahashi K., Nishida J., Morishita Y., Ehata S., Tainaka K., Miyazono K., Ueda H.R. Whole-Body Profiling of Cancer Metastasis with Single-Cell Resolution. Cell Rep. 2017:20: 236-250.
11. Susaki E.A., Ukai H., Ueda H.R. Next-generation mammalian genetics toward organism-level systems biology. npj Syst. Biol. Appl. 2017:3:15.
12. Ode K.L., Katsumata T., Tone D., Ueda H.R. Fast and slow Ca^{2+}-dependent hyperpolarization mechanisms connect membrane potential and sleep homeostasis. Curr. Opin. Neurobiol. 2017:44:212-221.
13. Sugai S.S., Ode K.L., Ueda H.R. A design principle for an autonomous post-translational pattern formation. Cell Rep. 2017:19:863-874.
14. Tatsuki F., Ode K.L., Ueda H.R. Ca^{2+}-dependent Hyperpolarization Hypothesis for Mammalian Sleep. Neurosci. Res. 2017: 118:48-55.

人体病理学・病理診断学

教授

深山正久

准教授

牛久哲男，森川鉄平

佐々木毅（地域連携推進・遠隔病理診断センター長）

講師

牛久　綾（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）

助教

山内直子、国田朱子、田中麻理子（教室）、

堂本裕加子、阿部浩幸（特任講師（病院））、種井善一、田中淳、日向宗利（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。

森田助教が三井記念病院医長として転出した。種井助教が病理部に異動，4 月より山内博士が教室助教として、日向博士が病理部助教として加わった。

大学院博士課程では、平成 29 年度の修了者 4 名（細井、牧瀬、三角、山澤）が学位を取得した。新年度に 7 名の新入生を迎える予定で、平成 30 年度には 23 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 エレクティヴ・クリニカル・クラークシップ、M4 のクリニカルクラークシップに及ぶ医学部病理学教育、さらに大学院教育、臨床研修医教育を担当している。

宮園研究科長を代表者として、文部科学省「基礎研究医養成活性化プログラム」に福島県立医科大学、順天堂大学と連携して「福島・関東病理法医連携プログラム『つなぐ』」を申請し、採択された。平成 30 年度から 4 年間、大学院教育の中で、循環的地域支援型人材育成により、「死因究明を担い、遠隔病理診断、ゲノム医学に強い病理医」を

育てていく予定である。

平成 28 年度末からゲノム医療研究プロジェクトとして、がんのクリニカルシーケンシングの実装に向け「臨床ゲノムカンファランス」を行っている（研究代表間野博行教授）。年度末に東大病院が、がんゲノム医療中核拠点病院に選定され、来年度から先進医療として実際の診療に取り入れられる予定である。

平成 28 年度末から日本病理学会による「AI 等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像（P-WSI）の収集基盤整備と病理支援システム開発」に協力し、人工知能による病理診断補助システムの開発を目指して whole slide image1000 例の症例登録を行った。また、放射線科、脳外科と共に院内で画像登録を行う際の問題点について検討を行った。

診療（病理診断・剖検）

病院病理部とともに、東大医学部附属病院の病理診断、剖検診断業務を支えている。「遠隔病理診断・地域連携推進センター」を立ち上げ、デジタルパソロジーにより迅速診断支援も行っている（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（堂本、日向助教）、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。

教　育

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

系統病理学講義、ならびに実習は、系統講義の進行にあわせ、一週間に各 1 回、それぞれ計 19 回行っている。実習での理解を促進するため、前半、後半に分けてハンドアウトを配布するとともに、実習に使用する病理組織標本は、すべてバーチャルスライドとしてホームページ上に掲載し、閲覧できるようにしている。

M4 のクリニカルクラークシップでは、学生 2 名単位で 1 例の剖検症例をまとめる剖検病理演習、種々の腫瘍切除例を用いた外科病理演習、ならびに病院病理部見学を行っている。

エレクティブ・クリニカルクラークシップでは 4 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病理部も含め、M1 の学生 3 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（国田助教、牛久綾講師、阿部病院講師）。本年度は、千葉大学分子腫瘍学講座と共同で、EB ウイルス関連胃癌にみられるエピジェネティック異常の分子機構（文献 1、14、24）について解明を進めた。とくに不死化胃細胞に人工的に EB ウイルスを感染させ、広範囲のメチル化異常を再現することに成功した（文献 15）。腫瘍微小環境についても検討を進めている（文献 27）。

研究の第二の柱は、トランスレーショナル・リ

サーチ病理学である。東京大学先端科学技術研究所、医科歯科大学ゲノム病理学と共同で、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、森川准教授）。共同研究者の医科歯科大学ゲノム病理学石川俊平教授、加藤洋人助教は、次世代シーケンサーを用いた免疫ゲノム解析により、胃癌組織におけるリンパ球の抗原受容体の全体像を明らかにした。なかでも硫酸化グリコサミノグリカンが主要ながん免疫抗原であることを突き止め、ゲノム情報から抗腫瘍活性をもつヒト抗体を作り出すことに成功した（文献 7）。

研究の第三の柱は、従来の組織病理学的立場からの疾患概念、腫瘍概念の再検討である。牛久准教授は腸型胃癌の中に胎児形質発現を特徴とする予後の悪い一群があることを見出した（文献 35）。この他、腫瘍においては尿管癌（文献 11、18）、乳癌（文献 26）、胸膜中皮腫（文献 29）、膵癌（文献 33）、肝内胆管癌（文献 17）、軟部腫瘍（文献 12）、リンパ腫（文献 16）などの研究を進めた。一方、非腫瘍性疾患においては、デスミン心筋症に対し、プロテオミクスを用いて病的蛋白の切片上での分布を検討し、疾患の病態解明を試みている（文献 30）。

出版物等（症例報告は病理部参照）

1. Funata S, Matsusaka K, Yamanaka R, Yamamoto S, Okabe A, Fukuyo M, Aburatani H, Fukayama M, Kaneda A. Histone modification alteration coordinated with acquisition of promoter DNA methylation during Epstein-Barr virus infection. Oncotarget. 2017, 8(33), 55265-79.
2. Inaki R, Abe M, Zong L, Abe T, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Hoshi K. Secretory carcinoma - impact of translocation and gene fusions on salivary gland tumor. Chin J Cancer Res. 2017, 29(5), 379-84.
3. Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Morikawa T, Watanabe T. Oncological outcomes of lateral pelvic lymph node metastasis in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. Dis Colon Rectum. 2017;60(5):469-476.
4. Kaneko MK, Yamada S, Nakamura T, Abe S, Nishioka Y, Kunita A, Fukayama M, Fujii Y, Ogasawara S, Kato Y. Antitumor activity of chLpMab-2, a human-mouse chimeric cancer-specific antihuman podoplanin antibody, via antibody-dependent cellular cytotoxicity. Cancer Med. 2017, 6(4), 768-77.
5. Kaneko MK, Kunita A, Yamada S, Nakamura T, Yanaka M, Saidoh N, Chang YW, Handa S, Ogasawara S, Ohishi T, Abe S, Itai S, Harada H, Kawada M, Nishioka Y, Fukayama M, Kato Y. Antipodocalyxin antibody chPcMab-47 exerts antitumor activity in mouse xenograft models of colorectal adenocarcinomas. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother. 2017, 36(4), 157-162.
6. Kaneko MK, Nakamura T, Kunita A, Fukayama M, Abe S, Nishioka Y, Yamada S, Yanaka M, Saidoh N, Yoshida K, Fujii Y, Ogasawara S, Kato Y. ChLpMab-23: cancer-specific human-mouse chimeric anti-podoplanin antibody exhibits antitumor activity via antibody- Dependent cellular cytotoxicity. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother. 2017, 36(3), 104-112.
7. Katoh H, Komura D, Konishi H, Suzuki R, Yamamoto A, Kakiuchi M, Sato R, Ushiku T, Yamamoto S, Tatsuno K, Oshima T, Nomura S, Seto Y, Fukayama M,

Aburatani H, Ishikawa S. Immunogenetic profiling for gastric cancers identifies sulfated glycosaminoglycans as major and functional B cell antigens in human malignancies. Cell Rep. 2017, 20(5), 1073-1087.

8. Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Morikawa T, Fukayama M, Watanabe T. Prediction of pathological complete response using endoscopic findings and outcomes of patients who underwent watchful waiting after chemoradiotherapy for rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2017;60(4):368-375.
9. Kawazu M, Kojima S, Ueno T, Totoki Y, Nakamura H, Kunita A, Qu W, Yoshimura J, Soda M, Yasuda T, Hama N, Saito-Adachi M, Sato K, Kohsaka S, Sai E, Ikemura M, Yamamoto S, Ogawa T, Fukayama M, Tada K, Seto Y, Morishita S, Hazama S, Shibata T, Yamashita Y, Mano H. Integrative analysis of genomic alterations in triple-negative breast cancer in association with homologous recombination deficiency. PLoS Genet. 2017, 13(6), e1006853.
10. Ishibashi Y, Ohtsu H, Ikemura M, Kikuchi Y, Niwa T, Nishioka K, Uchida Y, Miura H, Aikou S, Gunji T, Matsuhashi N, Ohmoto Y, Sasaki T, Seto Y, Ogawa T, Tada K, Nomura S. Serum TFF1 and TFF3 but not TFF2 are higher in women with breast cancer than in women without breast cancer. Sci Rep. 2017;7(1):4846.
11. Koyama Y, Morikawa T, Miyakawa J, Miyama Y, Nakagawa T, Homma Y, Fukayama M. Diagnostic utility of Ki-67 immunohistochemistry in small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis. Pathol Res Pract. 2017;213(7):737-741.
12. Makise N, Yoshida A, Komiyama M, Nakatani F, Yonemori K, Kawai A, Fukayama M, Hiraoka N. Dedifferentiated Liposarcoma With Epithelioid/Epithelial Features. Am J Surg Pathol. 2017, 41(11), 1523-1531.
13. Manley BJ, Zabor EC, Casuscelli J, Tennenbaum DM, Redzematovic A, Becerra MF, Benfante N, Sato Y, Morikawa T, Kume H, Fukayama M, Homma Y, Ogawa S, Arcila ME, Voss MH, Feldman DR, Coleman JA, Reuter VE, Motzer RJ, Russo P, Hsieh JJ, Hakimi AA. Integration of Recurrent Somatic Mutations with Clinical Outcomes: A Pooled Analysis of 1049 Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol Focus. 2017;3(4-5):421-427.
14. Matsusaka K, Funata S, Fukuyo M, Seto Y, Aburatani H, Fukayama M, Kaneda A. Epstein-Barr virus infection induces genome-wide de novo DNA methylation in non-neoplastic gastric epithelial cells. J Pathol. 2017, 242(4), 391-399.
15. Matsubara D, Soda M, Yoshimoto T, Amano Y, Sakuma Y, Yamato A, Ueno T, Kojima S, Shibano T, Hosono Y, Kawazu M, Yamashita Y, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, Takahashi T, Mano H, Niki T. Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas. Cancer Sci. 2017, 108(9), 1888-1896.
16. Mine S, Hishima T, Suganuma A, Fukumoto H, Sato Y, Kataoka M, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki T, Hasegawa H, Fukayama M, Katano H. Interleukin-6-dependent growth in a newly established plasmablastic lymphoma cell line and its therapeutic targets. Sci Rep. 2017, 7(1), 10188.
17. Misumi K, Hayashi A, Shibahara J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N,

Fukayama M. Intrahepatic cholangiocarcinoma frequently shows loss of BAP1 and PBRM1 expression, and demonstrates specific clinicopathological and genetic characteristics with BAP1 loss. Histopathology. 2017, 70(5), 766-774.

18. Miyakawa J, Morikawa T, Miyama Y, Nakagawa T, Kawai T, Homma Y, Fukayama M. Loss of stromal antigen 2 (STAG2) expression in upper urinary tract carcinoma: Differential prognostic effect according to the Ki-67 proliferating Index. Ann Surg Oncol. 2017, 24(13), 4059-66.
19. Miyata Y, Ishizawa T, Kamiya M, Yamashita S, Hasegawa K, Ushiku A, Shibahara J, Fukayama M, Urano Y, Kokudo N. Intraoperative imaging of hepatic cancers using γ-glutamyl- transpeptidase-specific fluorophore enabling real-time identification and estimation of recurrence. Sci Rep. 2017, 7(1), 3542.
20. Nakano T, Kanai Y, Amano Y, Yoshimoto T, Matsubara D, Shibano T, Tamura T, Oguni S, Katashiba S, Ito T, Murakami Y, Fukayama M, Murakami T, Endo S, Niki T. Establishment of highly metastatic KRAS mutant lung cancer cell sublines in long-term three-dimensional low attachment cultures. PLoS One. 2017, 12(8), e0181342.
21. Nakaoka HJ, Tanei Z, Hara T, Weng JS, Kanamori A, Hayashi T, Sato H, Orimo A, Otsuji K, Tada K, Morikawa T, Sasaki T, Fukayama M, Seiki M, Murakami Y, Sakamoto T. Mint3-mediated L1CAM expression in fibroblasts promotes cancer cell proliferation via integrin α5β1 and tumour growth. Oncogenesis. 2017, 6(5), e334.
22. Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, Gonoi W, Abe H, Okura N, Yoshida S, Sakamoto Y, Hasegawa K, Fukayama M, Kokudo N. Clinical impact of preoperative chemotherapy on microscopic cancer spread surrounding colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol. 2017;24(8):2326-2333.
23. Okabe A, Funata S, Matsusaka K, Namba H, Fukuyo M, Rahmutulla B, Oshima M, Iwama A, Fukayama M, Kaneda A. Regulation of tumour related genes by dynamic epigenetic alteration at enhancer regions in gastric epithelial cells infected by Epstein-Barr virus. Sci Rep. 2017, 7(1), 7924.
24. Oki S, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Ikemura M, Maeda D, Takeuchi M, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Nagasaka K, Miyasaka A, Kashiyama T, Ikeda Y, Arimoto T, Kuramoto H, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Oncogenic histone methyltransferase EZH2: A novel prognostic marker with therapeutic potential in endometrial cancer. Oncotarget. 2017, 8(25), 40402-40411.
25. Okuma H, Gonoi W, Ishida M, Shirota G, Kanno S, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Ohtomo K. Comparison of the cardiothoracic ratio between postmortem and antemortem computed tomography. Leg Med (Tokyo). 2017, 24, 86-91.
26. Otsuji K, Sasaki T, Tanaka A, Kunita A, Ikemura M, Matsusaka K, Tada K, Fukayama M, Seto Y. Use of droplet digital PCR for quantitative and automatic analysis of the HER2 status in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2017, 162(1), 11-18.
27. Saito R, Abe H, Kunita A, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M. Overexpression and gene amplification of PD-L1 in cancer cells and PD-L1(+) immune cells in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: the prognostic implications. Mod Pathol. 2017, 30(3), 427-439.

28. Sakuramachi M, Igaki H, Ikemura M, Yamashita H, Okuma K, Sekiya N, Hayakawa Y, Sakumi A, Takahashi W, Hasegawa H, Fukayama M, Nakagawa K. Detection of residual metastatic tumor in the brain following Gamma Knife radiosurgery using a single or a series of magnetic resonance imaging scans: An autopsy study. Oncol Lett. 2017, 14(2), 2033-40.
29. Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Morita S, Anraku M, Nakajima J, Fukayama M. Diagnostic utility of BAP1 and EZH2 expression in malignant mesothelioma. Histopathology. 2017, 70(5), 722-733.
30. Shintani-Domoto Y, Hayasaka T, Maeda D, Masaki N, Ito TK, Sakuma K, Tanaka M, Kabashima K, Takei S, Setou M, Fukayama M. Different desmin peptides are distinctly deposited in cytoplasmic aggregations and cytoplasm of desmin-related cardiomyopathy patients. Biochim Biophys Acta. 2017, 1865(7), 828-36.
31. Shirota G, Gonoi W, Ikemura M, Ishida M, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Higashida T, Okuma H, Abe O. The pseudo-SAH sign: an imaging pitfall in postmortem computed tomography. Int J Legal Med. 2017, 131(6), 1647-1653.
32. Tabata K, Mori I, Sasaki T, Itoh T, Shiraishi T, Yoshimi N, Maeda I, Harada O, Taniyama K, Taniyama D, Watanabe M, Mikami Y, Sato S, Kashima Y, Fujimura S, Fukuoka J. Whole-slide imaging at primary pathological diagnosis: Validation of whole-slide imaging-based primary pathological diagnosis at twelve Japanese academic institutes. Pathol Int. 2017, 67(11), 547-54.
33. Tanaka M, Ishikawa S, Ushiku T, Morikawa T, Isagawa T, Yamagishi M, Yamamoto H, Katoh H, Takeshita K, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Fukayama M. EVI1 modulates oncogenic role of GPC1 in pancreatic carcinogenesis. Oncotarget. 2017, 8(59), 99552-66.
34. Yamamoto M, Akamatsu N, Hayashi A, Togashi J, Sakamoto Y, Tamura S, Hasegawa K, Fukayama M, Makuuchi M, Kokudo N. Safety and efficacy of venous reconstruction in liver resection using cryopreserved homologous veins. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017, 24(9), 511-19.
35. Yamazawa S, Ushiku T, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi A, Iwasaki A, Abe H, Tagashira A, Yamashita H, Seto Y, Aburatani H, Fukayama M. Gastric cancer with primitive enterocyte phenotype: An aggressive subgroup of intestinal-type adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2017, 41(7), 989-97.
36. Yasaka K, Akai H, Nojima M, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Nakajima J, Ohtomo K, Kiryu S. Quantitative computed tomography texture analysis for estimating histological subtypes of thymic epithelial tumors. Eur J Radiol. 2017, 92, 84-92.
37. Yoshida Y, Nitadori JI, Shinozaki-Ushiku A, Sato J, Miyaji T, Yamaguchi T, Fukayama M, Nakajima J. Micropapillary histological subtype in lung adenocarcinoma of 2 cm or less: impact on recurrence and clinical predictors. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017, 65(5), 273-9.

分子病理学

教授
宮園浩平
准教授
鯉沼代造
特任准教授
江幡正悟
助教
森川真大、勝野蓉子

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（2000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30年（2018年）3月現在の構成員は教授1、准教授1、特任准教授1、助教2で、そのほか5人の大学院生、1人の修士学生、5人の特任研究員、研究補助員、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、がんのゲノム解析、がんの浸潤・転移のメカニズムなどは医学部学生が学ぶべき重要な問題の一つであり、これらについて実例をあげながら集中的に講義を行っている。実習はアポトーシスに関する実験を指導している。近年、医学部の講義の中で腫瘍学を系統立てて講義することの必要性が論じられているが、我々は病理学総論の講義を通じて「がんの基礎」を医学部学生が理解してくれることを強く期待している。

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

我々の研究室はスウェーデンの Uppsala 大学 Ludwig がん研究所と平成7年（1995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29年（2017年）度は Uppsala で TGF-β meeting が開催され、4名の大学院生が参加し、

発表を行った。

平成 23 年（2011 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（2000 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 29 年（2017 年）度は TGF-β のシグナル伝達機構の研究とがんとの関連に関する研究などを行った。

平成 27 年（2015 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（課題番号 15H05774)を進めている。また平成 29 年（2017 年）度より文部科学省科学研究費新学術領域「細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御（領域代表者：藤田直也)」の支援を受け、研究（課題番号 17H06326）を開始した。

宮園浩平は、平成 29 年（2017 年）に Rik Derynck（UCSF）と共に書籍「The Biology of the TGF-β Family（全 35 章)」を Cold Spring Harbor Perspectives in Biology シリーズとして編集、発刊した。

以下に平成 29 年（2017 年）の我々の研究成果を紹介する。

Ras 形質転換乳腺上皮細胞の TGF-β による EMT 誘導にともなうクロマチンアクセシビリティの変化：TGF-β は様々な細胞において、その増殖や分化、アポトーシス、運動、細胞外マトリクスの産生などを制御するサイトカインである。EMT は上皮間葉転換と呼ばれ、上皮細胞がその特質を失い、間葉系細胞へと分化するプロセスであり、TGF-β などのサイトカインによって制御される。EMT が起こると E-カドヘリンなどの上皮細胞特異的なタンパク質の発現が低下し、N-カドヘリンなどの間葉系細胞で見られるタンパク質が作られるようになり、細胞の運動能が亢進する。

本研究では EMT を誘導する代表的なサイトカインの一つ TGF-β によってクロマチンアクセシビリティにどのような変化がおこるか、マウス乳腺上皮細胞株 EpH4 およびその Ras 形質転換株 EpRas をモデルとして FAIRE-seq などにより俯瞰的な検討を行った。EMT のプロセスはエピジェネティックな変化を伴うことが既に報告されているが、我々の検討においても Ras 形質転換の有無及び TGF-β 刺激のいずれかまたは双方によって、クロマチンアクセシビリティの変化が生じることが明らかになった。モチーフ解析の結果、いくつかの特異的な転写因子結合配列が見出された。さらに腫瘍促進作用を有する ETS ファミリー転写因子の Etv4 の発現が Ras 形質転換細胞及び TGF-β 刺激により上昇することが明らかになった。Etv4 と関連タンパク質である Etv5 について、ChIP-seq を含めた網羅的な検討を行った結果、Etv4 や Etv5 は少なくとも一部はクロマチンアクセシビリティの変化を伴って EMT のプロセスを制御していることが分かった（荒瀬ほか、Scientific Reports 2017）。

ALK-2 や DLX2 に制御される BMP シグナルの脳腫瘍幹細胞における役割：多形性膠芽腫は成人の最も予後の悪い脳腫瘍である。脳腫瘍幹細胞（glioma-initiating cell, GIC）は神経幹細胞関連の形質を有し、腫瘍の再発に重要な役割を果たし

ている。BMP は TGF-β ファミリーのサイトカインであり種々のがんの進展に密接に関わっている。BMP は GIC の分化を誘導することが報告されていることから、我々は BMP シグナルが多形性膠芽腫の治療標的となるか否かを検討した。

その結果、BMP のシグナルに関与する I 型受容体のうち、ALK-2 が GIC の細胞死に重要な働きを持つことが明らかとなった。さらに細胞内の BMP の標的遺伝子を検索したところ、DLX2 が GIC のアポトーシスや細胞分化に関わっていることを見出した。ALK-2 や DLX2 の作用は、マウス担がんモデルにおいても確認することができた。抗てんかん薬として知られるバルプロ酸は脳腫瘍にも有効であることが期待されているが、バルプロ酸は GIC において BMP2、BMP4、ACVR1（ALK-2 の遺伝子）、DLX2 の mRNA の発現を上昇させた。また BMP のシグナル分子である Smad1/5 のリン酸化をバルプロ酸は促進した。バルプロ酸は GIC のアポトーシスを誘導し、その作用は ALK-2 や DLX2 のノックダウンで部分的に抑制された。このことはバルプロ酸による GIC のアポトーシス誘導の少なくとも一部は BMP シグナル経路の誘導を介していることを示唆するものである（Raja ほか、Oncogene 2017）。

BMP シグナルを標的とした大腸がんの分子標的治療：大腸がんは世界で 3 番目に多く見られるがんで、大腸がんによる死亡はがんによる死亡原因の 4 位である。大腸がんの治療法は年々進歩してきているが転移を伴う大腸がんの治療はいまだに困難で、新しい治療法の開発が期待されている。

手術検体や細胞株を用いた解析から、正常大腸上皮細胞と比較して、大腸がん細胞では、恒常活性化した Wnt/β-catenin シグナルによって BMP4 の転写が誘導され、自己分泌的に BMP シグナルを活性化していることが分かった。BMP の I 型受容体のシグナル阻害剤である LDN-193189 の添加を行うと、自己分泌的 BMP シグナルが阻害され、大腸がん細胞にアポトーシスが起こることが明らかとなった。LDN193189 はホスファターゼである DUSP5 の発現を誘導し、これが Erk の脱リン酸化を維持し、大腸がん細胞にアポトーシスが誘導されることが分かった。さらにヒト大腸がん細胞の移植モデルにおいて LDN-193189 を投与すると、がん細胞の腫瘍形成が抑制されることが明らかとなった。以上より大腸がん細胞で活性化されている BMP-4 を介したシグナルは新規治療標的のひとつであると考えられた（横山ほか、Cancer Research 2017）。

ZEB1 による乳がん細胞の炎症性分泌形質の制御： 転写因子 ZEB1 と ZEB2 は、多くの上皮細胞に EMT を引き起こす。しかし ZEB1 や ZEB2 がどのような転写のプログラムを制御するか、その網羅的な解析は十分には行われていない。我々は basal-type の乳がん細胞株などを用いて ZEB1 の ChIP-seq や RNA-seq を行い、GSEA 解析を行うことで ZEB1 の転写制御機構を網羅的に明らかにすることを試みた。

その結果、ZEB1 が転写促進的に働く EMT 関連標的遺伝子群の存在が明らかになった。さらに複数の細胞株を用いた細胞培養上清の抗体アレイによる網羅的解析によって、ZEB1 が制御する分子を抽出したところ、IL-6 や IL-8 などの炎症性サイトカインが同定された。ZEB2 についてもこれらのサイトカインの発現制御は ZEB1 と同様であることが分かった。ELISA による検討でも ZEB1 によってこれらの分泌因子のタンパク発現は制御されていることが確認された。in vitro で ZEB1 のがん細胞への影響を検討したところ、ZEB1 は IL-6 依存的にがん細胞の増殖を促進した。また線維芽細胞の増殖もがん細胞の ZEB1 発現によって促進されていた。さらにマウス乳がん細胞移植モデルを用いた検討では、ZEB1 の過剰発現により、転移を促進することが知られる Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)が、腫瘍に集

積していることが観察された。以上の結果は、ZEB1 の予後不良因子たる所以の少なくとも一部が、これまでに知られていなかった EMT 関連分泌形質の制御にあることを示唆するものであると考えられた（桂、田村ほか、Molecular Oncology 2017）。

出版物等

1. Akatsu, Y., Yoshimatsu, Y., Tomizawa, T., Takahashi, K., Katsura, A., Miyazono, K., and Watabe, T. (2017) Dual targeting of vascular endothelial growth factor and bone morphogenetic protein-9/10 impairs tumor growth through inhibition of angiogenesis. Cancer Science 108 (1), 151-155.
2. Arase, M., Tamura, Y., Kawasaki, N., Isogaya, K., Nakaki, R., Mizutani, A., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2017) Dynamics of chromatin accessibility during TGF-β-induced EMT of Ras-transformed mammary gland epithelial cells. Scientific Reports 7 (1), 1166.
3. Suzuki, H. I., Katsura, A., Mihira, H., Horie, M., Saito, A., and Miyazono, K. (2017) Regulation of TGF-β-mediated endothelial-mesenchymal transition by microRNA-27. Journal of Biochemistry 161 (5), 417-420.
4. Raja, E., Komuro, A., Tanabe, R., Sakai, S., Ino, Y., Saito, N., Todo, T., Morikawa, M., Aburatani, H., Koinuma, D., Iwata, C., and Miyazono, K. (2017) Bone morphogenetic protein signaling mediated by ALK-2 and DLX2 regulates apoptosis in glioma-initiating cells. Oncogene 36 (35), 4963-4974.
5. Yokoyama, Y., Watanabe, T., Tamura, Y., Hashizume, Y., Miyazono, K., and Ehata, S. (2017) Autocrine BMP-4 signaling is a therapeutic target in colorectal cancer. Cancer Research 77 (15), 4026-4038.
6. Katsura, A., Tamura, Y., Hokari, S., Harada, M., Morikawa, M., Sakurai, T., Takahashi, K., Mizutani, A., Nishida, J., Yokoyama, Y., Morishita, Y., Murakami, T., Ehata, S., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2017) ZEB1-regulated inflammatory phenotype in breast cancer cells. Molecular Oncology 11 (9), 1241-1262.
7. Kubota, S.I., Takahashi, K., Nishida, J., Morishita, Y., Ehata, S., Tainaka, K., Miyazono, K., and Ueda, H.R. (2017) Whole-body profiling of cancer metastasis with single-cell resolution. Cell Reports 20 (1), 236-250.
8. Kamiyama, M., Shirai, T., Tamura, S., Suzuki-Inoue, K., Ehata, S., Takahashi, K., Miyazono, K., Hayakawa, Y., Sato, T., Takeda, K., Naguro, I., and Ichijo, H. (2017) ASK1 facilitates tumor metastasis through phosphorylation of an ADP receptor P2Y12 in platelets. Cell Death and Differentiation 24 (12), 2066-2076.
9. Derynck, R. and Miyazono, K., editors. (2017) The Biology of the TGF-β Family. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. pp. 1-1164.

微生物学

教授

畠山昌則

講師

紙谷尚子

助教

髙橋昌史、林　剛瑠

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

沿革と組織の概要

平成 21 年 3 月まで当教室主任であった野本明男教授の定年退職に伴い、平成 21 年度より新たに畠山昌則教授が赴任し、新体制でのスタートを切った。現在、当教室の構成員は、教授 1 名（畠山）、講師 1 名（紙谷）、助教 2 名（髙橋、林）、特任助教 1 名（藤井）に加え、特任研究員 4 名（西川、菊地、Tang、橋）、学術支援職員 2 名（島田、小松）、大学院生 9 名（大木、野嶋、Ben、Lu、Knight、井上、和田、今井、Suzuki）、研究生 5 名（Tahmina、Marrero、武、呉、賀）の合計 25 名であり、日々研究・教育活動に励んでいる。

教育

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

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

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

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

研究

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

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

1. ピロリ菌の発がん活性を規定する分子構造基盤の解明

ほぼ全ての胃がんは *cagA* 陽性ピロリ菌の慢性感染を基盤として発症すると考えられている。興味深いことに、疫学調査から東アジアで見られるピロリ菌が保有する CagA（東アジア型 CagA）は、それ以外の地域で見られる世界標準の CagA（欧米型 CagA）に比べ、胃がん発症により深く関与することが指摘されている。しかしながら、これら 2 種の CagA 間の発がん活性に違いが生じる分子構造基盤は不明であった。

CagA は IV 型分泌機構を介して胃上皮細胞内に侵入した後、Src ファミリーキナーゼや c-Abl キナーゼによりチロシンリン酸化される。CagA のチロシンリン酸化部位は Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) モチーフで特徴づけられる。チロシンリン酸化された CagA は細胞がん化に深く関わるチロシンホスファターゼ SHP2 に結合し、そのホスファターゼ活性を異常活性化する。CagA のチロシンリン酸化依存的な SHP2 の脱制御は胃がん発症に重要な役割を担うと考えられている。

本研究では、X 線結晶構造解析を通して CagA が標的とする発がんタンパク質 SHP2 との複合体の立体構造を原子レベルで解明した。その立体構造の比較から、欧米型 CagA と東アジア型 CagA の間に存在する 1 つのアミノ酸残基の違いによって生じる分子構造の差異が、CagA の SHP2 結合能に大きな影響を与えることを明らかにした。さらに、東アジア型 CagA が示す欧米型 CagA に比べて圧倒的に強固な SHP2 結合が、SHP2 の酵素活性を著しく増強し、胃の細胞のがん化を促す異常なシグナルを強力に誘導することを見出した。これらの結果から、日本において高い胃がん発症リスクを招く東アジア型 CagA が強い発がん活性を発揮するための分子構造的な仕組みが初めて明らかになった。

2. ピロリ菌 CagA の構造多型が CagA と PAR1b の結合強度に与える影響

胃の上皮細胞内に侵入したピロリ菌 CagA は、CagA 分子内の特定の領域（CM モチーフ）を介してリン酸化非依存的に partitioning-defective 1b(PAR1b)/microtubule affinity-regulating kinase 2 (MARK2) に特異的に結合する。CagA は PAR1b との結合を介して PAR1b キナーゼ活性を抑制する結果、上皮細胞の密着結合（タイトジャンクション）を破壊し上皮細胞極性を崩壊させる。

本研究では、定量的な手法を用いて CagA と PAR1b の結合強度を解析した。その結果、CM モ

チーフを 2 つ保有する CagA は PAR1b と強く結合する一方、ある種の CagA は PAR1b 結合能を持たないことが明らかになった。さらに、CagA-PAR1b の結合強度がストレスファイバー形成能と上皮細胞のタイトジャンクション破壊能の強さを規定することを見出した。以上の結果から、CM モチーフの構造の違いがピロリ菌 CagA の病原性の強度を決定していることが示唆された。従って、CagA の CM モチーフの違いによって、ピロリ菌感染者の臨床経過が異なる可能性が考えられる。

3. Parafibromin による形態形成シグナルの統合的制御

Wnt シグナル、Hedgehog シグナル、Notch シグナルは、多細胞生物の形態形成に関わる主要なシグナル伝達経路であり、個体の発生や維持に重要な役割を担っている。しかしながら、1 個の細胞が 2 種類以上の形態形成シグナルを同時に受け取った場合、細胞内でシグナルを統合的に処理する分子機構は不明であった。

Parafibromin はヒトにおける出芽酵母 Cdc73 のオルソログであり、PAF 複合体の構成タンパク質の 1 つである。PAF 複合体の構成因子が欠損あるいは変異により機能が破綻すると、遺伝子発現に異常が生じる。その結果、細胞増殖・分化が脱制御され、がんを含む様々な疾患を引き起されると理解されている。本研究では、parafibromin が β-catenin と Gli1 に対して競合的に結合し、Wnt シグナルと Hedgehog シグナルの標的遺伝子群のうちどちらか一方のみを転写活性化することを見出した。一方、parafibromin は Notch intracellular domain（NICD）とも結合するが、NICD は β-catenin や Gli1 と同時に結合するため、協調的にシグナル標的遺伝子が誘導される。Parafibromin による Wnt シグナル、Hedgehog シグナルおよび Notch シグナルの活性化は、SHP2 による parafibromin のチロシン脱リン酸化によって促進される一方、PTK6 によるチロシンリン酸化により抑制される。実際に小腸では、これら 3 種の形態形成シグナルが統合的に活性化・不活性化されており、マウスの小腸で parafibromin の発現をノックアウトすると上皮構造が崩壊する。本研究から、parafibromin は複数の形態形成シグナルを細胞内で統合的に制御する転写のプラットホームであることが明らかになった。

出版物等

1. Shiroki, T., Yokoyama, M., Tanuma, N., Maejima, R., Tamai, K., Yamaguchi, K., Oikawa, T., Noguchi, T., Miura, K., Fujiya, T., Shima, H., Sato, I., Murata-Kamiya, N., Hatakeyama, M., Iijima, K., Shimosegawa, T., Satoh, K. The enhanced expression of PKM2 is involved in the gastric cancer development via regulating cancer specific metabolism. *Cancer Sci*, 108(5): 931-940 (2017)
2. Nishikawa, H., Hatakeyama, M. Sequence Polymorphism and Intrinsic Structural Disorder as Related to Pathobiological Performance of the Helicobacter pylori CagA Oncoprotein. *Toxins* 9(4), pii: E136 (2017)
3. Hatakeyama, M. Structure and function of Helicobacter pylori CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 93(4): 196-219 (2017)
4. Hayashi, T., Senda, M., Suzuki, N., Nishikawa, H., Ben, C., Tang, C., Nagase, L., Inoue, K., Senda, T., Hatakeyama, M. Differential mechanisms for SHP2 binding and activation are exploited by geographically distinct Helicobacter pylori CagA oncoproteins. *Cell Reports* 20(12): 2879-90 (2017)

感染制御学

教授

森屋恭爾

特任講師（病院）

龍野桂太　池田麻穂子

助教

佐藤信彦　小林由佳　奥新和也　皆月ちひろ

ホームページ　http://square.umin.ac.jp/ut-ict/

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

診　療

当講座の病院内業務は以下の事項である。

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）を行い、原因を明らかにしたうえ、共同で対策を立案する。

5）その他の伝染性感染症患者に対する治療および病棟での対処法に関する情報提供。結核、麻疹、水痘など感染力の強い空気感染性感染症発生時、伝染性角結膜炎や疥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する。
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、検査を行う。
9) 針刺し･血液曝露防止針刺し事故や血液･体液による皮膚･粘膜の曝露による職員の感染を防ぎ、安全な職場とするために、各種安全器材の導入や安全手技の指導を行っている。また産業医を中心に経過観察者確認、ワクチンプログラムの確認に努めている。
10) 手指洗浄･消毒法の指導：MRSA や多剤耐性緑濃菌などの院内伝播による院内感染症を防止するために最も有効な方法は職員の手洗い励行であるが、なかなか徹底しないのが現状である。この点を改善するために、各部署でくり返し職員の指導を行っている。

教　育

当講座は、医学部医学科の M2 で感染制御学の系統講義と実習を担当している。講義･実習は必ずしも感染制御学に関する内容だけではなく、臨床微生物学･感染症学を含めた広いスタンスで行うことを目標としている。したがって、病院感染防止対策に加え、病原微生物の基礎的･臨床的な知識･各臓器における感染症、抗菌薬・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事項である。薬学部、臨床各科との連携研究も開始している。

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

出版物等

1. Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K. Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver. PLoS One. 2017 Jan 20;12(1): e0170461.
2. Satoh N, Suzuki M, Nakamura M, Suzuki A, Horita S, Seki G, Moriya K. Functional coupling of V-ATPase and CLC-5. World J Nephrol. 2017 Jan 6;6(1):14-20.
3. Ota Y, Yamada A, Kobayashi Y, Niikura R, Shimpoh T, Narita A, Yoshida S, Suzuki N, Watabe H, Hirata Y, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T, Koike K. Diagnostic capability

of colon capsule endoscopy for advanced colorectal cancer: A pilot study. Dig Endosc. 2017 Mar 10.

4. Hatakeyama S, Ohama Y, Okazaki M, Nukui Y, Moriya K. Antimicrobial susceptibility testing of rapidly growing mycobacteria isolated in Japan. BMC Infect Dis. 2017 Mar 7;17(1):197.
5. Kawaai K, Ando H, Satoh N, Yamada H, Ogawa N, Hirose M, Mizutani A, Bonneau B, Seki G, Mikoshiba K. Splicing variation of Long-IRBIT determines the target selectivity of IRBIT family proteins. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Apr 11;114(15): 3921-3926.
6. Kamei J, Yagihara Y, Kume H, Horiuchi T, Sato T, Nakagawa T, Fujimura T, Fukuhara H, Moriya K, Homma Y. Prevalence and characteristics of fecal antimicrobial-resistant Escherichia coli in a cohort of Japanese men undergoing prostate biopsy. Int J Urol. 2017 Apr;24(4):295-300.
7. Tabuchi F, Matsumoto Y, Ishii M, Tatsuno K, Okazaki M, Sato T, Moriya K, Sekimizu K. D-cycloserine increases the effectiveness of vancomycin against vancomycin-highly resistant Staphylococcus aureus. J Antibiot (Tokyo). 2017 Jul;70(8):907-910.
8. Kanno Y, Wakabayashi Y, Ikeda M, Tatsuno K, Misawa Y, Sato T, Yanagimoto S, Okugawa S, Moriya K, Yotsuyanagi H. Catheter-related bloodstream infection caused by Kodamaea ohmeri: A case report and literature review. J Infect Chemother. 2017 Jun;23(6):410-414.
9. Tabuchi F, Matsumoto Y, Ishii M, Tatsuno K, Okazaki M, Sato T, Moriya K, Sekimizu K. Synergistic effects of vancomycin and ß-lactams against vancomycin highly resistant Staphylococcus aureus. J Antibiot (Tokyo). 2017 Jun;70(6):771-774.
10. Yamaguchi D, Kodashima S, Fujishiro M, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Tsuji Y, Asada-Hirayama I, Sakaguchi Y, Shichijo S, Minatsuki C, Yamamichi N, Koike K. Evaluation of image-enhanced endoscopic technology using advanced diagnostic endoscopy for the detection of early gastric cancer: a pilot study. Endosc Int Open. 2017 Sep;5(9):E825-E833.
11. Ota Y, Yamada A, Kobayashi Y, Niikura R, Shimpoh T, Narita A, Yoshida S, Suzuki N, Watabe H, Hirata Y, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T, Koike K. Diagnostic capability of colon capsule endoscopy for advanced colorectal cancer: A pilot study. Dig Endosc. 2017 Sep;29(6):695-701.
12. Yamaguchi D, Kodashima S, Fujishiro M, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Tsuji Y, Asada-Hirayama I, Sakaguchi Y, Shichijo S, Minatsuki C, Yamamichi N, Koike K. Erratum: Evaluation of image-enhanced endoscopic technology using advanced diagnostic endoscopy for the detection of early gastric cancer: a pilot study. Endosc Int Open. 2017 Sep;5(9):C2.
13. Satoh N, Nakamura M, Suzuki A, Tsukada H, Horita S, Suzuki M, Moriya K, Seki G.Effects of Nitric Oxide on Renal Proximal Tubular Na+ Transport. Biomed Res Int. 2017:687 1081.
14. Mizutani H, Ono S, Ohki D, Takeuchi C, Yakabi S, Kataoka Y, Saito I, Sakaguchi Y, Minatsuki C, Tsuji Y, Niimi K, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Recent Development of Techniques and Devices in Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. Clin Endosc. 2017 Nov;50(6):562-568.
15. Matsuda K, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Arai S, Nakamura F, Okugawa S, Moriya K, Kurokawa M. A therapeutic benefit of daptomycin against glycopeptide-resistant gram-positive cocci bloodstream infections

under neutropenia. J Infect Chemother. 2017 Nov;23(11):788-790.
16. Kawaguchi Y, Sakamoto Y, Ito D, Ito K, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K, Moriya K, Kokudo N. Statin use is associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma recurrence after initial liver resection. Biosci Trends. 2017 Nov 20;11(5):574-580.
17. Hirano J, Okamoto T, Sugiyama Y, Suzuki T, Kusakabe S, Tokunaga M, Fukuhara T, Sasai M, Tougan T, Matsunaga Y, Yamashita K, Sakai Y, Yamamoto M, Horii T, Standley DM, Moriishi K, Moriya K, Koike K, Matsuura Y. Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Dec 12;114(50):E10782-E10791.
18. Morita K, Honda A, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Misawa Y, Okugawa S, Nakamura F, Moriya K, Kurokawa M. Three cases of Candida fermentati fungemia following hematopoietic stem cell transplantation. J Infect Chemother. 2018 Jan 19. pii: S1341-321X(17)30316-1.
19. Aoki K, Harada S, Yahara K, Ishii Y, Motooka D, Nakamura S, Akeda Y, Iida T, Tomono K, Iwata S, Moriya K, Tateda K. Molecular Characterization of IMP-1-Producing Enterobacter cloacae Complex Isolates in Tokyo. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Feb 23;62(3). pii: e02091-17.
20. Araoka H, Baba M, Okada C, Kimura M, Sato T, Yatomi Y, Moriya K, Yoneyama A. First evidence of bacterial translocation from the intestinal tract as a route of Helicobacter cinaedi bacteremia. Helicobacter. 2018 Feb;23(1).
21. Araoka H, Baba M, Okada C, Kimura M, Sato T, Yatomi Y, Moriya K, Yoneyama A. Risk factors for recurrent Helicobacter cinaedi bacteremia and the efficacy of selective digestive decontamination with kanamycin to prevent recurrence. Clin Infect Dis. 2018 Feb 15.
22. Ohki D, Tsuji Y, Shinozaki T, Sakaguchi Y, Minatsuki C, Kinoshita H, Niimi K, Ono S, Hayakawa Y, Yoshida S, Yamada A, Kodashima S, Yamamichi N, Hirata Y, Ushiku T, Fujishiro M, Fukayama M, Koike K. Sessile serrated adenoma detection rate is correlated with adenoma detection rate. World J Gastrointest Oncol. 2018 Mar 15; 10(3):82-90.
23. Yokoyama A, Kage H, Ohama Y, Sato T, Miyashita N, Noguchi S, Okugawa S, Yamauchi Y, Moriya K, Nagase T. Mycobacterium heckeshornense lung infection diagnosed by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). J Infect Chemother. 2018 Mar 1. pii: S1341-321X (18)30047-3.

免疫学

教授

高柳広

准教授

新田剛

助教

小松紀子、高場啓之

ホームページ http://www.osteoimmunology.com/

沿革と組織の概要

当免疫学教室の歴史は 1918 年に溯る。当時は血清学教室と呼ばれており歴代、三田定則、緒方富雄、鈴木鑑教授が主宰した。1977 年に多田富雄教授が着任、1981 年に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、全教員が分担して行っている。平成 29 年度は非常勤講師として、大阪大学の坂口志文教授、東京医科歯科大学の烏山一教授、京都大学の河本宏教授、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。学生実習では、免疫学の基礎的技術を経験することを趣旨とし、フローサイトメトリーによるリンパ球亜集団の解析とウェスタンブロットによる抗体の検出を行った。

当講座では、フリークォーターの特別カリキュラムを用意せず、学生の希望と能力に応じて、進行中の研究プロジェクト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学生を受け入れ、独自のテーマを数ヶ月〜年単位で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。

大学院生に対する研究指導としては、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と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 2 〜 3 名が最新の研究進捗状況を 1 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、最新のトップジャーナルに発表された論文の紹介や、参加した学会の報告を行っている。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、骨髄や胸腺における組織微小環境の形成機構と、リンパ球の分化と活性化を制御する分子機構に焦点を当て、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）骨免疫学研究

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注目し、骨髄内の免疫細胞分化制御の解明を進めてきた。骨髄造血における骨構成細胞の役割を検討するため、骨髄ストロマ細胞サブセットを特異的に欠損する遺伝子改変マウスを作製した（Terashima et al., Immunity. 2016）。その結果、骨芽細胞特異的欠損マウスにおいて、骨髄のリンパ球共通前駆細胞および末梢のリンパ球の数が減少することが判明した。骨芽細胞はサイトカイン IL-7 を産生することで、骨髄中の共通リンパ球前駆細胞の維持に寄与することがわかった。さらに、急性炎症時におこるリンパ球減少症の原因の中には、骨芽細胞によるリンパ球前駆細胞制御の破綻に起因するものがあることを明らかにした。本成果により、従来の敗血症治療法と併せて、骨芽細胞を標的として発症後期の免疫力低下のコントロールを目指す新しい治療法開発の可能性を提示することができた。

破骨細胞は単球/マクロファージ系前駆細胞に由来する多核の巨細胞であり、骨基質上に局在し、自らと骨の間隙に酸やタンパク質分解酵素を放出し、骨基質を分解する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、破骨細胞分化に関与するシグナル伝達機構を解析し、マスター転写因子 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）、Semaphorin タンパク質による破骨細胞と骨芽細胞の制御（Negishi-Koga et al., Nature Med., 2011；Hayashi et al., Nature. 2012）などを報告してきた。また、血中の免疫複合体が IgG 受容体（FcγR）を介して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）。破骨細胞分化の制御因子として報告された lysil oxidase（LOX）について検証を行い、LOX が活性酸素産生を介して骨髄ストロマ細胞の RANKL 発現を誘導し、破骨細胞分化を促進することを報告した（Tsukasaki et al., J Bone Miner Res. 2017）。

さらに、骨の損傷治癒メカニズムを明らかにするため、マウスの骨折モデル実験系を用いて免疫細胞の寄与を解析した。その結果、骨損傷箇所において 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γδT 細胞が IL-17 の主要な産生源であることが明らかになった（Ono et al., Nat Commun. 2016）。

平成 29 年度には、もっとも罹患率の高い感染症のひとつである歯周炎のメカニズム解明のためマウスモデルを用いて解析を行い、制御性 T 細胞のマスター転写因子である Foxp3 を発現する T 細胞の一部から分化転換した Th17 細胞（exFoxp3Th17 細胞）が、歯周炎における主要な骨破壊誘導性 T 細胞であることを明らかにした。この骨破壊誘導性 T 細胞は抗菌免疫の誘導と歯の脱落を介して口腔内細菌の制御を行うことで感染防御や炎症の終焉に貢献することを見出した。したがって歯周炎においては骨破壊誘導性 T 細胞が生体防御に寄与するという善玉細胞としての機能をもつことを明らかにした（Tsukasaki et al., Nat Commun. 2018）。

これらは、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する大きな成果となった。

2）免疫細胞分化と免疫微小環境の制御機構

本研究室では胸腺における T 細胞分化機構や、免疫微小環境の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り、微小環境を構成する様々なストロマ細胞がそれらの過程に重要な役割を担っている（Nitta & Suzuki, Cell Mol Life Sci. 2016）。

平成 29 年度には、胸腺皮質上皮細胞に発現するプロテアソーム因子 PSMB11（β5t）の遺伝的多様性（genetic variation）について研究を行った。ヒト *PSMB11* 遺伝子には、機能に影響を及ぼす変異・多型（damaging variation）が高頻度に存在する。これらの damaging variation を導入したマウスでは、胸腺皮質上皮細胞における MHC クラス I 結合ペプチドが変化し、CD8 T 細胞のレパトアが変容していた。また、日本人に高頻度に検出される G49S 多型が、シェーグレン症候群のリスクと有意に関連することがわかった。これらの成果は、抗原ペプチドを生成するプロテアソームの多様性が T 細胞のレパトア選択と疾患感受性を決定づけるという画期的な発見となった。

また、IL-17 産生型γδT 細胞（γδT17）の分化を制御する T cell receptor（TCR）シグナル経路の研究を行った。これまでに認知されていなかった Syk–PI3K を介する TCR シグナル経路がγδT17 細胞の分化に必須であり、Syk シグナル欠損マウスではγδT17 依存的な乾癬様皮膚炎が抑制されることを明らかにした（Muro et al., J Clin Invest. 2018）。Syk-PI3K 経路が炎症性疾患に対する有効な治療標的となる可能性が示された。

近年、腸管の免疫制御系が病原菌に対する感染防御だけでなく腸内細菌叢の制御にも重要であり、その制御の破綻が炎症性腸疾患をもたらすことが注目されている。我々は、腸管関連リンパ組織を形成するストロマ細胞の分化制御機構の解明に取り組んだ。腸管のパイエル板にて抗原の取り込みを担う M 細胞は、その分化誘導に RANKL シグナルを必要とする。我々は、腸管パイエル板の上皮直下にて新規間葉系細胞（M cell-inducer（MCi）cells）が RANKL を発現し、腸管上皮の M 細胞への分化を制御することを明らかにした（Nagashima et al., Nat Immunol. 2017）。MCi 細胞は M 細胞の分化とケモカイン CCL20 の発現を誘導し、IgA の産生を介して腸内細菌叢の多様性維持に寄与することが示された。さらに、新たな MCi 細胞特異的 Cre 発現マウス系統 Col6a1-Cre を見出し、MCi 細胞の研究に有用であることを報告した（Nagashima et al., Biochem Biophys Res Commun. 2017）。これらの成果により、MCi を標的とした炎症性腸疾患の治療やワクチン開発に繋がる可能性が示された。

3）自己免疫疾患と自己寛容の制御機構

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

IL-17 産生性のヘルパーT 細胞、「Th17 細胞」が骨破壊の誘導に寄与することを証明し（Sato et al., J. Exp. Med., 2006）、Th17 細胞分化に重要な転写制御因子 IκBζ を同定した（Okamoto et al., Nature. 2010）。また、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細胞（exFoxp3Th17 細胞）に分化転換することを見出した（Komatsu et. al., Nature Med. 2014）。さらに、滑膜を構成する種々の細胞特異的に RANKL を欠損した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. 2016）。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）において、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。末梢抗原の約半分は核内因子 Aire によって制御されるが、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. Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Tsutsumi M, Okamura T, Penninger JM, Nakashima T, Takayanagi H. Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. *Nat Immunol.* 18(6):675-682 (2017)
2. Nitta T, Kochi Y, Muro R, Tomofuji Y, Okamura T, Murata S, Suzuki H, Sumida T, Yamamoto K, Takayanagi H. Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell selection. *Sci Immunol.* 2(12): eaan5165 (2017)
3. Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Prados A, Koliaraki V, Kollias G, Nakashima T, Takayanagi H. Targeted deletion of RANKL in M cell inducer cells by the Col6a1-Cre driver. *Biochem Biophys Res Commun.* 493(1):437-443 (2017)
4. Muro R, Nitta T, Nakano K, Okamura T, Takayanagi H, Suzuki H. γδTCR recruits the Syk/PI3K axis to drive proinflammatory differentiation program. *J Clin Invest.* 128(1):415-426(2018)
5. Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukunami C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, Takayanagi H. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. *Nat Commun.* 9:701(2018)

6. Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, Negishi-Koga T, Komatsu N, Terashima A, Sawa S, Nitta T, Takayanagi H. Osteoimmunology: the conceptual framework for unifying the immune and skeletal systems. *Physiol Rev.* 97:1295-1349(2017)
7. Terashima A, Takayanagi H. Overview of Osteoimmunology. *Calcif Tissue Int.* 102: 503-511(2018)

放射線医学

教授

阿部　修

准教授

中川恵一、森墾、高尾英正

講師

山下英臣、佐藤次郎、渡谷岳行、古田寿宏、桂正樹

特任講師（病院）（助教）

花岡昇平

助教

雨宮史織、荒井拓也、扇田真美、大倉直樹、神谷昂平、五ノ井渉、髙橋渉、田島拓、石田尚利、竹中亮介

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

沿革と組織の概要

放射線医学講座の歴史は古く、1932 年に開設された。大学院重点化により従来の放射線医学教室は放射線診断学、放射線治療学、核医学の 3 専攻分野に分割されたが、実際には一体となって放射線医学に関する診療・教育・研究を行っている。現在の構成員は教授 1、准教授 3、講師 4、助教（特任講師）12、医員 2、大学院生 32 となっている。これに放射線部専任教官（講師 1、助教 1）、医科学研究所附属病院放射線科（准教授 1、講師 1、助教 1）、緩和ケア診療部（助教 1）、診療放射線管理室（助教 1）、コンピュータ画像診断学／予防医学（ハイメディック・GE 横河メディカルシステム）（特任教授 1、特任准教授 2、特任助教 5）と相互の協力体制を敷いている。放射線診断学分野は中央診療棟 1 階と中央診療棟 2 地下 1 階 MRI 室、放射線治療学分野は中央診療棟 2 地下 3 階治療外来と入院棟 A9 階南、核医学分野は中央診療棟地下 1 階で診療と臨床研究を行っている。なお、医局、研究室及び図書室は内科研究棟と東研究棟 CRC 室にある。

診　療

1）放射線診断：血管・消化管などの造影検査、CT や MRI を実施している。また、血管造影技術や CT、超音波診断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、頭部定位放射線照射用ガンマナイフ、治療計画専用 CT 撮影装置、治療計画装置などを

用いた放射線治療を行っている。

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

3) 核医学：診断用放射性医薬品を用いた in vivo 核医学検査（PET,SPECT、各種シンチグラフィー）と Y-90、Sr-89 などの治療用放射性核種を用いた RI 治療が行われている。in vivo 核医学検査には骨、ガリウム、腎動態、肺血流、甲状腺、唾液腺、センチネルリンパ節、心交感神経シンチグラフィー、心筋 SPECT や脳血流 SPECT が含まれ、トレーサー法を応用した機能画像が診療に供されている。この他、2 台の小型サイクロトロンと 5 機のホットセル内で製造されたポジトロン核種（^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F）標識トレーサーを用いる PET 検査が血流、代謝の評価やレセプター、アミロイドなど各種分子標的イメージングに利用されている。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）、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、放射線科専門医（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の高画質化、被ばく低減にも取り組んでいる。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

1. Aihara K, Mukasa A, Nagae G, Nomura M, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Shibahara J, Takahashi M, Momose T, Tanaka S, Takayanagi S, Yanagisawa S, Nejo T, Takahashi S, Omata M, Otani R, Saito K, Narita Y, Nagane M, Nishikawa R, Ueki K, Aburatani H, Saito N.
   Genetic and epigenetic stability of oligodendrogliomas at recurrence.
   Acta Neuropathol Commun 5(1): 18, 2017
2. Akai H, Kiryu S, Shibata E, Maeda E, Sato J, Tomizawa N, Nojima M, Ohtomo K.
   Reducing CT radiation exposure with organ effective modulation: A retrospective clinical study.
   Eur J Radiol 85(9): 1569-73, 2016
3. Akimoto T, Morita A, Shiobara K, Hara M, Minami M, Shijo K, Nomura Y, Shigihara S, Haradome H, Abe O, Kamei S.
   Surgically Cured, Relapsed Pneumococcal Meningitis Due to Bone Defects, Non-invasively Identified by Three-dimensional Multi-detector Computed Tomography.
   Intern Med 55(24): 3665-9, 2016
4. Amemiya S, Takao H, Hanaoka S, Ohtomo K.
   Global and structured waves of rs-fMRI signal identified as putative propagation of spontaneous neural activity.
   Neuroimage 133: 331-40, 2016
5. Andica C, Hagiwara A, Nakazawa M, Tsuruta K, Takano N, Hori M, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S.
   The Advantage of Synthetic MRI for the Visualization of Early White Matter Change in an Infant with Sturge-Weber Syndrome.
   Magn Reson Med Sci 15(4): 347-8, 2016
6. Andica C, Hagiwara A, Nakazawa M, Kumamaru KK, Hori M, Ikeno M, Shimizu T, Aoki S.
   Synthetic MR Imaging in the Diagnosis of Bacterial Meningitis.
   Magn Reson Med Sci: Epub ahead of print, 2016
7. Arnone D, Job D, Selvaraj S, Abe O, Amico F, Cheng Y, Colloby SJ, O'Brien JT, Frodl T, Gotlib IH, Ham BJ, Kim M J, Koolschijn PC, Perico CA, Salvadore G, Thomas AJ, Van Tol MJ, van der Wee NJ, Veltman DJ, Wagner G, McIntosh AM.
   Computational meta-analysis of statistical parametric maps in major depression.
   Hum Brain Mapp 37(4): 1393-404, 2016
8. Ebisawa K, Midorikawa Y, Higaki T, Nakayama H, Tsuji S, Nishimaki H, Haradome H, Abe O, Sugitani M, Moriyama M, Takayama T.
   Natural history of nonenhancing lesions incidentally detected during the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Surgery 160(3): 654-60, 2016
9. Furuta T, Yamaguchi M, Minami M, Ohtomo K, Fujii H.
   Persistent T2*-hypointensity of the liver parenchyma after irradiation to the SPIO-accumulated liver: An imaging marker for responses to radiotherapy in hepatic malignancies.
   J Magn Reson Imaging 45(1): 303-12, 2017
10. Goto M, Abe O, Miyati T, Yamasue H, Gomi T, Takeda T.
    Head Motion and Correction Methods in Resting-state Functional MRI.
    Magn Reson Med Sci 15(2): 178-86, 2016
11. Goto M, Suzuki M, Mizukami S, Abe O,

Aoki S, Miyati T, Fukuda M, Gomi T, Takeda T.
Repeatability of Brain Volume Measurements Made with the Atlas-based Method from T1-weighted Images Acquired Using a 0.4 Tesla Low Field MR Scanner.
Magn Reson Med Sci 15(4): 365-70, 2016

12. Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, Takemura MY, Andica C, Kumamaru KK, Nakazawa M, Takano N, Kawasaki H, Sato S, Hamasaki N, Kunimatsu A, Aoki S.
Utility of a Multi-Parametric Quantitative MRI Model That Assesses Myelin and Edema for Evaluating Plaques, Periplaque White Matter, and Normal-Appearing White Matter in Patients with Multiple Sclerosis: A Feasibility Study.
AJNR Am J Neuroradiol 38(2): 237-42, 2017
13. Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, Takemura MY, Andica C, Tabata T, Kamagata K, Suzuki M, Kumamaru KK, Nakazawa M, Takano N, Kawasaki H, Hamasaki N, Kunimatsu A, Aoki S.
Synthetic MRI in the Detection of Multiple Sclerosis Plaques.
AJNR Am J Neuroradiol 38(2): 257-63, 2017
14. Hagiwara A, Warntjes M, Hori M, Andica C, Nakazawa M, Kumamaru KK, Abe O, Aoki S.
SyMRI of the Brain: Rapid Quantification of Relaxation Rates and Proton Density, with Synthetic MRI, Automatic Brain Segmentation, and Myelin Measurement.
Invest Radiol: Epub ahead of print, 2017
15. Hanaoka S, Shimizu A, Nemoto M, Nomura Y, Miki S, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K, Masutani Y.
Automatic detection of over 100 anatomical landmarks in medical CT images: A framework with independent detectors and combinatorial optimization.
Med Image Anal 35:192-214, 2017
16. Hanaoka S, Masutani Y, Nemoto M, Nomura Y, Miki S, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K, Shimizu A.
Landmark-guided diffeomorphic demons algorithm and its application to automatic segmentation of the whole spine and pelvis in CT images.
Int J Comput Assist Radiol Surg 12(3): 413-30, 2017
17. Hayashi TY, Matsuda I, Hagiwara K, Takayanagi T, Hagiwara A.
Massive splenic infarction and splenic venous thrombosis observed in a patient with acute splenic syndrome of sickle cell traits on contrast-enhanced thin-slice computed tomography.
Abdom Radiol (NY) 41(9): 1718-21, 2016
18. Hayashi TY, Gonoi W, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K.
Ansa pancreatica as a predisposing factor for recurrent acute pancreatitis.
World J Gastroenterol 22(40): 8940-8, 2016
19. Inoue M, Tanaka S, Nakatomi H, Takayanagi S, Takahashi M, Tanaka M, Momose T, Mukasa A, Saito N.
Intracranial Infantile Myofibromatosis Mimicking Malignant Brain Tumor: A Case Report and Literature Review.
World Neurosurg 93: 487.e15-20, 2016
20. Irie R, Tsuruta K, Hori M, Suzuki M, Kamagata K, Nakanishi A, Kamiya K, Nakajima M, Miyajima M, Arai H, Aoki S.
Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluation of corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus.
Jpn J Radiol 35(1): 25-30, 2017
21. Ishibashi N, Hata M, Mochizuki T, Ogawa K, Sugiura H, Takekawa Y, Maebayashi T, Aizawa T, Sakaguchi M, Abe O.

Radiation therapy for primary breast lymphoma in male gynecomastia: a rare case report and review of the literature.
Int J Hematol 104(4): 519-24, 2016

22. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, Sakaguchi M, Abe O, Sakanishi K, Endoh Y, Saito T, Kawamori J, Tanaka Y.
Various Regimens of Total Body Irradiation for Hematopoietic Stem Cell Transplant.
Exp Clin Transplant 14(6): 670-75, 2016
23. Iwashiro N, Koike S, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Gonoi W, Takizawa R, Kunimatsu A, Yamasue H, Kasai K.
Association between impaired brain activity and volume at the sub-region of Broca's area in ultra-high risk and first-episode schizophrenia: A multi-modal neuroimaging study.
Schizophr Res 172(1-3): 9-15, 2016
24. Iwashiro N, Koike S, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Gonoi W, Takizawa R, Kunimatsu A, Yamasue H, Kasai K.
Letter to the editor; A corrigendum with respect to our research article entitled "Association between impaired brain activity and volume at the sub-region of Broca's area in ultra-high risk and first-episode schizophrenia: A multi-modal neuroimaging study"
Schizophr Res 176(2-3): 578-9, 2016
25. Kamagata K, Hatano T, Okuzumi A, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Kamiya K, Suzuki M, Hori M, Kumamaru KK, Hattori N, Aoki S.
Neurite orientation dispersion and density imaging in the substantia nigra in idiopathic Parkinson disease.
Eur Radiol 26(8): 2567-77, 2016
26. Kamiya K, Kamagata K, Miyajima M, Nakajima M, Hori M, Tsuruta K, Mori H, Kunimatsu A, Arai H, Aoki S, Ohtomo K.
Diffusional Kurtosis Imaging in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Correlation with Severity of Cognitive Impairment.
Magn Reson Med Sci 15(3): 316-23, 2016
27. Katano A, Yamashita H, Okuma K, Nakagawa K.
Complete response to abdominal bulky lymph node recurrence in an esophageal cancer patient treated with S-1 monotherapy: A case report.
Oncol Lett 11(6): 3901-3, 2016
28. Kubo T, Kiryu S, Akai H, Ota Y, Tojo A, Yoshida H, Kato N, Nakano Y, Ohtomo K.
Hepatic Involvement of Histiocytic Sarcoma: CT and MRI Findings.
Korean J Radiol 17(5): 758-62, 2016
29. Kunimatsu A, Kunimatsu N, Kamiya K, Katsura M, Mori H, Ohtomo K.
Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features.
Jpn J Radiol 34(7): 459-69, 2016
30. Liu X, Watanabe K, Kakeda S, Yoshimura R, Abe O, Ide S, Hayashi K, Katsuki A, Umene-Nakano W, Watanabe R, Ueda I, Nakamura J, Korogi Y.
Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in drug-naive patients with major depressive disorder: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics.
Br J Psychiatry 208(6): 585-90, 2016
31. Maeda E, Tomizawa N, Kanno S, Yasaka K, Kubo T, Ino K, Torigoe R, Ohtomo K.
Subjective and objective evaluation of 10–30% dose reduced coronary artery phantom scans reconstructed with Forward projected model-based Iterative Reconstruction SoluTion (FIRST).
Data Brief 10: 210–4, 2016
32. Maeda E, Tomizawa N, Kanno S, Yasaka K, Kubo T, Ino K, Torigoe R, Ohtomo K.
The feasibility of Forward-projected model-

based Iterative Reconstruction SoluTion (FIRST) for coronary 320-row computed tomography angiography: A pilot study.
J Cardiovasc Comput Tomogr 11(1): 40-5, 2017

33. Maeda E, Yamamoto K, Kanno S, Ino K, Tomizawa N, Akahane M, Torigoe R, Ohtomo K.
Diagnostic Phase of Calcium Scoring Scan Applied as the Center of Acquisition Window of Coronary Computed Tomography Angiography Improves Image Quality in Minimal Acquisition Window Scan (Target CTA Mode) Using the Second Generation 320-Row CT.
ScientificWorldJournal 2016: 1017851, 2016
34. Matsubara K, Mori H, Hirai N, Yasukawa K, Honda T, Takanashi JI.
Elevated taurine and glutamate in cerebral juvenile xanthogranuloma on MR spectroscopy.
Brain Dev 38(10): 964-7, 2016
35. Miki S, Hayashi N, Masutani Y, Nomura Y, Yoshikawa T, Hanaoka S, Nemoto M, Ohtomo K.
Computer-assisted detection of cerebral aneurysms in MR angiography in a routine image-reading environment: Effects on diagnosis by radiologists.
AJNR Am J Neuroradiol 37(6): 1038-43, 2016
36. Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Ishiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, Tsuji S.
Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations.
Cerebellum: Epub ahead of print, 2017
37. Nakamura K, Yoshizaki A, Takahashi T, Saigusa R, Taniguchi T, Asano Y, Gonoi W, Hinata M, Shinozaki-Ushiku A, Sato S.
The first case report of fatal acute pulmonary dysfunction in a systemic sclerosis patient treated with rituximab.
Scand J Rheumatol 45(3) 249-50, 2016
38. Nakamura Y, Shimazoe K, Takahashi H, Yoshimura S, Seto Y, Kato S, Takahashi M, Momose T.
Development of a novel handheld intra-operative laparoscopic Compton camera for (18)F-Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose-guided surgery.
Phys Med Biol 61(15): 5837-50, 2016
39. Nakashima R, Komori Y, Maeda E, Yoshikawa T, Yokosawa K.
Temporal Characteristics of Radiologists' and Novices' Lesion Detection in Viewing Medical Images Presented Rapidly and Sequentially.
Front Psychol 7: 1553, 2016
40. Namiki Y, Maeda E, Gonoi W, Akamatsu N, Ikemura M, Ohtomo K.
Pancreatic lipoma with a solid nodule mimicking invasion from adjoining intraductal papillary mucinous neoplasm.
Radiol Case Rep 11(2): 50-3, 2016
41. Nobusawa S, Hirato J, Sugai T, Okura N, Yamazaki T, Yamada S, Ikota H, Nakazato Y, Yokoo H.
Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor (AT/RT) Arising From Ependymoma: A Type of AT/RT Secondarily Developing From Other Primary Central Nervous System Tumors.
J Neuropathol Exp Neurol 75(2): 167-74, 2016
42. Nobusawa S, Nakata S, Hirato J, Kawashima T, Sato K, Fujimaki H, Okura N, Ikota H, Yokoo H.
Atypical teratoid/rhabdoid tumor in the sella turcica of an elderly female with a distinct vascular pattern and genetic

alterations.
Virchows Arch 469(6): 711-5, 2016

43. Nomura Y, Higaki T, Fujita M, Miki S, Awaya Y, Nakanishi T, Yoshikawa T, Hayashi N, Awai K.
Effects of iterative reconstruction algorithms on computer-assisted detection (CAD) software for lung nodules in ultra-low-dose CT for lung cancer screening.
Acade Radiol 24(2): 124-30, 2017

44. Numata T, Kiryu S, Maeda T, Egusa C, Tsuboi R, Harada K.
A pulmonary metastatic model of murine melanoma assessed by Magnetic Resonance Imaging.
Exp Dermatol: Epub ahead of print, 2017

45. Okuma H, Gonoi W, Ishida M, Shirota G, Kanno S, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Ohtomo K.
Comparison of the cardiothoracic ratio between postmortem and antemortem computed tomography.
Leg Med (Tokyo) 24:86-91, 2017

46. Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, Ishibashi N, Fukushima S, Abe O, Saito T.
Patient outcomes of monotherapy with hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy for stage T2 or T3 non-small cell lung cancer: a retrospective study.
Radiat Oncol 11:3, 2016

47. Sakamoto Y, Inagaki F, Omichi K, Ohkura N, Hasegawa K, Kokudo N.
Associating Liver Partial Partition and Transileocecal Portal Vein Embolization for Staged Hepatectomy.
Ann Surg 264(6): e21-2, 2016

48. Sato K, Tanaka T, Sato J, Shibata E, Nagai Y, Murono K, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Ohtomo K, Watanabe T.
Usefulness of preoperative CT colonography for colon cancer.
Asian J Surg: Epub ahead of print, 2016

49. Shibata E, Takao H, Amemiya S, Ohtomo K.
Perioperative Hemodynamic Monitoring of Common Hepatic Artery for Endovascular Embolization of a Pancreaticoduodenal. Arcade Aneurysm with Celiac Stenosis.
Cardiovasc Intervent Radiol 40(3): 465-9, 2017

50. Shinozaki T, Imamura Y, Kohashi R, Dezawa K, Nakaya Y, Sato Y, Watanabe K, Morimoto Y, Shizukuishi T, Abe O, Haji T, Tabei K, Taira M.
Spatial and Temporal Brain Responses to Noxious Heat Thermal Stimuli in Burning Mouth Syndrome.
J Dent Res 95(10): 1138-46, 2016

51. Shirota G, Ishida M, Shintani Y, Abe H, Ikemura M, Fukayama M, Gonoi W.
Can postmortem computed tomography detect antemortem hypoxic-ischemic encephalopathy?
Forensic Sci Med Pathol 12(3): 267-75, 2016

52. Taguchi S, Shiraishi K, Fukuhara H, Nakagawa K, Morikawa T, Naito A, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Nakagawa T, Fujimura T, Kume H, Homma Y.
Optimal timing of salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: is ultra-early salvage radiotherapy beneficial?
Radiat Oncol 11: 102, 2016

53. Taguchi S, Shiraishi K, Fukuhara H, Nakagawa K, Morikawa T, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Fujimura T, Nakagawa T, Kume H, Homma Y.
Impact of Gleason pattern 5 including tertiary pattern 5 on outcomes of salvage treatment for biochemical recurrence in

pT2-3N0M0 prostate cancer.
Int J Clin Oncol 21(5): 975-80, 2016

54. Takahashi M, Soma T, Mukasa A, Koyama K, Arai T, Momose T.
An automated voxel-based method for calculating the reference value for a brain tumour metabolic index using (18)F-FDG-PET and (11)C-methionine PET.
Ann Nucl Med 31(3): 250-9, 2017

55. Takano Y, Aoki Y, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Iwashiro N, Natsubori T, Koike S, Gonoi W, Sasaki H, Takao H, Kasai K, Yamasue H.
Neural basis for inferring false beliefs and social emotions in others among individuals with schizophrenia and those at ultra-high risk for psychosis.
Psychiatry Res 259: 34-41, 2017

56. Takao H, Shibata E, Ohtomo K.
Double-Balloon-Assisted n-Butyl-2-Cyanoacrylate Embolization of Intrahepatic Arterioportal Shunt Prior to Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma.
Cardiovasc Intervent Radiol 39(10): 1479-83, 2016

57. Takao H, Amemiya S, Shibata E, Ohtomo K.
Three-Dimensional Printing of Hollow Portal Vein Stenosis Models: A Feasibility Study.
J Vasc Interv Radiol 27(11): 1755-8, 2016

58. Takao H, Amemiya S, Shibata E, Ohtomo K.
3D printing of preoperative simulation models of a splenic artery aneurysm: precision and accuracy.
Acad Radiol: Epub ahead of print, 2017

59. Takenaka R, Yamashita H, Toya T, Haga A, Shibata S, Kurokawa M, Ootomo K, Nakagawa K.
Unique radiation dermatitis related to total body irradiation by helical tomotherapy.
J Dermatol 43(11): 1376-7, 2016

60. Taniguchi Y, Takahashi M, Matsudaira K, Oka H, Momose T.
Potential use of (18)F-FDG-PET/CT to visualize hypermetabolism associated with muscle pain in patients with adult spinal deformity: a case report.
Skeletal radiol 45(11): 1577-81, 2016

61. Tokushige S, Terao Y, Matsuda S, Inomata-Terada S, Shimizu T, Tanaka N, Hamada M, Yugeta A, Hanajima R, Mori H, Tsuji S, Ugawa Y.
Motor neuron disease with saccadic abnormalities similar to progressive supranuclear palsy.
Neurol Clin Neurosci 4:146-52, 2016

62. Ueda I, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura R, Kishi T, Abe O, Ide S, Moriya J, Katsuki A, Hori H, Iwata N, Nakamura J, Korogi Y.
Relationship between G1287A of the NET Gene Polymorphisms and Brain Volume in Major Depressive Disorder: A Voxel-Based MRI Study.
PLoS One 11(3): e0150712, 2016

63. Usami K, Kubota M, Kawai K, Kunii N, Matsuo T, Ibayashi K, Takahashi M, Kamada K, Momose T, Aoki S, Saito N.
Long-term outcome and neuroradiologic changes after multiple hippocampal transection combined with multiple subpial transection or lesionectomy for temporal lobe epilepsy.
Epilepsia 57(6): 931-40, 2016

64. Wang F, Kiryu S, Akai H, Yasaka K, Dumin L, Qing W.
Assessment of the Hepatic Vasculature in Omphalopagus Conjoined Twins Using Contrast-Enhanced Dynamic Computed Tomography.
Int J Radiol Radiat Thera 2(2): 0017, 2017

65. Wang F, Kiryu S, Li L, Wang Q, Li D, Zhang L.
Resectable primary pleural myxoid

liposarcoma with a pedicle: report of a rare case and literature review.
J Thorac Dis 9(3): e183-7, 2017

66. Watanabe K, Kakeda S, Igata N, Watanabe R, Narimatsu H, Nozaki A, Dan Rettmann, Abe O, Korogi Y.
Utility of real-time prospective motion correction (PROMO) on 3D T1-weighted imaging in automated brain structure measurements.
Sci Rep 6: 38366, 2016

67. Watanabe T, Otowa T, Abe O, Kuwabara H, Aoki Y, Natsubori T, Takao H, Kakiuchi C, Kondo K, Ikeda M, Iwata N, Kasai K, Sasaki T, Yamasue H.
Oxytocin receptor gene variations predict neural and behavioral response to oxytocin in autism.
Soc Cogn Affect Neurosci 12(3): 496-506, 2017

68. Wise T, Radua J, Via E, Cardoner N, Abe O, Adams TM, Amico F, Cheng Y, Cole JH, de Azevedo Marques Perico C, Dickstein DP, Farrow TF, Frodl T, Wagner G, Gotlib IH, Gruber O, Ham BJ, Job DE, Kempton MJ, Kim MJ, Koolschijn PC, Malhi GS, Mataix-Cols D, McIntosh AM, Nugent AC, O'Brien JT, Pezzoli S, Phillips ML, Sachdev PS, Salvadore G, Selvaraj S, Stanfield AC, Thomas AJ, van Tol MJ, van der Wee NJ, Veltman DJ, Young AH, Fu CH, Cleare AJ, Arnone D.
Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis.
Mol Psychiatry: Epub ahead of print, 2016

69. Yamamoto M, Hasegawa K, Arita J, Maeno R, Akamatsu N, Kaneko J, Watadani T, Okura N, Hayashi A, Shibahara J, Sakamoto Y, Ohtomo K, Fukayama M, Kokudo N.
Primary hepatic schwannoma: A case report.
Int J Surg Case Rep 29: 146-50, 2016

70. Yamashita H, Niibe Y, Yamamoto T, Katsui K, Jingu K, Kanazawa S, Terahara A, Nakagawa K.
Lung stereotactic radiotherapy for oligo-metastases: comparison of oligo-recurrence and sync-oligometastases.
Jpn J Clin Oncol 46(7): 687-91, 2016

71. Yamashita H, Takenaka R, Okuma K, Ootomo K, Nakagawa K.
Prognostic factors in patients after definitive chemoradiation using involved-field radiotherapy for esophageal cancer in a phase II study.
Thorac Cancer 7(5): 564-9, 2016

72. Yamashita H, Jingu K, Niibe Y, Katsui K, Matsumoto T, Nishina T, Terahara A.
Definitive salvage radiation therapy and chemoradiation therapy for lymph node oligo-recurrence of esophageal cancer: a Japanese multi-institutional study of 237 patients.
Radiat Oncol 12(1): 38, 2017

73. Yasaka K, Furuta T, Kubo T, Maeda E, Katsura M, Sato J, Ohtomo K.
Full and hybrid iterative reconstruction to reduce artifacts in abdominal CT for patients scanned without arm elevation.
Acta Radiol: 0284185116684675, 2016

74. Yasaka K, Kamiya K, Irie R, Maeda E, Sato J, Ohtomo K.
Metal artefact reduction for patients with metallic dental fillings in helical neck computed tomography: comparison of adaptive iterative dose reduction 3D (AIDR 3D), forward-projected model-based iterative reconstruction solution (FIRST) and AIDR 3D with single-energy metal artefact reduction (SEMAR).
Dentomaxillofac Radiol 45(7): 20160114,

2016

75. Yasaka K, Maeda E, Hanaoka S, Katsura M, Sato J, Ohtomo K.
Single-energy metal artifact reduction for helical computed tomography of the pelvis in patients with metal hip prostheses.
Jpn J Radiol 34(9): 625-32, 2016

76. Yoshida Y, Nitadori JI, Shinozaki-Ushiku A, Sato J, Miyaji T, Yamaguchi T, Fukayama M, Nakajima J.
Micropapillary histological subtype in lung adenocarcinoma of 2 cm or less: impact on recurrence and clinical predictors.
Gen Thorac Cardiovasc Surg: Epub ahead of print, 2017

77. Yoshikawa N, Shimizu N, Uehara M, Oda A, Matsumiya R, Matsubara E, Kobayashi H, Hosono O, Kuribara-Souta A, Baba H, Nagamura F, Kiryu S, Tanaka H.
The effects of bolus supplementation of branched-chain amino acids on skeletal muscle mass, strength, and function in patients with rheumatic disorders during glucocorticoid treatment.
Mod Rheumatol: Epub ahead of print, 2016

システム生理学

准教授

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。現在の組織は准教授 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オ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医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 mokecule-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ーゲン・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性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_oF_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 (MβCD)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. Nakajima H, Yamamoto K, Agarwala S, Terai K, Fukui H, Fukuhara S, Ando K, Miyazaki T, Yokota Y, Schmelzer E, Belting HG, Affolter M, Lecaudey V, Mochizuki N. Flow-dependent endothelial YAP regulation contributes to vessel maintenance. Dev. Cell 40:523-536, 2017.
2. 山本 希美子、安藤 譲二、ずり応力センシング、曽我部 正博 編、メカノバイオロジーからメカノメディシンへ、医歯薬出版、pp. 44-50、2017.
3. 安藤 譲二、山本 希美子、細胞のメカノトランスダクションと遺伝子応答、佐藤 正明 編、細胞のマルチスケールメカノバイオロジー、森北出版、pp. 95-118、2017.

生体情報学

教授
浦野泰照
講師
神谷真子
助教
小嶋良輔

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、2017 年度末現在、博士研究員 2 名、医学博士課程学生 11 名、医科学修士課程学生 4 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ス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医用工学（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。

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。2017 年度においては、我々が確立した光吸収・蛍光制御原理に則り、がんイメージングプローブ、光増感プローブ、超解像イメージングプローブなどの各種プローブの開発と応用を行った。

がんイメージングプローブとしては、前立腺癌を蛍光可視化するべく、hepsine/matriptase を標的とした蛍光イメージングプローブを開発し、前立腺がん細胞を用いたライブセルイメージング、担がんモデルマウスを用いた蛍光イメージングを行った。その結果、前立腺癌を蛍光可視化するプローブの開発に成功した（出版物１、なお、本結果は、2016 年度まで所属していたＭＤ研究者育成コースの学生による成果でもある）。また、これまでに乳がんをはじめとする種々のがんに対するプローブとして機能することを見出していた、γ-glutamyl transferase（GGT）をターゲットとするがんイメージングプローブの長波長化を狙い、近赤外蛍光を発するシリルローダミンを母核として、分子内スピロ環化特性を最適化することで、近赤外領域で機能する GGT 活性検出蛍光プローブ gGlu-HMJSiR を開発することに成功した（出版物２）。

光増感プローブに関しては、GGT 活性検出蛍光プローブ gGlu-HMRG のキサンテン環１０位元素を酸素からゼレンに置換することで、GGT により活性化される activatable 光増感剤を開発した。培養細胞・スフェロイド・受精鶏卵漿尿膜がん移

植モデルを用いた検討から、開発した activatable 光増感剤は GGT 活性に依存して光増感作用を示し、正常組織への光毒性を低減し、GGT を発現するがん組織に選択的に細胞死を誘導可能であることを示した。（出版物 3）

超解像イメージング用プローブに関しては、我々はこれまでに、ローダミンの分子内スピロ環化平衡特性を光化学的な観点から最適化することで、自発的に明滅する赤色超解像イメージングプローブ HMSiR の開発に成功していた（*Nat. Chem.* 6, 681-689 (2014)）。本年度は、確立した設計法に則り、多色化した超解像イメージングプローブの開発を目指した。具体的には、蛍光団のキサンテン環 10 位元素ならびに 3,6 位アミノ基の置換基を最適化することで、488 nm レーザーで励起可能な誘導体を開発し、チオールや脱酸素剤などの添加物を加えない温和な条件下で自発的な光明滅を繰り返し、超解像画像を 3 次元で構築できることを確認した（出版物 4）。

出版物等

1. T. Yogo, K. Umezawa, M. Kamiya, R. Hino, Y. Urano, Development of an activatable fluorescent probe for prostate cancer imaging, *Bioconjugate Chem.* 28 (2017) 2069-2076.
2. R.J. Iwatate, M. Kamiya, K. Umezawa, H. Kashima, M. Nakadate, R. Kojima, Y. Urano, Silicon rhodamine-based near-infrared fluorescent probe for γ-Glutamyltransferase, *Bioconjugate Chem.* 29 (2018) 241-244.
3. M. Chiba, Y. Ichikawa, M. Kamiya, T. Komatsu, T. Ueno, K. Hanaoka, T. Nagano, N. Lange, Y. Urano, An activatable photosensitizer targeted to γ-Glutamyltranspeptidase, *Angew. Chem. Int. Ed.* 56 (2017) 10418-10422.
4. S.N. Uno, M. Kamiya, A. Morozumi, Y. Urano, A green-light-emitting, spontaneously blinking fluorophore based on intramolecular spirocyclization for dual-colour super-resolution imaging, *Chem. Commun.* 54 (2017) 102-105.
5. M. Kawatani, M. Kamiya, H. Takahashi, Y. Urano, Factors affecting the uncaging efficiency of 500 nm light-activatable BODIPY caging group, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2017) 28, 1-5.
6. Y. Kuriki, M. Kamiya, H. Kubo, T. Komatsu, T. Ueno, R. Tachibana, K. Hayashi, K. Hanaoka, S. Yamashita, T. Ishizawa, N. Kokudo, Y. Urano, Establishment of molecular design strategy to obtain activatable fluorescent probes for carboxypeptidases, *J. Am. Chem. Soc.* 140 (2018) 1767-1773.
7. Y. Miyata, T. Ishizawa, M. Kamiya, S. Yamashita, K. Hasegawa, A. Ushiku, J. Shibahara, M. Fukayama, Y. Urano, N. Kokudo, Intraoperative imaging of hepatic cancers using γ-glutamyltranspeptidase-specific fluorophore enabling real-time identification and estimation of recurrence, *Sci. Rep.* 7 (2017) 3542.
8. T. Mizushima, S. Ohnishi, Y. Shimizu, Y. Hatanaka, K.C. Hatanaka, Y. Kuriki, M. Kamiya, A. Homma, K. Yamamoto, S. Ono, Y. Urano, N. Sakamoto, Rapid detection of superficial head and neck squamous cell carcinoma by topically spraying fluorescent probe targeting dipeptidyl peptidase-IV, *Head Neck*, 40 (2018) 1466-1475.
9. K. Okubo, M. Kurosawa, M. Kamiya, Y. Urano, A. Suzuki, K. Yamamoto, K. Hase, K. Homma, J. Sasaki, H. Miyauchi, T. Hoshino, M. Hayashi, T.N. Mayadas, J. Hirahashi, Macrophage extracellular trap formation promoted by platelet activation is a key mediator of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury, *Nat. Med.* 24 (2018) 232-238.

10. J. Onagi, T. Komatsu, Y. Ichihashi, Y. Kuriki, M. Kamiya, T. Terai, T. Ueno, K. Hanaoka, H. Matsuzaki, K. Hata, T. Watanabe, T. Nagano, Y. Urano, Discovery of cell-type-specific and disease-related enzymatic activity changes via global evaluation of peptide metabolism, *J. Am. Chem. Soc.* 139 (2017) 3465-3472.
11. T. Shiratori, Y. Kyumoto-Nakamura, A. Kukita, N. Uehara, J. Zhang, K. Koda, M. Kamiya, T. Badawy, E. Tomoda, X. Xu, T. Yamaza, Y. Urano, K. Koyano, T. Kukita, IL-1β induces pathologically activated osteoclasts bearing extremely high levels of resorbing activity: a possible pathological subpopulation of osteoclasts, accompanied by suppressed expression of kindlin-3 and talin-1, *J. Immunol.* 200 (2018) 218-228.
12. H. Takakura, Y. Zhang, R.S. Erdmann, A.D. Thompson, Y. Lin, B. McNellis, F. Rivera-Molina, S.N. Uno, M. Kamiya, Y. Urano, J.E. Rothman, J. Bewersdorf, A. Schepartz, D. Toomre, Long time-lapse nanoscopy with spontaneously blinking membrane probes, *Nat. Biotechnol.* 35 (2017) 773-780.

生体機能制御学

准教授

阿部裕輔

講師

磯山　隆

ホームページ　http://www.bme.gr.jp/

沿革と組織の概要

1963 年、東京大学医学部内に我が国で最初の医工学研究機関として医用電子研究施設が設立された。翌 1964 年、ME（Medical engineering 医用工学）診断治療技術の先鋭的研究開発拠点として医用電子研究施設臨床医学電子部門がスタートした。1997 年、大学院重点化に伴い、医学部附属医用電子研究施設臨床医学電子部門は、大学院医学系研究科生体物理医学専攻医用生体工学講座生体機能制御学分野となり現在に至る。

生体機能制御学分野の現在の構成員は、准教授 1、講師 1、特任研究員 2、大学院生 3、客員研究員 17、技術専門員 1、学術支援職員 1 である。当研究室は、臨床医学に関連した医用工学領域の学際研究を行っているために、学部の枠を越えて内外の多くの研究室と共同研究を行っている。

教育

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

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

当研究室の大学院生に対する研究教育指導は、オンザジョブトレーニングを主とした実地指導であり、日常研究の遂行の中で教育指導を行っている。特に、大型動物（ヤギ）を用いた人工心臓の慢性動物実験を通して、大型実験動物の術前管理、術前処置、麻酔、手術、術後管理、術後処置、感染対策、データ採取方法、データ処理方法、病理解剖、組織標本作製、動物実験倫理などを学び、実験動物の状態や対処方法に関して自ら考え実行する力を養う。修士課程の学生には、研究室のメインテーマである人工臓器に関連した研究を中心

として、ある程度的を絞った研究テーマを選択して遂行するように教育指導を行っている。また、博士課程の学生は、人工臓器の研究開発に縛られることなく、先端ME診断治療技術の広い領域をカバーして自由な発想で自ら研究テーマを見出し、自ら研究のための機器を創造し、自らそれを設計製作し、自ら研究を遂行できるように教育指導を行っている。

スタッフ全員と学生は、毎週火曜日に行われる論文ゼミ、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、コンピューター技術の画期的な進歩により急速に発展している分野である。

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

ハードウエアに関しては、最新型の螺旋流ポンプを用いた完全人工心臓（螺旋流完全人工心臓）の完成度が向上し、慢性動物実験が遂行できるレベルに達している。螺旋流ポンプは、完全人工心臓の小型高性能化と優れた耐久性を両立するために、2005 年当研究室で発明された新しい原理の連続流ポンプであり、動圧軸受けを用いて血液を潤滑液としてインペラーが非接触で浮上回転するポンプである。現在までに、螺旋流完全人工心臓のヤギへの埋め込み実験で100日の生存を達成している。螺旋流完全人工心臓は、自然心臓の最高性能に迫る性能を実現しており、拍動流での駆動も可能であるため、従来の波動ポンプを用いた完全人工心臓（波動型完全人工心臓）の後継機種として、精力的に研究と開発を進めている。

完全人工心臓の場合、時々刻々と変化する必要心拍出量をどのように判断し、駆出するかという生理的血流量制御が非常に重要である。生理的血流量制御法としては、コンダクタンス（1/R：末梢血管抵抗の逆数）並列回路モデルを用いて作成した 1/R 制御がある。1/R 制御は、当研究室において、長い年月をかけて慢性動物実験により開発された生理的血流量制御法である。1/R 制御では、中心静脈圧の上昇、軽度の貧血、甲状腺ホルモンの低下などそれまでの完全人工心臓動物に特有に見られた病態が生じず、また自然心臓のごとく代謝に応じて自動的に心拍出量が変動する。1/R 制御は、空気圧駆動方式の完全人工心臓で最長 532 日の実績がある。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、ハードウエアの制御系と生体の制御系との時定数が合わないことに起因する制御の発散がまれに発生するという問題点が明らかになり、現在新しい制御方法の開発を行っている。現在までに、1/R 制御関数を簡略化して、動脈圧および静脈圧の変動をベースとした関数（ΔP 制御）にすることにより制御の発散が起こらないことが分かってきた。また、無拍動流完全人工心臓の研究から、1/R 制御下では、拍動流から無拍動流に切り換えても実験動物の一般状態、臓器機能や循環動態に変化は無いが、無拍動流では心房のサッキングが発生し易いため、生理的な循環動態を維持するためには、ある程度の拍動流が必要であることがわかってきた。

材料の研究では、生体材料と人工材料のよい点を兼ね備えた材料を開発するために、生体材料と人工材料のハイブリッド化技術の研究を行っている。一般的に生体材料は強度が不十分であるために、ある程度の強度を必要とする人工臓器のパーツとして使用するのは困難である。これを克服する方法として、強度と耐久性を兼ね備えた人工材料と生体適合性に優れた生体材料をハイブリッド化させて人工臓器のパーツを作製するインサートモールド法を開発した。現在、この方法を用いて、血栓の好発部位である補助人工心臓用心尖脱血カニューレの先端部コンジットを開発中である。このコンジットは、核となる人工材料を型に入れ、ヤギの皮下に埋め込んでおくと、生体組織侵入用の穴を通して型の中に生体組織が侵入し、型の形状通りにハイブリッドコンジットができる。一定期間後に摘出し、脱細胞処理を施してから、凍結乾燥し、滅菌処理をして使用する。この方法は、植え込み型人工臓器の様々なパーツ製作に応用できるため、生体適合性に優れた新しい材料の製作方法として期待している。

新しい医療機器としては、バッテリー駆動によるウェアラブルタイプの肺移植待機患者用ブリッジデバイスの研究開発を開始した。これは、人工心臓の血液ポンプを応用して、膜型人工肺を灌流することで、将来在宅での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、完全人工心臓用としてこれまで開発を進めてきた螺旋流ポンプの左心側をベースとして研究開発すると同時に、より高負荷用途のシーケンシャルフローポンプの開発も継続する。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。

出版物等

1. Shintaro Hara, Erina Maeno, XinYang Li,Terumi Yurimoto, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Toshiya Ono, Yusuke Abe, Principle and basic property of the sequential flow pump. Journal of Artificial Organs, 2017; 20: 217-220, DOI: 10.1007/s10047-017-0959-4.
2. Mizuta S, Saito I, Isoyama T, Hara S, Yurimoto T, Li X, Murakami H, Toshiya O, Mabuchi K, Abe Y, Appropriate control time

constant in relation to characteristics of the baroreflex vascular system in 1/R control of the total artificial heart. Journal of Artificial Organs, 2017; 20: 200-205, DOI: 10.1007/s10047-017-0965-6.

3. Inoue Y, Yokota T, Sekitani T, Kaneko A, Woo T, Kobayashi S, Shibuya T, Tanaka M, Kosukegawa H, Saito I, Isoyama T, Abe Y, Yambe T, Someya T, Sekino M., Antithrombotic Protein Filter Composed of Hybrid Tissue-Fabric Material has a Long Lifetime. Ann Biomed Eng. 2017; 45-5: 1352-1364, DOI: 10.1007/s10439-016-1781-5.
4. Yuta Kawasaki, Koichi Hosomi, Keita Yamamoto, Shintaro Hara, Yusuke Abe, Youichi Saitoh, Masaki Sekino, Quantitative Assessment of the Focality of a Double-D Coil in the Human Brain. 32nd URSI GASS, Montreal, 2017; DOI: 10.23919/URSIGASS.2017.8104975.

神経病理学

教授

岩坪　威

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、パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症などを主な研究対象とし、その発症機構の解明と、病態に即した根本的治療法の創出を目標として研究活動を開始している。

教　育

当教室では、医学科３年生の病理学総論の一部を分担するとともに、修士課程の神経病理学講義、フリークォーター、大学院講義などを担当している。また MD 研究者養成プログラム生を含む多数の学部生に研究を指導している。

研　究

1. アルツハイマー脳におけるβアミロイド蓄積機構に関する研究

アミロイドβペプチド（Aβ）からなるアミロイドの蓄積は、アルツハイマー脳に必発の老人斑などの特徴的病理変化を形成する。Aβの前駆体である APP 遺伝子変異が、APP 蛋白の代謝を Aβの蓄積を促進する方向に変化させ、家族性アルツハイマー病の発症に至るという知見を考え合わせると、Aβ蓄積はアルツハイマー病の結果であるのみならず、原因にも深く関連した病変と解釈できる。Aβはアミノ酸 40~42 個からなる蛋白質断片であり、APP からβ-secretase，γ-secretase という２種類のプロテアーゼの作用によって切り出される。当研究室では、カルボキシ末端が 2 残基長く、蓄積性の高い Aβ42 分子種がアルツハイマー脳において最初期から優先的に蓄積する分子種であることを免疫組織化学的に実証して以来、患者脳、トランスジェニックマウス脳などを対象にアミロイド蓄積過程、神経細胞脱落過程などを病理学的に検討している。また Aβの C 末端を形成するγ-secretase と次項で述べるプレセニリンの関係についても研究している。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 Aβ42 の産生を亢進させることを明らかにし、アルツハイマー病発症における Aβ、ことに Aβ42 の重要性を示すとともに、プレセニリンと APP, γ-secretase の関連を指摘した。γ-cleavage の遂行に関わる機能型プレセニリンは、他の必須結合蛋白とともに高分子量の複合体を形成する。APH-1 蛋白がγセクレターゼ複合体の安定化因子、PEN-2 蛋白が活性化因子であることを解明、in vitro におけるγ-secretase アッセイ系を本邦ではじめて樹立した。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進めてきた。

3. アルツハイマー脳アミロイド非β蛋白成分 CLAC に関する研究

老人斑アミロイドの主成分は Aβであるが、他にもいくつかの蛋白性構成成分が同定されており、アミロイド線維の形成やアルツハイマー病発症への関与が考えられている。アルツハイマー脳アミロイドを抗原として作製したモノクローナル抗体を手掛かりに、老人斑アミロイドを構成する 50/100 kDa 蛋白を分離し、構造を解析したところ、細胞外部分に反復するコラーゲン様配列を持つ新規の一回膜貫通型蛋白の細胞外部分からなることを見出し、CLAC（collagenous Alzheimer amyloid plaque component）ならびに CLAC precursor（CLAC-P）と命名した。CLAC がアミロイド形成過程の“elongation”過程を抑制することを in vitro で実証するとともに、CLAC-P の膜結合型コラーゲンとしての生理機能について研究を進めている。最近 CLAC-P ノックアウトマウスを作出し、運動ニューロンの骨格筋支配の発生に必須の因子であることを明らかにした。

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

Lewy 小体はパーキンソン病、ならびにアルツハイマー病についで頻度の高い変性型認知症である Lewy 小体型痴呆症（DLB）の変性神経細胞に形成される封入体であり、これらの疾患における神経変性の鍵を握る構造と考えられている。当研究室では DLB 脳から Lewy 小体を単離精製する方法を確立し、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した。また新規の家族性パーキンソン病病因遺伝子 LRRK2 の機能解析を推進し、最近 LRRK2 のキナーゼとしての基質 Rab8,10 などを同定し、リソソームの恒常性維持機構における役割を解明した。

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

γセクレターゼ阻害薬、Aβ免疫療法などのアルツハイマー病根本治療法の実現、すなわち臨床治験の成功を導くためには、アルツハイマー病の発症過程を反映する画像、体液等のバイオマーカーを確立することが必須である。全国 38 臨床施設からなる Japanese ADNI 臨床研究プロジェクト（J-ADNI）の主任研究者として、2008 年度より本格的な臨床研究を展開、指揮をとっている。J-ADNI は 537 例の臨床・画像・バイオマーカーデータを収集し、科学技術振興機構 NBDC よりデータベースは公開され、活用されている。最近米国 ADNI との比較検討により、MCI due to AD の人種を越えた共通性を実証し、グローバル AD 治験の実現可能性を支持する知見を広めた。

出版物等

1) Fujishima M, Kawaguchi A, Maikusa N, Kuwano R, Iwatsubo T, Matsuda H, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI): Sample size estimation for Alzheimer's disease trials from Japanese ADNI serial MRI. ***J Alz Dis*** 56:75-88, 2017
2) Yamamoto T, Furihata K, Hisaka A, Moritoyo T, Furihata S, Ogoe K, Kusayama S, Motohashi K, Mori A, Iwatsubo T, Suzuki H: Notable drug-drug interaction between etizolam and itraconazole in poor metabolizers of cytochrome P450 2C19. ***J Clin Pharmacol*** 57:1491-1499, 2017
3) Mano T, Tsuchida T, Ohtomo R, Nagata K, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Saido TC, Yamashita S, Ushijima T, Hashimoto T, Tamaoka A, Ikeuchi T, Iwatsubo T, Tsuji S, Iwata A: Epigenetic regulation and tau-related dysfunction of BRCA1 in Alzheimer's disease. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 114:E9645-E9654, 2017
4) Suzuki K, Iwata A, Iwatsubo T: The past, present and future of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. ***Proc Jap Acad Sci*** 93:757-771, 2017

神経生化学

教授

尾藤晴彦

助教

藤井哉、坂本雅行

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 29 年 5 月 1 日現在の教室構成員は、教授 1（尾藤晴彦）、助教 2（藤井哉、坂本雅行）、専門技術職員 1（岡村理子）、特任助教 2、研究員 1、大学院生 4、医学部生 4 である。

教育

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

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

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

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

研究

神経回路は、神経細胞の結合と機能的なシステム形成のための厳格な「設計図」と、個体ごとに内部・外部の環境変化に刻一刻と対応しその経験を蓄積できる「適応性・学習能力」という、「剛」と「柔」の性質を併せ持つ。特に後者の特性は、

シナプスにおける電気的シグナルと化学的シグナルの絡み合いから成り立っている。本研究室では、その一つ一つの素過程を同定し、そのダイナミクスを明らかにすることを通じ、脳の作動原理を明らかにしたいと考えている。

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

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

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

具体的には現在、当教室では、

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

を中心に研究活動を推進している。

<u>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</u>

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

我々は、これまで、CaMKK-CaMKIV カスケードが興奮性海馬 CA1 錐体細胞における主要な活動依存的 CREB リン酸化経路であり、シナプス長期可塑性の発現に必要であることを世界に先駆けて示し、同時に CREB のリン酸化そのものよりも CREB リン酸化の持続性が神経活動パターンによって制御されることが下流の遺伝子発現に必須であることを証明した（Bito et al., **Cell** 1996; Deisseroth, Bito et al., **Neuron**, 1996; Bito et al., **Curr. Opin. Neurobiol.**, 1997; Bito, **Cell Calcium** 1998；Redondo et al., **J. Neurosci.** 2010）。さらに、NMDA 受容体ならびにカルシウム電位依存性カルシウムチャンネルの中でもＬ型カルシウムチャンネル活性化が、CaMKIV 活性化による CREB リン酸化に重要であることを解明した

(Mermelstein, Bito et al., **J. Neurosci.**, 2000)。

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

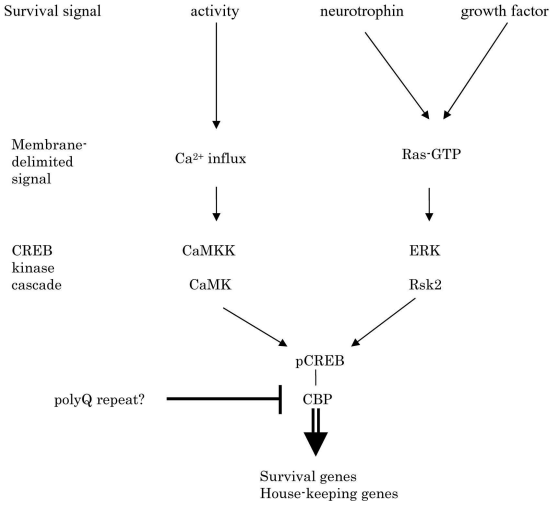


図 1：CaMK シグナルの神経生存における役割の模式図

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

一方、CREB 転写に限らず、神経活動依存的に転写制御される生理的標的遺伝子の同定および機能解析が遅れている。我々は、可塑的シナプス活動により効率よく誘導される機能未知蛋白である Arc に焦点をしぼり、その神経活動依存的、シナプス入力特異的誘導の分子機序ならびに蛋白機能の解明を進めている（Okuno et al. **Cell** 2012)。

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

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

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

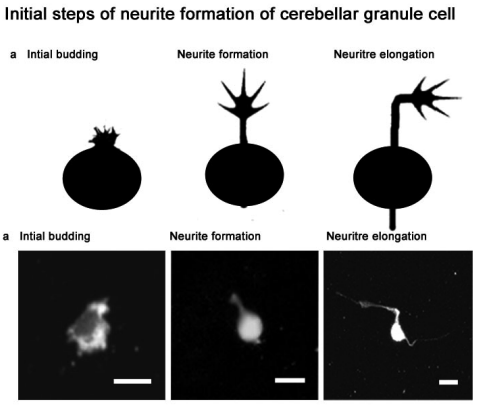


図 2：小脳顆粒細胞の突起進展機構

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（**図 3**）（Arakawa et al., **J. Cell Biol.**, 2003; Bito, **J. Biochem**. 2003; Yamana et al., **Mol. Cell Biol**. 2006）。

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

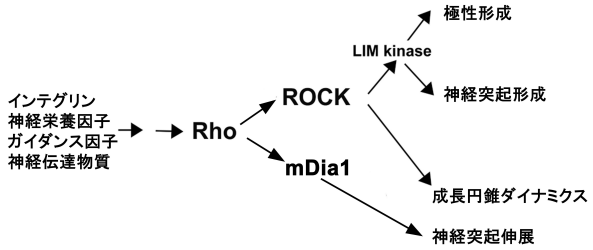


図 3：ROCK と mDia1 の協調による突起伸展

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

このような神経回路形成・シナプス形成に関わる遺伝子産物の機能障害が、ヒトの認知や脳高次機能の破綻に関与していることが最近提唱されて

いる。従って、このような研究を推進し、得られた知見を基盤に一般原理が解明されれば、将来、分化神経細胞を目的部位に移動させ、軸索伸展やシナプス形成を自在に促進させるという、生理的分子機序に基づく機能的な神経回路再構築という新たな治療戦略が期待できるかもしれない。

3) 神経活動依存的アクチン細胞骨格制御・調節機構に関する研究

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

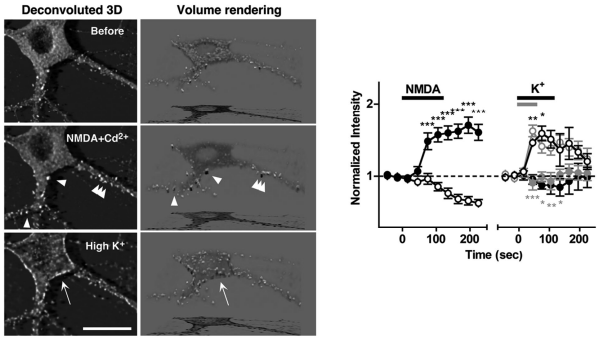


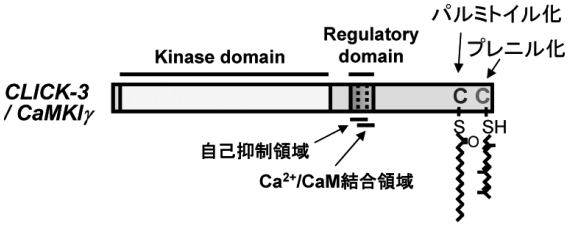
図4：NMDA刺激依存的アクチン集積のスパインへの誘導の可視化

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

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

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

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



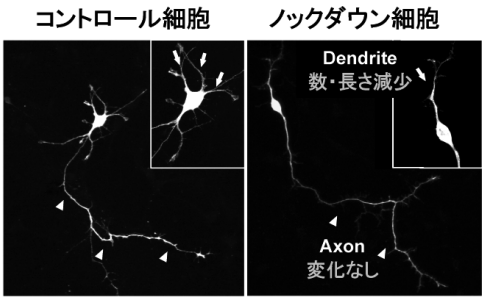


図5：CLICK-IIIノックダウン細胞で観察される樹状突起形成異常

興味深いことに、類似の機構が軸索伸展制御においても見出されている（Ageta-Ishihara et al.,

J. Neurosci. 2009)。これらの知見は、神経細胞において、膜やカルシウム動員箇所の近傍におけるカルシウム動態が、細胞内部位特異的に特定のカルシウム・カルモデュリン依存性キナーゼを活性化させ、excitation-transcription coupling のみならず、 excitation-morphogenesis coupling によっても、長期的に神経回路機能を調節するという新たな可能性を示唆するものである（Takemoto-Kimura et al. Eur. J. Neurosci. 2010)。

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

今後の展望

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

教室員による出版物等
（2017 年 1 月～2017 年 12 月）

1. Rapanelli M, Frick L, Pogorelov V, Ohtsu H, Bito H, Pittenger C. (2017) Histamine H3R receptor activation in the dorsal striatum triggers stereotypies in a mouse model of tic disorders. Transl. Psychiatry 7: e1013. (DOI: 10.1038/tp.2016.290.)
2. Takemoto-Kimura S, Suzuki K, Horigane S, Kamijo S, Inoue M, Sakamoto M, Fujii H, Bito H. (2017) Calmodulin kinases: essential regulators in health and disease. J Neurochem. 141: 808-818. (DOI: 10.1152/jn.00834.2015.)
3. Inokuchi K, Imamura F, Takeuchi H, Kim R, Okuno H, Nishizumi H, Bito H, Kikusui T, Sakano H. (2017) Nrp2 is sufficient to instruct circuit formation of mitral-cells to mediate odour-induced attractive social responses. Nat Commun. 8:15977. (DOI: 10.1038/ncomms15977.)
4. Nikolaienko O, Eriksen MS, Patil S, Bito H, Bramham CR. (2017) Stimulus-evoked ERK-dependent phosphorylation of activity-regulated cytoskeleton-associated protein (Arc) regulates its neuronal subcellular localization. Neuroscience. 360:68-80. (DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.026.)
5. Jenks KR, Kim T, Pastuzyn ED, Okuno H, Taibi AV, Bito H, Bear MF, Shepherd JD. (2017) Arc restores juvenile plasticity in adult mouse visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 114: 9182-9187. (DOI: 10.1073/pnas.1700866114.)
6. Honjoh S, de Vivo L, Okuno H, Bito H, Tononi G, Cirelli C. (2017) Higher Arc Nucleus-to-Cytoplasm Ratio during Sleep in the Superficial Layers of the Mouse Cortex. Front Neural Circuits.11: 60. (DOI: 10.3389/fncir.2017.00060.)

神経生物学

教授

廣瀬謙造

助教

並木繁行、浅沼大祐

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

沿革と組織の概要

神経生物学分野の前身は旧医学部附属脳研究施設の心理学部門である。1984 年に神経生物学部門に改組され、高橋國太郎が初代教授となった。1997 年の大学院講座化に伴い、脳神経医学専攻に所属することになった。2008 年に現教授である廣瀬謙造が名古屋大学医学系研究科細胞生理学分野より着任（兼坦）し、2009 年 2 月に医学部 3 号館 6 階への研究室の移転作業を完了した。順次、最先端の研究設備の整備を進め、日常の研究、教育活動を行っている。2017 年度の構成は教授以下、助教 2 名、研究員 1 名、大学院生 4 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細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。

出版物等

こころの発達医学

准教授

金生由紀子

助教

江里口陽介、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

2017 年度には 5 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さらなる充実を図りつつ実施した。

研究

自閉スペクトラム症（ASD）、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。

2017 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 の疫学、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。さらに、一般の幼児におけるチック及び関連行動の調

査を継続したり、チックの客観的計測の開発を試みたりもしている。

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

ADHD 成人、トゥレット症候群成人を対象にして遅延報酬課題を行って fMRI 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に関する医療機関ベースのデータを解析している。ASD の多発家系についてエクソンシークエンスによる解析を進めている。

・ADHD に対する薬物療法及びペアレントトレーニングの効果予測指標の開発

ADHD 小児に対するメチルフェニデートの効果が臨床指標、神経心理検査、NIRS で予測できるかを検討してきた。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。

・発達障害成人の臨床評価及び心理教育の検討

発達障害が疑われる成人患者を対象に ASD や ADHD の症状をはじめとして詳細な臨床評価を行うと共にそれを踏まえて心理教育をする発達障害検査入院プログラムで得られたデータの収集及び解析を進めている。

出版物等

1. Eriguchi Y, Kuwabara H, Inai A, Kawakubo Y, Nishimura F, Kakiuchi C, Tochigi M, Ohashi J, Aoki N, Kato K, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Shimada T, Furukawa M, Umekage T, Sasaki T, Kasai K, Kano Y. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2017; 174(7): 712-723.
2. Owada K, Kojima M, Yassin W, Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kano Y, Yamasue H. Computer-analyzed facial expression as a surrogate marker for autism spectrum social core symptoms. PLoS One. 2018; 13(1): e0190442.
3. Yoshikawa A, Nishimura F, Inai A, Eriguchi Y, Nishioka M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Kasai K, Kakiuchi C. Novel rare variations in genes that regulate developmental change in N-methyl-d-aspartate receptor in patients with schizophrenia. Hum Genome Var. 2018; 5: 17056.
4. Yoshikawa A, Nishimura F, Inai A, Eriguchi Y, Nishioka M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Ohashi Y, Iwamoto K, Kasai K, Kakiuchi C. Mutations of the glycine cleavage system genes possibly affect the negative symptoms of schizophrenia through metabolomic profile changes. Psychiatry Clin Neurosci. 2018 ; 72(3):168-179.

精神医学

教授

笠井清登

准教授

垣内千尋（11 月まで）、神出誠一郎

講師

荒木剛（5 月から）、安藤俊太郎（12 月から）、

助教

近藤伸介（特任講師（病院））、市橋香代（特任講師（病院））、切原賢治、
谷口豪、和田明、安藤俊太郎（11 月まで）、岡田直大、安藤友子、里村嘉弘、
大路友惇、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。2008 年に外来・病棟の診療統合後の入局世代である笠井清登教授が就任し、新たな体制で精神医学・医療への更なる貢献を目指している。

診　療

外来：2017 年 4 月から 2018 年 3 月までの新来患者数は計 704 名であり、一日平均外来患者数は 137.1 人であった。地域連携枠への参加も継続している。2016 年度には院内にリカバリーセンターを立ち上げ、うつ病等で治療中の当科外来患者を対象に、心理療法と身体活動の両面からアシストし、医学的な症状改善から実際の社会参加へ橋渡しする外来プログラム「リカバリープログラム」を開始した。

病棟：2017 年度の再編成で個室を増床し、B 棟 11 階閉鎖病棟の 27 床のうち、3 床が隔離室、12 床が個室、また同開放病棟の 21 床のうち、9 床が個室と、より急性期に対応可能な体制を整えた。2017 年度の入院患者数は 426 名で、稼働率は安定傾向にあり、また平均在院日数は 30 日前後と着実に短縮化している。入院経路は外来からの予約入院が主であるが、救急外来からの緊急入院や、自殺未遂症例などの集中治療室を経由した入院も最近増加傾向にある。治療の手段としては、精神療法・薬物療法・無けいれん電気けいれん療法（mECT）に加え、作業療法士・臨床心理士の協力も得て、回復期にある患者を対象として精神科作業療法も行い、また最近は試験的に集団認知行動療法も試みている。

入院患者の年齢分布は、10 歳台から 80 歳台までの拡がりがある。疾患構成は、統合失調症圏、気分障害圏、身体疾患等により生じた精神疾患が

主なものである。毎週木曜午後 1 時からは、新患紹介に引き続き教授回診があり、4 時より症例検討会ないし発達回診、リカバリーカンファ等が行われている。月曜午後 2 時からは病棟看護師や発達診療部、デイホスピタルスタッフ等を交えた多職種による症例検討会を行っている。

当科独自の検査入院プログラムとして、2011 年度より正式に開始した NIRS 検査を中心とする「こころの検査入院プログラム」と、2012 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」に加え、2014 年 8 月からはビデオ脳波記録システムによる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継続している。2018 年 3 月には、10 代から 20 代の統合失調症の患者の包括的な治療、支援を重視した外来及び入院診療を行う、統合失調症 AYA 世代センターを設立した。

リエゾン：コンサルテーション・リエゾンについては、2014 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 年度以降は対応件数が年間約 2000 件と飛躍的に増加している。また、救急部との連携も引き続き継続している。

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、依存症に加え、2015 年度からは地域精神医療に関する講義も行っている。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

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、松沢病院にて、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、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

2010 年度から臨床研究者育成プログラムの一環として、基礎、臨床 8 教室の参加により立ち上げられた Mental Health Research Course を継続している。学生の要望を反映させ、個別プロジェクトとして各テーマに基づくプログラムを進めている。

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や社会医学系研究者との連携も強化している。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) Tamune H, Taniguchi G, Morita S, Kumakura Y, Kondo S, Kasai K: Emotional stimuli-provoked seizures potentially misdiagnosed as psychogenic non-epileptic attacks: A case of temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement Epilepsy & Behavior Case Reports 9: 37-41, 2018.
(2) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Fujino H, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R: Role of subcortical structures on cognitive and social function in schizophrenia. Sci Rep 8: 1183, 2018. Jan 2018. 10.1038/s41598-017-18950-2.
(3) Yoshikawa A, Nishimura F, Inai A, Eriguchi Y, Nishioka M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Ohashi Y, Iwamoto K, Kasai K, Kakiuchi C: Mutations of the glycine cleavage system genes possibly affect the negative symptoms of schizophrenia through metabolomic profile changes. Psychiatry Clin Neurosci 72: 168-179, 2018. 2018 Mar; doi: 10.1111/pcn.12628.
(4) Hashimoto N, Ito YM, Okada N, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Takemura A, Son S, Narita H, Yamamoto M, Tha KK, Katsuki A, Ohi K, Yamashita F, Koike S, Takahashi T, Nemoto K, Fukunaga M, Onitsuka T, Watanabe Y, Yamasue H, Suzuki M, Kasai K, Kusumi I, Hashimoto R: The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia: Analysis of 778 subjects. Neuroimage: Clin 17: 563-569, 2017. (Nov. 2017) doi: 10.1016/j.nicl.2017.11.004.
(5) Otowa T, Shimada M, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Ikegame T, Tochigi M, Kasai K, Kaiya H, Tanii H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T: An epigenome-wide methylation study of healthy individuals with or without depressive symptoms. J Hum Genet 63: 319-326, 2018. Mar; doi: 10.1038/s10038-017-0382-y.
(6) Yoshikawa A, Nishimura F, Inai A, Eriguchi Y, Nishioka M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Kasai K, Kakiuchi C: Novel rare variations in genes which regulate the developmental change in N-Methyl-D-Aspartate receptor in patients with schizophrenia Hum Genome Var 5, 17056, 2018. 2018 Feb; doi: 10.1038/hgv.2017.56.
(7) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Fujino H, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R: Subcortical association with memory performance in schizophrenia: a structural magnetic

resonance imaging study. Transl Psychiatry 8: 20, 2018. Jan. 2018 doi: 10.1038/s41398-017-0069-3.

(8) Koike S, Satomura Y, Kawasaki S, Nishimura Y, Kinoshita A, Sakurada H, Yamagishi M, Ichikawa E, Matsuoka J, Okada N, Takizawa R, Kasai K: Application of functional near infrared spectroscopy as supplementary examination for diagnosis of clinical stages of psychosis spectrum. Psychiatry Clin Neurosci 71: 794-806, 2017. 2017 Dec; doi: 10.1111/pcn.12551.

(9) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K: Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. Schizophr Res 190: 32-38, 2017. 2017 Dec; doi: 10.1016/j.schres.2017.03.015.

(10) Murata Y, Bundo M, Ueda J, Kubota-Sakashita M, Kasai K, Kato T, Iwamoto K: DNA methylation and hydroxymethylation analyses of the active LINE-1 subfamilies in mice. Sci Rep 7: 13624, 2017. 2017 Oct 19; doi: 10.1038/s41598-017-14165-7.

(11) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M: Increased Occipital gyrification and development of psychotic disorders in individuals with an at-risk mental state: a multicenter study. Biol Psychiatry 82: 737-745, 2017. 2017 Nov 15; doi: 10.1016/j.biopsych.2017.05.018.

(12) Eriguchi Y, Kuwabara H, Inai A, Kawakubo Y, Nishimura F, Kakiuchi C, Tochigi M, Ohashi J, Aoki N, Kato K, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Shimada T, Furukawa M, Umekage T, Sasaki T, Kasai K, Kano Y: Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 174: 712-723, 2017. 10.1002/ajmg.b.32559 (Oct. 2017)

(13) Kanehara A, Kotake R, Miyamoto Y, Kumakura Y, Morita K, Ishiura T, Shimizu K, Fujieda Y, Ando S, Kondo S, Kasai K: The Japanese version of the questionnaire about the process of recovery: development and validity and reliability testing. BMC Psychiatry 17: 360, 2017.

(14) Kondo S, Kumakura Y, Kanehara A, Nagato D, Ueda T, Matsuoka T, Tao Y, Kasai K: Premature deaths among individuals with severe mental illness after discharge from long-term hospitalization in Japan: a naturalistic observation during a 24-year period. BJPsych Open 3: 193-195, 2017.

(15) Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Suga M, Takahashi T, Nishiyama S, Komori Y, Kasai K, Suzuki M: Associations between daily living skills, cognition, and real-world functioning across stages of schizophrenia; A study with the Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version. Schizophr Res Cogn 7: 13-18, 2017. 2017 Feb 22; doi: 10.1016/j.scog.2017.01.001.

(16) Nagai T, Kirihara K, Tada M, Koshiyama D, Koike S, Suga M, Araki T, Hashimoto K, Kasai K: Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. Sci Rep 7(1): 2258. [May 23, 2017; PMID: 28536477; doi: 10.1038/s41598-017-02267-1]

(17) Ueda J, Murata Y, Bundo M, Oh-Nishi A, Kassai H, Ikegame T, Zhao Z, Jinde S, Aiba

A, Suhara T, Kasai K, Kato T, Iwamoto K: Use of human methylation arrays for epigenome research in the common marmoset (Callithrix jacchus). Neurosci Res 120: 60-65, 2017. 2017 Jul; doi: 10.1016/j.neures.2017.02.005.

(18) Watanabe T, Otowa T, Abe O, Kuwabara H, Aoki Y, Natsubori T, Takao H, Kakiuchi C, Kondo K, Ikeda M, Iwata N, Kasai K, Sasaki T, Yamasue H: Oxytocin receptor gene variations predict neural and behavioral response to oxytocin in autism. Soc Cogn Affect Neurosci 12: 496-506, 2017. 2017 Mar 1; doi: 10.1093/scan/nsw150.

(19) Sawada K, Kanehara A, Sakakibara E, Eguchi S, Tada M, Satomura Y, Suga M, Koike S, Kasai K: Identifying neuro-cognitive markers for outcome prediction of global functioning in ultra-high-risk for psychosis and first episode psychosis. Psychiatry Clin Neurosci 71: 318-327, 2017. 2017 May; doi: 10.1111/pcn.12522.

(20) Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Miura K, Takebayashi Y, Okada N, Isomura S, Kawano N, Toyomaki A, Kuga H, Isobe M, Oya K, Okahisa Y, Takaki M, Hashimoto N, Kato M, Onitsuka T, Ueno T, Ohnuma T, Kasai K, Ozaki N, Sumiyoshi T, Imura O, Hashimoto R; for COCORO. Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study. Psychiatry Clin Neurosci 71: 294-300, 2017. 2017 May; doi: 10.1111/pcn.12474.

(21) Inoue T, Morita M, Wada A, Kasai K, Kondo S: A case of persistent delirium resolved promptly with suvorexant. Prim Care Companion CNS Disord 19: 16102026, 2017.

(22) Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Tochigi M, Kasai K, Kaiya H, Tanii H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T: Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder. Clin Epigenetics 9: 6, 2017. 2017 Jan 21; doi: 10.1186/s13148-016-0307-1.

(23) Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Iwase M, Kasai K, Hashimoto R: Eye movement as a biomarker of schizophrenia: using an integrated eye movement score. Psychiatry Clin Neurosci 71: 104-114, 2017. 2017 Feb; doi: 10.1111/pcn.12460.

(24) Takano Y, Aoki Y, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Iwashiro N, Natsubori T, Koike S, Gonoi W, Sasaki H, Takao H, Kasai K, Yamasue H: Neural basis for inferring false beliefs and social emotions in others among individuals with schizophrenia and those at ultra-high risk for psychosis. Psychiatry Res: Neuroimaging 259: 34-41, 2017. 2017 Jan 30; doi: 10.1016/j.pscychresns.2016.11.003.

神経内科学

教授

戸田　達史

准教授

清水　潤

講師

岩田　淳，林　俊宏（～平成 29 年 11 月），作石　かおり（平成 29 年 12 月～）

助教

作石　かおり（～平成 29 年 11 月），濱田　雅，石浦　浩之，久保田　暁，
代田　悠一郎，宮川　統爾，間野　達雄（平成 29 年 12 月～）

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，辻　省次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．

分子標的治療のアプローチとして，ジストログリカノパチーの分子病態解明と治療において，薬開発糖たんぱく質質量分析法，精密質量分析法，ガスクロマトグラフィー，二次元 NMR などの糖質化学的な手法を駆使し，糖鎖の中に，リビトールリン酸という物質が 2 つ連なった形で存在することを見出した．フクチン，そして，肢帯型筋ジストロフィー2I の原因遺伝子 FKRP が，CDP-リビトールを供与体基質として，リビトールリン酸を糖鎖に順に組み込むリビトールリン酸転移酵素であることを発見した．さらに胎生期のモデルマウスの解析で，脳形成過程で放射状グリアに発現しているジストログリカン糖鎖の有無が，その後の脳病変の重篤度に寄与する可能性が示唆された．（戸田達史，金川基，小林千浩，首藤篤史）

ゲノム手法を駆使した孤発性および家族性パーキンソン病の治療最適化研究を行っている．孤発性および家族性パーキンソン病における新規 rare variant の解明では，エクソンに存在する Rare ながら強いパーキンソン病(PD)ゲノム因子を発見するため，とくに孤発性 PD 患者を中心に，エクソーム解析を行っている．インフォマティクスを用いた新手法による新規抗 PD 薬発見では，vitro と MPTP 動物モデルにおいて，神経細胞死抑制効果を示す薬剤を同定している．抗 PD 薬の薬剤感受性 SNP による副作用予測，効能予測では，ゾニサミドの効能に関するゲノムワイド水準で有意な SNP を GWAS で同定している．（戸田達史，佐竹渉，上中健，Cha Pei Chieng、藤野悟央）

分子遺伝学の面からは，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．遺伝性神経疾患として，てんかん，多系統萎縮症，筋萎縮性側索硬化症，痙性対麻痺，脊髄小脳変性症など，家系の解析を行っている．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，アルツハイマー病に対して，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・孤発性多系統萎縮症の発症に関わるという研究成果をもとに医師主導治験に取り組んでいる．さらに，ゲノム医学センターにおける共同研究から，遺伝性筋萎縮性側索硬化症（TBK1），シャルコー・マリー・トゥース病 2A2A（MFN），SCA42（CACNA1G）患者の多数例における臨床像の検討を行った．また，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，筋ジストロフィー（LAMA2），家族性筋萎縮性側索硬化症（HNRNPA1），ミニ小束性ニューロパチー（DHH），若年性脊髄小脳変性症（PEX10），成人ポリグルコサン病（GBE1）の変異報告を行った．（戸田達史，辻省次，伊達英俊，三井純，石浦浩之，松川敬志，田中真生，佐藤奈穂子，成瀬紘也，松川美穂，上田順子，柴田頌太，近田彩香，永迫友規，羽尾曉人，新見淳，三枝亜希）

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，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，代田悠一郎，佐々木拓也，小玉聡，杉山雄亮，佐藤和也，大塚十里）

末梢神経・筋疾患に対するプローチとしては，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，鵜沼敦）

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．アルツハイマー病では EpigeneticsDNA メチル化研究から BRCA1 の機能異常を見出し，病態における DNA 傷害蓄積の重要性を報告した．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．また更に，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．また，パーキンソン病において FGFR3 のメチル化変化から MAPK カスケードと α-シヌクレインの関係性についても報告を行った．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，ポリマー性フォトニック結晶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）

神経免疫学的研究として、多発性硬化症や視神経脊髄炎に代表される中枢神経系の炎症性疾患について解明を目指している．髄液・血液・生検組織検体をもとに、病期によっても大きく変動する免疫学的環境について、分子生物学的手法と細胞生物学的機能解析を主軸に精密な臨床情報と照らし合わせながら検証を進めている．また、重症筋無力症などに代表される抗体介在性の神経筋疾患についても、細胞性免疫学の視点から検討を行っている．（作石かおり、小口絢子）

出版物等

1. Kanagawa M, Toda T. Muscular Dystrophy with Ribitol-Phosphate Deficiency: A Novel Post-Translational Mechanism in Dystroglycanopathy. J Neuromuscul Dis. 2017;4(4):259-267.
2. Nishihara R, Kobayashi K, Imae R, Tsumoto H, Manya H, Mizuno M, Kanagawa M, Endo T, Toda T. Cell endogenous activities of fukutin and FKRP coexist with TMEM5. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Mar 18;497(4):1025-1030.
3. Kobayashi K, Kato R, Kondo-Iida E, Taniguchi-Ikeda M, Osawa M, Saito K, Toda T. Deep-intronic variant of fukutin is the most prevalent point mutation of Fukuyama congenital muscular dystrophy in Japan. J Hum Genet 2017 Nov;62(11): 945-948.
4. Morita K, Nakamura F, Sakuishi K, Yamamoto T, Shimizu J, Tsuji S, Kurokawa M. Successful management of chronic myeloid leukemia with a complication of anti-SRP antibody-associated myopathy. Leuk Lymphoma. 2017 May; 58(5): 1242-1245.
5. Ikeda T, Nakahara A, Nagano R, Utoyama M, Obara M, Moritake H, Uechi T, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Kenmochi N, Morishita S, Nishino I, Tsuji S, Nunoi H. TBCD may be a causal gene in progressive neurodegenerative encephalopathy with atypical infantile spinal muscular atrophy. J Hum Genet. 2017 Apr;62(4):473-480.
6. Udagawa T, Jo T, Yanagihara T, Shimizu A, Mitsui J, Tsuji S, Morishita S, Onai R, Miura K, Kanda S, Kajiho Y, Tsurumi H, Oka A, Hattori M, Harita Y. Altered expression of Crb2 in podocytes expands a variation of CRB2 mutations in steroid-

resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2017 May;32(5):801-809.
7. Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, Bannai T, Kawabe M, Ishiura H, Terao Y, Shimizu J, Murayama K, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Goto J. Slowly progressive d-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing. J Neurol Sci. 2017 Jan 15;372:6-10.
8. Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Ishiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, Tsuji S. Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations. Cerebellum. 2017 Jun;16(3):664-672.
9. Amiya E, Morita H, Ishiura H, Tsuji S, Komuro I. Authors' response to "Compound heterozygous Fukutin mutation-related non-compaction" by Finsterer and Zarrouk-Mahjoub. Int J Cardiol. 2017 Apr 15;233: 102.
10. Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. J Neurol Sci. 2017 Apr 15;375: 424-429..
11. Kodama S, Mano T, Masuzawa A, Hirata Y, Nagasako Y, Koshi Mano K, Hamada M, Terao Y, Hayashi T, Ono M, Tsuji S. Tacrolimus-Induced Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome with Delayed Multi-Segmental Vasoconstriction. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 May;26(5):e75-e77.
12. Kimura M, Yabe I, Hama Y, Eguchi K, Ura S, Tsuzaka K, Tsuji S, Sasaki H. SCA42 mutation analysis in a case series of Japanese patients with spinocerebellar ataxia. J Hum Genet. 2017 Sep;62(9):857-859.
13. Eriguchi Y, Kuwabara H, Inai A, Kawakubo Y, Nishimura F, Kakiuchi C, Tochigi M, Ohashi J, Aoki N, Kato K, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Shimada T, Furukawa M, Umekage T, Sasaki T, Kasai K, Kano Y. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2017 Oct;174(7):712-723.
14. Ando M, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Hiramatsu Y, Yuan J, Higuchi Y, Mitsui J, Ishiura H, Umemura A, Maruyama K, Matsushige T, Morishita S, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H. Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. J Peripher Nerv Syst. 2017 Sep;22(3):191-199.
15. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tsunoda T, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T. Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. Diabetes. 2017 Oct;66(10):2713-2723.
16. Ikenaga C, Kubota A, Kadoya M, Taira K, Uchio N, Hida A, Maeda MH, Nagashima Y, Ishiura H, Kaida K, Goto J, Tsuji S, Shimizu J. Clinicopathologic features of myositis patients with CD8-MHC-1 complex

pathology. Neurology. 2017 Sep 5; 89(10):1060-1068.
17. Naito T, Nagashima Y, Taira K, Uchio N, Tsuji S, Shimizu J. Identification and segmentation of myelinated nerve fibers in a cross-sectional optical microscopic image using a deep learning model. J Neurosci Methods. 2017 Nov 1;291:141-149.
18. Mano T, Nagata K, Nonaka T, Tarutani A, Imamura T, Hashimoto T, Bannai T, Koshi-Mano K, Tsuchida T, Ohtomo R, Takahashi-Fujigasaki J, Yamashita S, Ohyagi Y, Yamasaki R, Tsuji S, Tamaoka A, Ikeuchi T, Saido TC, Iwatsubo T, Ushijima T, Murayama S, Hasegawa M, Iwata A. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Nov 7; 114(45):E9645-E9654.
19. Terao Y, Fukuda H, Tokushige SI, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y. Distinguishing spinocerebellar ataxia with pure cerebellar manifestation from multiple system atrophy (MSA-C) through saccade profiles. Clin Neurophysiol. 2017 Jan;128(1):31-43.
20. Hordacre B, Goldsworthy MR, Vallence AM, Darvishi S, Moezzi B, Hamada M, Rothwell JC, Ridding MC. Variability in neural excitability and plasticity induction in the human cortex: A brain stimulation study. Brain Stimul. 2017 May - Jun;10(3):588-595.
21. Terao Y, Fukuda H, Tokushige SI, Inomata-Terada S, Hamada M, Ugawa Y. Saccades abnormalities in posterior cortical atrophy - A case report. Clin Neurophysiol. 2017 Feb;128(2):349-350.
22. Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y. The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation. Exp Brain Res. 2017 Jul;235(7):2103-2108.
23. Huang YZ, Lu MK, Antal A, Classen J, Nitsche M, Ziemann U, Ridding M, Hamada M, Ugawa Y, Jaberzadeh S, Suppa A, Paulus W, Rothwell J. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. Clin Neurophysiol. 2017 Nov;128(11):2318-2329.
24. Kim K, Shimizu J, Isu T, Inoue K, Chiba Y, Iwamoto N, Morimoto D, Isobe M, Morita A. Low back pain due to superior cluneal nerve entrapment: A clinicopathologic study. Muscle Nerve. 2017 Nov 3. doi: 10.1002/mus. 26007. [Epub ahead of print]
25. Sato NS, Maekawa R, Ishiura H, Mitsui J, Naruse H, Tokushige SI, Sugie K, Tate G, Shimizu J, Goto J, Tsuji S, Shiio Y. Partial duplication of DHH causes minifascicular neuropathy: A novel mutation detection of DHH. Ann Clin Transl Neurol. 2017 May 22;4(6):415-421.

脳神経外科学

教授
斉藤延人
准教授
中冨浩文
講師
辛正廣
助教
石川治、金太一、田中將太、宮脇哲、國井尚人、高柳俊作、野村昌志、嶋田勢二郎、長谷川洋敬、河島真理子、滝澤嗣人

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 1、助教 11 の 13 名のスタッフに加え、医員 4 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 7 名、海外からの留学生が 3 名（中国 3 名）いる。(2017 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 29 年度の外来患者数は延べ 18,443 名であった。

入院診療は、主に 7 階南病棟と 4 階第 1 第 2 ICU および 2 階南小児病棟等で行っている。病棟では、スタッフ以外に 4 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 29 年度の入院患者数は 939 例であった。手術件数は平成 29 年 519 件であり、この他にガ

ンマナイフ治療例が 151 件であった。手術の内訳は、脳腫瘍 188 件、脳血管障害 54 件、頭部外傷 35 件、脳脊髄奇形 3 件、水頭症 53 件、脊髄脊椎疾患 11 件、機能的疾患 69 件、血管内手術 77 件、その他 29 件である。

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

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

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

教　育

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

ベッドサイド教育では学生に病棟・手術室実習を通して臨床について学ばせるとともに、セミナーを多く設けて出来る限りインターアクティブに実地に必要な知識を習得させるよう配慮した。実習の効率を上げるよう、ポイント集・問題集などの教材を充実し、一方ではより実際の臨床に近づくようカンファ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 29 年度は 1 年目 12 名，2 年目 5 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 6 名、平成 29 年度は 16 名、平成 30 年度は 5 名の後期研修医を受け入れた。平成 23 年からは日本脳神経外科学会の新しい専門医制度での研修が始まっている。大学病院や連携教育施設において研修を行い、卒後 7 年目に脳神経外科専門医の取得を目指す。この専門医試験と前後して大学院への進学を受け入れる。その後の研修として、得意領域を強化した専門家を目指すサブスペシャリティー修練コースを設けている。これら後期研修プログラムについては、教室のホームページに詳しく掲載してある。

研　究

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

虚血性神経細胞死に関する研究

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

脳虚血後の神経再生の研究

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

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

非侵襲的・侵襲的検査による大脳機能の解明

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

脳神経外科手術における脳機能画像の応用と 3 次元手術シミュレーション

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

ガンマナイフ

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

出版物等（2017）

1. Aihara K., Mukasa A., Nagae G., Nomura M., Yamamoto S., Ueda H., Tatsuno K., Shibahara J., Takahashi M., Momose T., Tanaka S., Takayanagi S., Yanagisawa S., Nejo T., Takahashi S., Omata M., Otani R., Saito K., Narita Y., Nagane M., Nishikawa R., Ueki K., Aburatani H., Saito N. Genetic and epigenetic stability of oligodendrogliomas at recurrence. **Acta neuropathologica communications** 5(1):18, 2017
2. Fujitani S., Ishikawa O., Miura K., Takeda Y., Goto H., Maeda K. Factors predicting

contralateral hematoma growth after unilateral drainage of bilateral chronic subdural hematoma. **J Neurosurg** 126(3): 755-759, 2017

3. Fukushima S., Yamashita S., Kobayashi H., Takami H., Fukuoka K., Nakamura T., Yamasaki K., Matsushita Y., Nakamura H., Totoki Y., Kato M., Suzuki T., Mishima K., Yanagisawa T., Mukasa A., Saito N., Kanamori M., Kumabe T., Tominaga T., Nagane M., Iuchi T., Yoshimoto K., Mizoguchi M., Tamura K., Sakai K., Sugiyama K., Nakada M., Yokogami K., Takeshima H., Kanemura Y., Matsuda M., Matsumura A., Kurozumi K., Ueki K., Nonaka M., Asai A., Kawahara N., Hirose Y., Takayama T., Nakazato Y., Narita Y., Shibata T., Matsutani M., Ushijima T., Nishikawa R., Ichimura K. Genome-wide methylation profiles in primary intracranial germ cell tumors indicate a primordial germ cell origin for germinomas. **Acta Neuropathol** 133(3):445-462, 2017
4. Hana T., Tanaka S., Nakatomi H., Shojima M., Fukumoto S., Ikemura M., Saito N. Definitive surgical treatment of osteomalacia induced by skull base tumor and determination of the half-life of serum fibroblast growth factor 23. **Endocr J** 64(10): 1033-1039, 2017
5. Hasegawa H., Hanakita S., Shin M., Shojima M., Koga T., Takahashi W., Sakuramachi M., Nomoto A. K., Saito N. Long-Term Outcomes of Single-Session Stereotactic Radiosurgery for Cerebellar Arteriovenous Malformation, with a Median Follow-Up of 10 Years. **World Neurosurg** 98:314-322, 2017
6. Hongo H., Miyawaki S., Imai H., Shinya Y., Ono H., Mori H., Nakatomi H., Kunimatsu A., Saito N. Smaller outer diameter of atherosclerotic middle cerebral artery associated with RNF213 c.14576G>A Variant (rs112735431). **Surg Neurol Int** 8:104, 2017
7. Ibayashi K., Kunii N., Kawai K., Saito N. A Secure Approach to the Inferior Horn Using the Deep Medullary Vein as an Anatomic Guide. **World Neurosurg** 108:325-327, 2017
8. Iwamuro H., Tachibana Y. Information processing from the motor cortices to the subthalamic nucleus and globus pallidus and their somatotopic organizations revealed electrophysiologically in monkeys. **Eur J Neurosci** 46(11):2684-2701, 2017
9. Kawashima M., Kobayashi M., Ishizawa K., Fujimaki T. Ectopic cerebellar tissue in the occipital bone: a case report. **Journal of medical case reports** 11(1):231, 2017
10. Kimura T., Koizumi S., Ohshima A., Inoue T. Indocyanine green visualization "during" craniotomy for moyamoya disease. **Acta Neurochir (Wien)** 159(8):1493-1494, 2017
11. Kin T., Nakatomi H., Shono N., Nomura S., Saito T., Oyama H., Saito N. Neurosurgical Virtual Reality Simulation for Brain Tumor Using High-definition Computer Graphics: A Review of the Literature. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 57(10):513-520, 2017
12. Ko S., Nakazawa A., Kurose Y., Harada K., Mitsuishi M., Sora S., Shono N., Nakatomi H., Saito N., Morita A. Intelligent control of neurosurgical robot MM-3 using dynamic motion scaling. **Neurosurg Focus** 42(5):E5, 2017
13. Koizumi S., Takai K., Shojima M., Kunimatsu A., Ishii K., Imai H., Nakatomi H., Saito N. Spinal extradural arteriovenous fistulas with retrograde intradural venous drainage: Diagnostic features in digital subtraction angiography and time-resolved magnetic resonance angiography. **J Clin Neurosci** 45:276-281, 2017
14. Koizumi S., Kimura T., Inoue T. Signal

reduction of donor artery on MRI after superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis: a retrospective analysis. **Acta Neurochir (Wien)** 159(9): 1679-1685, 2017

15. Miyawaki S, Imai H, Saito N. Vascular Diseases Attributable to RNF213 Other Than Moyamoya Disease. (ed. Koizumi A, Nagata K, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserve E.) Moyamoya Disease Explored Through RNF213, Japan; **Springer,** pp169-176, 2017
16. Mukasa A., Yanagisawa S., Saito K., Tanaka S., Takai K., Shibahara J., Ikegami M., Nakao Y., Takeshita K., Matsutani M., Saito N. Successful treatment of mixed yolk sac tumor and mature teratoma in the spinal cord: case report. **J Neurosurg Spine** 26(3):319-324, 2017
17. Nakatomi H., Jacob J. T., Carlson M. L., Tanaka S., Tanaka M., Saito N., Lohse C. M., Driscoll C. L. W., Link M. J. Long-term risk of recurrence and regrowth after gross-total and subtotal resection of sporadic vestibular schwannoma. **J Neurosurg** 19: 1-7, 2017
18. Niwa R., Oya S., Nakamura T., Hana T., Matsui T. Rapid intracranial pressure drop as a cause for posterior reversible encephalopathy syndrome: Two case reports. **Surg Neurol Int** 8:103, 2017
19. Nomura M., Ota T., Ishizawa M., Yoshida S., Hara T. Intracranial Hypotension-associated Cerebral Swelling following Cranioplasty: Report of Two Cases. **Asian J Neurosurg** 12(4):794-796, 2017
20. Nomura M., Mukasa A. Distinct molecular profile of diffuse cerebellar gliomas. **Acta Neuropathol** 134(6):941-956, 2017
21. Ono H., Inoue T., Suematsu S., Tanishima T., Tamura A., Saito I., Saito N. Middle cerebral artery dissection causing subarachnoid hemorrhage and cerebral infarction: Trapping with high-flow bypass preserving the lenticulostriate artery. **Surg Neurol Int** 8:157, 2017
22. Ono H., Inoue T., Kunii N., Tanishima T., Tamura A., Saito I., Saito N. Giant cavernous carotid aneurysm causing pituitary dysfunction: Pituitary function recovery with high-flow bypass. **Surg Neurol Int** 8:180, 2017
23. Raja E., Komuro A., Tanabe R., Sakai S., Ino Y., Saito N., Todo T., Morikawa M., Aburatani H., Koinuma D., Iwata C., Miyazono K. Bone morphogenetic protein signaling mediated by ALK-2 and DLX2 regulates apoptosis in glioma-initiating cells. **Oncogene**36(35): 4963-4974, 2017
24. Shimada S., Kunii N., Kawai K., Matsuo T., Ishishita Y., Ibayashi K., Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: Detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. **Clin Neurophysiol** 128(4): 549-557, 2017
25. Shin M., Kondo K., Hanakita S., Hasegawa H., Yoshino M., Teranishi Y., Kin T., Saito N. Endoscopic transsphenoidal anterior petrosal approach for locally aggressive tumors involving the internal auditory canal, jugular fossa, and cavernous sinus. **J Neurosurg** 126(1):212-221, 2017
26. Shin M. [Pre- and Intra-Operative Supporting Technology for Brain Tumors(11)Microscopic Transcranial and Endoscopic Transsphenoidal Approaches for Resection of Skull Base Tumors in the Cavernous Sinus]. **No Shinkei Geka** 45(9):821-829, 2017
27. Shinya Y., Miyawaki S., Imai H., Hongo H., Ono H., Takenobu A., Nakatomi H., Teraoka A., Saito N. Genetic Analysis of Ring Finger Protein 213 (RNF213) c.14576G>A in

Intracranial Atherosclerosis of the Anterior and Posterior Circulations. **J Stroke Cerebrovasc Dis** 26(11):2638-2644, 2017

28. Takahashi M., Soma T., Mukasa A., Koyama K., Arai T., Momose T. An automated voxel-based method for calculating the reference value for a brain tumour metabolic index using (18)F-FDG-PET and (11)C-methionine PET. **Ann Nucl Med** 31(3):250-259, 2017
29. Takanashi S., Sakka M., Sato I., Watanabe S., Tanaka S., Ooshio A., Saito N., Kamibeppu K. Factors influencing mother-child communication about fathers with neurobehavioural sequelae after brain injury. **Brain injury** 31(3):312-318, 2017
30. Takayanagi S., Mukasa A., Tanaka S., Nomura M., Omata M., Yanagisawa S., Yamamoto S., Ichimura K., Nakatomi H., Ueki K., Aburatani H., Saito N. Differences in genetic and epigenetic alterations between von Hippel-Lindau disease-related and sporadic hemangioblastomas of the central nervous system. **Neuro Oncol** 19(9): 1228-1236, 2017
31. Takayanagi S., Mukasa A., Nakatomi H., Kanno H., Kuratsu J. I., Nishikawa R., Mishima K., Natsume A., Wakabayashi T., Houkin K., Terasaka S., Yao M., Shinohara N., Shuin T., Saito N. Development of Database and Genomic Medicine for von Hippel-Lindau Disease in Japan. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 57(2):59-65, 2017
32. Torazawa S., Hasegawa H., Kin T., Sato H., Sora S. Long-Term Patency of Posterior Auricular Artery-Middle Cerebral Artery Bypass for Adult-Onset Moyamoya Disease: Case Report and Review of Literature. **World Neurosurg** 108:994.e991-994.e995, 2017

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シークエ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（FROUNT）」は、マクロファージなどの白血球に発現するケモカイン受容体 CCR2 と CCR5 に直接結合して PI3K および Rac の活性化を正に制御し、白血球遊走をコントロールする。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癌および炎症性疾患治療薬の開発を目指して研究を行っている。

⑤ヒト型化抗 CD4 抗体の固形癌治療への応用

１）私達は、協和発酵キリンとともに強力な ADCC 活性を付加した抗 CCR4 抗体を ATLL 治療薬「ポテリジオ」として共同開発した（2012 年）。しかしながら、本抗体治療のみでは ATLL の cure をもたらす事は困難であり同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）施行による GVL/T 効果による cure が期待されている。しかし、allo-HSCT に伴う GVHD は致死的であり、造血・免疫システム再構築遅延・不全は深刻な問題である（未だに 5 年生存が 50 %）。私達は、これを克服すべくマウス allo-HSCT において早期に抗 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い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: Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Kosugi-Kanaya M, Shono Y, Shibayama S, Ito S, Matsushima K. Combination of anti-CD4 antibody treatment and donor lymphocyte infusion ameliorates graft-versus-host disease while preserving graft-versus-tumor effects in murine allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Sci. 2017 Oct;108(10):1967-1973.

2: Kosugi-Kanaya M, Ueha S, Abe J, Shichino S, Shand FHW, Morikawa T, Kurachi M, Shono Y, Sudo N, Yamashita A, Suenaga F, Yokoyama A, Yong W, Imamura M, Teshima T, Matsushima K. Long-Lasting Graft-Derived Donor T Cells Contribute to the Pathogenesis of Chronic Graft-versus-Host Disease in Mice. Front Immunol. 2017 Dec 18;8:1842.

3: 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.

4: 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.

5: 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.

6: 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.

7: 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.

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

9: 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.

10: 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.

11: 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.

12: 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
特任准教授
李 廷秀
講師
冨尾 淳
助教
財津将嘉（ハーバード大学研究出向中）
小熊妙子

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。

2017（平成 29）年度の構成員は、教員 6（上記）、特任講師（非常勤）1、特任研究員（常勤）1、特任研究員（非常勤）2、事務補佐員 2、大学院生 12（医博 11、研究委託 1）、非常勤講師 19、客員研究員 29 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 月または 9 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」、健康総合科学科「産業保健・看護」「公共健康科学統合講義Ⅰ」、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、労働者の生活習慣や社会経済要因、疾病罹患などの縦断調査をとおして、職域健康管理に関連した疫学研究、予防活動の評価などを行っている。

（3）その他、1）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. Zaitsu M, Kurita Y, Iwahana M, Akiyama H, Watanabe F, Higashikawa A, Kaneko R, Konishi R, Itoh M, Kobayashi Y. Hypnotics use and falls in hospital inpatients stratified by age. Global Journal of Health Science 9(4): 148-155, 2017. doi: org/10.5539/gjhs.v9n4p148.
2. Miyawaki A, Tomio J, Kobayashi Y, Takahashi H, Noguchi H, Tamiya N. Impact of long-hours family caregiving on non-fatal coronary heart disease risk in middle-aged people: Results from a longitudinal nationwide survey in Japan. Geriatrics Gerontology International 17 (11):2109-2115,2017. doi:10.1111/ggi.13061.
3. Morioka N, Tomio J, Seto T, Kobayashi Y.

The association between higher nurse staffing standards in the fee schedules and the geographic distribution of hospital nurses: A cross-sectional study using nationwide administrative data. BMC Nursing doi: 10.1186/s12912-017-0219-1, 2017.

4. Tanaka H, Toyokawa S, Tamiya N, Takahashi H, Noguchi H, Kobayashi Y. Changes in mortality inequalities across occupations in Japan: a national register based study of absolute and relative measures, 1980-2010. BMJ Open doi: 10.1136/bmjopen-2016-015764, 2017.
5. Miyawaki A, Noguchi H, Kobayashi Y. Impact of medical subsidy disqualification on children's healthcare utilization: A difference-in-differences analysis from Japan. Social Science & Medicine 191: 89–98, 2017 doi: 10.1016/j.socscimed.2017.09.001.
6. Sugiyama T, Goryoda S, Inoue K, Sugiyama-Ihana N, Nishi N. Construction of a simulation model and evaluation of the effect of potential interventions on the incidence of diabetes and initiation of dialysis due to diabetic nephropathy in Japan. BMC Health Services Research 17(1):833, 2017. doi: 10.1186/s12913-017-2784-0.
7. Kinoshita Y, Ishikawa A, Hara K, Sugihara T, Ishibashi Y, Homma Y. Plasma cell neoplasm as a risk factor for early thrombosis of arteriovenous fistula. Hemodialysis International doi: 10.1111/hdi.12581. Epub 2017 Aug 1.
8. Pei L, Toyokawa S, Kobayashi Y. Labor factor barriers to seeking medical services among metropolitan workers: A cross-sectional analysis by sex using the J-SHINE study. Journal of Occupational Health 59(5): 418-427, 2017. doi: 10.1539/joh.16-0242-OA.
9. Itoh M, Tomio J, Toyokawa S, Tamura M, Isojima T, Kitanaka S, Kobayashi Y. Vitamin D-Deficient Rickets in Japan. Global Pediatric Health 4:1-5, 2017. doi: 10.1177/2333794X17711342
10. Tomio J, Yamana H, Matsui H, Yamashita H, Yoshiyama T, Yasunaga H. Tuberculosis screening prior to anti-tumor necrosis factor therapy among patients with immune-mediated inflammatory diseases in Japan: a longitudinal study using a large-scale health insurance claims database. International Journal of Rheumatic Diseases 20(11): 1674-1683, 2017. doi: 10.1111/1756-185X.13190.
11. Tomio J, Nakahara S, Takahashi H, Ichikawa M, Nishida M, Morimura N, Sakamoto T. Effectiveness of Prehospital Epinephrine Administration in Improving Long-term Outcomes of Witnessed Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients with Initial Non-shockable Rhythms. Prehospital Emergency Care 21(4): 432-441, 2017. doi:10.1080/10903127.2016.1274347.
12. Inada H, Tomio J, Nakahara S, Xu X, Taniguchi A, Ichikawa M. National 10-year trend in road injuries involving school children on the way to and from school in Japan, 2003-2012. Injury Prevention 23(5): 297-302, 2017. doi:10.1136/injuryprev-2016-042042.
13. Mishra GD, Lee JS, Hayashi K, Watanabe E, Mori K, Kawakubo K. How do health behaviors relate to dietary practice patterns among Japanese adults? Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition (APJCN) 26(2): 351-357, 2017. doi: 10.6133/apjcn.022016.01.
14. Hino K, Lee JS, Asami Y. Associations between seasonal meteorological conditions and the daily step count of adults in

Yokohama, Japan: Results of year-round pedometer measurements in a large population. Preventive Medicine Reports 8: 15-17, 2017. doi: 10.1016/j.pmedr.2017.07.0097.

15. Ideno Y, Hayashi K, Abe Y, Ueda K, Iso H, Kiyohara Y, Noda M, Lee JS, Suzuki S. Blood Pressure-lowering Efficacy of Shinrin-yoku (Forest Bathing): A Systematic review and meta-analysis. BMC Complementary and Alternative Medicine (BCAM) 17: 409, 2017. DOI 10.1186/s12906-017-1912-z.
16. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung HF, Anderson D, Kuh D, Sandin S, Giles GG, Bruinsma F, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Cade JE, Burley V, Greenwood DC, Goodman A, Simonsen MK, Adami HO, Demakakos P, Weiderpass E. Early Menarche Nulliparity, and the Risk for Premature and Early Natural Menopause:Results from Pooled Analysis of Data from 51,126 Women. Human Reproduction 32(3): 679-686, 2017. doi:10.1093/humrep/dew350.
17. Katanoda K, Noda M, Goto A, Mizunuma H, Lee JS, Hayashi K. Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: The Japan Nurses' Health Study. J Epidemiol. 27(9): 428-434, 2017. doi:10.1016/j.je.2016.08.016.
18. Hasegawa H, Hanakita S, Shin M, Sugiyama T, Kawashima M, Takahashi W, Nomoto AK, Shojima M, Nakatomi H, Saito N. Does Advanced Age Affect the Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformation? World Neurosurgery doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.071. Epub 2017 Oct 21.
19. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T. Statin Therapy in Patients with Low Serum Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. American Journal of Cardiology 120(11): 1947-1954, 2017. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.011.
20. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T. Association Between Caffeine Intake and All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Prospective Cohort Study. Mayo Clinic Proceedings 92(8): 1190-1202, 2017. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.03.010.
21. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk of Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus on ß-Blockers. Hypertension 70(1):103-110, 2017. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09259.
22. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T. Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study. International Journal of Cancer 141(1):102-111, 2017. doi: 10.1002/ijc.30729.
23. Ihana-Sugiyama N, Yamamoto-Honda R, Sugiyama T, Tsujimoto T, Kakei M, Noda M. Cross-Over Study Comparing Postprandial Glycemic Increase After Addition of a Fixed-Dose Mitiglinide/Voglibose Combination or a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor to Basal Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Medical Science Monitor Basic Research 23: 36–44, 2017. doi: 10.12659/MSMBR.902218.
24. Tsujimoto T, Sugiyama T, Kajio H. Effects of ß-blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. Diabetes, Obesity & Metabolism 19(6):800-80, 2017. doi: 10.1111/dom.12878.
25. Zaitsu M, Kawachi I, Takeuchi T, Kobayashi. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. Cancer Epidemiology 48(2017): 36-40, 2017. doi:

org/10.1016/j.canep.2017.03.002.
26. Maeda E, Ishihara O, Tomio J, Sato A, Terada Y, Kobayashi Y, Murata K. Cesarean section rates and local resources for perinatal care in Japan: A nationwide ecological study using the national database of health insurance claims. Obstetrics and Gynaecology Research doi: 10.1111/jog.13518. Epub 2017 Nov 2.
27. Okamoto M, Kobayashi Y, Nakamura F. Association Between Nonrestorative Sleep and Risk of Diabetes: A Cross-Sectional Study. Behavioral Sleep Medicine 15:483-490, 2017. doi: 10.1080/15402002.2016.1163701.
28. Toyokawa S, Maeda E, Kobayashi Y. Estimation of the number of children with cerebral palsy using nationwide health insurance claims data in Japan. Developmental Medicine & Child Neurology 59(3): 317-321, 2017. doi: 10.1111/dmcn.13278.
29. Sugiyama T, Miyo T, Tsujimoto T, Kominami R, Ohtsu H, Ohsugi M, Waki K, Noguchi T, Ohe K, Kadowaki T, Kasuga M, Ueki K, Kajio H. Design of and rationale for the Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). Diabetology International 8: 375-382, 2017.
30. 冨尾　淳, 佐藤 元: 欧米における臨床研究の規制, 監視制度：人を対象とした研究にかかる法令, 規制機関, 倫理審査, 利益相反と被験者保護. 臨床医薬 33(8): 621-641, 2017.
31. 佐藤 元, 冨尾 淳: 人を対象とした研究にかかる米国連邦規則の改定：コモンルール改定の経緯と新規則. 臨床評価 45: 431-434, 2017.
32. 佐藤 元, 冨尾 淳, 藤井 仁, 湯川慶子, 原 湖楠: 義肢・装具の審査・承認制度と臨床研究: 臨床研究の登録制度と国内外の現況. 日本義肢装具学会誌 33(3): 187-196, 2017.
33. 森　克美, 李　廷秀, 浅見泰司, 樋野公宏, 渡辺悦子: 地域の物理的環境と移動に伴う歩行時間との関連. 厚生の指標 64(6): 1-8, 2017.
34. 豊川智之: 第 12 章「線形モデル」・第 14 章「生存分析」和訳担当 [Peter Dalgaard (著), 岡田昌史 (監訳): R による医療統計学［原書 2 版］丸善出版, 2017.
35. 冨尾淳: 第 8 章「分割表データ」・第 9 章「検出力および標本の大きさの計算」和訳担当 [Peter Dalgaard (著), 岡田昌史 (監訳): R による医療統計学［原書 2 版］.]丸善出版, 2017.
36. 白鳥敬子(委員長), 奈良信雄, 吉村典子, 磯部光章, 小林廉毅, 須田年生, 那須民江, 樋口輝彦, 矢野栄二, 吉田素文: 大学教育の分野別質保証のための教育課程編成上の参照基準(医学分野）. 医学分野の参照基準検討分科会日本学術会議, 2017.
37. 小林廉毅: 2.6 節 「医師の偏在問題と医療政策」[田宮菜奈子・小林廉毅 (編): ヘルスサービスリサーチ入門.] 東京大学出版会, 2017.
38. 冨尾 淳, 佐藤 元: 連邦規則集 第 45 編 (厚生関係, 保健福祉省), パート 46 (被験者保護), サブパート A (ヒト被験者の保護のための保健福祉省の基本規則）和訳担当. 臨床評価 45: 435-453, 2017.

法医学

教授
岩瀬博太郎
准教授
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
山口るつ子

ホームページ http://ut-forensic.jp/

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 検査を警察の嘱託により実施している。

平成 29 年度における、教室の構成員は教授 1、准教授 1、助教 2、特任助教 3、専門技術職員 4、博士課程 1、研究員 2 である。医師は、教員 7 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 29 年度は、前年よりも解剖数は減少し、司法解剖は 60 体、死因・身元調査法に基づく解剖は 93 体で両者合計、207 体の解剖を行なった。死因・身元調査法に基づく死後 CT 検査は 92 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 のエレクティブ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医学教室で行われている実務や研究に関する研修を行っており、特に研究に興味のある学生には、研究の一部を分担してもらっている。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 のエレクティブクラークシップでは、法医解剖の事例をもとに鑑定の流れを体験してもらっている。法学部、法科大学院、公衆衛生大学院の講義も担当しており、これまでにも増して、法医学の医療現場や社会への普及を目指した教育に取り組んでいる。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、筋挫滅症候群や覚醒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. Rutsuko Yamaguchi, Yohsuke Makino, Fumiko Chiba, Suguru Torimitsu, Daisuke Yajima, Go Inokuchi, Ayumi Motomura, Mari Hashimoto, Yumi Hoshioka, Tomohiro Shinozaki, Hirotaro Iwase. Frequency and influencing factors of cardiopulmonary resuscitation-related injuries during implementation of the American Heart Association 2010 Guidelines: a retrospective study based on autopsy and postmortem computed tomography. *Int J Legal Med.* 2017; 131: 1655-1663
2. 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. Stature estimation in a contemporary Japanese population based on clavicular measurements using multidetector computed tomography. Forensic Sci Int. 2017; 275: 316.e1-316.e6.
3. Torimitsu S, Makino Y, Saitoh H, Sakuma A, Ishii N, Yajima D, Inokuchi G, Motomura A, Chiba F, Yamaguchi R, Hoshioka Y, Iwase H. Sex assessment based on clavicular measurements in a modern Japanese population using multidetector computed tomography. Forensic Sci Int. [Epub ahead of print]
4. Torimitsu S, Makino Y, Saitoh H, Ishii N, Yajima D, Inokuchi G, Motomura A, Chiba F, Yamaguchi R, Hoshioka Y, Iwase H. Determination of sex on the basis of hyoid bone measurements in a Japanese popularion using multidetector computed

tomography. Int J Legal Med. [Epub ahead of print]
5. Makino Y, Yokota H, Nakatani E, Yajima D, Inokuchi G, Motomura A, Chiba F, Torimitsu S, Uno T, Iwase H. Differences between postmortem CT and autopsy in death investigation of cervical spine injuries. Forensic Sci Int, 281:44–51, 2017.
6. Chiba F, Inokuchi G, Makino Y, Torimitsu S, Motomura A, Yamaguchi R, Hashimoto M, Hoshioka Y, Nasgasawa S, Sakuma A, Yajima D, Saito H, Iwase H. Postmortem angiography revealing traumatic rupture of the intracranial internal carotid artery. Int J Legal Med [Epub ahead of print] http://doi/ 10.1007/s00414-017-1752-x
7. Abe H, Yajima D, Hoshioka Y, Nara A, Nagasawa S, Iwase H. Myoglobinemia markers with potential applications in forensic sample analysis: lipid markers in myoglobinemia for postmortem blood. Int J Legal Med. 2017;131(6):1739-1746.
8. Kinoshita H, Tanaka N, Takakura A, Abe H, Kumihashi M, Shibayama T, Jamal M, Ito A, Tsutsui K, Kimura S, Iwase H, Ameno K. An autopsy case of death by combined use of benzodiazepines and diphenidine. Soud Lek. 2017 Winter; 62(4):40-43.
9. 大島徹, 安部寛子, 大谷真紀, 岩瀬博太郎, 吉岡尚文, 美作宗太郎. 青緑色の口部変色の所見からトイレ用消臭液による中毒死が疑われた一例. 法医学の実際と研究. 2017; 60: 33-38.
10. 中嶋信, 吉田謙一, 槇野陽介, 岩瀬博太郎. 水中死体と珪藻検査. 環境技術. 2017;46(4): 20-25.
11. 槇野陽介, 猪口剛, 吉田真衣子, 岩瀬博太郎. 法医解剖前 CT の役割と Supria Grande の利用状況. MEDIX. 2017; Vol.66. p.13-18.
12. 岩瀬博太郎, 石原憲治 (編・著). 安部寛子, 猪口剛, 斎藤久子, 咲間彩香, 千葉文子, 鳥光優, 永澤明佳, 槇野陽介, 本村あゆみ, 矢島大介, 吉田真衣子 (著) : 隠された真相を暴く クイズ なるほど the 法医学. 京都; 金芳堂; 2017.

医療情報学／医療情報システム学

教授

大江和彦

講師

田中勝弥，新秀直，河添悦昌

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

沿革と組織の概要

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、臨床医学・医療管理学等に応用し、医療変革と社会貢献をめざしている。

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

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

当教室は、1983 年に医学部附属病院中央医療情報部が正式に設置され、当時の大学院第一基礎医学に医療情報学博士課程が設置されたことに始まる。初代教授は日本の医療情報学を確立した開原成允（故人）であり現在は二代目である。1997 年には東京大学の大学院大学化に伴い現在の社会医学専攻医療情報経済学分野となり、中央医療情報部に所属していた教授 1、助教授 1 が大学院を本務とすることになった。2000 年には東京大学大学院情報学環・学際情報学府に医療情報学が設置され、当時の助教授定員を移籍して、同コースの院生の受入れも開始し、この助教授として初代は小野木雄三助教授、2012 年度までは山本隆一准教授が着任していたが、現在は移籍を解消している。当教室は東京大学医学部附属病院の管理研究棟 4 階にある。病院の組織としては、東京大学医学部附属病院企画情報運営部となっており、これは平成 15 年 3 月末まであった中央医療情報部と院内措置で設置されていた新病院整備企画室とが統合し、平成 15 年 4 月 1 日に新たに設置された組織である。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した。

教　育

2017 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担する教員は、附属病院企画情報運営部所属の講師（新秀直、河添悦昌）、特任講師・病院（横田慎

一郎)、助教（毛利王海、井田有亮、笠井暁史、土井俊祐)、疾患生命工学センターの准教授(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〜）が当教室の兼担教員として大学院教育を担当している。

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）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）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）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）医療情報データベース―ナショナル DB とセンチネル DB、5）モバイル IT 医療、生活習慣病マネジメントと IT、6）医療における知識と情報の取扱い、言語処理、7）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。他のソフトウエ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。このように、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 2017 年度：医博課程 5 名であった。

医学部では M2 において 5 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、(2)小山教授：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、(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、(4) 田中講師：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、(5) 岡田講師（UMIN)：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、という内容で行った。

研　究

2017 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、河添悦昌講師、准教授：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：毛利王海、井田有亮、笠井暁史、土井俊祐プロジェクト特任教員／研究員：6 名。

主要な研究領域としては、1）病院情報システムと電子カルテに代表される診療の情報システム化に関する応用研究、2）電子カルテや病院情報システムのデータベースを対象とした新しい医学的知見抽出や医療経済学的な指標の分析、3）臨床医学用語と概念の記述の標準化と知識の構造化表現手法の研究、4）臨床研究用情報システム基盤研究、5）医療情報システムにおける個人情報保護とセキュリティーに関する研究、6）医療資源の現状分析と適正配置に関する研究、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）医療知識基盤の開発研究：医療情報の電子的管理と流通が今後の医療や医学の情報基盤として期待されており、電子カルテや健診・医療データの生涯にわたる管理と活用が検討されている。これにともない、医療の場では膨大な電子化テキストが蓄積されることが予想され、新たな医学的知見の発見、日常診療での類似症例の検索、医療事故防止支援など多彩な活用が望まれている。そこで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）をこれまでに構築し、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。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せ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 などで採用されるに至っている。

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。

これらの規模の大きい研究プロジェクト以外に、入院患者の転倒リスク予測モデルと評価に関する研究、腎臓病理画像の AI による自動所見分類、臨床ガイドラインによる診療支援システムの開発、ePhenotyping など多様な医療情報学領域の研究を推進している。

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）WG2、厚労省・PMDA 医療情報データベース基盤整備事業 MID-NET、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, Endo M, Ohe K. Establishing a Classification System for High Fall-Risk Among Inpatients Using Support Vector Machines. CIN: Computers, Informatics, Nursing. 2017;35(8). 408-416.
2. Takehiro Sugiyama, Kengo Miyo, Tetsuro Tsujimoto, Ryota Kominami, Hiroshi Ohtsu, Mitsuru Ohsugi, Kayo Waki, Takashi Noguchi, Kazuhiko Ohe, Takashi Kadowaki, Masato Kasuga, Kohjiro Ueki, Hiroshi Kajio ： Design of and rationale for the

Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS), Diabetology International, 27.06.2017

3. Watanabe H, Kimura M, Ohe K. Survey on Usage of Medical Referral Information in Japanese Physicians. Healthc Inform Res. 2017 Apr;23(2):126-134.
4. Yokota S, Endo M, Ohe K. Establishing a classification system for high fall risk among inpatients using support vector machines. Comput Inform Nurs. 2017 Aug; 35(8):408-416.
5. Hayashi A, Yamaguchi S, Waki K, Fujiu K, Hanafusa N, Nishi T, Tomita H, Kobayashi H, Fujita H, Kadowaki T, Nangaku M, Ohe K.: Testing the Feasibility and Usability of a Novel Smartphone-Based Self-Management Support System for Dialysis Patients: A Pilot Study. JMIR Res Protoc. 2017 Apr 20;6(4):e63. doi: 10.2196/resprot. 7105.
6. Shibuta T, Waki K, Tomizawa N, Igarashi A, Yamamoto-Mitani N, Yamaguchi S, Fujita H. Kimura S, Fujiu K, Waki H, Izumida Y, Sasako T, Kobayashi M, Suzuki R, Yamauchi T, Kadowaki T, Ohe K.: Willingness of patients with diabetes to use an ICT-based self-management tool: a cross-sectional study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017 Feb 7;5(1):e000322. doi: 10.1136/bmjdrc-2016-000322. eCollection 2017.
7. 香川璃奈,河添悦昌,篠原恵美子,今井健,大江和彦,疾患横断的な e-Phenotyping 手法開発を目的とした各疾患の特徴の検討,医療情報学 37(Suppl.),2017,755-759.
8. 河添悦昌,香川璃奈,今井健,大江和彦,診療情報による Phenotyping の現状・限界, 医療情報学 37(Suppl.),2017,169-172.
9. 大江和彦, MID-NET：医薬品安全対策のための医療情報データベース, 生体工学, 55(4):159-164,2017
10. 大江 和彦, 新しい医療技術 医療における ICT 活用のイノベーション, 整形・災害外科, 61 巻 1 号 Page91-95(2018.01)

循環器内科学

教授

小室一成

講師

森田啓行、赤澤宏、瀧本英樹、安東治郎（附属病院マネジメント領域）

特任講師

武田憲彦、武田憲文

ホームページ https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/

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。当科教授は、初代　矢崎義雄教授、第二代　永井良三教授に続き、2012 年 8 月から、小室一成教授が担当している。現在の構成員は、教授 1、講師 4、特任講師 2、助教 15、特任臨床医 10、大学院生 45 などであり、他部門と連携して、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

循環器疾患のすべてを対象とし診断、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、重症心不全の「最後の砦」として、最高レベルの心不全診療を心がけている。

外来は平日の午前と午後に行っており、2017 年度の受診者は一日平均 202.0 人であった。午前中に初診外来、午後に外科系診療科からの術前コンサルトのための専門外来（術前外来）を毎日開いている。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・弁膜症外来・心筋症外来・肺高血圧外来・成人先天性心疾患外来が設置されており、さらに他の内科部門と協力し総合内科の外来も担当している。また CCU　（Coronary Care Unit）ネットワークに参加しており、24 時間常時、冠動脈疾患、大動脈疾患などの救急患者を積極的に受け入れている。

2017 年の新入院患者数は 1,923 名、入院患者病床数は一日平均 63 床、平均在院日数は 12.1 日で、入院患者は病状に応じて CCU で治療をうけている。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 20 件、PCPS 32 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、2017 年の 17 例を含めて、総計 95 例を数える。埋め込み式人工心臓で治療された患者や心移植後患者の外来管理などは当科の特徴である。心臓カテーテルは、冠動脈造影検査 867 件、経皮的冠動脈形成術 476 件が施行され、うち 26 件が緊急治療であった。不整脈部門では、電気生理学的検査が 32 件、カテーテルアブレーション 274 件、ペースメーカー植え込み 新規 74 件・交換 40 件、植え込み型除細動器植え込み 新規 20 件・交換 14 件、除細動器付き心臓再同期療法（CRTD）新規 16 件・交換 16 件が施行された。画像検査では、冠動脈 CT　454 件、心血管 MRI 85 件、負荷心筋血流シンチ 212 件、肺血流シンチ 53 件が行われた。肺高血圧の診療も重点的に

行っており、2014 年 3 月に当院は肺移植実施施設に認定された。経カテーテル大動脈弁留置術（TAVI）、経皮的僧帽弁接合不全修復システム(MitraClip)、閉鎖デバイス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、内科系統講義，臨床統合講義を担当している。Clinical Clerkship、Elective Clinical Clerkship のベッドサイド教育では、参加型実習を心がけ、きめ細かい指導を行うと同時に、各専門グループによる体験型クルズスで、実地的な知識を身に着けさせている。

初期研修医には二人の指導医が担任として指導にあたり、チャート・ラウンド、チーム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。

■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
■心血管病における NO と血管内皮機能の研究
■慢性炎症における臓器細胞分子間連関の解明
■血管作動物質の心腎保護への臨床応用
■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
■遺伝性心筋症の遺伝子変異探索
■疾患 iPS 細胞を用いた心筋症発症機序の解明
■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）
■Structure Heart Disease の診療と開発
■マルファン症候群の診断法と治療法の開発
■肺高血圧症の病態解析と新規治療の開発
■成人先天性心疾患の病態解析と治療
■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

【2017 年】

1. Abe H, Semba H, Takeda N. The roles of hypoxia signaling in the pathogenesis of cardiovascular diseases. J Atheroscler Thromb. 2017;1;24(9):884-94.
2. Adachi Y, Kinoshita O, Hatano M, Shintani Y, Naito N, Kimura M, Nawata K, Nitta D, Maki H, Ueda K, Amiya E, Takimoto E, Komuro I, Ono M. Successful bridge to recovery in fulminant myocarditis using a biventricular assist device: a case report. J Med Case Rep. 2017;24;11(1):295.
3. Amiya E, Morita H, Ishiura H, Tsuji S, Komuro I. Authors' response to "Compound heterozygous Fukutin mutation-related non-compaction" by Finsterer and Zarrouk-Mahjoub. Int J Cardiol. 2017;15;233:102.
4. Amiya E. ICD for patients with severe renal dysfunction. Int Heart J. 2017;31;58(3):303-4.
5. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. Periodontitis deteriorates peripheral arterial disease in Japanese population via enhanced systemic inflammation. Heart Vessels. 2017;32(11):1314-9.
6. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y,

Isobe M. A peptide vaccine targeting angiotensin II attenuates the cardiac dysfunction induced by myocardial infarction. Sci Rep. 2017;7:43920.
7. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Detrimental effects of specific periodontopathic bacterial infection on tachyarrhythmia compared to bradyarrhythmia. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):267.
8. Caine C, Shohat M, Kim JK, Nakanishi K, Homma S, Mosharov EV, Monani UR. A pathogenic S250F missense mutation results in a mouse model of mild aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. Hum Mol Genet. 2017;26(22):4406-15.
9. Costet A, Melki L, Sayseng V, Hamid N, Nakanishi K, Wan E, Hahn R, Homma S, Konofagou E. Electromechanical wave imaging and electromechanical wave velocity estimation in a large animal model of myocardial infarction. Phys Med Biol. 2017;62(24):9341-56.
10. Dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, Valentova M, Konishi M, Ishida J, Emami A, Springer J, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Sarcopenia and endothelial function in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF). J Am Med Dir Assoc. 2017;18(3):240-5.
11. Goodwin J, Neugent ML, Lee SY, Choe JH, Choi H, Jenkins DMR, Ruthenborg RJ, Robinson MW, Jeong JY, Wake M, Abe H, Takeda N, Endo H, Inoue M, Xuan Z, Yoo H, Chen M, Ahn JM, Minna JD, Helke KL, Singh PK, Shackelford DB, Kim JW. The distinct metabolic phenotype of lung squamous cell carcinoma defines selective vulnerability to glycolytic inhibition. Nat Commun. 2017;8:15503.
12. Hara H, Takeda N, Morita H, Hatano M, Amiya E, Maki H, Minatsuki S, Taki M, Shiraishi Y, Fujiwara T, Maemura S, Komuro I. Three novel B(MPR2 mutations associated with advanced pulmonary arterial hypertension. Hum Genome Var. 2017;4:17010.
13. Higo T, Naito AT, Sumida T, Shibamoto M, Okada K, Nomura S, Nakagawa A, Yamaguchi T, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Ito M, Hikoso S, Akazawa H, Lee JK, Shiojima I, McKinnon PJ, Sakata Y, Komuro I. DNA single-strand break-induced dna damage response causes heart failure. Nat Commun. 2017;8:15104.
14. Hirose K, Daimon M, Miyazaki S, Chiang SJ, Morimoto-Ichikawa R, Maruyama M, Kawata T, Ohmura H, Daida H. Estrogen variation during the menstrual cycle does not influence left ventricular diastolic function and untwisting rate in premenopausal women. J Cardiol. 2017;69(1):389-93.
15. Hori YS, Kodera S, Nagai Y, Suzuki Y. Fulminant Bacillus cereus septicaemia with multiple organ ischaemic/haemorrhagic complications in a patient undergoing chemotherapy for acute myelogenous leukaemia. BMJ Case Rep. 2017;10.
16. Ishida J, Konishi M, Saitoh M, Anker M, Anker SD, Springer J. Myostatin signaling is up-regulated in female patients with advanced heart failure. Int J Cardiol. 2017;238:37-42.
17. Ishida J, Saitoh M, Doehner W, von Haehling S, Anker M, Anker SD, Springer J. Animal models of cachexia and sarcopenia in chronic illness: Cardiac function, body composition changes and therapeutic results.

Int J Cardiol. 2017;238:12-8.
18. Ishimoto Y, Inagi R, Yoshihara D, Kugita M, Nagao S, Shimizu A, Takeda N, Wake M, Honda K, Zhou J, Nangaku M. Mitochondrial abnormality facilitates cyst formation in autosomal dominant polycystic kidney disease. Mol Cell Biol. 2017 Oct 9. pii: MCB.00337-17.
19. Iuchi H, Sakamoto M, Matsutani D, Suzuki H, Kayama Y, Takeda N, Utsunomiya K. Association between day-by-day and ambulatory blood pressure variability in type 2 diabetes patients. Blood Press Monit. 2017;22(6):351-4.
20. Iuchi H, Sakamoto M, Matsutani D, Suzuki H, Kayama Y, Takeda N, Minamisawa S, Utsunomiya K. Time-dependent effects of ipragliflozin on behaviour and energy homeostasis in normal and type 2 diabetic rats: continuous glucose telemetry analysis. Sci Rep. 2017;7(1):11906.
21. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. PLoS One. 2017;12(3):e0174099.
22. Kamo T, Akazawa H, Suzuki JI, Komuro I. Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart failure. Korean Circ J. 2017;47(5):663-9.
23. Katoh M, Takeda N, Arimoto T, Abe H, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Komuro I. Bevacizumab-related microvascular angina and its management with nicorandil. Int Heart J. 2017;58(5):803-5.
24. Kawata T, Daimon M, Lee SL, Kimura K, Sawada N, Chiang SJ, Mahara K, Okubo T, Nakao T, Hirokawa M, Xu B, Kato TS, Watanabe M, Yatomi Y, Komuro I. Reconsideration of inferior vena cava parameters for estimating right atrial pressure in an east asian population - comparative simultaneous ultrasound-catheterization study. Circ J. 2017;81(3): 346-52.
25. Kawata T, Daimon M, Kimura K, Nakao T, Lee SL, Hirokawa M, Kato TS, Watanabe M, Yatomi Y, Komuro I. Echocardiographic assessment of right ventricular function in routine practice: which parameters are useful to predict one-year outcome in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy? J Cardiol. 2017;70(4):316-22.
26. Kiriyama H, Amiya E, Hatano M, Hosoya Y, Maki H, Nitta D, Saito A, Shiraishi Y, Minatsuki S, Sato T, Murakami H, Uehara M, Manaka K, Makita N, Watanabe M, Komuro I. Rapid improvement of thyroid storm-related hemodynamic collapse by aggressive anti-thyroid therapy including steroid pulse: a case report. Medicine (Baltimore). 2017;96(22):e7053.
27. Kodera S, Kiyosue A, Ando J, Akazawa H, Morita H, Watanabe M, Komuro I. Cost-effectiveness analysis of cardiovascular disease treatment in japan. Int Heart J. 2017;58(6):847-52.
28. Krzywinska E, Kantari-Mimoun C, Kerdiles Y, Sobecki M, Isagawa T, Gotthardt D, Castells M, Haubold J, Millien C, Viel T, Tavitian B, Takeda N, Fandrey J, Vivier E, Sexl V, Stockmann C. Loss of HIF-1α in natural killer cells inhibits tumour growth by stimulating non-productive angiogenesis. Nat Commun. 2017;8(1):1597.
29. Lin HC, Daimon M, Wang CH, Ho Y, Uang YS, Chiang SJ, Wang LH. Allopurinol, benzbromarone and risk of coronary heart disease in gout patients: A population-based study. Int J Cardiol. 2017;233:85-90.

30. Liu Q, Akazawa H. MicroRNA-99a. Int Heart J. 2017;58(3):310-2.
31. Lu Q, Schnitzler GR, Vallaster CS, Ueda K, Erdkamp S, Briggs CE, Iyer LK, Jaffe IZ, Karas RH. Unliganded estrogen receptor alpha regulates vascular cell function and gene expression. Mol Cell Endocrinol. 2017; 442:12-23.
32. Matsuda J, Fujiu K, Roh S, Tajima M, Maki H, Kojima T, Ushiku T, Nawata K, Takeda N, Watanabe M, Akazawa H, Komuro I. Cardiac sarcoidosis diagnosed by incidental lymph node biopsy. Int Heart J. 2017;58(1): 140-3.
33. Momomura SI, Saito Y, Yasumura Y, Yamamoto K, Sakata Y, Daimon M, Kinugawa K, Okamoto H, Dohi N, Komuro I. Efficacy and safety of switching from oral bisoprolol to transdermal patch in japanese patients with chronic heart failure. Circ J. 2017;82(1):141-7.
34. Nagata N, Iwanari H, Kumagai H, Kusano-Arai O, Ikeda Y, Aritake K, Hamakubo T, Urade Y. Generation and characterization of an antagonistic monoclonal antibody against an extracellular domain of mouse DP2 (CRTH2/GPR44) receptors for prostaglandin D2. PLoS One. 2017;12(4):e0175452.
35. Nagura F, Kodera S, Hayakawa N, Kushida S, Kanda J. A case of congestive heart failure caused by secondary hypocortisolism. Clin Case Rep. 2017;5(5):630-5.
36. Nakanishi K, Di Tullio MR, Qian M, Thompson JLP, Labovitz AJ, Mann DL, Sacco RL, Pullicino PM, Freudenberger RS, Teerlink JR, Graham S, Lip GYH, Levin B, Mohr JP, Buchsbaum R, Estol CJ, Lok DJ, Ponikowski P, Anker SD, Homma S; WARCEF Investigators. Resting heart rate and ischemic stroke in patients with heart failure. Cerebrovasc Dis. 2017;44(1-2):43-50.
37. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Taguchi H, Shimada K. Relationships between periventricular epicardial adipose tissue accumulation, coronary microcirculation, and left ventricular diastolic dysfunction. Can J Cardiol. 2017;33(11):1489-97.
38. Nakanishi K, Fukuda S, Yamashita H, Hasegawa T, Kosaka M, Shirai N, Shimada K, Yoshikawa J, Tanaka A. High-sensitive cardiac troponin T as a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. Europace. 2017; 19(12):1951-7.
39. Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Tugcu A, Yoshita M, DeCarli C, Wright CB, Sacco RL, Di Tullio MR. Left ventricular mass-geometry and silent cerebrovascular disease: The cardiovascular abnormalities and brain lesions (CABL) study. Am Heart J. 2017;185:85-92.
40. Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MSV, Rundek T, Tugcu A, Sacco RL, Di Tullio MR. Association of blood pressure control level with left ventricular morphology and function and with subclinical cerebrovascular disease. J Am Heart Assoc. 2017;6(8).
41. Nakanishi K, Jin Z, Russo C, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Tugcu A, Sacco RL, Di Tullio MR. Association of chronic kidney disease with impaired left atrial reservoir function: A community-based cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(4):392-8.
42. Nakanishi K, Yoshiyama M, Homma S. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. Trends Cardiovasc Med. 2017;27(8):575-81.
43. Nakao T, Morita H. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and coronary atherosclerotic plaques. Int Heart J. 2017;58(6): 837-9.
44. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Iino J, Endo M, Amiya E, Hatano M, Kinoshita O,

Nawata K, Ono M, Komuro I. Association of the number of hla-dr mismatches with early post-transplant acute cellular rejection among heart transplantation recipients: a cohort study in japanese population. Transplant Proc. 2017;49(1):125-9.

45. Numata G, Amiya E, Kojima T, Fujiu K, Hatano M, Watanabe M, Komuro I. Cardiac resynchronization therapy in patients with ebstein's anomaly. Int Heart J. 2017;58(5): 816-9.
46. Numata G, Kodera S, Kiriyama H, Nakayama A, Amiya E, Kiyosue A, Hatano M, Takimoto E, Watanabe M, Komuro I. Usefulness of central venous saturation as a predictor of thiamine deficiency in critically ill patients: a case report. J Intensive Care. 2017;5:61.
47. Numata N, Makinae H, Yoshida W, Daimon M, Murakami H. Disaster victim identify-cation using orthopedic implants in the 2011 east-japan earthquake and tsunami. Tohoku J Exp Med. 2017;241(3):219-23.
48. Ohmae S, Noma N, Toyomoto M, Shinohara M, Takeiri M, Fuji H, Takemoto K, Iwaisako K, Fujita T, Takeda N, Kawatani M, Aoyama M, Hagiwara M, Ishihama Y, Asagiri M. Actin-binding protein coronin 1A controls osteoclastic bone resorption by regulating lysosomal secretion of cathepsin K. Sci Rep. 2017;7:41710.
49. Oshima T, Hara H, Takeda N, Hasumi E, Kuroda Y, Taniguchi G, Inuzuka R, Nawata K, Morita H, Komuro I. A novel mutation of NFIX causes Sotos-like syndrome (Malan syndrome) complicated with thoracic aortic aneurysm and dissection. Hum Genome Var. 2017;4:17022.
50. Saito A, Amiya E, Hatano M, Hosoya Y, Maki H, Nitta D, Minatsuki S, Watanabe M, Komuro I. Newly developed atrial fibrillation progresses to a more severe INTERMACS score in a patient with advanced heart failure due to dilated cardiomyopathy. Clin Case Rep. 2017;5(12):2028-33.
51. Saitoh M, Ishida J, Doehner W, von Haehling S, Anker MS, Coats AJS, Anker SD, Springer J. Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure: Review update 2016. Int J Cardiol. 2017;238:5-11.
52. Sakamoto A, Tanaka T, Hirano K, Koike K, Komuro I. Immunoglobulin G4-related coronary periarteritis and luminal stenosis in a patient with a history of autoimmune pancreatitis. Intern Med. 2017;56(18):2445-50.
53. Salim HM, Fukuda D, Higashikuni Y, Tanaka K, Hirata Y, Yagi S, Soeki T, Shimabukuro M, Sata M. Teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, attenuated pro-inflammatory phenotype of perivascular adipose tissue and inhibited atherogenesis in normoglycemic apolipoprotein-E-deficient mice. Vascul Pharmacol. 2017;96-98:19-25.
54. Sato H, Suzuki JI, Aoyama N, Watanabe R, Kaneko M, Shiheido Y, Yoshida A, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Isobe M, Izumi Y. A periodontal pathogen porphyromonas gingivalis deteriorates isoproterenol-induced myocardial remodeling in mice. Hypertens Res. 2017;40(1):35-40.
55. Sawada N, Nakayama A, Takahashi M, Tanaka M, Morita H, Akazawa H, Komuro I. Correct diagnosis of wild-type transthyretin-related amyloidosis followed by the introduction of a novel therapy in a patient with cardiac wall thickening of unknown cause. Int Heart J. 2017;58(1):147-50.
56. Suzuki JI, Sato H, Kaneko M, Yoshida A, Aoyama N, Akimoto S, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I. Periodontitis and myocardial hypertrophy. Hypertens Res.

2017;40(4):324-8.
57. Suzuki J, Ohnuma T, Sanayama H, Ito K, Fujiwara T, Yamada H, Kawarai Lefor, A, Sanui M. The optimal timing of continuous renal replacement therapy according to the modified RIFLE classification in critically ill patients with acute kidney injury: a retrospective observational study. Renal Replacement Therapy 2017;3:30.
58. Takanashi M, Taira Y, Okazaki S, Takase S, Kimura T, Li CC, Xu PF, Noda A, Sakata I, Kumagai H, Ikeda Y, Iizuka Y, Yahagi N, Shimano H, Osuga JI, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H. Role of hormone-sensitive lipase in leptin-promoted fat loss and glucose lowering. J Atheroscler Thromb. 2017;24(11):1105-16.
59. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Nakayama A, Fujiwara T, Taya M, Oguri G, Hyodo K, Takayama N, Takano N, Mashiko T, Uemura Y, Komuro I. An exploratory study on the efficacy and safety of a BCAA preparation used in combination with cardiac rehabilitation for patients with chronic heart failure. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):205.
60. Tobita T, Nomura S, Morita H, Ko T, Fujita T, Toko H, Uto K, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. Identification of MYLK3 mutations in familial dilated cardio-myopathy. Sci Rep. 2017;7(1):17495.
61. Umei M, Kishi M, Sato T, Shindo A, Toyoda M, Yokoyama M, Matsushita M, Ohnishi S, Yamasaki M. Indications for suboptimal low-dose direct oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation patients. J Arrhythm. 2017;33(5):475-82.
62. Wakayama K, Shimamura M, Suzuki JI, Watanabe R, Koriyama H, Akazawa H, Nakagami H, Mochizuki H, Isobe M, Morishita R. Angiotensin II peptide vaccine protects ischemic brain through reducing oxidative stress. Stroke. 2017;48(5):1362-8.
63. Wang Q, Oka T, Yamagami K, Lee JK, Akazawa H, Naito AT, Yasui T, Ishizu T, Nakaoka Y, Sakata Y, Komuro I. An EP4 receptor agonist inhibits cardiac fibrosis through activation of pka signaling in hypertrophied heart. Int Heart J. 2017;58(1):107-14.
64. Watanabe R, Suzuki JI, Wakayama K, Maejima Y, Shimamura M, Koriyama H, Nakagami H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Morishita R, Komuro I, Isobe M. A peptide vaccine targeting angiotensin II attenuates the cardiac dysfunction induced by myocardial infarction. Sci Rep. 2017;7:43920.

呼吸器内科学

教授

長瀬隆英

講師

田中　剛、山内康宏

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 70 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 24 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、慢性閉塞性肺疾患も死因の上位に位置している。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。

＊2017 年度の年間入院症例数（延べ）：

1．原発性肺癌	394
2．間質性肺炎	63
3．呼吸器感染症	42
4．原発性肺癌以外の悪性腫瘍	18
5．非結核性抗酸菌症	15
6．慢性閉塞性肺疾患	11
7．気管支喘息	9
8．胸水貯留	5

＊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。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ティブ・クラークシップでは、呼吸器内科のコンサルトチームと行動を共にし、他科からの多彩な症例のコンサルテーションや救急外来受診症例の診療にあたり、クリニカル・クラークシップとは異なる臨床実習を体験することに主眼を置いている。さらに大学病院とは異なる臨床の場を経験すべく、市中の第一線の基幹病院での実習も組み入れて、各病院の呼吸器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ての遺伝子解析や、気道上皮細胞・線維芽細胞・平滑筋細胞などを用いた細胞レベルでの研究、遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルでの研究など、多方面に及んでおり、方法論も疫学的、臨床病理学的手法から分子細胞生物学的方法までを駆使して、精力的に行われている。その成果は、日本呼吸器学会・日本癌学会・

ATS・ERS・APSR・AACR などの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

オッシレーション法を用いた末梢気道病変の検出とその臨床応用

肺癌を中心とした癌化学療法における効果予測因子の探索

DPC データを用いた呼吸器疾患の疫学研究

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

出版物等

1. Sakamoto Y, Yamauchi Y, Yasunaga H, Takeshima H, Hasegawa W, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Guidelines-concordant empiric antimicrobial therapy and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation. Respir Investig. 2017 Jan;55(1):39-44.
2. Noguchi S, Saito A, Mikami Y, Urushiyama H, Horie M, Matsuzaki H, Takeshima H, Makita K, Miyashita N, Mitani A, Jo T, Yamauchi Y, Terasaki Y, Nagase T. TAZ contributes to pulmonary fibrosis by activating profibrotic functions of lung fibroblasts. Sci Rep. 2017 Feb 14;7:42595.
3. Ikeda T, Uchida K, Yamauchi Y, Nagase T, Oba K, Yamada Y. Relationship between pre-anesthetic and intra-anesthetic airway resistance in patients undergoing general anesthesia: A prospective observational study. PLoS One. 2017 Feb 17;12(2): e0172421.
4. Suzuki HI, Katsura A, Mihira H, Horie M, Saito A, Miyazono K. Regulation of TGF-β-mediated endothelial-mesenchymal transition by microRNA-27. J Biochem. 2017 May 1;161(5):417-420.
5. Sakamoto Y, Yamauchi Y, Yasunaga H, Takeshima H, Hasegawa W, Jo T, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Development of a nomogram for predicting in-hospital mortality of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 May 29;12:1605-1611.
6. Sakatani T, Maemura K, Hiyama N, Amano Y, Watanabe K, Kage H, Fukayama M, Nakajima J, Yatomi Y, Nagase T, Takai D. High expression of IRE1 in lung adenocarcinoma is associated with a lower rate of recurrence. Jpn J Clin Oncol. 2017 Jun 1;47(6):543-550.
7. Matsuki R, Okuda K, Mitani A, Yamauchi Y, Tanaka G, Kume H, Homma Y, Hinata M, Hayashi A, Shibahara J, Fukayama M, Nagase T. A case of delayed exacerbation of interstitial lung disease after discontinuation of temsirolimus. Respir Med Case Rep. 2017 Aug 11;22:158-163.
8. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Takeshima H, Sakamoto Y, Jo T, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Prognostic nomogram for inpatients with asthma exacerbation. BMC Pulm Med. 2017 Aug 4;17(1):108.

9. Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Yamauchi Y, Matsui H, Hasegawa W, Takeshima H, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T. Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy for small cell lung cancer with lymph node metastasis: a retrospective observational study with use of a national database in Japan. BMC Cancer. 2017 Sep 2;17(1):613.
10. Jo T, Yasunaga H, Sasabuchi Y, Michihata N, Morita K, Yamauchi Y, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Association between dementia and discharge status in patients hospitalized with pneumonia. BMC Pulm Med. 2017 Oct 6;17(1):128.
11. Horie M, Kaczkowski B, Ohshima M, Matsuzaki H, Noguchi S, Mikami Y, Lizio M, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Carninci P, Hayashizaki Y, Forrest ARR, Takai D, Yamaguchi Y, Micke P, Saito A, Nagase T. Integrative CAGE and DNA Methylation Profiling Identify Epigenetically Regulated Genes in NSCLC. Mol Cancer Res. 2017 Oct;15(10):1354-1365.
12. Ando T, Kawashima M, Masuda K, Takeda K, Okuda K, Suzuki J, Ohshima N, Matsui H, Tamura A, Nagai H, Akagawa S, Ohta K. Clinical and Angiographic Characteristics of 35 Patients With Cryptogenic Hemoptysis. Chest. 2017 Nov;152(5):1008-1014.
13. Mitani A, Azam A, Vuppusetty C, Ito K, Mercado N, Barnes PJ. Quercetin restores corticosteroid sensitivity in cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease. Exp Lung Res. 2017 Nov - Dec;43(9-10):417-425.
14. Mitani A, Hakamata Y, Hosoi M, Horie M, Murano Y, Saito A, Yanagimoto S, Tsuji S, Yamamoto K, Nagase T. The incidence and risk factors of asymptomatic primary spontaneous pneumothorax detected during health check-ups. BMC Pulm Med. 2017 Dec 7;17(1):177.

消化器内科学

教授

小池　和彦

講師

多田　稔、立石 敬介、大塚　基之

助教

建石良介（がんプロフェッショナル養成プラン・特任講師）、
山道信毅(特任講師）、田中康雄(特任講師）、中井陽介(特任講師）、浅岡良成、
藤永秀剛、中川勇人、木暮宏史、山田篤生、榎奥健一郎、小野敏嗣、早河翼、
辻陽介、水野卓、木下裕人、内野康志、南達也、高原楠昊、中塚拓馬、
中込 良、坂口賀基、斉藤友隆

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 29 年 3 月の構成員は教授 1、講師 3、助教 22、特任臨床医 7、大学院生 67、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 9 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 87 名、年間新入院約 2,900 名である。平均在院日数は約 10.7 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 5,300 名、うち 150 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、2017 年度は延べ約 600 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 300 症例を数え、累積 12,000 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 900 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ける標準的な内視鏡治療

として行われる ERCP は年間約 1,000 件施行している。内視鏡的乳頭切開術やバルーン拡張術を用いて、これまでに 1,000 例を超える胆管結石の内視鏡的治療を行っている。悪性胆道閉塞に対する標準治療となった金属ステント、特に Covered Metal Stent は開発段階から報告しており、これまでに 500 件を超える Covered Metal Stent 留置の経験がある。さらに高度な内視鏡治療として、術後腸管症例に対するバルーン内視鏡を用いた ERCP や超音波内視鏡穿刺吸引生検(EUS-FNA)は 1,000 件、超音波内視鏡を用いたドレナージ治療を 250 件以上施行するなど、豊富な経験を持っている。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。また胆道・膵臓癌に対する化学療法にも力を注いでおり、切除部能膵癌に対して切除を目指した術前化学療法もいち早く臨床研究として報告している。膵癌・胆道癌に対する新規化学療法を先進医療として行い、新たな治療レジメンの開発に積極的に取り組んでいる。

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）を年間約 400 症例施行しており、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。他科との共同治療も積極的に施行しており、耳鼻咽喉科と共同で下咽頭癌に対する全身麻酔下の ESD も行っている。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。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約 320 例施行しており、また、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。内視鏡治療が困難な進行癌患者に対しての治療も増加しており、分子標的治療薬を含む多彩なレジメンを駆使して、難治進行癌の集学的治療にも力を入れている。

外来での検査数は、腹部超音波は年間 12,500 件、上部消化管内視鏡は年間約 12,000 件、大腸内視鏡検査は年間約 6,000 件行われており、消化管領域では年間約 370 件の食道癌・約 660 例の胃癌・約 1300 例の大腸腫瘍の内視鏡診断を行い、その約 50%は内視鏡的切除術により治療している。切除検体を用いた基礎的研究も積極的に行っており、その成果を臨床へ還元する研究にも取り組んでいる。

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、病態の把握や討論および手技実習に積極的に参加するシステムをとっている。また期間中半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 ケ月間行っている。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。一方で新たな内科専門医制度にも対応しており、消化器内科医を志す内科専攻医のみならず、消化器内科以外のサブスペシャリテイに所属する内科

専攻医に対しても消化器病症例の研修指導を行っている。

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 67 名在籍）を受け入れ、臨床研究あるいは基礎研究の指導を行っている。

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、肝炎ウイルスの感染機構の解明、代謝性肝疾患の病態解明、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、細胞分化の追跡や幹細胞研究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、臓器透明化 や オルガノイド、liquid biopsy など、新しい方法論に基づいた臨床検体の解析を行い、研究成果の臨床への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、切除不能胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法、腹膜播種を有する膵癌に対する腹腔内化学療法、急性胆管炎に対する抗生剤投与期間の研究、ERCP 後膵炎予防の為の膵管 stent を用いた strategy の開発、内視鏡治療後のポリグリコール酸シート被覆の効果の検証、ヘリコバクター除菌困難症例に対する個別化治療の検討など、臨床試験のプロトコール作成から実施まで一連の流れを作って実施して、治療効果の検証を行っている。

おわりに

東京大学医学部消化器内科では、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. Takahara N, Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Saito K, Noguchi K, Suzuki T, Nakamura T, Sato T, Ishigaki K, Hakuta R, Takeda T, Uchino R, Mizuno S, Kogure H, Tada M, Koike K.CA19-9 kinetics during systemic chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80:1105-1112.
2. Mizutani H, Ono S, Ohki D, Takeuchi C, Yakabi S, Kataoka Y, Saito I, Sakaguchi Y, Minatsuki C, Tsuji Y, Niimi K, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Recent Development of Techniques and Devices in Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. Clin Endosc. 2017;50:562-568.
3. Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Koike K. Mortality and hemorrhagic complications associated with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma in patients on hemodialysis for end-stage renal disease: A nationwide survey. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32:1873-1878.
4. Nakatsuka T, Tateishi K, Kudo Y, Yamamoto K, Nakagawa H, Fujiwara H, Takahashi R, Miyabayashi K, Asaoka Y, Tanaka Y, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Kato M, SakaiJ, Tachibana M, Aburatani H,

Shinkai Y, Koike K. Impact of histone demethylase KDM3A-dependent AP-1 transactivity on hepatotumorigenesis induced by PI3Kactivation.Oncogene. 2017; 36:6262-6271.

5. Hakuta R, Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Kogure H, Mizuno S, Naminatsu T, Yagioka H, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Tsujino T, Koike K. Multicenter retrospective and comparative study of 5-minute versus 15-second endoscopic papillary balloon dilation for removal of bile duct stones. Endosc Int Open. 2017;5:E1027-E1034.
6. Chantarojanasiri T, Isayama H, Nakai Y, Matsubara S, Mizuno S, Kogure H, Koike K. Simultaneous duodenal stenting and endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy using a forward-oblique view echoendoscope. Endoscopy. 2017;49:1109-1110.
7. Chantarojanasiri T, Matsubara S, Isayama H, Nakai Y, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Hakuta R, Ito Y, Tada M, Koike K.Feasibility of conversion of percutaneous cholecystostomy to internal transmural endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage. Saudi J Gastroenterol. 2017;23: 318-322.
8. Nakai Y, Isayama H, Matsubara S, Kogure H, Mizuno S, Hamada T, Takahara N, Nakamura T, Sato T, Takeda T, Hakuta R, Ishigaki K, Saito K, Tada M, Koike K. A novel "hitch-and-ride" deep biliary cannulation method during rendezvous endoscopic ultrasound-guided ERCP technique. Endoscopy. 2017;49:983-988.
9. Nakai Y, Isayama H, Yamamoto N, Matsubara S, Ito Y, Sasahira N, Umefune G, Takahara N, Hamada T, Mohri D, Kogure H, Tada M, Koike K.Conversion to endoscopic ultrasound-guided biliary drainage by temporary nasobiliary drainage placement in patients with prior biliary stenting. Endosc Ultrasound. 2017;6:323-328.
10. Nakai Y, Isayama H, Watanabe T, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Tada M, Koike K. Transesophageal Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration for the Diagnosis of a Lung Nodule that Was Non-abutting on CT. Intern Med. 2017;56:2745-2746.
11. Ishigaki K, Nakai Y, Isayama H, Saito K, Hamada T, Takahara N, Mizuno S, Mohri D, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Tada M, Koike K. Thromboembolisms in Advanced Pancreatic Cancer: A Retrospective Analysis of 475 Patients. Pancreas. 2017;46:1069-1075.
12. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Koike K. Association between gastric cancer and the Kyoto classification of gastritis. J Gastroenterol Hepatol. 2017; 32:1581-1586.
13. Ota Y, Yamada A, Kobayashi Y, Niikura R, Shimpoh T, Narita A, Yoshida S, Suzuki N, Watabe H, Hirata Y, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T, Koike K. Diagnostic capability of colon capsule endoscopy for advanced colorectal cancer: A pilot study. Dig Endosc. 2017;29:695-701.
14. Ono S, Koike K. Endoscopists should keep up with the current trends of anti-thrombotic therapy in other fields. Dig Endosc. 2017;29:676-677.
15. Niikura R, Hirata Y, Suzuki N, Yamada A, Hayakawa Y, Suzuki H, Yamamoto S, Nakata R, Komatsu J, Okamoto M, Kodaira M, Shinozaki T, Fujishiro M, Watanabe T, Koike K. Colonoscopy reduces colorectal cancer mortality: A multicenter, long-term, colonoscopy-based cohort study. PLoS One. 2017;12:e0185294.

16. Ono S, Myojo M, Harada H, Tsuji K, Murakami D, Suehiro S, Doyama H, Ando J, Saito I, Fujishiro M, Komuro I, Koike K. Is it possible to perform gastric endoscopic submucosal dissection without discontinuation of a single antiplatelet of thienopyridine derivatives? Endosc Int Open. 2017;5:E943-E949.
17. Yamaguchi D, Kodashima S, Fujishiro M, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Tsuji Y, Asada-Hirayama I, Sakaguchi Y, Shichijo S, Minatsuki C, Yamamichi N, Koike K. Evaluation of image-enhanced endoscopic technology using advanced diagnostic endoscopy for the detection of early gastric cancer: a pilot study. Endosc Int Open. 2017;5:E825-E833.
18. Hirao C, Mikoshiba N, Shibuta T, Yamahana R, Kawakami A, Tateishi R, Yamaguchi H, Koike K, Yamamoto-Mitani N. Adherence to oral chemotherapy medications among gastroenterological cancer patients visiting an outpatient clinic. Jpn J Clin Oncol. 2017;47:786-794.
19. Tsujino T, Isayama H, Kogure H, Sato T, Nakai Y, Koike K. Endoscopic management of biliary strictures after living donor liver transplantation. Clin J Gastroenterol. 2017;10:297-311.
20. Yamada A, Niikura R, Maki K, Nakamura M, Watabe H, Fujishiro M, Oka S, Fujimori S, Nakajima A, Ohmiya N, Matsumoto T, Tanaka S, Koike K, Sakamoto C. Proton pump inhibitor therapy did not increase the prevalence of small-bowel injury: A propensity-matched analysis. PLoS One. 2017;12:e0182586.
21. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Yoshikawa T, Ishigaki K, Matsubara S, Yamamoto N, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Hayashi N, Koike K. Prevalence of Pancreatic Cystic Lesions Is Associated With Diabetes Mellitus and Obesity: An Analysis of 5296 Individuals Who Underwent a Preventive Medical Examination. Pancreas. 2017;46: 801-805.
22. Takahara N, Isayama H, Nakai Y, Yoshida S, Saito T, Mizuno S, Yagioka H, Kogure H, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Tada M, Koike K. A Novel Partially Covered Self-Expandable Metallic Stent with Proximal Flare in Patients with Malignant Gastric Outlet Obstruction. Gut Liver. 20175;11:481-488.
23. Sakaguchi Y, Tsuji Y, Fujishiro M, Kataoka Y, Saito I, Shichijo S, Minatsuki C, Asada-Hirayama I, Yamaguchi D, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Koike K. Evaluation of endoscopic submucosal dissection using a new endosurgical knife DN-D2718B: a first clinical feasibility study. Endosc Int Open. 2017;5:E670-E674.
24. Umefune G, Kogure H, Hamada T, Isayama H, Ishigaki K, Takagi K, Akiyama D, Watanabe T, Takahara N, Mizuno S, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Tada M, Koike K. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. J Gastroenterol. 2017;52:734-745.
25. Nakada A, Niikura R, Yamada A, Yoshida S, Hirata Y, Koike K. The incidence of post-colonoscopy colorectal cancer: a retrospective long-term cohort study using a colonoscopy database. Int J Colorectal Dis. 2017;32:839-845.
26. Shimpoh T, Hirata Y, Ihara S, Suzuki N, Kinoshita H, Hayakawa Y, Ota Y, Narita A, Yoshida S, Yamada A, Koike K. Prevalence of pks-positive Escherichia coli in Japanese patients with or without colorectal cancer. Gut Pathog. 2017;9:35.
27. Otsuka M, Ishibashi R, Tanaka E, Seimiya T, Suzuki T, Sekiba K, Yamagami M, Ohno

M, Kishikawa T, Koike K. A tiny but crucial player bridging microbes and colonic carcinogenesis. Transl Cancer Res. 2017;6: S1467-70.

28. Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Koike K. Toward routine use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Dig Endosc. 2017;29:291-293.
29. Hamada T, Hakuta R, Nakai Y, Isayama H, Koike K. Lack in Standardized Reporting of Biliary Stents: A Meta-Analysis Complicated by the Inconsistency. Am J Gastroenterol. 2017;112:809-810.
30. Hamada T, Hakuta R, Takahara N, Sasaki T, Nakai Y, Isayama H, Koike K. Covered versus uncovered metal stents for malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and meta-analysis. Dig Endosc. 2017;29:259-271.
31. Nakai Y, Isayama H, Matsubara S, Koike K. Conversion of transpapillary drainage to endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy and gallbladder drainage in a case of malignant biliary obstruction with recurrent cholangitis and cholecystitis (with videos). Endosc Ultrasound. 2017;6: 205-207.
32. Nakagawa H, Suzuki N, Hirata Y, Hikiba Y, Hayakawa Y, Kinoshita H, Ihara S, Uchino K, Nishikawa Y, Ijichi H, Otsuka M, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Tateishi K, Koike K. Biliary epithelial injury-induced regenerative response by IL-33 promotes cholangiocarcinogenesis from peribiliary glands. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114:E3806-E3815.
33. Takata A, Otsuka M, Kishikawa T, Yamagami M, Ishibashi R, Sekiba K, Suzuki T, Ohno M, Yamashita Y, Abe T, Masuzaki R, Ikenoue T, Koike K. RASAL1 is a potent regulator of hepatic stellate cell activity and liver fibrosis. Oncotarget. 2017; 8:64840-64852.
34. Sekiba K, Yamagami M, Otsuka M, Suzuki T, Kishikawa T, Ishibashi R, Ohno M, Sato M, Koike K. Transcriptional activation of the MICA gene with an engineered CRISPR-Cas9 system. Biochem Biophys Res Commun. 2017;486:521-525.
35. Niimi K, Ishibashi R, Mitsui T, Aikou S, Kodashima S, Yamashita H, Yamamichi N, Hirata Y, Fujishiro M, Seto Y, Koike K Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal tumor. Ann Transl Med. 2017;5:187.

腎臓内科学・内分泌病態学

教授

南学正臣

講師

藤乗嗣泰（~5 月）、槙田紀子、田中哲洋、加藤秀樹（9 月~）（浜崎敬文（血液浄化療法部））

助教

藤田恵、加藤秀樹（~8 月）、川上貴久、伊東伸朗、中村元信、間中勝則、本田謙次郎、木下祐加、三村維真理、平川陽亮、西裕志

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、講師 3、助教 12、医員 4、大学院生など約 90 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、14 階北(2018 年 1 月~)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連係をとりつつ診療に当たっている。

教　育

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

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

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

研　究

大きく腎臓と内分泌に分かれるが、高血圧などではオーバーラップする面もある。

（腎臓）

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

（内分泌）

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

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

血液浄化療法部

はじめに

本部門は本院中央診療施設の一つとして平成

12 年に設置，稼働するようになったもので，東京大学医学部附属病院としては比較的新しい部門の一つである。従来，腎不全は各科でそれぞれ対応してきたが，このような対応は設備・人的資源の面から非効率的であるため，関係各科の連携を企図して設立された。平成 18 年 12 月より中央診療棟 2 での診療を新たに開始し，現在の血液浄化療法室では圧コントロール可能な個室 1 床を含む 12 床を稼働している。当院の特殊性にフルに対応したシステムを開発し，血液透析のみならず，血漿交換療法，免疫吸着療法等の浄化療法を網羅的に実施する過程で，器械情報・生体情報・会計情報を電子情報として確保し，当院の院内システム HIS へと情報のリンクを可能とした。同時に当部門が業務担当している ICU 透析，持続透析，血漿交換等の器械情報をクラウド化することで、院内のどこからでもリアルタイムにモニターを可能とした。機器統一を図ることで，このような高度の安全性・透明性・教育性を確保している。

① 教　育

卒前教育はM 2 の系統講義等を行っており，内容は腎不全の病態の理解，腎疾患の自然経過と治療，近年透析導入患者の第一位疾患として急増している糖尿病性腎症の病態と臨床研究についてである。BSL は血液浄化療法部としては行っていないが，腎臓・内分泌内科での教育における腎不全治療に関しての内容を分担している。近年、救急部・集中治療部との合同で臨床研究者育成プログラムに Critical care nephrology コースを推進している。卒後研修教育では，後期研修の希望者を中心に透析治療の基本的考え方から，日々行われている持続的血液濾過療法，血漿交換，DFPP，LCAP，GCAP などの特殊治療における病態の把握と処方の決め方を実践的に教え，これらをアフェレシス療法ポケットマニュアル（第二版）・CRRT ポケットマニュアルの 2 部構成にマニュアル化した。なお、アフェレシス療法ポケットマニュアル（第二版）は日本語の他に英語・中国語に翻訳され、好評を博している。

② 診　療

末期腎不全の透析導入，各科に検査・治療目的で入院した維持血液透析患者の入院透析，ICU 急性腎不全症例の持続的血液濾過透析及び血液透析，神経疾患・自己免疫疾患・肝移植前後の血漿交換，免疫吸着療法，白血球除去療法など多彩な血液浄化療法を行っている。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) Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Fujimoto M, Wada H, Uchida Y, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T, Nangaku M. Clin Exp Nephrol. 2018 Mar 6 [Epub ahead of print]

(2) Genome-wide analysis revealed that DZNep reduces tubulointerstitial fibrosis via down-regulation of pro-fibrotic genes. Mimura I, Hirakawa Y, Kanki Y, Nakaki R, Suzuki Y, Tanaka T, Aburatani H, Nangaku M. Sci Rep. 2018 Feb 28;8(1): 3779.

(3) Association of dialysis with in-hospital disability progression and mortality in community-onset stroke. Usui T, Hanafusa N, Yasunaga H, Nangaku M. Nephrology (Carlton). 2018 Feb 22. [Epub ahead of print]

(4) Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Yoshimoto K, Isshiki R, Mayumi K, Yamashita T, Hamasaki Y, Nangaku M, Noiri E, Morimura N, Doi K. Ann Intensive Care. 2018 Jan 17;8(1):8.

(5) H(+)-ATPase blockade reduced renal gluco-neogenesis and plasma glucose in a diabetic rat model. Tojo A, Hatakeyama S, Nangaku M, Ishimitsu T. Med Mol Morphol. 2018 Jun;51(2):89-95.

(6) Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Clin Exp Nephrol. 2018 Aug;22(4):979-980.

(7) The Longitudinal Study of Liver Cysts in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Polycystic Liver Disease. Matsuura R, Honda K, Hamasaki Y, Doi K, Noiri E, Nangaku M. Kidney Int Rep. 2016 Oct 6;2(1):60-65.

(8) Mitochondrial Abnormality Facilitates Cyst Formation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Ishimoto Y, Inagi R, Yoshihara D, Kugita M, Nagao S, Shimizu A, Takeda N, Wake M, Honda K, Zhou J, Nangaku M. Mol Cell Biol. 2017 [Epub ahead of print].

(9) D-serine, a novel uremic toxin, induces senescence in human renal tubular cells via GCN2 activation. Okada A, Nangaku M, Jao TM, Maekawa H, Ishimono Y, Kawakami T, Inagi R. Sci Rep. 2017 Sep 11;7(1):11168.

(10) Importance of glomerular filtration rate change as surrogate endpoint for the future incidence of end-stage renal disease in general Japanese population: community-based cohort study. Kanda E, Usui T, Kashihara N, Iseki C, Iseki K, Nangaku M. Clin Exp Nephrol. 2018 Apr;22(2):318-327.

(11) Use of the anion gap and intermittent hemodialysis following continuous hemodiafiltration in extremely high dose acute-on-chronic lithium poisoning: A case report. Komaru Y, Inokuchi R, Ueda Y, Nangaku M, Doi K. Hemodial Int. 2018 Jan;22(1):E15-E18.

(12) Echinomycin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells in a HIF-independent manner. Yamaguchi J, Tanaka T, Saito H, Nomura S, Aburatani H, Waki H, Kadowaki T, Nangaku M. Sci Rep. 2017 Jul 26;7(1):6516.

(13) Pulmonary nonsegmental micronodules in a patient undergoing hemodialysis. Tomura M, Hirakawa Y, Nangaku M. Clin Exp Nephrol. 2018 Feb;22(1):201-202.

(14) Rationale and design of oBservational clinical Research In chronic kidney disease

patients with renal anemia: renal proGnosis in patients with Hyporesponsive anemia To Erythropoiesis-stimulating agents, darbepoetiN alfa (BRIGHTEN Trial). Kato H, Nangaku M, Hirakata H, Wada T, Hayashi T, Sato H, Yamazaki Y, Masaki T, Kagimura T, Yamamoto H, Hase H, Kamouchi M, Imai E, Mizuno K, Iwasaki M, Akizawa T, Tsubakihara Y, Maruyama S, Narita I. Clin Exp Nephrol. 2018 Feb;22(1):78-84.

(15) Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Kidney Int. 2017 Aug;92(2):306-312.

(16) Observation period for changes in proteinuria and risk prediction of end-stage renal disease in general population. Usui T, Kanda E, Iseki C, Iseki K, Kashihara N, Nangaku M. Nephrology (Carlton). 2017 Jun 20. [Epub ahead of print]

(17) Epigenetic Changes in the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Transition. Nangaku M, Hirakawa Y, Mimura I, Inagi R, Tanaka T. Nephron. 2017;137(4):256-259.

(18) Applications of the CRISPR-Cas9 system in kidney research. Higashijima Y, Hirano S, Nangaku M, Nureki O. Kidney Int. 2017 Aug;92(2):324-335.

(19) The role of renal proximal tubule transport in the regulation of blood pressure. Horita S, Nakamura M, Suzuki M, Satoh N, Suzuki A, Homma Y, Nangaku M. Kidney Res Clin Pract. 2017 Mar;36(1):12-21.

(20) Novel lnc RNA regulated by HIF-1 inhibits apoptotic cell death in the renal tubular epithelial cells under hypoxia. Mimura I, Hirakawa Y, Kanki Y, Kushida N, Nakaki R, Suzuki Y, Tanaka T, Aburatani H, Nangaku M. Physiol Rep. 2017 Apr;5(8). pii: e13203.

(21) Changes in bone metabolic parameters following oral calcium supplementation in an adult patient with vitamin D-dependent rickets type 2A. Kinoshita Y, Ito N, Makita N, Nangaku M, Fukumoto S. Endocr J. 2017 Jun 29;64(6):589-596.

(22) Vascular adhesion protein-1 enhances neutrophil infiltration by generation of hydrogen peroxide in renal ischemia/ reperfusion injury. Tanaka S, Tanaka T, Kawakami T, Takano H, Sugahara M, Saito H, Higashijima Y, Yamaguchi J, Inagi R, Nangaku M. Kidney Int. 2017 Jul;92(1): 154-164.

(23) Three cases of posterior reversible encephalopathy syndrome with chronic kidney disease triggered by infection. Nasu K, Fujisawa M, Kato H, Nangaku M. Nephrology (Carlton). 2017 Apr;22(4):322-325.

(24) Mechanisms of metabolic memory and renal hypoxia as a therapeutic target in diabetic kidney disease. Hirakawa Y, Tanaka T, Nangaku M. J Diabetes Investig. 2017 May;8(3):261-271.

(25) Selective plasma exchange can reduce auto-antibodies in patients with bullous pemphigoid without affecting factor XIII and fibrinogen. Nasu K, Hanafusa N, Nangaku M. J Clin Apher. 2017 Dec;32(6): 589-591.

(26) Impact of end-stage renal disease on hospital outcomes among patients admitted to intensive care units: A retrospective matched-pair cohort study. Iwagami M, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Noiri E, Nangaku M, Doi K. Nephrology (Carlton). 2017 Aug;22(8):617-623.

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、岡崎由希子、高瀬暁、青山倫久、高梨幹生、五十嵐正樹、桜井賛孝（平成29年6月～）

ホームページ http://dm.umin.jp/

沿革と組織の概要

1998年の内科再編に伴い、当時のナンバー内科から糖尿病・代謝病学を専門とする医師が集まり、代謝栄養病態学講座、糖尿病・代謝内科学講座が設立された。初代教授は木村哲、2代目教授は藤田敏郎、そして現教授（初代専任教授）は門脇孝である。現在の教室員は上記スタッフに加え、医員・研究員13、専門研修医3、大学院生18、その他計60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、病態栄養治療部准教授1（窪田直人）、分子糖尿病科学講座特任准教授1（脇裕典）、同講座特任助教1（小林正稔）、統合的分子代謝疾患科学講座特任准教授1（岩部真人）、先進代謝病態学講座特任准教授1（岩部美紀、平成29年9月～）、ゲノム医学研究支援センター特任准教授1（庄嶋伸浩、平成30年1月～）、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、～平成29年8月）、健康空間情報学講座特任准教授1（脇嘉代）、検査部講師1（蔵野信）、東京大学保健・健康推進本部助教2（岡崎佐智子、山田朋英）、臨床研究支援センター特任助教1（岸暁子）、検診部特任助教1（升田紫、平成30年1月～）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階を中心としており、平成30年1月からはA12階北のみに集約している。

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が、糖尿病・代謝内科が開設されてからは、入院患者数も増加している。外来診療は糖尿病・代

謝内科外来を毎日午前・午後、それぞれ 4〜13 ブース行い、外来受診者数は 1 日平均約 174 人（新患 337 人、延数 42,482 人）であった。栄養指導、透析予防指導、外来糖尿病教室、ベストウェイト教室など患者教育にも配慮している。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おり、平成 30 年 1 月からは A12 階北のみに集約している。行事としては毎週月曜日にチャートラウンド、回診を行って入院症例の検討を行っている。基準病床割り当ては 28 床で、今年度の年間新入院数は 482 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・インスリン白己注射の指導、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テ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(アディポロン)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)追跡研究や診療録直結型全国糖尿病データベース事業（J-DREAMS)、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. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumida K, Izumi K, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, and the J-DOIT3 Study Group: Effect of an intensified multi-factorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabets (J-DOIT3): a multicenter, open-label, parallel-group, randomized controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Dec;5(12):951-964
2. Hiraike Y, Waki H, Yu J, Nakamura M, Miyake K, Nagano G, Nakaki R, Suzuki K, Kobayashi H, Yamamoto S, Sun W, Aoyama T, Hirota Y, Ohno H, Oki K, Yoneda M, White AP, Tseng YH, Cypess AM, Larsen TJ, Jespersen NZ, Scheele C, Tsutsumi S, Aburatani H, Yamauchi T, Kadowaki T: NFIA co-localizes with PPARγ and transcriptionally controls the brown fat gene program. Nature Cell Biology 19(9): 1081-1092, Sep 2017
3. Kubota T, Kubota N, Kadowaki T: Imbalanced insulin actions in obesity and type 2 diabetes: Key mouse models of insulin signaling pathway. Cell Metabolism 25:797-810, 2017
4. Zhao W, Rasheed A, Tikkanen E, Lee JJ, Butterworth AS, Howson JMM, Assimes TL, Chowdhury R, Orho-Melander M, Damrauer S, Small A, Asma S, Imamura M, Yamauch T, Chambers JC, Chen P, Sapkota BR, Shah N, Jabeen S, Surendran P, Lu Y, Zhang W, Imran A, Abbas S, Majeed F, Trindade K, Qamar N, Mallick NH, Yaqoob Z, Saghir T, Rizvi SNH, Memon A, Rasheed SZ, Memon FU, Mehmood K, Ahmed N, Qureshi IH, Tanveer-Us-Salam, Iqbal W, Malik U, Mehra N, Kuo JZ, Sheu WH, Guo X, Hsiung CA, Juang JJ, Taylor KD, Hung YJ, Lee WJ, Quertermous T, Lee IT, Hsu CC, Bottinger EP, Ralhan S, Teo YY, Wang TD, Alam DS, Di Angelantonio E, Epstein S, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Young R; CHD Exome+ Consortium, Benn M, Frikke-Schmidt R, Kamstrup PR; EPIC-CVD Consortium; EPIC-Interact Consortium; Michigan Biobank, Jukema JW, Sattar N, Smit R, Chung RH, Liang KW, Anand S, Sanghera DK, Ripatti S, Loos RJF, Kooner JS, Tai ES, Rotter JI, Chen YDI, Frossard P, Maeda S, Kadowaki T, Reilly M, Pare G,

Melander O, Salomaa V, Rader DJ, Danesh J, Voight BF & Saleheen D: Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease. Nat Genet. 2017 Oct;49(10):1450-1457

5. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tsunoda T, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T: Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. Diabetes 66:2713-2723,2017
6. Sasaki M, Sasako T, Kubota N, Sakurai Y, Takamoto I, Kubota T, Inagi R,Seki G, Goto M, Ueki K, Nangaku M, Jomori T, Kadowaki T: Dual regulation of gluconeogenesis by insulin and glucose in the proximal tubules of the kidney. Diabetes. 2017 Sep;66(9):2339-2350.
7. Sakurai Y, Kubota N, Takamoto I, Obata A, Iwamoto M, Hayashi T, Aihara M, Kubota T, Nishihara H, Kadowaki T: Role of insulin receptor substrates in the progression of hepatocellular carcinoma. Sci Rep. 2017 Jul 14;7(1):5387.
8. Take K, Waki H, Sun W, Wada T, Yu J, Nakamura M, Aoyama T, Yamauchi T, Kadowaki T: CDK5 Regulatory Subunit-Associated Protein 1-like 1 Negatively Regulates Adipocyte Differentiation through Activation of Wnt Signaling Pathway. Sci Rep. 2017 Aug 4;7(1):7326.
9. Igarashi M, Guarente L: The unexpected role of mTORC1 in intestinal stem cells during calorie restriction. Cell Cycle. 16:1-2. 2017
10. Araki E, Haneda M, Kasuga M, Nishikawa T, Kondo T, Ueki K, Kadowaki T. New glycemic targets for patients with diabetes from the Japan Diabetes Society. J Diabetes Investig. 2017 Jan;8(1):123-125
11. Japan Diabetes Society (JDS)/Japan Geriatrics Society (JGS) Joint Committee on Improving Care for Elderly Patients with Diabetes: Committee report: Glycemic targets for elderly patients with diabetes. J Diabetes Invest. 8:126-128, 2017
12. Sugiyama T, Miyo K,Tsujimoto T, Kominami R,Ohtsu H, Osugi M,Waki K,Noguchi T,Ohe K, Kadowaki T, Kasuga M, Ueki K, Kajio H: Design of and rationale for the Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). Diabetol. Int. 8(4): 375-382, Nov, 2017.
13. Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, Inagaki N, Tanizawa Y, Araki E, Ueki K, Nakayama T : Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010 : Report of the Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. J Diabetes Investig. Mar 27, 2017
14. Kadowaki T, Jinnnouchi H, Kaku K, Hersløv ML, Hyllested-Winge J, Nakamura S: Insulin degludec in a simple or stepwise titration algorithm in a Japanese population of patients with type 2 diabetes: a randomized, 26-week, treat-to-target trial. Diabetol. Int.8:87-94, 2017
15. Kadowaki T, Inagaki N, Kondo K, Nishimura K, Kaneko G, Maruyama N, Nakanishi N, Iijima H, Watanabe Y, Gouda M: Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: results of a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes.Metab. 19:874-882, 2017

16. Kadowaki T, Inagaki N, Kondo K, Nishimura K, Kaneko G, Maruyama N, Nakanishi N, Watanabe Y, Gouda M, Iijima H: Long-term safety and efficacy of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018 Jan;20(1):77-84.
17. Kadowaki T, Kondo K, Sasaki N, Miyayama K, Yokota S, Terata R, Gouda M:Efficacy and safety of teneligliptin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus:a 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term period. ExpertOpinion on Pharmacotherapy18:1291-1300, 2017
18. Kadowaki T, Muto S, Ouchi Y, Shimazaki R, Seino Y: Efficacy and safety of saxagliptin in combination with insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 16-week double-blind randomized controlled trial with a 36-week open-label extension. Expert Opin Pharmacother. 2017 Dec;18(18):1903-1919.
19. Yamada T, Shojima N, Hara K, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, secondary infection, and hypoglycemia in critically ill pediatric patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Intensive Care Med. 2017 Sep;43(9): 1427-1429
20. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T: Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Intensive Care Med. 43:1-15, 2017
21. Yamada T, Yanagimoto S. Dose-Response Relationship between the Risk of Vasovagal Syncope and Body Mass Index or Systolic Blood Pressure in Young Adults Undergoing Blood Tests. Neuroepidemiology. 2017;49(1-2):31-33.
22. Yamada T, Yanagimoto S, Kadowaki T: Dose-response relationship between severe hypercholesterolemia and body mass index in healthy young adults. Mayo Clin.Proc. 2017 Jul;92(7):1167-1168.
23. Asano T, N Kubota, Koizumi N, Itani K, Miyake T, Yuhashi K, Liao H, Mitsuishi M, Takeishi S, Takahashi T, Ohnishi S, Sasaki S, Sakuma I, Kadowaki T: Novel and simple ultrasonographic methods for estimating the abdominal viseceral fat area. Int. J. Endocrinol. vol. 2017, Article ID 8796069, 12 pages, 2017
24. Fujishiro M, Kushiyama A, Yamazaki H, Kaneko A, Koketsu Y, Yamamotoya T, Kikuchi T, Sakoda H, Suzuki R, Kadowaki T: Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. World J Gastroenterol. 2017 Sep 28;23(36): 6694-6704
25. Abe-Doi M, Oe M, Murayama R, Takahashi M, Zushi Y, Tanabe H, Takamoto I, Suzuki R, Yamauchi T, Kadowaki T, Komiyama C, Sanada H: Development of an Automatic Puncturing and Sampling System for a Self-Monitoring Blood Glucose Device. Diabetes Technol Ther. 2017 Nov;19(11): 651-659.
26. Nawaz A, Aminuddin A, Kado T, Takikawa A, Yamamoto S, Tsuneyama K, Igarashi Y, Ikutani M, Nishida Y, Nagai Y, Takatsu K, Imura J, Sasahara M, Okazaki Y, Ueki K, Okamura T, Tokuyama K, Ando A, Matsumoto M, Mori H, Nakagawa T, Kobayashi N, Saeki K, Usui I, Fujisaka S, Tobe K.:CD206+ M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte

progenitors. Nat Commun. Aug 18;8(1):286. doi: 10.1038/s41467-017-00231-1,2017

27. Hayashi A, Yamaguchi S, Waki K, Fujiu K, Hanafusa N, Nishi T, Tomita H, Kobayashi H, Fujita H, Kadowaki T, Nangaku M, Ohe K: Testing the fasibility and usability of a novel smartphone-based self-management support system for dialysis patients: A pilot study. JMIR Res.Protoc. 6:e63, 2017
28. Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, Isogawa A, Onishi Y, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T, Hashimoto H: Psychological and behavioural patterns of stigma among patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. BMJ Open. 7:e013425, 2017
29. Marangoni RG, Masui Y, Fang F, Korman B, Lord G, Lee J, Lakota K, Wei J, Scherer PE, Otvos L, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Asano Y, Sato S, Tourtellotte WG, Varga J: Adiponectin is an endogenous anti-fibrotic mediator and therapeutic target. Sci. Rep. 7:4397, 2017
30. Masamoto Y, Arai S, Sato T, Kubota N, Takamoto I, Kadowaki T, Kurokawa M: Adiponectin enhances quiescence exit of murine hematopoietic stem cells and hematopoietic recovery through mTORC1 potentiation. Stem Cells 35:1835-1848, 2017
31. Oe Makoto ,Takehara K, Noguchi H, Ohashi Y, Amemiya A, Sakoda H, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T, Sanada H: Thermographic findings in a case of type 2 diabetes with foot ulcer due to callus deterioration. Diabetol. Int. 8:328-33, 2017
32. Shibuta T, Waki K, Tomizawa N, Igarashi A, Yamamoto-Mitani N, Yamaguchi S, Fujita H, Kimura S, Fujiu K, Waki H, Izumida Y, Sasako T, Kobayashi M, Suzuki R, Yamauchi T, Kadowaki T, Ohe K: Willingness of patients with diabetes to use an ICT-based self-management tool: a cross-sectional study. BMJ Open Diabetes Res.Care 5:e000322, 2017.
33. Takanashi M, Taira Y, Okazaki S, Takase S, Kimura T, Li CC, Xu PF, Noda A, Sakata I, Kumagai H, Ikeda Y, Iizuka Y, Yahagi N, Shimano H, Osuga JI, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H: Role of hormone-sensitive lipase in leptin-promoted fat loss and glucose lowering. J Atheroscler. Thromb. 2017 Nov 1; 24(11): 1105-1116.
34. Yamaguchi S, Waki K, Tomizawa N, Waki H, Nannya Y, Nangaku M, Kadowaki T, Ohe K : Previous dropout from diabetic care as a predictor of patients' willingness to use mobile applications for self-management: A cross-sectional study. J. Diabetes Investig. 8:542-549, 2017
35. Suyama S, Lei W, Kubota N, Kadowaki T, Yada T: Adiponectin at physiological level glucose-independently enhances inhibitory postsynaptic current onto NPY neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. Neuropeptides 2017 Oct;65:1-9. doi: 10.1016/j.npep.2017.03.003.
36. Takehara K, Amemiya A, Mugita Y, Tsunemi Y, Seko Y, Ohashi Y, Ueki K, Kadowaki T, Oe M, Nagase T, Ikeda M, Sanada H. The Association between Tinea Pedis and Feet-Washing Behavior in Patients with Diabetes: A Cross-sectional Study. Adv Skin Wound Care. 2017 Nov; 30(11):510-51

血液・腫瘍病態学

教授

黒川峰夫

講師

荒井俊也

助教

中﨑久美、田岡和城、小倉瑞生、藤岡洋成、古屋淳史、髙岡賢輔、
本田晃、志村有香

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、助教 8 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ます。2018 年 1 月に病棟フロアは入院棟 A の 14 階北と 5 階北から入院棟 B7 階・8 階に移転し、フロア全体がクラス 10000 以下の無菌的環境になりました。入院患者数は約 55〜65 人です。

週 3 回のモーニングカンファレンス、週 1 回のチャートラウンド・回診を通して、科全体で症例検討を行い、最適な治療方針を決定します。造血幹細胞移植症例を対象としたカンファレンスは、無菌治療部及び小児科血液グループと連携して月 1 回開催しています。特徴的あるいは教育的症例を詳細に検討し、疾患に関する知識を深めるクリニカルカンファレンスを月 2 回開催しております。

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

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

血液領域の診断では、分子生物学的手法による疾患関連遺伝子の同定・定量が、診療に不可欠な

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

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

造血幹細胞移植は、無菌治療部などの関連部署と連携して実施しています。自家造血幹細胞移植併用大量化学療法や臍帯血移植を含むさまざまな同種造血幹細胞移植を積極的に施行し、血液疾患の完全治癒を目指しています。高齢者の移植においても、倫理委員会の承認を得て、60 歳以上の高齢者に対する同種造血幹細胞移植を積極的に行っており、疾患予後の改善を目指しています。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。

- 造血幹細胞の維持・分化機構
- 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
- 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
- 造血システムの恒常性の維持機構

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. Miyauchi M, Koya J, Arai S, Yamazaki S, Honda A, Kataoka K, Yoshimi A, Taoka K, Kumano K, Kurokawa M. Stem Cell Reports. ADAM8 Is an Antigen of Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Cells Identified by Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. 2018, 10:1115-1130.
2. Suzuki Y, Koya J, Ebisawa K, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Kurokawa M. Sequential development of monoclonal B cell lymphocytosis-derived small lymphocytic lymphoma and plasma cell leukemia. Ann Hematol. 2018; 97: 917-919.
3. Wang Y, Tian H, Cai W, Lian Z, Bhavanasi D, Wu C, Sato T, Kurokawa M, Wu D, Fu L, Wang H, Shen H, Liang D, Huang J. Tracking hematopoietic precursor division ex vivo in real time. Stem Cell Res Ther. 2018; 9:16.
4. Matsuda K, Toyama K, Toya T, Ikemura M, Nakamura F, Kurokawa M. Reactivation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Triggered by Antithymocyte Globulin. Intern Med. 2018; 57:583-586.
5. Matsuda K, Taoka K, Jona M, Masuda A, Arai S, Nakamura F, Yatomi Y, Kurokawa M. Clinical features of hematological disorders with increased large granular lymphocytes (LGLs): a retrospective study. Ann Hematol. 2017; 96:2113-2115.
6. Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakakuma H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M; for National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). Am J Hematol. 2017; 92:1324-1332.
7. Matsuda K, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Arai S, Nakamura F, Okugawa S, Moriya K, Kurokawa M. A therapeutic benefit of daptomycin against glycopeptide-resistant gram-positive cocci bloodstream infections under neutropenia. J Infect Chemother. 2017; 23:788-790.
8. Kaburaki T, Taoka K, Matsuda J, Yamashita H, Matsuda I, Tsuji H, Tanaka R, Nakazaki K, Nakamura F, Kamiya K, Kurokawa M, Ohtomo K, Aihara M. Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed B-cell primary intraocular lymphoma. Br J Haematol. 2017; 179:246-255.
9. Chiba A, Nakamura F, Nakazaki K, Kurokawa M. Cytomegalovirus antigenemia and end-organ disease in Japanese patients treated with bendamustine. Leuk Lymphoma. 2018; 59: 749-751.
10. Kondo T, Nagamura-Inoue T, Tojo A, Nagamura F, Uchida N, Nakamae H, Fukuda T, Mori T, Yano S, Kurokawa M, Ueno H, Kanamori H, Hashimoto H, Onizuka M, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta Y, Ohashi K. Clinical impact of pretransplant use of multiple tyrosine kinase inhibitors on the outcome of

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. Am J Hematol. 2017; 92:902-908.
11. Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Zaike Y, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nogawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Mitani K, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. Int J Hematol. 2017; 106:375-384.
12. Masamoto Y, Arai S, Sato T, Kubota N, Takamoto I, Kadowaki T, Kurokawa M. Adiponectin Enhances Quiescence Exit of Murine Hematopoietic Stem Cells and Hematopoietic Recovery Through mTORC1 Potentiation. Stem Cells. 2017; 35:1835-1848.
13. Koya J, Ibaraki T, Yamazaki I, Nakamura F, Kurokawa M. Acute basophilic leukemia with add(3)(q12) accompanied by histamine excess symptoms. Ann Hematol. 2017; 96: 1197-1199.
14. Shintani-Domoto Y, Shinozaki-Ushiku A, Okuma H, Kurokawa M, Fukayama M. Laminar crystal deposition in large vessels in a patient with crystalglobulinemia. Pathol Int. 2017; 67:269-272.
15. Harashima S, Yoneda R, Horie T, Kayano M, Fujioka Y, Nakamura F, Kurokawa M, Yoshiuchi K. Development of the Japanese Version of the Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Psychosomatics. 2017; 58:292-298.
16. Mizuno H, Koya J, Fujioka Y, Ibaraki T, Nakamura F, Hayashi A, Shinozaki-Ushiku A, Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N, Fukuyama M, Kurokawa M. Extranodal NK/T cell lymphoma in a living donor liver transplant recipient. Ann Hematol. 2017; 96:1051-1052.
17. Miyamoto T, Fukuda T, Nakashima M, Henzan T, Kusakabe S, Kobayashi N, Sugita J, Mori T, Kurokawa M, Mori SI. Donor Lymphocyte Infusion for Relapsed Hematological Malignancies after Unrelated Allogeneic Bone Marrow Transplantation Facilitated by the Japan Marrow Donor Program. Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23:938-944.
18. Morita K, Nakamura F, Sakuishi K, Yamamoto T, Shimizu J, Tsuji S, Kurokawa M. Leuk Lymphoma. Successful management of chronic myeloid leukemia with a complication of anti-SRP antibody-associated myopathy. 2017; 58:1242-1245.

アレルギー・リウマチ学

教授
藤尾圭志
講師
久保かなえ、庄田宏文
特任講師（病院）（助教）
住友秀次
助教
岩崎由希子、原田広顕、佐々木欧、永渕泰雄、土田優美
特任准教授
神田浩子
特任助教
岡村僚久、立石晶子

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

アレルギー・リウマチ学教室の構成員は、現在のところ教授１名、専任講師２名、外来医長１名、病棟医長１名、特任講師１名、助教５名、特任准教授１名、特任助教２名、医員５名、大学院生１７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、分子ライフイノベーション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。系統講義はリウマチ膠原病、アレルギー性疾患について疾病概念、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、全身を診る診療科としての特性を生かし、膠原病、特に、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、皮膚筋炎などに関して、神経内科、整形外科など他領域の教員の参加を得て分野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、外来、コンサルト症例、入院受け持ち症例について診断、臨床推論の実践による体験型の実習を行っている。並行してクルズスを通じて知識の横断的な把握につとめ、また患者との接し方について指導をしている。

卒後教育では、研修医を受け入れて、臨床医としてのトレーニングを行っている。当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３人の指導医が直接つき指導を行っている。主な病棟は１３北病棟に位置し、呼吸器内科・心療内科との混合床として運営されている。１３北病棟配属の研修医には、当科スタッフによるアレルギー、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、論文執筆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

当教室ではリウマチ・膠原病、アレルギー・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、高速シークエンサーを用いたマルチオミックス解析手法による関節リウマチ・膠原病病態研究に力を入れている。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. 自己免疫疾患における機能ゲノム解析
2. 新しい制御性 T 細胞および抑制性サイトカインによる自己免疫疾患治療機序の解析
3. 疾患における T 細胞レセプター, B 細胞レセプターの分子生物学的解析
4. 自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子の機能に関する研究
5. 自己免疫性疾患における細胞内シグナル伝達の研究
6. 自己免疫疾患特異的 iPS 細胞研究
7. 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
8. ステロイド性骨粗しょう症の骨強度の解析
9. 自己免疫疾患のバイオマーカーの検討

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・皮膚筋炎、関節リウマチ等の膠原病・リウマチ性疾患、薬剤・食物アレルギー、気管支喘息などのアレルギー疾患である。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

2017

1. Overview of LAG-3-Expressing, IL-10-Producing Regulatory T Cells.Fujio K, Yamamoto K, Okamura T. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;410:29-45
2. Increased serum concentrations of IL-1 beta, IL-21 and Th17 cells in overweight patients with rheumatoid arthritis. Shoda H, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Sakurai K, Sumitomo S, Fujio K, Yamamoto K. *Arthritis Res Ther.* 2017 May 31;19(1):111.
3. Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis. Ishigaki K, Kochi Y, Suzuki A, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Sumitomo S, Yamaguchi K, Nagafuchi Y, Nakachi S, Kato R, Sakurai K, Shoda H, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Miya F, Tsunoda T, Okada Y, Momozawa Y, Kamatani Y, Yamada R, Kubo M, Fujio K, Yamamoto K. *Nat Genet.* 2017 Jul;49(7): 1120-1125.
4. Investigation of the pathogenesis of auto-immune diseases by iPS cells. Natsumoto B, Shoda H, Fujio K, Otsu M, Yamamoto K. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2017;40(1):48-53.

5. The metabolic regulation in immune cells and pathogenesis of systemic lupus erythematosus ~toward new therapeutic applications. Takeshima Y, Iwasaki Y, Okamura T, Fujio K, Yamamoto K. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2017;40(1): 12-20
6. Interleukin-10-producing LAG3+ regulatory T cells are associated with disease activity and abatacept treatment in rheumatoid arthritis. Nakachi S, Sumitomo S, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Kono M, Kato R, Sakurai K, Hanata N, Nagafuchi Y, Tateishi S, Kanda H, Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. *Arthritis Res Ther.* 2017 May 16;19(1):97.
7. Efficacy of combination therapy with tacrolimus and mizoribine for cyclophosphamide-resistant ANCA-associated glomerulonephritis. Sakurai K, Kubo K, Kanda H, Fujio K, Yamamoto K. *Int J Rheum Dis*. 2017 Dec;20(12):2214-2216
8. Enhanced gut homing receptor expression of unswitched memory B cells in rheumatoid arthritis. Nagafuchi Y, Shoda H, Sumitomo S, Nakachi S, Kato R, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Sakurai K, Hanata N, Tateishi S, Kanda H, Fujio K, Yamamoto K. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Mar-Apr;35(2):354-355
9. TGF-ß3 Inhibits Antibody Production by Human B Cells. Tsuchida Y, Sumitomo S, Ishigaki K, Suzuki A, Kochi Y, Tsuchiya H, Ota M, Komai T, Inoue M, Morita K, Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. *PLoS One.* 2017 Jan 4;12(1):e0169646
10. Macrophage activation syndrome associated with tocilizumab treatment in adult-onset Still's disease. Tsuchida Y, Sumitomo S, Shoda H, Kubo K, Fujio K, Yamamoto K. *Mod Rheumatol.* 2017 May;27(3):556-557.
11. Identification of tonsillar CD4+CD25-LAG3+ T cells as naturally occurring IL-10-producing regulatory T cells in human lymphoid tissue. Sumitomo S, Nakachi S, Okamura T, Tsuchida Y, Kato R, Shoda H, Furukawa A, Kitahara N, Kondo K, Yamasoba T, Yamamoto K, Fujio K. *J Autoimmun.* 2017 Jan;76:75-84.
12. Systemic lupus erythematosus with ADAMTS13 inhibitor-negative thrombotic microangiopathy treated with combination of mycophenolate mofetil, plasma exchange and steroid. Okubo M, Shoda H, Bannai E, Kubo K, Kanda H, Fujio K, Yamamoto K. *Lupus.* 2017 Mar;26(3):334-336.
13. Characteristics of antisynthetase syndrome patients with hyperferritinaemia. Kobayashi S, Shoda H, Seri Y, Nagafuchi Y, Sasaki O, Kubo K, Fujio K, Yamamoto K. *Scand J Rheumatol.* 2017 Mar;46(2):161-163
14. Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Ota M, Iwasaki Y, Harada H, Sasaki O, Nagafuchi Y, Nakachi S, Sumitomo S, Shoda H, Tohma S, Fujio K, Yamamoto K. *Mod Rheumatol.* 2017 Jan; 27(1):22-28
15. Thoracic intradural extramedullary lesions causing progressive myelopathy as an initial manifestation of granulomatosis with polyangiitis: a case report and review of literature. Taniguchi Y, Chikuda H, Oshima Y, Ohya J, Matsubayashi Y, Morikawa T, Shirai H, Sasaki O, Shibuya M, Fujio K, Yamamoto K, Tanaka S. *J Spinal Cord Med.* 2017 Jan;40(1):122-125.

生体防御感染症学

教授（感染制御学兼任）
森屋恭爾
准教授
奥川　周
助教
若林義賢、岡本　耕

ホームページ　https://plaza.umin.ac.jp/utid/index.html

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（感染制御学兼任）、准教授 1、助教 2 である。感染制御学と密接な関係にあり、感染制御部教員も当科の診療、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、大学院生が在籍している。外来は、内科の感染症（HIV 感染症など）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棟および中央診療東棟にある。

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。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、当科の入院患者とともに他科からのコンサルテーションが多数あり、併診患者が多いのが特徴である。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、肺外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が精査のため当科に入院することもあるため、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、毎週火曜日の午後に、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。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。また専門研修医には、定期的な抄読会や症例検討会での発表を行うことで、より深く学べるよう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、合理的で適切な診断プロセス、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、現在は年間１０００件以上の相談があり、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病歴聴取から身体診察、診断・治療計画を立案するまでの臨床の基本的トレーニングを行うとともに感染症治療の基本を指導している。さらに、専門カンファランスへの参加によって、臨床の実態を体験させると同時に、科学的に病態を把握するための基本的考え方の習得を重視した教育を行っている。また、学生一人一人に症例に即した課題を課しており、カンファランスの席でプレゼンテーションをしてもらっている。課題は初期研修医・後期研修医の教育にもなるように配慮されている。

クリニカル・クラークシップでは、BSL よりもより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、大学病院とは異なる幅広い感染症を学習、経験していただいている。

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

卒後教育としては、1 年目および 2 年目の研修医を 2-3 ケ月ごとに数名ずつ受け入れ、受持症例を通した助教による直接指導を行っている。担当患者の診察およびカンファでのプレゼンテーションを日々行い、患者を詳細に診察することを学ぶ。そして、診断、治療計画を立案し患者を適切に治療できるよう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。各研修医には主として受持ち症例に関連した感染症に関連した最新の論文を提供し、より深い感染症診療を学んでもらっている。また、各研修医ができるだけ多く学会や論文発表を行えるよう奨励･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) *Clostridium difficile* 感染症の病態解明
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

1. Kanno Y, Wakabayashi Y, Ikeda M, Tatsuno K, Misawa Y, Sato T, Yanagimoto S, Okugawa S, Moriya K, Yotsuyanagi H: Catheter-related bloodstream infection caused by Kodamaea ohmeri: A case report and literature review. *J Infect Chemother* 2017.
2. Tabuchi F, Matsumoto Y, Ishii M, Tatsuno K, Okazaki M, Sato T, Moriya K, Sekimizu K: Synergistic effects of vancomycin and beta-lactams against vancomycin highly resistant Staphylococcus aureus. *J Antibiot (Tokyo)* 2017.
3. Ikeda M, Kobayashi T, Suzuki T, Wakabayashi Y, Ohama Y, Maekawa S, Takahashi S, Homma Y, Tatsuno K, Sato T *et al*: Propionimicrobium lymphophilum and Actinotignum schaalii bacteraemia: a case report. *New Microbes New Infect* 2017, 18:18-21.
4. Matsuda K, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Arai S, Nakamura F, Okugawa S, Moriya K, Kurokawa M: A therapeutic benefit of daptomycin against glycopeptide-resistant gram-positive cocci bloodstream infections under neutropenia. *J Infect Chemother* 2017.
5. Hirano J, Okamoto T, Sugiyama Y, Suzuki T, Kusakabe S, Tokunaga M, Fukuhara T, Sasai M, Tougan T, Matsunaga Y *et al*: Characterization of SPP inhibitors suppressing propagation of HCV and protozoa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017, 114(50):E10782-E10791.
6. Kawaguchi Y, Sakamoto Y, Ito D, Ito K, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K, Moriya K, Kokudo N: Statin use is associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma recurrence after initial liver resection. *Biosci Trends* 2017, 11(5):574-580.
7. Hatakeyama S, Ohama Y, Okazaki M, Nukui Y, Moriya K: Antimicrobial susceptibility testing of rapidly growing mycobacteria isolated in Japan. *BMC Infect Dis* 2017, 17(1):197.
8. Kamei J, Yagihara Y, Kume H, Horiuchi T, Sato T, Nakagawa T, Fujimura T, Fukuhara H, Moriya K, Homma Y: Prevalence and characteristics of fecal antimicrobial-resistant Escherichia coli in a cohort of Japanese men undergoing prostate biopsy. *Int J Urol* 2017, 24(4):295-300.

ストレス防御・心身医学

准教授
吉内一浩
特任講師（病院）
大谷真
助教
稲田修士

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 29 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、特任臨床医 2、専門研修医 1、届出診療医 2、届出研究医 2、登録研究医 2、登録研究員 1、大学院生 9、客員研究員 2 である。

平成 13 年 10 月の入院棟 A の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 29 年度末現在、外来は 2 階に、病棟の固有床が入院棟 A14 階北に、医局および研究室は中央棟北 11 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 29 年度の外来初診患者は 227 名、延べ数は 4,541 名、入院患者は 51 名、延べ数は 1,547 名であった。入院患者は、男性 1 名、女性 50 名と女性が 9 割以上を占め、主診断名の内訳は、摂食障害 49 名、気分障害 2 名と、9 割以上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 3〜4 割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) Hiraide M, Harashima S, Yoneda R, Otani M, Kayano M, Yoshuchi K.Longitudinal course of eating disorders after transsexual treatment: a report of two cases. BioPsychoSoc Med 11:32, 2017

(2) Moriya J, Kayano M, Yoshiuchi K. Impact of a new medical network system on the efficiency of treatment for eating disorders in Japan: a retrospective observational study. BioPsychoSoc Med 11:27, 2017

(3) Matsuoka H, Yoshiuchi K, Koyama A, Makimura C, Fujita Y, Tsurutani J, Sakai K, Sakamoto R, Nishio K, Nakagawa K. Expectation of a decrease in pain affects the prognosis of pain in cancer patients: A prospective cohort study of response to morphine. Int J Behav Med 24:535-541, 2017

(4) Harashima S, Yoneda R, Horie T,Kayano M,

Fujioka Y, Nakamura F, Kurokawa M, Yoshiuchi K*. Development of the Japanese version of the Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Psychosomatics 58:292-298, 2017

(5) Fukui S, Morita T, Yoshiuchi K. Development of a clinical tool to predict home death of a discharged cancer patient in Japan: a case-

(6) control study. Int J Behav Med 24:584-592, 2017

輸血医学

教授

岡崎　仁

助教

池田敏之、山崎　翔、石井一彦

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

沿革と組織の概要

1949 年（昭和 24 年）に院内措置として発足した輸血部は、1966 年（昭和 41 年）に予算措置がなされ、正式に認可された。1984 年（昭和 59 年）に遠山博先生が初代教授に就任され、その後、1997 年（平成 9 年）に、東京大学医学部の大学院大学発足に際して、内科学専攻輸血医学講座となった。遠山博元教授の「輸血学」出版（現在は第 3 版）に引き続き、大河内一雄先生による輸血後肝炎の原因としての B 型肝炎ウィルス（HBs 抗原）の発見、十字猛夫元教授による移植片対宿主病（Graft-versus Host Disease, GVHD）の発症機序の解明、また柴田洋一元教授による血小板抗原・抗体検査法の開発と新しい血小板型の発見など、輸血医学の分野への貢献は非常に大きい。現在の輸血部の構成は次のとおりである。医師 6 名（内常勤 4 名、非常勤 2 名）、臨床検査技師 10 名、看護師 2-3 名（材料部と兼任）、事務員 1 名（医事課）である。

診療

輸血部の主な業務は輸血用血液の管理、検査及び供給である。当院では、全ての輸血用血液（アルブミン製剤を含む）は輸血部で管理されており、適正かつ安全な輸血療法の実施について院内での指導も行っている。輸血関連検査、移植関連検査、感染症検査を実施し、輸血副作用が認められた場合の対応（検体保管・関連検査）も行っている。また、これまでも自己血輸血を積極的に実施してきたが、髙橋孝喜前教授により 2006 年 1 月より全国に先駆けて自己血外来を設置し、自己血輸血の普及に努めている。自己血外来では、患者の診察を行い、採血スケジュールを決定し、同意書を作成して採血を実施している。採血した自己血の管理・供給も従来通り適切に行っている。また、当院で盛んに実施している自己血輸血に関して、自己血の保存方法の改良のための研究や自己血に伴う副作用などを防止するための保存前白血球除去について、特にサイトカイン･ケモカインや活性脂質に注目して研究を進めている。さらに、末梢血幹細胞の採取・保存も関連診療科と連繋しながら積極的に行っている。

I. 輸血用血液（血液製剤）の管理供給

II. 輸血関連検査

1) 血液型検査、交差適合試験、不規則抗体同定検査；

2) 赤血球抗体、白血球抗体（HLA 抗体、顆粒球抗体）及び血小板抗体；

3) 感染症検査（A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、HTLV 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. 従来の凝固検査と精密凝固検査機器（Thromboelastogram test）との相関性に関する研究。

出版物等

1. Yazer MH, van de Watering L, Lozano M, Sirdesai S, Rushford K, Wood EM, Yokoyama AP, Kutner JM, Lin Y, Callum J, Cserti-Gazdewich C, Lieberman L, Pendergrast J, Pendry K, Murphy MF, Selleng K, Greinacher A, Marwaha N, Sharma R, Jain A, Orlin Y, Yahalom V, Perseghin P, Incontri A, Masera N, Okazaki H, Ikeda T, Nagura Y, Zwaginga JJ, Pogłod R, Rosiek A, Letowska M, Yuen J, Cid J, Harm SK, Adhikari P: Development of RBC transfusion indications and the collection of patient-specific pre-transfusion information. **Vox Sang**.112:487-494, 2017
2. Maeda T, Nakagawa K, Murata K, Kanaumi Y, Seguchi S, Kawamura S, Kodama M, Kawai T, Kakutani I, Ohnishi Y, Kokame K, Okazaki H, Miyata S: Identifying patients at high risk of heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis with a platelet activation assay using flow cytometry. **Thromb Haemost**. 117:127-138, 2017
3. Morishita Y, Nomura Y, Fukui C, Kawakami T, Ikeda T, Mukai T, Yuba T, Inamura KI, Yamaoka H, Miyazaki KI, Okazaki H, Haishima Y: Pilot study on novel blood containers with alternative plasticizers for red cell concentrate storage. **PLoS One** 28;12:e0185737. 2017
4. Yoshikawa N, Masuda A, Sato T, Jona M, Maki H, Masamoto Y, Sone S, Okazaki H, Kurokawa M, Yatomi Y: Evaluation of the clinical utility of hematopoietic progenitor cell (HPC) measurement obtained by a multi-item hematology analyzer. **Rinsho Byori** 66:144-51, 2018
5. Masuda R, Iijima T, Kondo R, Itoda Y, Matsuhashi M, Hashimoto S, Kohira T, Kobayashi N, Okazaki H: Preceding haemorrhagic shock as a detrimental risk factor for respiratory distress after excessive allogeneic blood transfusion. **Vox Sang** 113:51-59, 2018
6. 三島由祐子、曽根伸治、岡崎　仁：異型 O 型輸血後の部分凝集の検出の検討　**医学検査** 67:184-8, 2018
7. 廣瀬有香、名倉　豊、岡崎　仁：輸血時に注意を要するまれな血液型　**Medical Practice** 35:156-8, 2018
8. 村上安立, 白澤知惠, 関口ひろみ, 寺田　類, 山崎　翔, 伊澤直広, 正本庸介, 池田敏之, 岡崎　仁：300ml 貯血時に過量採血を防止するための採血機の使用方法の工夫―カワスミ採血機 KL-102 を用いた検討－　**自己血輸血** 30, 105-108, 2018

生殖内分泌学・生殖腫瘍学・周産期医学・分子細胞生殖医学

はじめに

産科婦人科学講座は生殖・発達・加齢医学専攻に属し、生殖内分泌学、生殖腫瘍学、周産期医学および分子細胞生殖医学の 4 つの専攻分野に分かれている。前三者は各々産科婦人科学の主要 3 臨床部門である生殖内分泌医学、腫瘍医学、周産期医学に対応し、分子細胞生殖医学は主として基礎的領域を取り扱う専攻分野として設置された。また、附属病院の診療科としては、女性診療科・産科、女性外科を担当しており、また診療部としての周産母子診療部（平成 23 年 4 月より総合周産期母子医療センター）を運営している。現在の構成員は、教授：藤井知行（周産期医学、女性診療科・産科科長、総合周産期母子医療センター長）、大須賀穣（生殖内分泌医学、女性外科科長）、准教授：織田克利、平池修、甲賀かをり、永松健、講師：廣田泰、平田哲也、原田美由紀、松本陽子、入山高行、助教 18 名、医員 10 名、専門研修医 13 名、大学院生 46 名、留学者 3 名、出張者約 100 名である（平成 30 年 7 月現在）。外来は外来診療棟 1 階、病棟はA病棟 3 階南・B 病棟 6 階、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 CRC-A 棟 6 階、および旧中央診療棟 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 年目から産婦人科をローテーションし、帝王切開や内視鏡下手術の執刀、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を取得できるよう、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、腫瘍遺伝外来、腫瘍ヘルスケア外来、不育症外来、遺伝外来、ヘルスケア外来、女性アスリート外来、子宮内膜症外来、子宮腺筋症外来、着床外来、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 59 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 71 床で、このうち 40 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 29 年は 1184 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。平成 30 年からは周産期病棟の拡張工事が開始している。産科・NICU の増床が平成 31 年には終了し、都内屈指の規模を誇る総合周産期母子医療センターとなる。

また、腹腔鏡下手術は週 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膣固定術、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、腟癌、絨毛性疾患に対し、手術療法、化学療法、放射線療法を組み合わせて集学的に治療している。広汎子宮頸部全摘出術や子宮体癌に対するホルモン療法といった妊孕性温存治療、また腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術にも積極的に取り組んでいる。患者数はこの 5 年間増加傾向であり、平成 27 年は約 400 人に対し治療を行った。

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

おわりに

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

出版物等

Ⅰ 生殖内分泌学 2017

(1) Egashira M, Hirota Y, Shimizu-Hirota R, Saito-Fujita T, Haraguchi H, Matsumoto L, et al. F4/80+ Macrophages Contribute to Clearance of Senescent Cells in the Mouse Postpartum Uterus. Endocrinology. 2017; 158(7):2344-53.

(2) Izumi G, Koga K, Takamura M, Bo W, Nagai M, Miyashita M, et al. Oil-Soluble Contrast Medium (OSCM) for Hystero-salpingography Modulates Dendritic Cell and Regulatory T Cell Profiles in the Peritoneal Cavity: A Possible Mechanism by Which OSCM Enhances Fertility. Journal of immunology. 2017;198(11):4277-84.

(3) Saito A, Hirata T, Koga K, Takamura M, Fukuda S, Neriishi K, et al. Preoperative assessment of factors associated with difficulty in performing total laparoscopic hysterectomy. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2017;43(2):320-9.

(4) Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Nose E, Azhary JM, Koike H, et al. Activation of Endoplasmic Reticulum Stress in Granulosa Cells from Patients with Polycystic Ovary Syndrome Contributes to Ovarian Fibrosis. Scientific reports. 2017; 7(1):10824.

(5) Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Zhao L, Azhary JM, Yoshino O, et al. A Potential Role for Endoplasmic Reticulum Stress in Progesterone Deficiency in Obese Women. Endocrinology. 2017;158(1):84-97.

(6) Isono W, Wada-Hiraike O, Kawamura Y, Fujii T, Osuga Y, Kurihara H. Administration of Oral Contraceptives Could Alleviate Age-Related Fertility Decline Possibly by Preventing Ovarian Damage in a Mouse Model. Reproductive sciences. 2017:1933719117746758.

(7) Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Nagai M, Urata Y, et al. Mannose receptor is highly expressed by peritoneal dendritic cells in endometriosis. Fertility and sterility. 2017;107(1):167-73 e2.

(8) Makabe T, Koga K, Miyashita M, Takeuchi A, Sue F, Taguchi A, et al. Drospirenone reduces inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and nerve growth factor (NGF) expression in human endometriotic stromal cells. Journal of reproductive immunology. 2017;119:44-8.

(9) Nose-Ogura S, Yoshino O, Yamada-Nomoto K, Nakamura M, Harada M, Dohi M, et al. Oral contraceptive therapy reduces serum relaxin-2 in elite female athletes. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2017;43(3):530-5.

Ⅱ 生殖腫瘍学 2017

(1) Fukui Y, et al. Polycystic Ovarian Morphology may be a Positive Prognostic Factor in Patients with Endometrial Cancer who Achieved Complete Remission after Fertility-Sparing Therapy with Progestin. Asian Pac J Cancer Prev. 2017 Nov 26;18(11):3111-3116.

(2) Oda K, et al. Recent advances in targeting DNA repair pathways for the treatment of ovarian cancer and their clinical relevance. Int J Clin Oncol. 2017 Aug;22(4):611-618.

(3) Sato M, et al. Intracellular signaling entropy can be a biomarker for predicting the development of cervical intraepithelial neoplasia. PLoS One. 2017 Apr 28;12

(4) Oki S, et al. Oncogenic histone methyltransferase EZH2: A novel prognostic marker with therapeutic potential in endometrial cancer. Oncotarget. 2017 Jun 20;8(25):40402-40411.

(5) Sato M, et al. Targeting glutamine metabolism and the focal adhesion kinase additively inhibits the mammalian target of the rapamycin pathway in spheroid cancer stem-like properties of ovarian clear cell carcinoma in vitro. Int J Oncol. 2017 Apr;50(4):1431-1438.

(6) Sato M, et al. Low uptake of fluorodeoxyglucose in positron emission tomography/computed tomography in ovarian clear cell carcinoma may reflect glutaminolysis of its cancer stem cell-like properties. Oncol Rep. 2017 Mar;37(3):1883-1888.

Ⅲ 周産期医学(2015-2017)

1: Sayama S, Takeda N, Iriyama T, Inuzuka R, Maemura S, Fujita D, et al. Peripartum type B aortic dissection in patients with Marfan syndrome who underwent aortic root replacement: a case series study. BJOG. 2017. Mar 11. doi: 10.1111/1471-0528. 14635.

2: Samejima T, Nagamatsu T, Schust DJ, Iriyama T, Sayama S, Sonoda M, et al. Labor prediction based on the expression patterns of multiple genes related to cervical maturation in human term pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2017 Nov;78(5) doi: 10.1111/aji.12711.

3: Fujii T, Nagamatsu T, Morita K, Schust DJ, Iriyama T, Komatsu A, et al. Enhanced HIF2α expression during human trophoblast differentiation into syncytiotrophoblast suppresses transcription of placental growth factor. Sci Rep. 2017 Sep 29;7(1): 12455.

4: Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Nakayama T, Komatsu A, Miyauchi A, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2017:1-6.

5: Motomura K, Okada N, Morita H, Hara M, Tamari M, Orimo K, et al. A Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK) inhibitor, Y-27632, enhances adhesion, viability and differentiation of human term placenta-derived trophoblasts in vitro. PloS one. 2017;12(5): e0177994.

6: Machino H, Iriyama T, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, et al. A case of a surviving co-twin diagnosed with porencephaly and renal hypoplasia after a single intrauterine fetal death at 21 weeks of gestation in a monochorionic monoamniotic twin pregnancy. Oxford medical case reports. 2017; 2017 (1):omw096.

7: Aikawa S, Kano K, Inoue A, Wang J, Saigusa D, Nagamatsu T, et al. Autotaxin-lysophosphatidic acid-LPA3 signaling at the embryo-epithelial boundary controls decidualization pathways. The EMBO

journal. 2017;36(14):2146-60.

8: Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Endo M, Amiya E, Hatano M, et al. Successful Pregnancy and Delivery in a Heart Transplantation Recipient. International heart journal. 2016;57(3):383-5.

9: Tanaka S, Kanagawa T, Momma K, Hori S, Satoh H, Nagamatsu T, et al. Prediction of sustained fetal toxicity induced by ketoprofen based on PK/PD analysis using human placental perfusion and rat toxicity data. British journal of clinical pharmacology. 2017.

10: Samejima T, Nagamatsu T, Schust DJ, Itaoka N, Iriyama T, Nakayama T, Komatsu, A, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Elevated concentration of secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus before delivery. Am J Obstet Gynecol. 214(6):741.e1-7, 2016

11: Taguchi A, Yamashita A, Kawana K, Nagamatsu T, Furuya H, Inoue E, Osuga Y, Fujii T. Recent Progress in Therapeutics for Inflammation-Associated Preterm Birth: A Review. Reprod Sci. 2015 Dec 1.

12: Oki S, Nagamatsu T, Iriyama T, Komatsu A, Osuga Y, Fujii T. A case of pregnancy complicated with dilated cardiomyopathy 1X. Oxf Med Case Reports. 2015(11):351-353, 2015

13: Ichikawa M, Nagamatsu T, Schust DJ, Kawai-Iwasawa Y, Kawana K, Yamashita T, Osuga Y, Aoki J, Yatomi Y, Fujii T. Placental autotaxin expression is diminished in women with pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res. 41(9):1406-1411, 2015.

14: Furuya H, Taguchi A, Kawana K, Yamashita A, Inoue E, Yoshida M, Nakamura H, Fujimoto A, Inoue T, Sato M, Nishida H, Nagasaka K, Adachi K, Hoya M, Nagamatsu T, Wada-Hiraike O, Yamashita T, Osuga Y, Fujii T. Resveratrol Protects Against Pathological Preterm Birth by Suppression of Macrophage-Mediated Inflammation. Reprod Sci. 22(12):1561-1568, 2015

15: Itaoka N, Nagamatsu T, Schust DJ, Ichikawa M, Sayama S, Iwasawa-Kawai Y, Kawana K, Yamashita T, Osuga Y, Fujii T. Cervical Expression of Elafin and SLPI in Pregnancy and Their Association With Preterm Labor. Am J Reprod Immunol. 73(6):536-544, 2015

小児科学・発達発育学

教授

岡　明

高橋尚人（小児・新生児集中治療部）

准教授

北中幸子、滝田順子

講師

犬塚　亮、垣内五月（総合周産期母子医療センター）、張田　豊、平田陽一郎、樋渡光輝（無菌治療部）、松井彦郎

助教

朝海廣子、入佐千晴、浦田　晋、柿本優、神田祥一郎、佐藤敦志、下田木の実、白神一博、進藤考洋、関正史、竹中暁、竹原広基、西村　力、野村滋、三谷友一、武藤浩司、森貴幸、安戸裕貴、日高もえ、廣畑晃司

（2018 年 3 月末現在）

ホームページ　http://square.umin.ac.jp/ped/

沿革と組織の概要

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

現在の小児科学教室のスタッフは教授１、准教授３、講師５、助教１５、特任助教３、特任臨床医２、病院診療医２、後期研修医１４、大学院生から構成される。近年 10 名／年以上の新たな小児科医が後期（専門）研修医として当科に加わっているが、平成 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棟のカンファランスルームに集合し、新規入院患者と重症患者について討議する（モーニングカンファランス）。火曜日午後1時からは全入院患者について経過や治療方針について討議する（チャートラウンド）。終了後、教授、准教授、講師による患者回診が行われる。木曜日午後5時00分からは症例検討会や研究報告会が行われる。

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

小児病棟に入院中の学童・生徒の多くは院内学級である「こだま学級」に通学している。入院中であっても教育を受ける権利が患児に確保されていることは、患児と親御さんの両方にとって極めて有用である。また、病院全体のボランティア組織「にこにこボランティア」に所属するボランティアによる患児と親御さんへの訪問活動も子供達にとって大変楽しみな行事となっている。特に、医療関係者以外の人との交流は患児にとっては安らぎを与えるだけでなく、社会性を身につけさせる上でも有用である。親御さんにとっても安らぎを与えると共に、親御さんに私的な行動を保障する重要な時間を生み出している。平成18年4月からは小児病棟に長年の念願であった病棟保育士2名が導入され乳幼児と付き添いの精神的ケアに大きな力を発揮している。

教　育

M2学生には小児科系統講義を行う。学外の非常勤講師の協力を得て、専門性の高い講義を行っている。M3学生は2週間の病棟実習（M3クリニカルクラークシップ）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エレクティブクラークシップ毎年5-6名の希望者に対して行なっている。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専門性の高い実習を体験できるようになっている。M4クラークシップでは、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5カ所の公的病院と5つのクリニックに学生が訪問し、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、小児悪性腫瘍の分子病態を解明するために、次世代シークエンサーおよびアレイ解析を用いて、急性 T 細胞性リンパ性白血病、膵芽腫、神経芽腫におけるターゲットキャプチャーシーケンス、トランスクリプトーム解析、網羅的メチル化解析を行った。その結果、急性T細胞性リンパ性白血病において新規の重複する SPI1 関連融合遺伝子を約 4%の例に見出した。この融合遺伝子を有する例は非常に悪性度が高いことが判明した。また膵芽腫の 100%に WNT シグナル系の異常を見出し、高頻度に 11 番染色体の片親ダイソミーを見出した。神経芽腫の大規模検体の解析では、遺伝学的に異なる 6 つのサブグループを見出し、臨床的因子、予後と関連することを明らかにした。

腎臓グループは様々な小児腎疾患に対して次世代シークエンサーを用いた遺伝子診断と、それを元にした病態の解明を目指している。蛋白尿の分子メカニズムとして糸球体性の蛋白尿（ネフローゼ症候群）の原因遺伝子の機能解析を行っている。また糸球体で濾過された蛋白が尿細管で再吸収されるメカニズムの解析を行い、貧血と尿細管性蛋白尿を呈する Imerslund-Grasbeck 症候群の分子機序を明らかにした。

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ている。以前当研究室で同定した希少先天性難治性疾患の原因遺伝子についての研究では、その機能をみるために、モデル動物の作成や iPS 細胞を用いた研究を行っている。また、遺伝性くる病の原因遺伝子と発症機序の解析を行い、常染色体優性低リン血症性くる病の世界初となる変異による発症機序や、ビタミン D 依存性くる病の遺伝子変異の研究を行っている。

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、頻度の高い先天異常である結節性硬化症、周産期脳障害の中で治療が検討されている先天性サイトメガロウイルス感染症の研究を行っている。

新生児グループはDOHaD研究の一環として臍帯血・新生児末梢血の網羅的 DNA メチル化解析を行っている。また新生児免疫応答への腸管マイクロバイオームの影響や自己免疫疾患母体から出生した児の免疫応答も解析中である。一方、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、発達と相関する新たなパラメーターを発見し報告した。その他にも他大学と共同で行ったビオチン添加ミルクの単盲検臨床試験や周産期各種疾患における新生児のサイトカインプロファイリングの結果などを報告している。

出版物等

1. Uryu K, Nishimura R, Kataoka K, Sato Y, Nakazawa A, Suzuki H, Yoshida K, Seki M, Hiwatari M, Isobe T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Koh K, Hanada R, Oka A, Hayashi Y, Ohira M, Kamijo T, Nagase H, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Ogawa S, Takita J: Identification of the genetic and clinical characteristics of neuroblastomas using genome-wide analysis. Oncotarget. 8: 107513-107529, 2017
2. Takagi M, Yoshida M, Nemoto Y, Tamaichi H, Tsuchida R, Seki M, Uryu K, Nishii R,

Miyamoto S, Saito M, Hanada R, Kaneko H, Miyano S, Kataoka K, Yoshida K, Ohira M, Hayashi Y, Nakagawara A, Ogawa S, Mizutani S, Takita J: Loss of DNA Damage Response in Neuroblastoma and Utility of a PARP Inhibitor. J Natl Cancer Inst. 109: (11). doi: 10.1093/jnci/djx062., 2017

3. Takita J: The role of anaplastic lymphoma kinase in pediatric cancers. Cancer Sci. 108: 1913-1920, 2017
4. Hiwatari M, Seki M, Akahoshi S, Yoshida K, Miyano S, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Ogawa S, Takita J: Molecular studies reveal MLL-MLLT10/AF10 and ARID5B-MLL gene fusions displaced in a case of infantile acute lymphoblastic leukemia with complex karyotype. Oncol Lett. 14:2295-2299, 2017
5. Watanabe K, Kato M, Ishimaru T, Hiwatari M, Suzuki T, Minosaki Y, Takita J, Fujishiro J, Oka A: Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis. 28:646-649, 2017
6. Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Lin L, Kon A, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Masuda K, Kawamoto H, Ohki K, Kato M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Moritake H, Akiyama M, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Oka A, Hayashi Y, Takagi M, Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M, Iwama A, Mano H, Miyano S, Ogawa S, Takita J: Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 49:1274-1281, 2017
7. Osumi T, Kato M, Ouchi-Uchiyama M, Tomizawa D, Kataoka K, Fujii Y, Seki M, Takita J, Ogawa S, Uchiyama T, Ohki K, Kiyokawa N: Blastic transformation of juvenile myelomonocytic leukemia caused by the copy number gain of oncogenic KRAS. Pediatr Blood Cancer. 64(9). doi: 10.1002/pbc. 26496., 2017
8. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M, Fujimura J, Hino M, Kinoshita A, Kakuda H, Kurosawa H, Kato K, Kajiwara R, Moriwaki K, Morimoto T, Nakamura K, Noguchi Y, Osumi T, Sakashita K, Takita J, Yuza Y, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A, Kiyokawa N. Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG): ZNF384-related fusion genes consist of a subgroup with a characteristic immune-phenotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 102: 118-129, 2017
9. Yoshida M, Hamanoue S, Seki M, Tanaka M, Yoshida K, Goto H, Ogawa S, Takita J, Tanaka Y. Metachronous anaplastic sarcoma of the kidney and thyroid follicular carcinoma as manifestations of DICER1 abnormalities. Hum Pathol. 61:205-209, 2017
10. Kato M, Ishimaru S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Kakiuchi N, Sato Y, Ueno H, Tanaka H, Inukai T, Tomizawa D, Hasegawa D, Osumi T, Arakawa Y, Aoki T, Okuya M, Kaizu K, Kato K, Taneyama Y, Goto H, Taki T, Takagi M, Sanada M, Koh K, Takita J, Miyano S, Ogawa S, Ohara A, Tsuchida M, Manabe A. Long-term outcome of six-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. Leukemia. 31:580-584, 2017
11. Tamura M, Isojima T, Kasama T, Mafune R, Shimoda K, Yasudo H, Tanaka H, Takahashi C, Oka A, Kitanaka S. Novel *DHCR7* mutation in a case of Smith-Lemli-Opitz syndrome, showing 46,XY disorder of sex development. Hum Genome Var. 4:17015,

2017.

12. Itoh M, Tomio J, Toyokawa S, Tamura M, Isojima T, Kitanaka S, Kobayashi Y. Vitamin D-deficient rickets in Japan. Glob Pediatr Health. 4:2333794X17711342, 2017.
13. Tamura M, Ishizawa M, Isojima T, Özen S, Makishima M, Oka A, Kitanaka S. Functional analyses of a novel missense and other mutations of the vitamin D receptor in association with alopecia. Sci Rep. 7:5102, 2017.
14. Takeuchi M, Inuzuka R, Hayashi T, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, Inatomi J, Yokoyama Y, Namai Y, Oda Y, Takamizawa M, Kagawa J, Harita Y, Oka A. Novel Risk Assessment Tool for Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease: Application Using a Random Forest Classifier. Pediatr Infect Dis J. 36(9):821-826, 2017
15. Nakagama Y, Inuzuka R, Ichimura K, Hinata M, Takehara H, Takeda N, Kakiuchi S, Shiraga K, Asakai H, Shindo T, Hirata Y, Saitoh M, Oka A. Accelerated Cardiomyocyte Proliferation in the Heart of a Neonate With LEOPARD Syndrome-Associated Fatal Cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 11(4): e004660, 2018
16. Inuzuka R, Hsu S, Tedford RJ, Senzaki H. Single-Beat Estimation of Right Ventricular Contractility and Its Coupling to Pulmonary Arterial Load in Patients With Pulmonary Hypertension. J Am Heart Assoc. 7(10), 2018
17. Shiozawa Y, Inuzuka R, Shindo T, Mafune R, Hayashi T, Hirata Y, Shimizu N, Inatomi J, Yokoyama Y, Namai Y, Oda Y, Takamizawa M, Harita Y, Kawahara T, Oka A. Effect of i.v. immunoglobulin in the first 4 days of illness in Kawasaki disease. Pediatr Int. 60(4):334-341, 2018
18. Takeda N, Inuzuka R (equivalent co-first), Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I. Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. Circ Genom Precis Med.11(6), 2018
19. Watanabe H, Shitara Y, Aoki Y, Inoue T, Tsuchida S, Takahasi N, Taga G. Hemoglobin phase of oxygenation and deoxygenation in early brain development measured using fNIRS. Proc Natl Acad USA 2017; 114(9): E1737-1744.
20. Nakamura T, Hatanaka D, Kusakari M, Kashima K, Takizawa Y, Takahashi H, Yoshika T, Takahashi N, Kamohara T. Neonatal leukemoid reaction with fetal inflammatory response syndrome is associated with elevated serum granulocyte colony stimulating factor and interleukin-6. Tohoku JEM 2018, 244:145-149.
21. Shitara Y, Takahashi N, Aoki Y, Kato M, Nishimura R, Tsuchida S, Oka A. Cytokine profiles in pericardial effusion in a Down syndrome infant with transient abnormal myelopoiesis. Tohoku J Exp Med 2017; 241 (2): 149-153.
22. Nakamura T, Nakamura M, Takahashi N. Neonatal high-permeability pulmonary edema based on serial cytokine profiles and KL-6 in serum: case report. Fukushima J Med Sci. 2017; 63: 1-6.
23. Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Wang L, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Lim CK, Taniguchi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Human Parainfluenza Virus Type 3 Infections in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplants: the Mode of Nosocomial Infections and Prognosis. Jpn J Infect Dis. 71(2):109-115, 2018.
24. Koyano S, Morioka I, Oka A, Moriuchi H,

Asano K, Ito Y, Yoshikawa T, Yamada H, Suzutani T, Inoue N, Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. More than two years follow-up of infants with congenital cytomegalovirus infection in Japan. Pediatr Int. 60(1);57-62, 2018:

25. Shimoda K, Mimaki M, Fujino S, Takeuchi M, Hino R, Uozaki H, Hayashi M, Oka A, Mizuguchi M. Brain edema with clasmatodendrosis complicating ataxia telangiectasia. Brain Dev 2017:39(7);629-632.
26. Fujii T, Oka A, Morioka I, Moriuchi H, Koyano S, Yamada H, Saito S, Sameshima H, Nagamatsu T, Tsuchida S, Inoue N; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening based on Clinical Manifestations and Evaluation of DNA-based Assays for In Vitro Diagnostics. Pediatr Infect Dis J. 36(10);942-946, 2017.
27. Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Yoshikawa T, Wang L, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Lim CK, Fujii H, Yamada S, Harada S, Oka A, Mizuguchi M, Taniguchi S, Saijo M. Association of the Emergence of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Type 1 With Prognosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. J Infect Dis. 215(6);865-873, 2017.
28. Ohta S, Isojima T1, Mizuno Y, Kato M, Mimaki M, Seki M, Sato Y, Ogawa S, Takita J, Kitanaka S, Oka A. Partial monosomy of 10p and duplication of another chromosome in two patients. Pediatr Int. 59(1):99-102, 2017.

小児外科学

准教授

藤代　準

講師

鈴木　完

助教

渡邊美穂　星野論子

竹添豊志子　高本尚弘　林健太郎

ホームページ　pedsurg.umin.jp/

沿革と組織の概要

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2006 年（平成 18 年）8 月より岩中督教授が第 6 代教授として着任し、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、助教 4、特任助教 1、病院診療医 1、大学院生 6 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、二分脊椎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階南から新B棟2階に平成30年1月に移転した。引き続き形成外科など他の外科系小児症例もこの病棟に入院している。現在の病床数は16床で、年間約400例の入院がある。手術症例でもっとも数が多いのは鼠径ヘルニアであるが、その他に神経芽腫、ウィルムス腫瘍などの小児悪性腫瘍、胆道閉鎖症、胆道拡張症などの胆道疾患、気管狭窄症、肺嚢胞症などの呼吸器外科疾患、新生児の消化管奇形、水腎症、膀胱尿管逆流症などの泌尿器科疾患などバラエティに富んでいる。

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

教　育

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

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

研　究

岩中教授赴任後より継続している低侵襲外科研究は、小児内視鏡外科手術のためのトレーニングツールの開発や手術機器の開発、小児疾患疑似モデルの作成といった手術を安全かつ効率的に行うための研究にシフトチェンジしてきている。

また、今年度より生体吸収性医用高分子を用いた縫合不全防止用の腸管吻合部補強材の開発や生体吸収性金属を用いたクリップやステープルなどの外科手術用デバイスの開発を他大学や企業と合同で開始している。

そのほかに、炎症性腸疾患患者における腸管内トリプシン活性の研究、リンパ管腫の細胞生物学的解析と新規治療法の開発、医療ビッグデータを用いた解析などのテーマで研究が行われている。

出版物等

(1) Amano H, Fujishiro J, Hinoki A, Uchida H. Intralobar pulmonary sequestration expanding toward the contralateral thorax: two case reports. *BMC Surg.* 17(1) 2017. PMID: 29179706

(2) Watanabe K, Kato M, Ishimaru T, Hiwatari M, Suzuki T, Minosaki Y, Takita J, Fujishiro J, Oka A. Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 28(8) 2017. PMID: 28737523

(3) Deie K, Ishimaru T, Takazawa S, Harada K, Sugita N, Mitsuishi M, Fujishiro J, Iwanaka T. Preliminary Study of Video-Based Pediatric Endoscopic Surgical Skill Assessment Using a Neonatal Esophageal Atresia/Tracheoesophageal Fistula Model. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 27(1) 2017. PMID: 27858521

(4) Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, Kiguchi Y, Yasuma K, Watanabe E, Tanoue T, Thaiss CA, Sato M, Toyooka K, Said HS, Yamagami H, Rice SA, Gevers D, Johnson RC, Segre JA, Chen K, Kolls JK, Elinav E, Morita H, Xavier RJ, Hattori M, Honda K. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives Th1 cell induction and inflammation. *Science* 358 (6361) 2017. PMID: 29051379

(5) Amano H, Tanaka Y, Kawashima H, Deie K, Suzuki K, Fujiogi M, Morita K, Iwanaka T, Uchida H. Mesh hiatal reinforcement in laparoscopic Nissen fundoplication for neurologically impaired children is safe and feasible. *Nagoya J Med Sci.* 79(4) 2017. PMID: 29238098

(6) Amano H, Uchida H, Tanaka Y, Tainaka T, Mori M, Oguma E, Kishimoto H, Kawashima H, Arakawa Y, Hanada R, Koh K. Excellent prognosis of patients with intermediate-risk neuroblastoma and residual tumor post-chemotherapy. *J Pediatr Surg.* S0022-3468 (17) 2017. PMID: 29195808

(7) Amano H, Tanaka Y, Kawashima H, Deie K, Fujiogi M, Suzuki K, Morita K, Iwanaka T, Uchida H. Comparison of single-incision laparoscopic percutaneous extraperioneal closure (SILPEC) and open repair for pediatric inguinal hernia: a single-center retrospective cohort study of 2028 cases. *Surg Endosc.* 31(12) 2017. PMID: 28597284

(8) Iwanaka T. Past, Present, and Future of National Clinical Database. *Kyobu Geka.* 70(1) 2017. Japanese. PMID: 28174394

(9) Yoshimaru K, Kinoshita Y, Yanagi Y, Obata S, Jimbo T, Iwanaka T, Takahashi Y, Esumi G, Miyata JA, Matsuura T, Izaki T, Taguchi T. The evaluation of rectal mucosal punch biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's disease: a 30-year experience of 954 patients. *Pediatr Surg Int.* 33(2) 2017. PMID: 27832330

(10) Komura M, Kanamori Y, Tanaka Y, Kodaka T, Sugiyama M, Terawaki K, Suzuki K, Iwanaka T. Mosapride for gastroesophageal reflux disease in neurologically impaired patients. *Pediatr Int.* 59(3) 2017. PMID: 27561215

(11) Komura M, Komura H, Komuro H, Ikebukuro K, Hikita A, Hoshi K, Takato T. Tracheal cartilage growth by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor. *J Pediatr Surg.* 52(2) 2017. PMID: 27887682

(12) Jimbo T, Masumoto K, Takayasu H, Shinkai T, Urita Y, Uesugi T, Goto C, Ono K, Sasaki T. Outcome of early discharge protocol after appendectomy for pediatric acute appendicitis. *Pediatr Int.* 59(7) 2017. PMID: 28376256

(13) Takayasu H, Hagiwara K, Masumoto K. Suppressed erythropoietin expression in a nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 52(5) 2017. PMID: 27880037

(14) Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, Ida S, Yonekura T, Kinoshita Y, Kanamori Y, Kitagawa H, Shinkai M, Sasaki H, Nio M; (on behalf of The Japanese Society for Pediatric Endocri-

nology and The Japanese Society of Pediatric Surgeons). Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endoclinol.* 26(3) 2017. PMID: 28804205

(15) Watanabe T, Amari S, Tsukamoto K, Ito Y, Tomizawa D, Yoshioka T, Kanamori Y. Resolution of liver disease in transient abnormal myelopoiesis with fish oil emulsion. *Pediatr int.* 59(4) 2017. PMID:28401746

(16) Terui K, Nagata K, Kanamori Y, Takahashi S, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N, Yoshida H, Taguchi T, Usui N. Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24h after birth. *J Perinatol.* 37(7) 2017. PMID: 28230834

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
助教
小島太郎、石井正紀、亀山祐美、石井伸弥、柴崎孝二、矢可部満隆

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 1、助教 6、特任臨床医 1、大学院生 7 名より構成されている。

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

診　療

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

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

高齢者の特徴として、一人の患者さんが多くの疾患と症状を抱えていることが多い。当科では、複数の疾患により惹起される老年症候群と呼ばれる高齢者に多い症候・症状にも専門的知識を結集して診療にあたっている。さらには高齢者総合的機能評価（CGA）を積極的に活用し、高齢者を個人として包括的に診療することで、「病気を治す」だけではなく、ADL や QOL を重視し「病人をよくする」ことを目標としている。

そのほか、平成 15 年からは女性医師による女

性のための女性専用外来（予約制）を開設した。女性特有の悩みから女性の疾患まですべて対応している。

教　育

卒前教育では当教室は他の内科学教室と分担して M2 の臨床診断学実習と系統講義、症候学、M3 と M4 の臨床統合講義、M3 に対する臨床実習(クリニカルクラークシップ)を担当しており、老年医学に関する教育を行っている。系統講義では老年医学総論、次いで老化の概念、老化に伴う身体諸機能の変化（循環器、神経系、骨運動器、呼吸器)、高齢者薬物療法、病診連携、老年症候群や総合機能評価について行った。症候学は浮腫を担当した。臨床統合講義では、物忘れや低栄養など、個々の疾患の枠を超えた、いわゆる老年症候群について、教育的症例を挙げて講義している。ベッドサイド教育では CGA や老年症候群の評価を踏まえた症例検討を行い、さらに担当症例に関わる最新の知見を学び発表する機会を設けることより、治療方針を検討するための実践的な能力が習得できるよう配慮している。卒後教育では、総合内科研修システムに参加しており、1 ヶ月もしくは 2 ヶ月ごとに内科研修医を 2-3 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ほか、卒後 3 年目以降の専門研修医における研修も積極的に行っている。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、近年、研修希望者が増えてきている。

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

出版物等

英文原著

1. Ashikari D, Takayama K, Tanaka T, Suzuki Y, Obinata D, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Inoue S. Androgen induces G3BP2 and SUMO-mediated p53 nuclear export in prostate cancer. Oncogene 36(45):6272-6281, 2017.
2. Ashikari D, Takayama K, Obinata D, Takahashi S, Inoue S. CLDN8, an androgen-regulated gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. Cancer Sci. 108(7), 1386-1393, 2017.

3. Igarashi A, Yamamoto-Mitani N, Yoshie S, Iijima K. Patterns of long-term care services use in a suburban municipality of Japan: A population-based study. Geriatr Gerontol Int. doi: 10.1111/ggi.12781. 17(5): 753-759. 2017.5.
4. Ishii M, Yamaguchi Y, Isumi K, Ogawa S, Akishita M. Transgenic Mice Overexpressing Vitamin D Receptor (VDR) Show Anti-Inflammatory Effects in Lung Tissues. Inflammation.;40:2012-2019. 2017
5. Ishii S, Kojima T, Ezawa K, Higashi K, Ikebata Y, Takehisa Y, Akishita M.The association of change in medication regimen and use of inappropriate medication based on beers criteria with adverse outcomes in Japanese long-term care facilities. Geriatr Gerontol Int. 2017;17:591-597.
6. Kawabata H, Azuma K, Ikeda K, Sugitani I,Kinowaki K, Fujii T, Osaki A, Saeki T, Horie-Inoue KInoue S: TRIM44 is a poor prognostic factor for breast cancer patients as a modulator of NF–κB signaling. Int. J. Mol. Sci 18(9). pii: E1931,2017.
7. Kimura T, Yoshie S, Tsuchiya R, Kawagoe S, Hirahara S, Iijima K, AkahoshiT, Tsuji T. Catheter replacement structure in home medical care settings and regional characteristics in Tokyo and three adjoining prefectures. Geriatr Gerontol Int. doi: 10.1111/ggi.12769. 17(4): 628-636. 2017.
8. Migita T, Takayama KI, Urano T, Obinata D, Ikeda K, Soga T, Takahashi S, Inoue S. ACSL3 promotes intratumoral steroidgenesis in prostate cancer cells. Cancer Sci. 108(10): 2011-2021, 2017.
9. Mizokami F, Mizuno T, Mori T, Nagamatsu T, Endo H, Hirashita T, Ichino T, Akishita M, Furuta K. Clinical medication review tool for polypharmacy: Mapping approach for pharmacotherapeutic classifications. Geriatr Gerontol Int. 17:2025-2033, 2017.
10. Mori T, Fujishima I, Wakabayashi H, Oshima F, Itoda M, Kunieda K, Kayashita J, Nishioka S, Sonoda A, Yoshitoshi Kuroda Y, Yamada M, Ogawa S. Development and reliability of a diagnostic algorithm for sarcopenic dysphagia. J Cahexia Sarcopenia Muscle Clinical Reports 2: 1-10, 2017.
11. Ogawa N, Mori T, Fujishima I, Wakabayashi H, Itoda M, Kunieda K, Shigematsu T, Nishioka S, Tohara H, Yamada M, Ogawa S. Ultrasonography to measure swallowing muscle mass and quality in older patients with sarcopenic dysphagia. J. Am. Med. Dir. Assoc. pii: S1525-8610(17)30634-5,2017.
12. Okumura K, Lip GYH, Akao M, Tanizawa K, Fukuzawa M, Abe K, Akishita M, Yamashita T. Edoxaban for the management of elderly Japanese patients with atrial fibrillation ineligible for standard oral anticoagulant therapies: Rationale and design of the ELDERCARE-AF study. Am Heart J. 2017;194:99-106, 2017
14. Ota S, Kudo K, Taguchi K, Ihori M, Yoshie S, Yamamoto T, Sudoh O, Tsuji T, Iijima K. Development of a gateway for inter-operability in community integrated care: an empirical study. Technology and Health Care. 26(1): 57-67, 2018.
15. Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, Akishita M, Ito H, Toba K, Kai I. Joint Committee of Japan Gerontological Society (JGLS) and Japan Geriatrics Society (JGS) on the definition and classification of the elderly. Redefining the elderlyas aged 75 years and older: Proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. Geriatr Gerontol Int; 17: 1045-1047, 2017.
16. Takayama K, Suzuki T, Tanaka T, Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Ikeda K, Inoue S. TRIM25 enhances cell growth and cell survival by modulating p53 signals via

interaction with G3BP2 in prostate cancer. Oncogene 37(16), 2165-2180, 2018.
17. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Yamada Y, Takahashi S, Homma Y, Suzuki Y, Inoue S. Dysregulation of spliceosome gene expression in advanced prostate cancer by RNA-binding protein PSF. Proc Natl Acad Sci U S A. 114(39),10461-10466, 2017.
18. Tanaka T, Takahashi K, Akishita M, Tsuji T, Iijima K. "Yubi-wakka" (finger-ring) test: A practical self-screening method for sarcopenia, and a predictor of disability and mortality among Japanese community-dwelling older adults. Geriatr Gerontol Int. 2018;18:224-232.
19. Takumida H, Yakabe M, Marumoto K, Shibasaki K, Kameyama Y, Urano T, Mano T, Mori H, Hayashi A, Ikemura M, Ogawa S, Akishita M. Case of a 78-year-old woman with a neuronal intranuclear inclusion disease. Geriatr. Gerontol. Int. 17: 2623-2625, 2017.
20. Umeda-Kameyama Y, Ishii S, Kameyama M, Kondo K, Ochi A, Yamasoba T, OgawaS, Akishita M. Heterogeneity of odorant identification impairment in patients with Alzheimer disease. Sci Rep. 7:4798, 2017.
21. Yakabe M, Ogawa S, Ota H, Iijima K, Eto M, Ouchi Y, Akishita M. Inhibition of interleukin-6 decreases atrogene expression and ameliorates tai suspension-induced skeletal muscle atrophy. PLoS ONE 13(1): e0191318, 2018.

英文短報

1. Yasuda T, Oosumi S, Sugimoto S, Morita T, Sato Y, Ishii M, Nakajima T. Effect of KAATSU training on thigh muscle size andsafety for a patient with knee meniscectomy over 3 years Int. J. KAATSU Training Res. 13: 11-14, 2017.
2. Takumida H, Yakabe M, Mori H, Shibasaki K, Umeda-Kameyama Y, Urano T, ManoT, Hayashi A, Ikemura M, Ogawa S, Akishita M. Case of a 78-year-old woman with a neuronal intranuclear inclusion disease. Geriatr Gerontol Int.17:2623-26252017. doi: 10.1111/ggi.13174.
3. Yamaguchi Y, Mori H, Ishii M, Yamaguchi K, Iijima S, Ogawa S, Akishita M.Longitudinal changes of elderly patients' wishes about artificial nutrition and hydration during end-of-life care: A pilot study in a single hospital. Geriatr Gerontol Int. 17(12):2635-2637, 2017.
4. Kameyama M, Umeda-Kameyama Y.A kinetic solution for the paradoxical difference between F-Dopa and methionine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 44(13):2328-2330, 2017

英文総説

1. Takayama K. The biological and clinical advances of androgen receptor function in age-related diseases and cancer. Endocr J. 64(10), 933-946, 2017
2. Takayama K, Misawa A, Inoue S. Significance of microRNAs in Androgen Signaling and Prostate Cancer Progression. Cancers (Basel). 9(8), pii: E102, 2017.
3. Misawa A, Takayama K, Inoue S. Long non-coding RNAs and prostate cancer. Cancer Sci. 108(11), 2107-2114, 2017.
4. Fujimura T, Takayama K, Takahashi S, Inoue S. Estrogen and androgen blockade for advanced prostate cancer in the era of precision medicine. Cancers (Basel). 23;10(2). pii: E29, 2018.
5. Mitobe Y, Takayama K, Horie-Inoue K, Inoue S. Prostate cancer-associated lncRNAs. Cancer Lett. 418:159-166, 2018.

呼吸器外科学

教授

中島　淳

講師

佐藤　雅昭

助教

似鳥　純一、長山　和弘，北野　健太郎

ホームページ　http://cts.m.u-tokyo.ac.jp/

沿革と組織の概要

1916 年に我が国では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 5 名｛中島・佐藤・似鳥・長山・北野｝が中心となって高度な専門的治療をおこなっている。特に肺･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、2016 年の死因統計では、死亡総数 131

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 7.4 万人が死亡している。肺がんによる死亡数は最近 60 年間で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Ⅰ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 年からは全肺癌手術の約 90％以上が完全鏡視下に行われている。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近年進歩をとげ、化学療法・放射線療法に加え免疫療法が保険医療として認められた。しかし現状では非手術療法では根治までには至っていない。我々は本学免疫細胞治療学と共同でＴ細胞γδ分画による細胞移入免疫療法の安全性を確立するための臨床研究を施行し、2012 年度から第３項先進医療技術【先進医療Ｂ】「ゾレドロン酸誘導γδＴ 細胞を用いた免疫療法」（非小細胞肺癌）を引き続き行っている。

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

胸腺腫・胸腺癌をはじめとする胸腺上皮腫瘍は縦隔腫瘍の中では最も多い疾患である。本疾患は被包された良性腫瘍から、遠隔転移を示す悪性腫瘍までさまざまな悪性度を呈することから、様々な分類がなされてきたが、診断・治療方針を確定する上でさらに研究が必要であると考えられる。当科では本疾患に対する 200 例以上の手術経験を有している国内でも有数の施設であり、さらに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い成果を上げてきた。

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 4000 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 2017 年末までに 388 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。2017 年度末までに 13 例の肺移植治療（脳死肺移植 10、生体肺移植 3）を行った。

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（M2）・統合臨床講義（M3, M4）・臨床実習（M3）・フリークオーター（M1, M2）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。現在全科の専門医制度が改まろうとしているが、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または、当科と関連の深い病院と共同で多施設研究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や移植肺保存に関する研究、長期使用可能な人工肺開発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. 肺内微少病変の術中部位同定法に関する研究
3. 肺腺癌の画像所見と悪性度の関連に関する研究
4. 原発性肺癌の発癌機序に関する基礎研究
5. 新しい蛍光物質を用いた肺癌診断法に関する基礎研究
6. 肺癌に対する免疫療法の基礎研究
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
10. 肺移植待機のため長期使用を目指した人工肺開発

出版物等（2017）

1. Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Morita S, Anraku M, et al. Diagnostic utility of BAP1 and EZH2 expression in malignant mesothelioma. Histopathology. 2017; 70(5): 722-733. PMID: 27859460
2. Karasaki T, Nagayama K, Kuwano H, et al. Prediction and prioritization of neoantigens: integration of RNA sequencing data with whole-exome sequencing. Cancer Sci. 2017; 108(2): 170-177. PMID: 27960040
3. Sato M, Kuwata T, Yamanashi K, et al. Safety and reproducibility of virtual-assisted lung mapping: a multicentre study in Japan. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51(5):861-868 PMID: 28043993
4. Inui M, Nitadori JI, Tajima S, et al. Mediastinal seminoma associated with multilocular thymic cyst. Surg Case Rep. 2017;3(1):7 PMID: 28054283
5. Sato M, Murayama T, Nakajima J. Techniques of stapler-based navigational thoracoscopic segmentectomy using virtual assisted lung mapping (VAL-MAP). J Thorac Dis. 2016; 8(Suppl 9): S716-S730. PMID: 28066675
6. Sato M, Nagayama K, Kuwano H, et al. Role of post-mapping computed tomography in virtual-assisted lung mapping. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2017;25(2): 123-130. PMID: 28076962
7. Karasaki T, Nagayama K, Kuwano H, et al. An Immunogram for the Cancer-Immunity

Cycle: Towards Personalized Immunotherapy of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017;1 2(5): 791-803. PMID: 28088513

8. Ichinose J, Murakawa T, Kawashima M, Nagayama K, et al. Prognostic significance of red cell distribution width in elderly patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2016; 8(12): 3658-3666. PMID: 28149561
9. Takahashi T, Kawashima M, Kuwano H. A deep azygoesophageal recess may increase the risk of secondary spontaneous pneumothorax. Surg Today. 2017; 47(9): 1147-1152. PMID: 28205019
10. Hino H, Nishimura T, Usuki C, et al. Salvage surgery for primary lung cancer after chemotherapy in octogenarians. Thorac Cancer. 2017; 8(3): 271-274. PMID: 28239985
11. Yoshida Y, Nitadori JI, Shinozaki-Ushiku A, et al. Micropapillary histological subtype in lung adenocarcinoma of 2 cm or less: impact on recurrence and clinical predictors. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 65(5): 273-279. PMID: 28243892
12. Murakawa T, Sato H, Okumura S, et al. Thoracoscopic surgery versus open surgery for lung metastases of colorectal cancer: a multi-institutional retrospective analysis using propensity score adjustment†. Eur J Cardiothorac Surg. 2017; 51(6): 1157-1163 PMID: 28329272
13. Sakatani T, Maemura K, Hiyama N, et al. High expression of IRE1 in lung adenocarcinoma is associated with a lower rate of recurrence. Jpn J Clin Oncol. 2017: 1-8. PMID: 28334878
14. Yanagiya M, Sato M, Kuwano H, et al. Management of lung nodules newly found by virtual-assisted lung mapping: a case report. Surg Case Rep. 2017; 3(1): 49. PMID: 28353207
15. Nakajima J, Iida T, Okumura S, et al. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Recent improvement of survival prognosis after pulmonary metastasectomy and advanced chemotherapy for patients with colorectal cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2017; 51(5): 869-873 PMID: 28369355
16. Yanagie H, Dewi N, Higashi S, et al. Selective boron delivery by intra-arterial injection of BSH-WOW emulsion in hepatic cancer model for neutron capture therapy. Br J Radiol. 2017; 90(1074): 20170004. PMID: 28406315
17. Nagano M, Ichinose J, Sasabuchi Y, et al. Surgery versus percutaneous transcatheter embolization for pulmonary arteriovenous malformation: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 154(3): 1137-1143. PMID: 28629839
18. Nakao K, Sato M, Nitadori JI, Bilateral segmentectomies using virtual-assisted lung mapping (VAL-MAP) for metastatic lung tumors. Surg Case Rep. 2017; 3(1):104 PMID: 28921174
19. Terada Y, Sato M, Abe H, et al. Squamous cell carcinoma of the lung showing a ground glass nodule on high-resolution computed tomography associated with pneumoconiosis: a case report. Surg Case Rep. 2017; 3(1): 107. PMID: 28963659
20. Endo S, Ikeda N, Kondo T, et al. Model of lung cancer surgery risk derived from a Japanese nationwide web-based database of 78 594 patients during 2014-2015. Eur J Cardiothorac Surg. 2017; 52(6):1182-1189. PMID: 28977408
21. Yokoi K, Kondo K, Fujimoto K, et al. JLCS medical practice guidelines for thymic tumors: summary of recommendations. Jpn J Clin Oncol. 2017; 47(12): 1119-1122 PMID: 29036455
22. Kitano K, Schwartz DM, Zhou H, et al. Bioengineering of functional human induced

pluripotent stem cell-derived intestinal grafts. Nat Commun. 2017; 8(1):765. PMID: 29018244

23. Yanagiya M, Matsumoto J, Hashimoto H, et al. Surgery of Thymic Tumor with Persistent Left Superior Vena Cava. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 23(6):316-319. PMID: 28637939
24. Nagano M, Kohsaka S, Ueno T., et al. A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer. Sci Transl Med. 2017; 9(416) PMID: 29141884

心臓外科学

教　授
小野　稔
准教授
平田康隆
特任准教授
縄田　寛
講　師
山内治雄、木村光利
助　教
高岡哲弘、益澤明広、木下　修、嶋田正吾、峯岸祥人、小前兵衛、内藤敬嗣、岩瀬友幸、星野康弘、近藤良一、横山茂樹

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。

2017 年度は心臓大血管手術数が約 350 例で、日本でトップクラスの手術症例数を有している。他施設から重症で治療困難な症例が多く紹介されてくる中で手術成績も非常に優れており、名実ともに日本の心臓外科をリードしている。成人心疾患（虚血性心疾患、弁膜症、不整脈）、胸部大動脈疾患、先天性心疾患の 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（成人および小児）、自己弁温存大動脈基部置換手術、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これまでに約 40 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 2018 年 3 月までに小児 9 例を含む心臓移植 101 例（国内第 2 位）を成功裏に施行した。これと平行して、重症心不全の治療に欠かせない人工心臓治療を 2018 年 3 月までに 279 例に行い、国内トップの優れた遠隔成績を挙げている。

教　育

学部教育としては M2 の春に心臓外科学系統講義を行っている。内容は、心臓血管外科学総論および各論（虚血性心疾患、弁膜疾患、先天性心疾患、大血管、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 単位の実習およびクルズスがあり、心臓解剖・疾患・手術などにおける重要ポイント

をわかりやすく解説している。英語による症例プレゼンテーションを行い、医学英語にも親しんでもらうように心がけている。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。

新専門医制度の導入の過渡期の 1 年であったが、心臓血管外科専門研修を目指す場合は原則的にはまず卒後 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、心臓血管外科専門プログラムを専攻し、卒後 9〜10 年を目途に心臓血管外科専門医を取得できるようにトレーニング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におけるニーズ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、現在は心臓移植、補助人工心臓装着、同種心臓弁・血管移植術、大動脈弁温存基部置換術、経カテーテル弁置換術、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膵臓の有用性に関する研究などがある。

発表論文

1. Inoue T, Kitamura T, Torii S, Hirata M, Mishima T, Sughimoto K, Ohkubo H, Kobayashi K, Motokawa M, Shibata M, Matsushiro T, Tsuchida Y, Miyata Y, Ono M, Miyaji K: Daily transient discontinuation of extracorporeal LVAD to prevent thrombo-embolism of mechanical aortic valve prosthesis. J Artif Organs. 2017 Sep; 20(3): 274-276.
2. Yanagie H, Dewi N, Higashi S, Ikushima I, Seguchi K, Mizumachi R, Murata Y, Morishita Y, Shinohara A, Mikado S, Yasuda N, Fujihara M, Sakurai Y, Mouri K, Yanagawa M, Iizuka T, Suzuki M, Sakurai Y, Masunaga SI, Tanaka H, Matsukawa T, Yokoyama K, Fujino T, Ogura K, Nonaka Y, Sugiyama H, Kajiyama T, Yui S, Nishimura R, Ono K, Takamoto S, Nakajima J, Ono M, Eriguchi M, Hasumi K, Takahashi H.: Selective boron delivery by intra-arterial injection of BSH-WOW emulsion in hepatic cancer model for neutron capture therapy. Br J Radiol. 2017 Jun; 90(1074): 20170004.
3. Li D, Fan Q, Hirata Y, Ono M, An Q.: Arrhythmias After Fontan Operation with

Intra-atrial Lateral Tunnel Versus Extra-cardiac Conduit: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatr Cardiol. 2017 Apr; 38(4): 873-880.

4. Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Fujii Y, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E: Novel Rotational Speed Modulation System Used With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. Ann Thorac Surg. 2017 Nov; 104(5): 1488-1495.
5. Kimura M, Nawata K, Kinoshita O, Yamauchi H, Hoshino Y, Hatano M, Amiya E, Kashiwa K, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Ono M: Readmissions after continuous flow left ventricular assist device implantation. J Artif Organs. 2017 Dec; 20(4): 311-317.
6. Kato NP, Okada I, Kagami Y, Endo M, Hatano M, Ono M, Jaarsma T, Kinugawa K.: Quality of life of family caregivers of patients with a left ventricular assist device in Japan. J Cardiol. 2018 Jan; 71(1): 81-87.
7. Yoshioka D, Toda K, Ono M, Nakatani T, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y; Japanese HeartMateII Investigators: Clinical Results, Adverse Events, and Change in End-Organ Function in Elderly Patients With HeartMate II Left Ventricular Assist Device- Japanese Multicenter Study. Circ J. 2018 Jan 25; 82(2):409-418.
8. Li D, Hirata Y, Zhou X, Masuzawa A, Ono M, An Q: Effect of cone reconstruction on right ventricular function in patients with Ebstein's anomaly: a meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018 Feb 1; 26(2):301-306.
9. Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Ono M, Tatsumi E.: Rotational speed modulation used with continuous-flow left ventricular assist device provides good pulsatility. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018 Jan 1; 26(1): 119-123.
10. Adachi Y, Kinoshita O, Hatano M, Shintani Y, Naito N, Kimura M, Nawata K, Nitta D, Maki H, Ueda K, Amiya E, Takimoto E, Komuro I, Ono M.: Successful bridge to recovery in fulminant myocarditis using a biventricular assist device: a case report. J Med Case Rep. 2017 Oct 24; 11(1):295.
11. Kohno H, Matsumiya G, Sawa Y, Ono M, Saiki Y, Shiose A, Yamazaki K, Matsui Y, Niinami H, Matsuda H, Kitamura S, Nakatani T, Kyo S: The Jarvik 2000 left ventricular assist device as a bridge to transplantation: Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. J Heart Lung Transplant. 2018 Jan; 37(1): 71-78.
12. Hoshino Y, Kinoshita O, Ono M: The Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Hyperlactatemia after Heart Transplantation. Int Heart J. 2018 Jan 27; 59(1): 81-86.
13. Takahashi A, Kumamaru H, Tomotaki A, Matsumura G, Fukuchi E, Hirata Y, Murakami A, Hashimoto H, Ono M, Miyata H. Verification of Data Accuracy in Japan Congenital Cardiovascular Surgery Database Including Its Postprocedural Complication Reports. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2018 Mar; 9(2): 150-156.
14. Miyata H, Mori M, Kokudo N, Gotoh M, Konno H, Wakabayashi G, Matsubara H, Watanabe T, Ono M, Hashimoto H, Yamamoto H, Kumamaru H, Kohsaka S, Iwanaka T. Association between institutional procedural preference and in-hospital outcomes in laparoscopic surgeries; Insights from a retrospective cohort analysis of a nationwide surgical database in Japan._PLoS One. 2018 Mar 5; 13(3):e0193186. eCollection 2018.

15. Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT, Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakanishi T, Sakata Y, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. Sci Rep. 2018 Jan 31; 8(1):1998.
16. Oshima T, Minatsuki S, Myojo M, Kodera S, Nawata K, Ando J, Akazawa H, Watanabe M, Ono M, Komuro I. Coronary Artery Aneurysm Caused by a Stent Fracture. Int Heart J. 2018; 59(1): 203-208.

消化管外科学

教授
瀬戸泰之
准教授
野村幸世
講師
山下裕玄
助教
西田正人、八木浩一、三ツ井崇司、若松高太郎
奥村康弘、高橋一哉、鳥海哲郎

ホームページ http://todai3ge.umin.jp/

肥満メタボリックケア(社会連携講座)

特任准教授
愛甲　丞
特任講師
小川雅子

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きたが、代謝栄養内分泌外科は 2017 年 4 月に大学院講座名を乳腺内分泌外科学に改称した。消化管外科学は現在、教授 1 名、准教授 1 名、講師 1 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。また、社会医療法人蘇西厚生会、社会医療法人河北医療財団、ライザップ株式会社の賛意のもと、2017 年 4 月より社会連携講座として肥満メタボリックケアが設立され、特任准教授 1 名、特任講師 1 名で構成されている。

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。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。生涯に渡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。これにより学生は、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。学生実習における講義は外部の専門医師（非常勤講師）を招聘し、週２，３回程度行われるが、豊富な臨床経験にもとづいた斬新的な内容であり、学生間にも評判上々である。

卒後初期研修については、主な外科的疾患の診断、治療における基礎的な考え方を教育すると同時に、基本的な外科的手技ついての修練を行っている。初期研修を終えた後は、本院および学外施設にて外科専門研修を合計３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行う。外科専門医の取得と前後して、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、学部学生、初期研修医、外科専攻研修医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、ロボット支援下非開胸食道癌根治切除術（NOVEL）という術式の開発を行い、実際に肺炎予防、入院期間短縮、QOL 改善と良好な成績を治めている。この術式を確立発展させるべく志を共にする外科医とともに 2016 年非胸腔アプローチ食道癌根治術研究会(現在は縦隔アプローチ食道癌根治術研究会に改称)を設立し、活動を行っている。学内においては、術後合併症発症率が高い食道癌手術において合併症ゼロ（特肺炎）を目指し麻酔科、歯科口腔外科、感染症内科と協力し定期的なカンファランスを継続している。胃粘膜下腫瘍に対して開発した新たな術式である腹腔鏡・内視鏡共同下での非穿孔式胃壁内反切除術（NEWS）においては、症例を選択して胃癌への適応拡大も始まっている。

従来からの教室の重要な基礎的テーマは「外科と炎症」である。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ること、「急性炎症」は、周術期管理において重要な課題であり患者の予後にも影響を与えることを念頭におき、これまで研究を行ってきた。最近は神経（特に迷走神経）と「免疫・炎症」の関係について手術部と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。愛知県がんセンター研究所との共同研究にてヘリコバクター・ピロリ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、また胃癌におけるエピジェネティクスの研究も病理部、東京大学先端科学時術研究センターなどとの共同研究で成果を上げている。さらに免疫細胞治療学講座と連携し食道癌術後補助 DC ワクチン療法、高度進行食道癌に対する化学免疫療法（DCF+γδT細胞療法）などをこれまで行っている。生体物理医学専攻／医用生体工学講座と連携し、蛍光プローブを用いて癌を光らせる手法は食道癌において成功し、臨床応用に向けた段階に入っている。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行っている。このように当教室では学内外の研究機関と連携し最先端の基礎的研究からトランスレーショナルリサーチまで積極的に行っている。

炎症、癌の研究のみならず、社会的な問題となっている肥満・骨格筋減少（サルコペニア）といった代謝栄養関連の疾患に対しての基礎研究、臨床研究を通して、その機序の解明や新たな治療法・デバイスの開発に関する研究を行うため、社会連携講座肥満メタボリックケアにおいて臨床および研究活動がなされており、今後の研究成果が待たれる。

臨床活動

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。食道癌に対しては手術用ロボット da Vinci を用いた非開胸食道癌根治手術を行い、胃癌に対しては腹腔鏡（補助）下手術を積極的に導入し患者の QOL 向上を目指した治療を行なっている。肥満メタボリックケアでは、重症肥満症に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術導入に向けて準備を行っており、来年度の導入の目途が立っている段階である。

一週間のスケジュールは、月曜日に教授回診、術後、術前の症例検討会が乳腺内分泌外科と合同で水・木・金の朝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、食道癌は新患症例全例、胃癌は困難例などが提示され、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 180 例、食道癌が約 70 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い、年間合計手術症例数は約 400 例となる。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. Zong L, Wu A, Wang W, Deng J, Aikou S, Yamashita H, Maeda M, Abe M, Yu D, Jiang Z, Seto Y, Ji J. Feasibility of laparoscopic gastrectomy for elderly gastric cancer patients: meta-analysis of non-randomized controlled studies. Oncotarget. 2017. doi: 10.18632/oncotarget.16691.
2. Mori K, Yoshimura S, Yamagata Y, Aikou S, Seto Y. Preclinical study of transcervical upper mediastinal dissection for esophageal malignancy by robot-assisted surgery. Int J Med Robot. 2017;13(2). doi: 10.1002/rcs.1750.
3. Zong L, Abe M, Seto Y, Ji J. The challenge of screening for early gastric cancer in China. Lancet. 2016; 388(10060):2606. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32226-7.
4. Yamashita H, Seto Y. Is the transthoracic approach no longer a viable option for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma? Transl Gastroenterol Hepatol. 2016;1:14. doi: 10.21037/tgh.
5. Yamashita H, Yagi K, Seto Y. How should we

define the no. 3b lesser curvature lymph node? Gastric Cancer. 2017;20(3):558-9.
6. Deng J, Yamashita H, Seto Y, Liang H. Increasing the Number of Examined Lymph Nodes is a Prerequisite for Improvement in the Accurate Evaluation of Overall Survival of Node-Negative Gastric Cancer Patients. Ann Surg Oncol. 2017;24(3):745-53.
7. Yamashita H, Seto Y, Sano T, Makuuchi H, Ando N, Sasako M; Japanese Gastric Cancer Association and the Japan Esophageal Society. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma. Gastric Cancer. 2017;20(Suppl 1):69-83.
8. Ri M, Fukatsu K, Miyakuni T, Yanagawa M, Murakoshi S, Yasuhara H, Seto Y. Influences of Vagotomy on Gut Ischemia-Reperfusion Injury in Mice. Shock. 2017;47(5):646-52.
9. Hatao F, Chen KY, Wu JM, Wang MY, Aikou S, Onoyama H, Shimizu N, Fukatsu K, Seto Y, Lin MT. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. Langenbecks Arch Surg. 2017; 402(2):203-11.
10. Yamashita H, Deng J, Liang H, Seto Y. Re-evaluating the prognostic validity of the negative to positive lymph node ratio in node-positive gastric cancer patients. Surgery. 2017;161(6):1588-96.
11. Terabe F, Aikou S, Aida J, Yamamichi N, Kaminishi M, Takubo K, Seto Y, Nomura S. Columnar Metaplasia in Three Types of Surgical Mouse Models of Esophageal Reflux. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017;4(1): 115-23.
12. Shimizu N, Hatao F, Fukatsu K, Aikou S, Yamagata Y, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Seto Y. Results of a nationwide questionnaire-based survey on nutrition management following gastric cancer resection in Japan. Surg Today. 2017. doi: 10.1007/s00595-017-1552-4.
13. Mori K, Aikou S, Yagi K, Nishida M, Mitsui T, Yamagata Y, Yamashita H, Nomura S, Seto Y. Technical esophagogastric details of video-assisted transcervical mediastinal dissection for esophageal cancer and its perioperative outcome. Ann Gastroenterol Surg. 2017 Aug 14;1(3):232-7.
14. Seto Y, Mori K, Aikou S. Robotic surgery for esophageal cancer: Merits and demerits. Ann Gastroenterol Surg. 2017 Aug 14;1(3):193-8.
15. Ri M, Aikou S, Seto Y. Obesity as a surgical risk factor. Ann Gastroenterol Surg. 2017 Oct 28;2(1):13-21.
16. Seto Y, Kakeji Y, Miyata H, Iwanaka T. National Clinical Database (NCD) in Japan for gastroenterological surgery: Brief introduction. Ann Gastroenterol Surg. 2017 Jul 28;1(2):80-1. .
17. Urabe M, Yamashita H, Akamatsu N, Seto Y. Gastric cancer with solitary liver metastasis accompanied by cyst formation. ANZ J Surg. 2017 Dec 11. doi: 10.1111/ans.14315. [Epub ahead of print] No abstract available.
18. Urabe M, Yamashita H, Seto Y. Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Independently Predicts Disease-specific Survival in Patients With Resectable Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer.Ann Surg. 2017 Dec;266(6):e76-7.

肝胆膵外科、人工臓器・移植外科学

教授、診療科長
長谷川潔
講師
金子順一、赤松延久、有田淳一、石沢武彰

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/patient/depts/1512ishokugeka/index.html

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、125 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 4-5 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 500 件である。症例検討会は月・火・木曜日の朝に行われ、診断、治療方針が討議される。

主な治療対象疾患は肝胆膵領域の悪性腫瘍や良性腫瘍、胆石症、末期肝硬変患者などである。主な外科手術として、肝切除、胆道再建を伴った拡大半肝切除、膵頭十二指腸切除、膵体尾部切除、腹腔鏡下胆嚢摘出術、生体および脳死肝移植などが挙げられる。術前・術後管理を徹底させ、手術死亡率を常に非常に低率に抑えていることや、術後補助療法を積極的に取り入れ生存率を向上させる努力を続けていることが当科の特色である。

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、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。特に小型肝癌に対して切除がラジオ波に優れていることを検証する多施設ランダム化比較試験や手術デバイスの有用性を検証するランダム化比較試験などの前向き検証試験に力を注いでいる。また、ICG 蛍光法を用いた胆道、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。

出版物等（2017）

1. Yang PC, Akamatsu N, Hasegawa K, et al. Twenty years of Milan criteria: how far do we go. Hepatobiliary Surg Nutr. 2016;5(6):488.
2. Aoki T, Matsushita H, Hoshikawa M, et al. Adjuvant combination therapy with gemcitabine and autologous gammadelta T-cell transfer in patients with curatively resected pancreatic cancer. Cytotherapy. 2017;19(4):473.
3. Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Assessment of preoperative liver function based on indocyanine green clearance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;66(2):675.
4. Gupta R, Togashi J, Akamatsu N, et al. Impact of incidental/misdiagnosed intra-hepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular cholangiocarcinoma on the outcomes of liver transplantation: an institutional case series and literature review. Surg Today. 2017;47(8):908.
5. Hasegawa K, Yamamoto S, Inoue Y, et al. Hepatocellular Carcinoma With Bile Duct Tumor Thrombus: Extrahepatic Bile Duct Preserving or Not? Reply. Ann Surg. 2017; 266(6):e63.
6. Ikegami T, Ueda Y, Akamatsu N, et al. Asunaprevir and daclatasvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation: A Japanese multicenter experience. Clin Transplant. 2017;31(11).
7. Ishizawa T, Lim C, Kokudo N. Reply to "Liver Malignancies in Segment VII: The Role of Robot-assisted Surgery". Ann Surg. 2017; 265(6):E81.
8. Ito K, Akamatsu N, Kokudo N. Reply. Liver Transpl. 2017;23(4):563.
9. Kaibori M, Kon M, Kitawaki T, et al. Comparison of anatomic and non-anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017;24(11):616.
10. Kaibori M, Yoshii K, Yokota I, et al. Impact of Advanced Age on Survival in Patients Undergoing Resection of Hepatocellular Carcinoma: Report of a Japanese Nationwide Survey. Ann Surg. 2017.
11. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Okura N, et al. Influence of outflow-obstructed liver volume and venous communication development: A three-dimensional volume study in living donors. Liver Transpl. 2017;23(12):1531.
12. Kawaguchi Y, Nomura Y, Nagai M, et al. Liver transection using indocyanine green

fluorescence imaging and hepatic vein clamping. Br J Surg. 2017;104(7):898.
13. Kawaguchi Y, Sakamoto Y, Ito D, et al. Statin use is associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma recurrence after initial liver resection. Biosci Trends. 2017; 11(5):574.
14. Kiryu S, Akai H, Nojima M, et al. Impact of hepatocellular carcinoma heterogeneity on computed tomography as a prognostic indicator. 2017;7(1):12689.
15. Kobayashi K, Hasegawa K, Kokudo T, et al. Extended Segmentectomy II to Left Hepatic Vein: Importance of Preserving Umbilical Fissure Vein to Avoid Congestion of Segment III. J Am Coll Surg. 2017;225(3):e5.
16. Kobayashi K, Mori K, Arita J, et al. Safety and efficacy of venous reconstruction in liver resection using cryopreserved homologous veins. J Surg Oncol. 2017;24(9):511.
17. Kobayashi Y, Kawaguchi Y. Portal vein territory identification using indocyanine green fluorescence imaging: Technical details and short-term outcomes. 2017;116(7):921.
18. Kobayashi Y, Sakamoto Y. Vascular anatomy of the jejunal mesentery and complications associated with division of the first jejunal venous trunk during pancreaticoduodenectomy. 2017.
19. Kokudo T, Hasegawa K, Kokudo N. Reply. Hepatology. 2017.
20. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. Hepatology. 2017;66(2):510.
21. Lim C, Shinkawa H, Hasegawa K, et al. Salvage liver transplantation or repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: An intent-to-treat analysis. Liver Transpl. 2017;23(12):1553.
22. Maki H, Aoki T, Ishizawa T, et al. Intraductal papillary neoplasm originating from an anomalous bile duct. Clin J Gastroenterol. 2017;10(2):174.
23. Masuda K, Kaneko J, Kawaguchi Y, et al. Diagnostic accuracy of indocyanine green fluorescence imaging and multidetector row computed tomography for identifying hepatocellular carcinoma with liver explant correlation. Hepatol Res. 2017;47(12):1299.
24. Mihara Y, Matsuura K, Sakamoto Y, et al. Production of pancreatic progenitor cells from human induced pluripotent stem cells using a three-dimensional suspension bioreactor system. J Tissue Eng Regen Med. 2017; 11(11):3193.
25. Mise Y, Hasegawa K, Satou S, et al. How Has Virtual Hepatectomy Changed the Practice of Liver Surgery?: Experience of 1194 Virtual Hepatectomy Before Liver Resection and Living Donor Liver Transplantation. Ann Surg. 2017.
26. Miyata Y, Ishizawa T, Kamiya M, et al. Intraoperative imaging of hepatic cancers using gamma- glutamyltranspeptidase-specific fluorophore enabling real-time identification and estimation of recurrence. Sci Rep. 2017;7(1):3542.
27. Mizuno H, Koya J, Fujioka Y, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma in a living donor liver transplant recipient. Ann Hematol. 2017;96(6):1051.
28. Nakagawa H, Suzuki N, Hirata Y, et al. Biliary epithelial injury-induced regenerative response by IL-33 promotes cholangiocarcinogenesis from peribiliary glands. 2017;114(19): E3806.
29. Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, et al. Clinical Impact of Preoperative Chemotherapy on Microscopic Cancer Spread Surrounding Colorectal Liver Metastases. Ann Surg Oncol. 2017;24(8):2326.
30. Notake T, Kobayashi A, Shinkawa H, et al.

Nomogram predicting long-term survival after the diagnosis of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following an initial liver resection. Int J Clin Oncol. 2017; 22(4):715.
31. Ohtomo K, Xia J, Inagaki Y, et al. Combination of Cinobufacini and Doxorubicin Increases Apoptosis of Hepatocellular Carcinoma Cells through the Fas- and Mitochondria-Mediated Pathways. Sci Rep. 2017;45(7):1537.
32. Sakamoto Y, Kokudo N, Kawaguchi Y, et al. Clinical Anatomy of the Liver: Review of the 19th Meeting of the Japanese Research Society of Clinical Anatomy. Liver Cancer. 2017;6(2):146.
33. Sakamoto Y, Kokudo N, Watadani T, et al. Proposal of size-based surgical indication criteria for liver hemangioma based on a nationwide survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017;24(7):417.
34. Shinkawa H, Hasegawa K, Arita J, et al. Impact of Sustained Virological Response to Interferon Therapy on Recurrence of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2017;24(11): 3196.
35. Shirata C, Kaneko J, Inagaki Y, et al. Near-infrared photothermal/photodynamic therapy with indocyanine green induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through oxidative stress. Sci Rep. 2017;7(1):13958.
36. Tanaka M, Ishikawa S, Ushiku T, et al. EVI1 modulates oncogenic role of GPC1 in pancreatic carcinogenesis. Oncotarget. 2017; 8(59):99552.
37. Tani K, Ishizawa T, Sakamoto Y, et al. Surgical Approach to "Right Hepatic Core": Deepest Region Surrounded by Major Portal Pedicles and Right Hepatic Vein. Dig Surg. 2017.
38. Tani K, Shindoh J, Takamoto T, et al. Kinetic Changes in Liver Parenchyma After Preoperative Chemotherapy for Patients with Colorectal Liver Metastases. J Gastrointest Surg. 2017;21(5):813.
39. Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, et al. Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience. J Gastroenterol. 2017;52(8):986.
40. Yamashita S, Ishizawa T, Mori K, et al. Pancreatic Chymotrypsin Activity Rather Than Amylase Level Better Predicts Postoperative Pancreatic Fistula. Ann Surg. 2017.
41. Yamashita S, Sakamoto Y, Yamamoto S, et al. Efficacy of Preoperative Portal Vein Embolization Among Patients with Hepatocellular Carcinoma, Biliary Tract Cancer, and Colorectal Liver Metastases: A Comparative Study Based on Single-Center Experience of 319 Cases. Ann Surg Oncol. 2017;24(6):1557.
42. Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, et al. Proximal total splenic artery embolization for refractory hepatic encephalopathy. J Surg Oncol. 2018;11(2):156.
43. Hoshikawa M, Aoki T, Matsushita H, et al. NK cell and IFN signatures are positive prognostic biomarkers for resectable pancreatic cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2018;495(2):2058.
44. Igaki H. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol. 2018;23(3):423.
45. Ito K, Kawaguchi Y, Sakamoto Y, et al. Predictors of Postoperative Non-Chylous Massive Discharge after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Dig Surg. 2018;35(3):252.
46. Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, et al. Treatment Optimization for Hepatocellular

Carcinoma in Elderly Patients in a Japanese Nationwide Cohort. Ann Surg. 2018.
47. Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, et al. Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Proposal for a New Classification. Ann Surg. 2018;267(1):13.
48. Kobayashi Y, Omichi K, Kawaguchi Y, et al. Intraoperative real-time tissue elastography during laparoscopic hepatectomy. HPB (Oxford). 2018;20(1):93.
49. Kokudo T, Kokudo N, Hasegawa K. Negative phase 3 study of (90)Y microspheres versus sorafenib in HCC. Lancet Oncol. 2018;19(2): e68.
50. Mizumoto M, Okumura T, Hasegawa K, et al. Partial TIPE ALPPS for Perihilar Cancer. Int J Clin Oncol. 2018;267(2):e18.
51. Okinaga H, Yasunaga H, Hasegawa K, et al. Short-Term Outcomes following Hepatectomy in Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of 10, 805 Septuagenarians and 2,381 Octo- and Nonagenarians in Japan. Liver Cancer. 2018; 7(1):55.
52. Shimizu A, Hasegawa K, Masuda K, et al. Efficacy of Hyaluronic Acid/Carboxymethyl Cellulose-Based Bioresorbable Membranes in Reducing Perihepatic Adhesion Formation: A Prospective Cohort Study. Dig Surg. 2018; 35(2):95.
53. Shinkawa H, Yasunaga H, Hasegawa K, et al. Mortality and morbidity after hepatic resection in patients undergoing hemo-dialysis: analysis of a national inpatient database in Japan. Surgery. 2018.
54. Shirata C, Hasegawa K, Kokudo T, et al. Surgical Site Infection after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. Dig Surg. 2018; 35(3):204.
55. Takamoto T, Mise Y, Satou S, et al. Feasibility of Intraoperative Navigation for Liver Resection Using Real-time Virtual Sonography With Novel Automatic Registration System. World J Surg. 2018; 42(3):841.
56. Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, et al. Management of disappearing lesions after chemotherapy for colorectal liver metastases: Relation between detectability and residual tumors. 2018;117(2):191.

泌尿器外科学

教授

久米春喜

准教授

講師

松本明彦、山田大介、川合剛人、佐藤悠佑

助教

中村真樹、野宮　明、前川滋克、秋山佳之、亀井　潤
手島太郎、松井甫雄、木下善隆、箱崎勇治、岩城拓弥

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

沿革と組織の概要

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

近年においても当教室は最新かつ低侵襲性治療の導入において、国際的にも指導的立場を取り続けてきた。例としては上部尿路内視鏡手術、尿路結石に対する ESWL・レーザー砕石術、前立腺肥大症に対するレーザー療法、従来の開放性手術に代わる小切開鏡視下手術や腹腔鏡手術による副腎摘除術・腎摘除術、さらにはロボット支援下の前立腺全摘術・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、講師、助教、大学院生らは日々外来診療、入院診療に従事し、また学生教育、臨床研究、基礎研究にも精力的に取り組んでいる。関連病院からの非常勤講師は主に学生教育に従事している。後期研修医は常時入院患者の診療に当たっている。指導医師は後期研修医とチームを組み、一対一の指導のもとに診療を行う。2017 年 1 月から 12 月までの入院患者数は約 1,100 人であった。

待機手術は火曜日、水曜日、木曜日、金曜日に施行されている。2017 年の手術件数は 1,285 例であった。2016 年における主な手術症例数は、副腎摘除術 17 件、腎摘出術 39 件、腎部分切除術 36 件、腎尿管摘出術 30 件、膀胱全摘術 21 件、前立腺全摘術 132 件、経尿道的膀胱腫瘍切除術

（TUR-Bt）158 件、経尿道的前立腺切除術（TUR-P）5 件、腹腔鏡視下手術 66 件、ロボット支援下手術 164 件（うち前立腺全摘術 132 件、腎部分切除術 31 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。

2017 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 14,185 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

1. Aizawa, N., K. Ichihara, H. Fukuhara, T. Fujimura, K. E. Andersson, Y. Homma and Y. Igawa. Characteristics of the mechano-sensitive bladder afferent activities in relation with microcontractions in male rats with bladder outlet obstruction. Sci Rep, 7, 7646, 2017
2. Aizawa, N., K. Ichihara, H. Fukuhara, T. Fujimura, K. E. Andersson, Y. Homma and Y. Igawa Characteristics of the mechano-sensitive bladder afferent activities in relation with microcontractions in male rats with bladder outlet obstruction. Sci Rep, 7, 7646, 2017
3. Aizawa, N., H. Ito, R. Sugiyama, T. Fujimura, H. Fukuhara, H. Kume, Y. Homma and Y. Igawa. Effects of Sildenafil, a Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor, on the Primary Single Afferent Activity of the Rat Bladder. Low Urin Tract Symptoms, 9, 57-61, 2017
4. Aizawa, N., D. Wakamatsu, J. Kida, T. Otsuki, Y. Saito, H. Matsuya, Y. Homma and Y. Igawa. Inhibitory effects of retigabine, a Kv7 channel activator, on mechanosensitive primary bladder afferent activities and nociceptive behaviors in rats. Neurourol Urodyn, 36, 280-285, 2017
5. Akiyama, Y., D. Maeda, T. Morikawa, A. Niimi, A. Nomiya, Y. Yamada, Y. Igawa, A. Goto, M. Fukayama and Y. Homma. Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2017 in press.
6. Aruga, S., N. Kuwana, Y. Shiroki, S. Takahashi, N. Samejima, A. Watanabe, Y. Seki, Y. Igawa and Y. Homma. Effect of cerebrospinal fluid shunt surgery on lower urinary tract dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurourol Urodyn. 2017, in press.

7. Fujimura, T., H. Fukuhara, S. Taguchi, Y. Yamada, T. Sugihara, T. Nakagawa, A. Niimi, H. Kume, Y. Igawa and Y. Homma. Robot-assisted radical prostatectomy significantly reduced biochemical recurrence compared to retro pubic radical prostatectomy. BMC Cancer, 17, 45, 2017
8. Gong, X., Z. Siprashvili, O. Eminaga, Z. Shen, Y. Sato, H. Kume, Y. Homma, S. Ogawa, P. A. Khavari, J. R. Pollack and J. D. Brooks. Novel lincRNA SLINKY is a prognostic biomarker in kidney cancer. Oncotarget, 8, 18657-18669, 2017
9. Homma, Y., M. Gotoh, A. Kawauchi, Y. Kojima, N. Masumori, A. Nagai, T. Saitoh, H. Sakai, S. Takahashi, O. Ukimura, T. Yamanishi, O. Yokoyama, M. Yoshida and K. Maeda. Clinical guidelines for male lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. Int J Urol, 24, 716-729, 2017
10. Ichihara, K., N. Aizawa, Y. Akiyama, J. Kamei, N. Masumori, K. E. Andersson, Y. Homma and Y. Igawa. Toll-like receptor 7 is overexpressed in the bladder of Hunner-type interstitial cystitis, and its activation in the mouse bladder can induce cystitis and bladder pain. Pain, 158, 1538-1545, 2017
11. Kamei, J., Y. Yagihara, H. Kume, T. Horiuchi, T. Sato, T. Nakagawa, T. Fujimura, H. Fukuhara, K. Moriya and Y. Homma. Prevalence and characteristics of fecal antimicrobial-resistant Escherichia coli in a cohort of Japanese men undergoing prostate biopsy. Int J Urol, 24 , 295-300, 2017
12. Koyama, Y., T. Morikawa, J. Miyakawa, Y. Miyama, T. Nakagawa, Y. Homma and M. Fukayama. Diagnostic utility of Ki-67 immunohistochemistry in small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis. Pathol Res Pract, 213, 737-741, 2017
13. Makino, K., T. Nakagawa, A. Kanatani, T. Kawai, S. Taguchi, M. Otsuka, A. Matsumoto, H. Miyazaki, T. Fujimura, H. Fukuhara, H. Kume and Y. Homma, Biphasic decline in renal function after radical cystectomy with urinary diversion. Int J Clin Oncol, 22, 359-365, 2017
14. Misawa, A., K. I. Takayama, T. Fujimura, Y. Homma, Y. Suzuki and S. Inoue. Androgen-induced lncRNA POTEF-AS1 regulates apoptosis-related pathway to facilitate cell survival in prostate cancer cells. Cancer Sci, 108, 373-379, 2017
15. Miyakawa, J., T. Morikawa, Y. Miyama, T. Nakagawa, T. Kawai, Y. Homma and M. Fukayama. Loss of Stromal Antigen 2 (STAG2) Expression in Upper Urinary Tract Carcinoma: Differential Prognostic Effect According to the Ki-67 Proliferating Index. Ann Surg Oncol, 24, 4059-4066, 2017
16. Miyazaki, H., Y. Hirano, S. Kato, N. Ioritani, T. Ichikawa, H. Takamoto and Y. Homma. Early Experiences of Contact Laser Vaporization of the Prostate using the 980 nm High Power Diode Laser for Benign Prostatic Hyperplasia. Low Urin Tract Symptoms. 2017, in press.
17. Naito, A., S. Taguchi, T. Nakagawa, A. Matsumoto, Y. Nagase, M. Tabata, J. Miyakawa, M. Suzuki, H. Nishimatsu, Y. Enomoto, S. Takahashi, T. Okaneya, D. Yamada, T. Tachikawa, S. Minowada, T. Fujimura, H. Fukuhara, H. Kume and Y. Homma. Prognostic significance of serum neuron-specific enolase in small cell carcinoma of the urinary bladder. World J Urol, 35, 97-103, 2017
18. Nakagawa, T., Y. Komemushi, T. Kawai, M. Otsuka, J. Miyakawa, Y. Uemura, A. Kanatani, S. Taguchi, A. Naito, M. Suzuki, H. Nishimatsu, Y. Hirano, Y. Tanaka, A. Matsumoto, H. Miyazaki, T. Fujimura, H. Fukuhara, H. Kume, Y. Igawa and Y. Homma. Efficacy of post-nephroureterectomy cisplatin-based adjuvant chemotherapy for locally advanced upper tract urothelial

carcinoma: a multi-institutional retrospective study. World J Urol, 35, 1569-1575, 2017
19. Nakagawa, T., S. Taguchi, A. Kanatani, T. Kawai, M. Ikeda, S. Urakami, A. Matsumoto, Y. Komemushi, J. Miyakawa, D. Yamada, M. Suzuki, Y. Enomoto, H. Nishimatsu, Y. Kondo, Y. Nagase, Y. Hirano, T. Okaneya, Y. Tanaka, H. Miyazaki, T. Fujimura, H. Fukuhara, H. Kume, Y. Igawa and Y. Homma. Oncologic Outcome of Metastasectomy for Urothelial Carcinoma: Who Is the Best Candidate? Ann Surg Oncol, 24, 2794-2800, 2017
20. Nakagawa, T., S. Taguchi, Y. Uemura, A. Kanatani, M. Ikeda, A. Matsumoto, K. Yoshida, T. Kawai, M. Nagata, D. Yamada, Y. Komemushi, M. Suzuki, Y. Enomoto, H. Nishimatsu, A. Ishikawa, Y. Nagase, Y. Kondo, Y. Tanaka, T. Okaneya, Y. Hirano, M. Shinohara, H. Miyazaki, T. Fujimura, H. Fukuhara, H. Kume, Y. Igawa and Y. Homma. Nomogram for predicting survival of postcystectomy recurrent urothelial carcinoma of the bladder. Urol Oncol, 35 , 457e415-457 e421, 2017
21. Niimi, A., Y. Igawa, N. Aizawa, T. Honma, A. Nomiya, Y. Akiyama, J. Kamei, T. Fujimura, H. Fukuhara and Y. Homma. Diagnostic value of urinary CXCL10 as a biomarker for predicting Hunner type interstitial cystitis. Neurourol Urodyn. 2017, in press
22. Sugihara, T., A. Ishikawa, T. Takamoto, Y. Kinoshita, T. Minami, Y. Yamada, Y. Homma and M. Makuuchi. "Three-Dimensional Volume Rendering of Entrapped Malecot Nephrostomy Catheter by Granulation Tissue. Urol Case Rep, 12, 64-66, 2017
23. Sugihara, T., H. Yasunaga, H. Matsui, G. Nagao, A. Ishikawa, T. Fujimura, H. Fukuhara, K. Fushimi, M. Ohori and Y. Homma. Accessibility to surgical robot technology and prostate-cancer patient behavior for prostatectomy. Jpn J Clin Oncol, 47, 647-651, 2017
24. Sugiyama, R., N. Aizawa, H. Ito, T. Fujimura, M. Suzuki, T. Nakagawa, H. Fukuhara, H. Kume, Y. Homma and Y. Igawa. Synergic Suppressive Effect of Silodosin and Imidafenacin on Non-Voiding Bladder Contractions in Male Rats with Subacute Bladder Outlet Obstruction. Low Urin Tract Symptoms, 9, 94-101, 2017
25. Taguchi, S., S. Buti, H. Fukuhara, M. Otsuka, M. Bersanelli, T. Morikawa, H. Miyazaki, T. Nakagawa, T. Fujimura, H. Kume, Y. Igawa and Y. Homma. Benefit of adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma: A myth or a reality? PLoS One. 12, e0172341, 2017
26. Takayama, K. I., T. Suzuki, T. Fujimura, Y. Yamada, S. Takahashi, Y. Homma, Y. Suzuki and S. Inoue. Dysregulation of spliceosome gene expression in advanced prostate cancer by RNA-binding protein PSF. Proc Natl Acad Sci U S A, 114, 10461-10466, 2017
27. Takizawa, A., K. Kawai, T. Kawahara, T. Kojima, S. Maruyama, N. Shinohara, S. Akamatsu, T. Kamba, T. Nakamura, O. Ukimura, R. Jikuya, T. Kishida, K. Kakimoto, K. Nishimura, T. Harabayashi, S. Nagamori, S. Yamashita, Y. Arai, Y. Sawada, N. Sekido, H. Kinoshita, T. Matsuda, T. Nakagawa, Y. Homma and H. Nishiyama. "The usefulness of testosterone administration in identifying false-positive elevation of serum human chorionic gonadotropin in patients with germ cell tumor. J Cancer Res Clin Oncol. 2017, in press.
28. Tsuda, Y., T. Nakagawa, Y. Shinoda, A. Kanatani, T. Kawai, S. Taguchi, Y. Yamada, R. Sawada, H. Kume, Y. Homma, S. Tanaka and H. Kawano. Skeletal-related events and prognosis in urothelial cancer patients with bone metastasis. Int J Clin Oncol, 22, 548-553, 2017
29. Yamada, Y., T. Fujimura, H. Fukuhara, T. Sugihara, H. Miyazaki, T. Nakagawa, H.

Kume, Y. Igawa and Y. Homma. Overactive bladder is a negative predictor of achieving continence after robot-assisted radical prostatectomy. Int J Urol, 24, 749-756, 2017

30. Yamada, Y., T. Fujimura, H. Fukuhara, T. Sugihara, T. Nakagawa, H. Kume, Y. Igawa and Y. Homma Predictors of Early Continence after Robot-assisted Radical Prostatectomy. Low Urin Tract Symptoms, 2017, in press.
31. Yamada, Y., T. Fujimura, H. Fukuhara, T. Sugihara, K. Takemura, S. Kakutani, M. Suzuki, T. Nakagawa, H. Kume, Y. Igawa and Y. Homma. Incidence and risk factors of inguinal hernia after robot-assisted radical prostatectomy. World J Surg Oncol. 15, 61, 2017
32. Yamada, Y., K. I. Takayama, T. Fujimura, D. Ashikari, D. Obinata, S. Takahashi, K. Ikeda, S. Kakutani, T. Urano, H. Fukuhara, Y. Homma and S. Inoue. A novel prognostic factor TRIM44 promotes cell proliferation and migration, and inhibits apoptosis in testicular germ cell tumor. Cancer Sci, 108, 32-41, 2017
33. Yokoyama, O., O. Nishizawa, Y. Homma, M. Takeda, M. Gotoh, H. Kakizaki, H. Akino, K. Hayashi, K. Yonemoto and O. P. Group. Nocturnal Polyuria and Hypertension in Patients with Lifestyle Related Diseases and Overactive Bladder. J Urol, 197, 423-431, 2017
34. Hakozaki Y, Matsushima H, Kumagai J, Murata T, Masuda T, Hirai Y, Oda M, Kawauchi N, Yokoyama M, Homma Y. A prospective study of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion targeted biopsy and concurrent systematic transperineal biopsy with the average of 18-cores to detect clinically significant prostate cancer. BMC urology, 17, 117-122, 2017
35. Igawa Y, Aizawa N. Incontinence: How do ß3-adrenoceptor agonists work in the bladder? Nat Rev Urol, Epub, 2017
36. Ito H, Pickering AE, Igawa Y, Kanai AJ, Fry CH, Drake MJ. Muro-Neuro-Urodynamics; a review of the functional assessment of mouse lower urinary tract function. Front Physiol, 8,49, 2017
37. Taguchi S, Fukuhara H, Homma Y, Todo T. Current status of clinical trials assessing oncolytic virus therapy for urological cancers. Int J Urol, Epub, 2017
38. Horita, S., M. Nakamura, M. Suzuki, N. Satoh, A. Suzuki, Y. Homma and M. Nangaku. The role of renal proximal tubule transport in the regulation of blood pressure. Kidney Res Clin Pract, 36, 12-21, 2017
39. Sugihara T, Ishikawa A, Takamoto T, Kinoshita Y, Minami T, Yamada Y, Homma Y, Makuuchi M. Three-Dimensional Volume Rendering of Entrapped Malecot Nephrostomy Catheter by Granulation Tissue. Urol Case Rep, 12,64-6, 2017
40. Ikeda M, Kobayashi T, Suzuki T, Wakabayashi Y, Ohama Y, Maekawa S, Takahashi S, Homma Y, Tatsuno K, Sato T, Okugawa S, Moriya K, Yotsuyanagi H. Propionimicrobium lymphophilum and Actinotignum schaalii bacteremia with urinary tract infection: a case report. New Microbes New Infect, in press, 2017
41. Matsuki, R., K. Okuda, A. Mitani, Y. Yamauchi, G. Tanaka, H. Kume, Y. Homma, M. Hinata, A. Hayashi, J. Shibahara, M. Fukayama and T. Nagase. A case of delayed exacerbation of interstitial lung disease after discontinuation of temsirolimus. Respir Med Case Rep, 22 , 158-163, 2017

腫瘍外科学

准教授

野澤宏彰

講師

川合一茂、田中敏明、畑啓介

助教

西川武司、大谷研介、佐々木和人、金子学、室野浩司、江本成伸、園田洋史、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、准教授 1、講師 3、非常勤講師 7、助教 8、医員 8、大学院生 21、研修医 4 です(平成 30 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求しています。

診　療

外来診療は月曜日から金曜日まで、一般外来と専門外来を行っています。大腸肛門疾患を主な診療としています。2017 年の腫瘍外科の手術件数は、571 件でした。毎週、月、水、金曜日午前に、術前、術後のカンファレンスがあり、毎週水曜日に教授回診が行われています。手術日は、月、火、木曜日です。月曜日に教室全体の研究カンファレンス、金曜日に英文論文の抄読会が開かれているほか、各グループでの臨床検討会が週一度の割合で行われています。また、週三回、年間約 1200 例の大腸内視鏡検査を施行しています。大腸癌の診断、治療に最新の技術を導入しているほか、炎症性腸疾患の診断、長期にわたるサーベイランスを数多く実施しています。

教　育

卒前教育は他の外科教室と分担で M2 の系統講義、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 を中心とする臨床実習（クリニカル・クラークシップ、エレクティブ・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。また医学部進学に興味をもつ教養学部の学生に全学ゼミナール「医学に接する」の１コマとして当科の診療の一端を見学する機会を提供しています。卒後臨床研修では、希望に応じ 6 週間から 4 か月のタームで 3〜6 名の研修医を受け入れ外科医としての基礎的トレーニングを行っています。研修医には、外科集談会などにおいて発表する機会を与えています。また、日々の診療を通じて外科の各種検査法、術前、術後の患者管理について理解を深め、個々の患者に必要かつ十分な検査・処置・治療を実施できるようになることを目標としています。

研　究

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

本教室の主な研究テーマを下記に列挙します。

1) 下部直腸癌に対する術前照射療法
2) 潰瘍性大腸炎に対する大腸癌サーベイランス
3) 潰瘍性大腸炎の発癌機構
4) 腹腔鏡補助下大腸切除術
5) 大腸癌における局所免疫
6) 大腸癌と大腸腺腫の遺伝子解析
7) 早期大腸癌の予後因子
8) 大腸癌術後のサーベイランスプログラム
9) 大腸癌 conversion surgery と関連する因子の解析
10) 腫瘍血管を標的とした癌免疫療法
11) がんとオートファジー
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) 閉塞性大腸癌における病理学的研究
15) 抗癌剤感受性と関連する遺伝子解析
16) 癌と血液凝固、線溶系
17) 消化器癌におけるアデイポネクチンとその受容体の解析
18) 腹膜播種における腹腔内抗癌剤治療
19) 腹腔内化学療法後の薬物動態の検索
20) 切除不能大腸癌における抗癌剤の単施設および多施設臨床試験
21) 炎症性腸疾患における SNP の役割
22) 腹腔内血管解剖に関する研究
23) 固形癌に対する集束超音波治療
24) 腹膜播種における腹腔細胞の定量的検討
25) 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
26) ロボット支援腹腔鏡補助下大腸切除術（da Vinch 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
28) 3D image および 3D プリンターの大腸手術への応用

出版物等

1. Abe S, Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Ootani K, Yasuda K, Murono K, Watanabe T. Prognostic Value of Pre- and Postoperative Anti-p53 Antibody Levels in Colorectal Cancer Patients: A Retrospective Study. Oncology. 92(1): 31-38. 2017
2. Abe S, Kawai K, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Kaneko M, Murono K, Emoto S, Watanabe T. Use of a nomogram to predict

the closure rate of diverting ileostomy after low anterior resection: A retrospective cohort study. Int J Surg. 47: 83-88. 2017
3. Anzai H, Nozawa H, Tanaka J, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Ushiku T, Ishihara S, Takano T, Fukayama M, Watanabe T. Giant leiomyosarcoma of the rectum with lymph node metastasis: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep. 34: 27-31. 2017
4. Arakawa K, Kawai K, Ishihara S, Hata K, Nozawa H, Oba K, Sugihara K, Watanabe T. Prognostic Significance of Peritoneal Metastasis in Stage IV Colorectal Cancer Patients With R0 Resection: A Multicenter, Retrospective Study. Dis Colon Rectum. 60(10): 1041-1049. 2017
5. Emoto S, Ishigami H, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Port-site metastasis after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer. Surg Today. 47(3): 280-283. 2017
6. Emoto S, Kurano M, Kano K, Matsusaki K, Yamashita H, Nishikawa M, Igarashi K, Ikeda H, Aoki J, Kitayama J, Yatomi Y. Analysis of glycero-lysophospholipids in gastric cancerous ascites. J Lipid Res. 58(4): 763-771. 2017
7. Emoto S, Nozawa H, Yoneyama S, Murono K, Kaneko M, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Hata K, Kiyomatsu T, Kawai K, Omata K, Noguchi T, Masuda K, Sakata H, Tajima Y, Hidemura A, Suzuki H, Ishimaru M, Watanabe T. Rectovaginal fistula after low anterior resection for rectal cancer healed by nonoperative treatment. Int J Surg Case Rep. 41: 121-123. 2017
8. Fujii M, Sato T. Defining the role of Lgr5+ stem cells in colorectal cancer: from basic research to clinical applications. Genome Med. 9(1): 66. 2017
9. Goto S, Hasegawa S, Hida K, Uozumi R, Kanemitsu Y, Watanabe T, Sugihara K, Sakai Y; Study Group for Nomogram of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Multicenter analysis of impact of anastomotic leakage on long-term oncologic outcomes after curative resection of colon cancer. Surgery. 162(2): 317-324. 2017
10. Harada Y, Kazama S, Morikawa T, Murono K, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Nozawa H, Yamaguchi H, Ishihara S, Watanabe T. Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 and CD133 expression is associated with tumor progression and resistance to preoperative chemoradiotherapy in low rectal cancer. Oncol Lett. 14(6): 7791-7798. 2017
11. Hata K, Ishihara S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Kishikawa J, Anzai H, Watanabe T. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis: Diagnosis, management, risk factors, and incidence. Dig Endosc. 29(1): 26-34. 2017
12. Hata K, Ishii H, Anzai H, Ishihara S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Watanabe T. Preoperative Extraintestinal Manifestations Associated with Chronic Pouchitis in Japanese Patients with Ulcerative Colitis After Ileal Pouch-anal Anastomosis: A Retrospective Study. Inflamm Bowel Dis. 23(6): 1019-1024. 2017
13. Iida Y, Ciechanover A, Marzese DM, Hata K, Bustos M, Ono S, Wang J, Salomon MP, Tran K, Lam S, Hsu S, Nelson N, Kravtsova-Ivantsiv Y, Mills GB, Davies MA, Hoon DSB. Epigenetic Regulation of KPC1 Ubiquitin Ligase Affects the NF-κB Pathway in Melanoma. Clin Cancer Res. 23(16): 4831-4842. 2017
14. Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Morikawa T, Watanabe T.

Oncological Outcomes of Lateral Pelvic Lymph Node Metastasis in Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiotherapy. Dis Colon Rectum. 60(5): 469-476. 2017

15. Kaneko K, Kawai K, Kazama S, Murono K, Sasaki K, Yasuda K, Ohtani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Ishihara S, Morikawa T, Fukayama M, Watanabe T. Clinical significance of mucinous components in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. Surg Today. 47(6): 697-704. 2017
16. Kaneko M, Ishihara S, Murono K, Sasaki K, Otani K, Yasuda K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Nakayama H, Watanabe T, Sasaki S, Watanabe T. Carbohydrate Antigen 19-9 Predicts Synchronous Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Colorectal Cancer. Anticancer Res. 37(2): 865-870. 2017
17. Kaneko M, Kawai K, Murono K, Nishikawa T, Sasaki K, Otani K, Yasuda K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Ishihara S, Hayashi A, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Watanabe T. Giant gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix: A case report. Mol Clin Oncol. 7(3): 399-403. 2017
18. Katsura A, Tamura Y, Hokari S, Harada M, Morikawa M, Sakurai T, Takahashi K, Mizutani A, Nishida J, Yokoyama Y, Morishita Y, Murakami T, Ehata S, Miyazono K, Koinuma D. ZEB1-regulated inflamematory phenotype in breast cancer cells. Mol Oncol. 11(9): 1241-1262. 2017
19. Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Morikawa T, Fukayama M, Watanabe T. Prediction of Pathological Complete Response Using Endoscopic Findings and Outcomes of Patients Who Underwent Watchful Waiting After Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. Dis Colon Rectum. 60(4): 368-375. 2017
20. Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Murono K, Sasaki K, Watanabe T. Recent advances in neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Journal of the Anus, Rectum and Colon. 1(2): 39-44. 2017
21. Kiyomatsu T, Ishihara S, Murono K, Otani K, Yasuda K, Nishikawa T, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Yamaguchi H, Watanabe T. Anatomy of the middle rectal artery: a review of the historical literature. Surg Today. 47(1): 14-19. 2017
22. Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, Kanemitsu Y, Konishi T, Yamaguchi T, Tomita N, Matsubara N, Watanabe T, Sugihara K. Childbirth after surgery for familial adenomatous polyposis in Japan. Surg Today. 47(2): 233-237. 2017
23. Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, Kanemitsu Y, Konishi T, Yamaguchi T, Tomita N, Matsubara N, Watanabe T, Sugihara K. Association between the age and the development of colorectal cancer in patients with familial adenomatous polyposis: a multi-institutional study. Surg Today. 47(4): 470-475. 2017
24. Kojima M, Shimazaki H, Iwaya K, Nakamura T, Kawachi H, Ichikawa K, Sekine S, Ishiguro S, Shimoda T, Kushima R, Yao T, Fujimori T, Hase K, Watanabe T, Sugihara K, Lauwers GY, Ochiai A. Intramucosal colorectal carcinoma with invasion of the lamina propria: a study by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Hum Pathol. 66: 230-237. 2017
25. Konishi T, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, Kanemitsu Y, Yamaguchi T, Tomita N, Matsubara N, Watanabe T, Sugihara K. Postoperative

complications after stapled and hand-sewn ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a multicenter study. Ann Gastroenterol Surg 1: 143-149. 2017

26. Matsuzaki H, Ishihara S, Kawai K, Murono K, Otani K, Yasuda K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Watanabe T. Smoking and tumor obstruction are risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection during rectal cancer treatment. Journal of the Anus, Rectum and Colon. 1(1): 7-14. 2017
27. Matsuzaki H, Ishihara S, Kawai K, Murono K, Otani K, Yasuda K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Yamaguchi H, Watanabe T. Laparoscopic versus open surgery for obese patients with rectal cancer: a retrospective cohort study. Surg Today. 47(5): 627-635. 2017
28. Murono K, Ishihara S, Kawai K, Kaneko M, Sasaki K, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Hayashi A, Ushiku T, Fukayama M, Watanabe T. Non-occlusive mesenteric ischemia localized in the transverse colon: a case report. Surg Case Rep. 3(1): 23. 2017
29. Murono K, Ishihara S, Kawai K, Nagata H, Kaneko M, Sasaki K, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Watanabe T. Laparoscopic surgery for colorectal cancers complicated by Leriche syndrome: A report of three cases. Oncol Lett. 14(2): 1920-1924. 2017
30. Nagai Y, Sunami E, Yamamoto Y, Hata K, Okada S, Murono K, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Ishihara S, Hoon DS, Watanabe T. LINE-1 hypomethylation status of circulating cell-free DNA in plasma as a biomarker for colorectal cancer. Oncotarget. 8(7): 11906-11916. 2017
31. Nagata H, Ishihara S, Hata K, Murono K, Kaneko M, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Watanabe T. Survival and Prognostic Factors for Metachronous Peritoneal Metastasis in Patients with Colon Cancer. Ann Surg Oncol. 24(5): 1269-1280. 2017
32. Nagata H, Yamaguchi H, Watanabe T. Peritoneal metastasis of pancreas cancer mimicking the local recurrence of colon cancer after laparoscopic colectomy. ANZ J Surg. 87(10): 844-845. 2017
33. Niikura R, Hirata Y, Suzuki N, Yamada A, Hayakawa Y, Suzuki H, Yamamoto S, Nakata R, Komatsu J, Okamoto M, Kodaira M, Shinozaki T, Fujishiro M, Watanabe T, Koike K. Colonoscopy reduces colorectal cancer mortality: A multicenter, long-term, colonoscopy-based cohort study. PLoS One. 12(9): e0185294. 2017
34. Nirei T, Ishihara S, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Nozawa H, Watanabe T. Polymeric micelles loaded with (1,2-diaminocyclohexane) platinum(II) against colorectal cancer. J Surg Res. 218: 334-340. 2017
35. Nozawa H, Ishihara S, Kawai K, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Sasaki K, Murono K, Nakajima J, Watanabe T. Characterization of conversion chemotherapy for secondary surgical resection in colorectal cancer patients with lung metastases. Oncology. 92(3): 135-141. 2017
36. Nozawa H, Ishihara S, Kawai K, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Sasaki K, Murono K, Watanabe T. A high preoperative carbohydrate antigen 19-9 level is a risk factor for recurrence in stage II colorectal cancer. Acta Oncol. 56(5): 634-638. 2017
37. Nozawa H, Watanabe T. Robotic surgery for rectal cancer. Asian J Endosc Surg. 10(4):

364-371. 2017
38. O'Flynn P, Watanabe T. A report of the first Joint Meeting of the Royal College of Surgeons of England and The Japan Surgical Society. Surg Today. 47(5): 529-537. 2017
39. Ogawa S, Hida JI, Ike H, Kinugasa T, Ota M, Shinto E, Itabashi M, Okamoto T, Yamamoto M, Sugihara K, Watanabe T. Prediction of lateral pelvic lymph node metastasis from lower rectal cancer using magnetic resonance imaging and risk factors for metastasis: Multicenter study of the Lymph Node Committee of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Int J Colorectal Dis. 32(10): 1479-1487. 2017
40. Ohta S, Hiramoto S, Amano Y, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Kitayama J, Ito T. Intraperitoneal Delivery of Cisplatin via a Hyaluronan-Based Nanogel/in Situ Cross-Linkable Hydrogel Hybrid System for Peritoneal Dissemination of Gastric Cancer. Mol Pharm. 14(9): 3105-3113. 2017
41. Ota Y, Yamada A, Kobayashi Y, Niikura R, Shimpoh T, Narita A, Yoshida S, Suzuki N, Watabe H, Hirata Y, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T, Koike K. Diagnostic capability of colon capsule endoscopy for advanced colorectal cancer: A pilot study. Dig Endosc. 29(6): 695-701. 2017
42. Otani K, Ishihara S, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Yasuda K, Sasaki K, Murono K, Watanabe T. A retrospective study of laparoscopic surgery for small bowel obstruction. Ann Med Surg (Lond). 16: 34-39. 2017
43. Otani K, Ishihara S, Yamaguchi H, Murono K, Yasuda K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Watanabe T. Adiponectin and colorectal cancer. Surg Today. 47(2): 151-158. 2017
44. Otani K, Nozawa H, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Murono K, Emoto S, Watanabe T. Laparoscopic Deloyers procedure to facilitate primary anastomosis after extended resection for synchronous cancers of transverse colon and rectum: easy to preform with good functional outcome. Tech Coloproctol. 21(12): 975-976. 2017
45. Ozawa T, Matsuyama T, Toiyama Y, Takahashi N, Ishikawa T, Uetake H, Yamada Y, Kusunoki M, Calin G, Goel A. CCAT1 and CCAT2 long noncoding RNAs, located within the 8q.24.21 'gene desert', serve as important prognostic biomarkers in colorectal cancer. Ann Oncol. 28(8): 1882-1888. 2017
46. Sasaki K, Ishihara S, Hata K, Kiyomatsu T, Nozawa H, Kawai K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Kaneko M, Murono K, Abe H, Morikawa T, Watanabe T. Radiation-associated colon cancer: A case report. Mol Clin Oncol. 6(6): 817-820. 2017
47. Sasaki K, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Kaneko M, Emoto S, Murono K, Watanabe T. Laparoscopic hemicolectomy for a patient with situs inversus totalis: A case report. Int J Surg Case Rep. 16(41): 93-96. 2017
48. Sasaki S, Ueda M, Iguchi T, Kaneko M, Nakayama H, Watanabe T, Sakamoto A, Mimori K. DDR2 Expression Is Associated with a High Frequency of Peritoneal Dissemination and Poor Prognosis in Colorectal Cancer. Anticancer Res. 37 (5): 2587-2591. 2017
49. Sato K, Tanaka T, Sato J, Shibata E, Nagai Y, Murono K, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Ohtomo K, Watanabe T. Usefulness of preoperative CT colonography for colon cancer. Asian J Surg. 40(6): 438-443. 2017
50. Shinagawa T, Ishihara S, Nozawa H, Murono

K, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Yasuda K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Yamaguchi H, Hayashi A, Tanaka M, Ushiku T, Fukayama M, Watanabe T. Small colorectal cancers resembling submucosal tumor with massive submucosal invasion and lymph node metastasis: A report of two cases and review of the literature. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 41(2): e19-e23. 2017

51. Shiratori H, Nishikawa T, Shintani Y, Murono K, Sasaki K, Yasuda K, Otani K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Ishihara S, Fukayama M, Watanabe T. Perforation of jejunal diverticulum with ectopic pancreas. Clin J Gastroenterol. 10(2): 137-141. 2017
52. Sonoda H, Kawai K, Yamaguchi H, Murono K, Kaneko M, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Yasuda K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Ishihara S, Aikou S, Yamashita H, Ushiku T, Seto Y, Fukayama M, Watanabe T. Lymphogenous metastasis to the transverse colon that originated from signet-ring cell gastric cancer: A case report and review of the literature. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 41(6): e81-e86. 2017
53. Tachikawa Y, Nozawa H, Tanaka J, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Fujisawa M, Takahashi K, Sakaguchi Y, Ushiku T, Fukayama M, Watanabe T. Colonic perforation in a patient with systemic lupus erythematosus accompanied by cytomegalovirus infection: A case report. Int J Surg Case Rep. 23: 70-73. 2017
54. Takiyama A, Tanaka T, Yamamoto Y, Hata K, Ishihara S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Watanabe T. Microsatellite Status of Primary Colorectal Cancer Predicts the Incidence of Postoperative Colorectal Neoplasms. Anticancer Res. 37(10): 5785-5790. 2017
55. Tanaka T, Kaneko M, Nozawa H, Emoto S, Murono K, Otani K, Sasaki K, Nishikawa T, Kiyomatsu T, Hata K, Morikawa T, Kawai K, Watanabe T. Diagnosis, Assessment, and Therapeutic Strategy for Colorectal Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma. Neuroendocrinology. 105(4): 426-434. 2017
56. Tanaka T, Kobunai T, Yamamoto Y, Emoto S, Murono K, Kaneko M, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Kawai K, Hata K, Nozawa H, Watanabe T. Colitic Cancer Develops Through Mutational Alteration Distinct from that in Sporadic Colorectal Cancer: A Comparative Analysis of Mutational Rates at Each Step. Cancer Genomics Proteomics. 14(5): 341-348. 2017
57. Tanaka T, Kobunai T, Yamamoto Y, Murono K, Otani K, Yasuda K, Nishikawa T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Nozawa H, Ishihara S, Watanabe T. Increased Copy Number Variation of mtDNA in an Array-based Digital PCR Assay Predicts Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer. In Vivo. 31(4): 713-718. 2017
58. Tanaka T, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Kiyomatsu T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Murono K, Watanabe T. Lymph Node Size on Computed Tomography Images Is a Predictive Indicator for Lymph Node Metastasis in Patients with Colorectal Neuroendocrine Tumors. In Vivo. 31(5): 1011-1017. 2017
59. Watanabe T, Miyata H, Konno H, Kawai K, Ishihara S, Sunami E, Hirahara N, Wakabayashi G, Gotoh M, Mori M. Prediction model for complications after low anterior resection based on data from 33,411 Japanese patients included in the National Clinical Database. Surgery. 161(6): 1597-1608. 2017
60. Yamamoto T, Tanaka T, Yokoyama T,

Shimoyama T, Ikeuchi H, Uchino M, Watanabe T. Efficacy of granulocyte and monocyte apheresis for antibiotic-refractory pouchitis after proctocolectomy for ulcerative colitis: an open-label, prospective, multi-centre study. Therap Adv Gastroenterol. 10(2): 199-206. 2017

61. Yamashita H, Ishihara S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Okuma K, Abe O, Watanabe T, Nakagawa K. Comparison of volumetric-modulated arc therapy using simultaneous integrated boosts (SIB-VMAT) of 45 Gy/55 Gy in 25 fractions with conventional radio-therapy in preoperative chemoradiation for rectal cancers: a propensity score case-matched analysis. Radiat Oncol. 12(1): 156. 2017
62. Yasuda K, Tanaka T, Ishihara S, Otani K, Nishikawa T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Nozawa H, Masui Y, Shintani Y, Watanabe T. Intestinal perforation after nivolumab immunotherapy for a malignant melanoma: a case report. Surg Case Rep. 3(1): 94. 2017
63. Yokoyama Y, Watanabe T, Tamura Y, Hashizume Y, Miyazono K, Ehata S. Autocrine BMP-4 Signaling Is a Therapeutic Target in Colorectal Cancer. Cancer Res. 77(15): 4026-4038. 2017
64. Yoshioka Y, Suzuki T, Matsuo Y, Tsurita G, Watanabe T, Dohmae N, Nakamura Y, Hamamoto R. Protein lysine methyl-transferase SMYD3 is involved in tumorigenesis through regulation of HER2 homodimerization. Cancer Med. 6(7): 1665-1672. 2017

血管外科学

科長

保科克行

講師

保科克行、高山利夫

助教

山本晃太、赤井隆文、谷口良輔

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、現在もなお旧外科学講座第一の構成や内容の多くを踏襲しており、教育・研究・診療に関しては腫瘍外科と共同で行っている部分が少なくありません。構成員は、講師 2（うち科長 1）、助教 3、大学院生 9、研修医 1（平成 30 年 4 月現在）です。外来は外来棟 3 階、固有病床は入院棟 A の 8 階南、医局と研究室は管理研究棟 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

外科の基本は手術手技です。2017 年より Off the Job Training（Off JT）が心臓血管外科専門医受験のクレジットとなり、各施設での Off JT の施行がほぼ義務化されました。それに一早く呼応して当科では Off JT システムを作り、そのトレーニングに若手医師・医学生らをリクルートするスタディを始めました（倫理委員会承認：11567）。日本血管外科学会の home page でも動画が紹介されており、また施術者の評判もよく実際の手技

に直結する成果がでています。縫合の時間やできばえを評価していますが、learning curve が有意に示されています。今後の外科医師の手技をボトムアップする有効な教育方法の一つと位置づけています。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、個々の患者に必要かつ十分な検査・処置・治療を実施できるようになることを目標としています。術前、術後のカンファレンス以外にも、教室全体の抄読会、外科集談会、日本血管外科学会関東甲信越地方会などにおいて症例を発表する機会を与えるようにしています。

研　究

毎年 1〜4 人の血管外科分野の大学院生を受け入れており、臨床研究では腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後血行力学的変化の解明や閉塞性動脈硬化症の遺伝子解析を、また基礎研究としては小口径人工血管の開発、血管新生などについて遺伝子工学的ならびに分子生物学的な手法を用いて研究を行っています。月に一回土曜日午前には血管外科のリサーチカンファランスを行っています。

本教室の主な研究テーマを下記に列挙します。

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

出版物等（英文）

1. Akagi D, Hoshina K, Watanabe T, Conte MS. Drug therapy for abdominal aortic aneurysms utilizing omega-3 unsaturated fatty acids and their derivatives. Curr Drug Targets. In press
2. Haga M, Yamamoto S, Okamoto H, Hoshina K, Asakura T, Watanabe T. Histological Reactions and the In Vivo Patency Rates of Small Silk Vascular Grafts in a Canine Model. Ann Vasc Dis. 10: 132-138. 2017

3. Hoshina K, Akai T, Ohshima M, Watanabe T, Yamamoto S. Theoretical mechanism of temporary renal function improvement after abdominal aortic aneurysm surgery: Applications for clinical imaging and laboratory data. Medicine (Baltimore). 96: e7428. 2017
4. Hoshina K, Ishimaru S, Sasabuchi Y, Yasunaga H, Komori K; Japan Committee for Stentgraft Management (JACSM). Outcomes of Endovascular Repair for Abdominal Aortic Aneurysms: A Nationwide Survey in Japan. Ann Surg. In press
5. Isaji T, Hashimoto T, Yamamoto K, Santana JM, Yatsula B, Hu H, Bai H, Jianming G, Kudze T, Nishibe T, Dardik A. Improving the Outcome of Vein Grafts: Should Vascular Surgeons Turn Veins into Arteries?. Ann Vasc Dis. 10(1): 8-16. 2017
6. Li J, Zhao L, Urabe G, Fu Y, Guo LW. Epigenetic intervention with a BET inhibitor ameliorates acute retinal ganglion cell death in mice. Mol Vis. 23: 149-159. 2017
7. Nemoto Y, Hoshina K, Kobayashi M, Kimura M, Yamamoto S, Watanabe T, Ohshima M. Morphological Changes and Device Migration After Stent Graft Insertion - Clinical Application of an Image-Based Modeling System and Analysis With Geometric Parameters. Circ J. In press
8. Nemoto Y, Hosoi Y, Hoshina K, Nunokawa M, Kubota H, Watanabe T. In Situ Reconstruction with Extended Debridement in Patients with Mycotic Abdominal Aortic Aneurysms. Ann Vasc Dis. 10: 159-163. 2017
9. Protack CD, Foster TR, Hashimoto T, Yamamoto K, Lee MY, Kraehling JR, Bai H, Hu H, Isaji T, Santana JM, Wang M, Sessa WC, Dardik A. Eph-B4 regulates adaptive venous remodeling to improve arteriovenous fistula patency. Scientific Rep. 7(1): 15386. 2017
10. Suhara M, Hoshina K, Akai A, Isaji T, Akagi D, Yamamoto K, Miyahara T, Watanabe T. Stenotic lesion level did not affect outcomes of carotid endarterectomy. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 25: 271-275. 2017
11. Yamamoto K, Hoshina K, Akai A, Isaji T, Akagi D, Miyahara T, Watanabe T. Results of surgical interventions for critical limb ischemia due to vasculitis or collagen-tissue related disease. Int Angiol. 36(4): 332-339. 2017
12. Yamamoto K, Hoshina K, Akai A, Isaji T, Akagi D, Miyahara T, Watanabe T. Results of surgical interventions for critical limb ischemia due to vasculitis or collagen-tissue related disease. Int Angiol. 36: 332-339. 2017
13. Yu Q, Wang B, Chen Z, Urabe G, Glover MS, Shi X, Guo LW, Kent KC, Li L. Electron-Transfer/Higher-Energy Collision Dissociation (EThcD)-Enabled Intact Glycopeptide/Glycoproteome Characterization. J Am Soc Mass Spectrom. 28(9): 1751-1764. 2017

乳腺・内分泌外科学

教授

瀬戸泰之

講師

田辺真彦

助教

西岡琴江　菊池弥寿子　分田貴子　石橋祐子　笹原麻子　﨑山香奈

組　織

乳腺・内分泌外科学は現在、教授 1 名、講師 1 名、助教 6 名で構成されており、これ以外に臨床登録医、大学院生、が研究に従事している。臨床科は乳腺内分泌外科である。当教室の理念と教育活動、職務スケジュールは消化管外科学教室とほぼ同様である。

教育活動

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

卒後初期研修については、主に乳腺、甲状腺・副甲状腺疾患の診断、治療の基礎を教育すると同時に、基本的な外科的手技についての修練を行っている。初期研修を終えた後は、学外施設にて一般外科修練を数年間積み、その後、本院の病棟担当医としてさらなる専門的課題について修練をし、外科専門医（認定医）取得後、より専門的な臨床医への道、あるいは大学院生としての課程を歩む。とくに乳癌の病理、乳癌の全身治療（抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬）、マンモグラフィ読影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。これまで東大病院においては、乳腺疾患、甲状腺・副甲状腺疾患に対する外科診断、外科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。乳腺、甲状腺・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。2017 年における症例は、乳腺外科としては乳癌が 185 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 47 例である。

一週間の勤務スケジュールとしては、胃食道・

乳腺内分泌外科合同で、月曜日に教授の総回診が行われ、術前・術後の症例検討会が水・木・金曜日の朝に、抄読会が月曜日朝に行われている。乳腺内分泌外科の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は、火曜の夕方に、科長病棟カンファ＋回診は木曜(金曜)夕方に行っている。他科との連携として、病理、放射線科との合同カンファランスを各々月１回、放射線技師を交えたマンモグラフィ読影勉強会、さらに内外の乳癌専門家による研究会も月に 2-3 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) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群の臨床と研究
2) 東大オンコパネルへの積極的貢献
3) Dose dense 化学療法の臨床と研究
4) 乳癌での Ki-67 の臨床的な意義
5) 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
6) 新規乳癌化学療法薬の使用実績の調査とその広報活動
7) 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
8) 新しい甲状腺薬の使用実績の調査
9) 抗がん剤副作用に対する副作用対策の研究
10) 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) 乳癌発生の基盤となるエピゲノム変化
2) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群における乳癌発生分子機構の解明
3) 甲状腺腫瘍におけるエピジェネティク解析
4) 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
5) 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
6) Digital PCR を用いた乳癌 HER2 タンパク定量法の開発
7) 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. Masahiko Tanabe, Takayo Fukuda, Yoshinori Ito. The Position of Combination Chemotherapy with Mitomycin C and Methotrexate in the Treatment of Metastatic Breast Cancer - Especially Triple Negative Breast Cancer. Oncomedicine 2017; 2: 126-131.
2. Otsuji K, Sasaki T, Tanaka A, Kunita A, Ikemura M, Matsusaka K, Tada K, Fukayama M, Seto Y. Use of droplet digital PCR for quantitative and automatic analysis of the HER2 status in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2017 Feb;162(1):11-18.
3. Sasahara A, Tominaga K, Nishimura T, Yano M, Kiyokawa E, Noguchi M, Noguchi M, Kanauchi H, Ogawa T, Minato H, Tada K, Seto Y, Tojo A, Gotoh N. An autocrine/paracrine circuit of growth differentiation factor (GDF) 15 has a role for maintenance of breast cancer stem-like cells. Oncotarget. 2017 Apr 11;8(15):24869-24881.
4. Tada K, Nishioka K, Kikuchi Y, Niwa T, Seto Y. Post-mastectomy radiation therapy in breast cancer with 1-3 involved lymph nodes: the Pros.Breast Cancer. 2017 Jul; 24(4):502-504.
5. Ishibashi Y, Ohtsu H, Ikemura M, Kikuchi Y, Niwa T, Nishioka K, Uchida Y, Miura H,

Aikou S, Gunji T, Matsuhashi N, Ohmoto Y, Sasaki T, Seto Y, Ogawa T, Tada K, Nomura S. Serum TFF1 and TFF3 but not TFF2 are higher in women with breast cancer than in women without breast cancer. Sci Rep. 2017 Jul 7;7(1):4846.

6. Kikuchi Y1, Uchida Y2, Shirakawa K3, Kanauchi H4, Niwa T1, Nishioka K1, Tada K1, Hashimoto M5, Yasuda H5, Sugiura R5, Kawabata H6, Seto Y1, Ogawa T. A multicenter, observational study of metastatic breast cancer patients who were treated with eribulin mesylate or taxane-based regimens. Asia Pac J Clin Oncol. 2018 Mar 1.
7. Ayaka Sato, Masahiko Tanabe, Yumi Tsuboi, Masako Ikemura, Keiichiro Tada, Yasuyuki Seto, Yoshinori Murakami. Detection of the PIK3CA Mutation in Circulating Tumor DNA as a Possible Predictive Indicator for Poor Prognosis of Early-Stage Breast Cancer. Journal of Cancer Therapy. Vol.09 No.01(2018)
8. Shien T, Tanaka T, Tanabe M, Okumura Y, Masuda N, Yoshida A, Arima N, Komoike Y, Tanaka S, Iwase T, Taguchi T, Nakatsukasa K, Inaji H, Ishitobi M; Collaborative Study Group of Scientific Research of the Japanese Breast Cancer Society. Evaluation of ALDH1 expression in ipsilateral breast cancer recurrence. Oncol Lett. 2017 Mar;13(3):1071-1077.
9. Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji EI, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada KI, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Gotoh N. Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells. Oncogene. 2017 Mar 2;36(9):1276-1286.
10. Yamamoto M, Sakane K, Tominaga K, Gotoh N, Niwa T, Kikuchi Y, Tada K, Goshima N, Semba K, Inoue JI. Intratumoral bidirectional transitions between epithelial and mesenchymal cells in triple-negative breast cancer. Cancer Sci. 2017 Jun;108(6):1210-1222.
11. Kawazu M, Kojima S, Ueno T, Totoki Y, Nakamura H, Kunita A, Qu W, Yoshimura J, Soda M, Yasuda T, Hama N, Saito-Adachi M, Sato K, Kohsaka S, Sai E, Ikemura M, Yamamoto S, Ogawa T, Fukayama M, Tada K, Seto Y, Morishita S, Hazama S, Shibata T, Yamashita Y, Mano H. Integrative analysis of genomic alterations in triple-negative breast cancer in association with homologous recombination deficiency. PLoS Genet. 2017 Jun 21;13(6):e1006853.
12. 佐藤 綾花, 宮城 由美, 坂井 威彦, 五味 直哉, 堀井 理絵, 秋山 太, 岩瀬 拓士, 大野 真司「多量のヘモジデリン沈着がマンモグラフィで石灰化様に描出されたと推測される一側多発乳癌の 1 例」乳癌の臨床 (0911-2251)32 巻 1 号 Page51-57(2017.02)
13. 笹原　麻子「GDF15 による乳がん幹細胞の制御」月刊「細胞」第 49 巻第 3 号 Page112-115 (2017.03)
14. 尾辻 和尊, 多田 敬一郎 【知っておきたい乳がん診療のエッセンス】治療編 術後フォローアップ(解説/特集) 臨床外科 (0386-9857) 72 巻 9 号 Page1086-1090(2017.09)
15. 森園　亜里紗, 多田　敬一郎　【手術ステップごとに理解する-標準術式アトラス】乳腺腋窩の手術(図説/特集)　臨床外科 (0386-9857) 72 巻 11 号 Page338-343 (2017.10)
16. 多田 敬一郎 【外科における controversy-誌上ディベート】 リンパ節転移 1〜3 個の場合の乳房切除後放射線治療　施行すべきか? 施行する 外科(0016-593X)79 巻 5 号 Page 402-404(2017.05)

皮膚科学

教授

佐藤伸一

准教授

浅野善英

講師

宮垣朝光、吉崎歩

特任講師

山田大資、赤股要

助教

管析、宮嵜美幾、吉崎麻子、三枝良輔、船水薫、山下尚志、宍戸菜穂美、大垣淳、河合徹

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

沿革と組織の概要

1990 年に開講 100 周年を迎えている。現在のスタッフは教授 1、准教授 1、講師 2、特任講師 2、助教 9 である。外来は、新外来棟 4 階、病棟は主として 6 階北、医局及び研究室は管理研究棟 2 階にある。以下に、当教室の診療・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。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』ができている場合に意味をもつものであるので病理組織検査や臨床検査と相俟って『皮疹を正確に把握できる眼』をもつ皮膚科医を育てるべく力を注いでいる。

教　育

卒前教育では、皮膚科学の総論・各論について系統的な講義を行う一方、診断学の中で皮膚症状の見方についての教育を行っている。また、学内外の講師による皮膚疾患についての系統立った臨床的な講義を行い、皮膚科学の研究と臨床がどのよ

うに結びついているかの理解を助けるようにしている。学生実習では、様々な患者の診察を通じて、皮膚科の診療の仕方について理解してもらえるように配慮している。卒後教育では、医療全般についての訓練を充分に行うとともに皮膚科医としての診療の仕方についてのトレーニングを行っている。更に、日本皮膚科学会その他の学会で数多くの発表の機会がもてるように配慮している。

研　究

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

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

出版物等

1. Miyagawa T, Kadono T, Saigusa R, Yamada D, Masui Y, Fujita H, Asano Y, Sato S. Lymphangiosarcoma of the hip arising in a congenital non-irradiated lymphangioma. J Dtsch Dermatol Ges. 2017; 15(12):1235-7.
2. Taniguchi T, Miyagawa T, Tamaki Z, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Yoshizaki A, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S, Asano Y. A possible implication of reduced levels of LIF, LIFR, and gp130 in vasculopathy related to systemic sclerosis. Arch Dermatol Res. 2017; 309(10):833-42.
3. Sakamoto M, Miyagaki T, Kamijo H, Oka T, Takahashi N, Suga H, Yoshizaki A, Asano Y, Sugaya M, Sato S. Serum vascular endothelial growth factor A levels reflect itch severity in mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Dermatol. 2018; 45(1): 95-9.
4. Miyagawa T, Kadono T, Masui Y, Yamada D, Saigusa R, Numajiri H, Omatsu J, Asano Y, Sato S. Nivolumab-induced vitiligo successfully treated with narrowband UVB phototherapy. Eur J Dermatol. 2017; 27(6):656-8.
5. Suzuki H, Miyagaki T, Otobe S, Nakajima R, Oka T, Takahashi N, Kabasawa M, Suga H, Yoshizaki A, Asano Y, Sato S, Sugaya M. Increased endocan expression in lesional skin and decreased endocan expression in sera in atopic dermatitis. J Dermatol. 2017; 44(12):1392-5.
6. Marangoni RG, Masui Y, Fang F, Korman B, Lord G, Lee J, Lakota K, Wei J, Scherer PE, Otvos L, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Asano Y, Sato S, Tourtellotte WG, Varga J. Adiponectin is an endogenous antifibrotic mediator and therapeutic target. Sci Rep. 2017; 7(1):4397.
7. Miyagawa T, Kadono T, Saigusa R, Numajiri H, Omatsu J, Funamizu K, Yamada D, Masui Y, Asano Y, Sato S. Multiple-opposing rotation flaps for the scalp defect including hair whorl. J Dermatol. 2017; 44(11):e302-3.
8. Oka T, Sugaya M, Takahashi N, Nakajima R, Otobe S, Kabasawa M, Suga H, Miyagaki T, Asano Y, Sato S. Increased Interleukin-19 Expression in Cutaneous

T-cell Lymphoma and Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 2017; 97(10):1172-7.
9. Kamijo H, Sugaya M, Takahashi N, Oka T, Miyagaki T, Asano Y, Sato S. BET bromodomain inhibitor JQ1 decreases CD30 and CCR4 expression and proliferation of cutaneous T-cell lymphoma cell lines. Arch Dermatol Res. 2017; 309(6):491-7.
10. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Hirabayashi M, Miura S, Yamashita T, Taniguchi T, Ichimura Y, Takahashi T, Yoshizaki A, Miyagaki T, Sugaya M, Sato S. Systemic Sclerosis Dermal Fibroblasts Suppress Th1 Cytokine Production via Galectin-9 Overproduction due to Fli1 Deficiency. J Invest Dermatol. 2017; 137(9): 1850-9.
11. Taniguchi T, Asano Y, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Ichimura Y, Takahashi T, Toyama T, Yoshizaki A, Sato S. Fli1 Deficiency Induces CXCL6 Expression in Dermal Fibroblasts and Endothelial Cells, Contributing to the Development of Fibrosis and Vasculopathy in Systemic Sclerosis. J Rheumatol. 2017; 44(8):1198-205.
12. Takahashi T, Asano Y, Shibata S, Tada Y, Sato S. Serum angiopoietin-2 level as a potential biomarker in psoriasis vulgaris. J Dermatol. 2017; 44(2):205-6.
13. Miyagawa T, Asano Y, de Mestier Y, Saigusa R, Taniguchi T, Yamashita T, Nakamura K, Hirabayashi M, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, Yoshizaki A, Miyagaki T, Sugaya M, Sato S. Serum H-ficolin levels: Clinical association with interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. J Dermatol. 2017; 44 (10):1168-71.
14. Otobe S, Sugaya M, Taniguchi T, Miyagaki T, Iozumi K, Sato S. Adult T-cell leukemia/ lymphoma with subungual hematomas in all fingers and toes as the first manifestation. J Dermatol. 2018; 45(3): 378-9.
15. Takahashi N, Sugaya M, Suga H, Oka T, Kawaguchi M, Miyagaki T, Fujita H, Inozume T, Sato S. Increased Soluble CD226 in Sera of Patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma Mediates Cytotoxic Activity against Tumor Cells via CD155. J Invest Dermatol. 2017; 137(8):1766-73.
16. Oka T, Sugaya M, Takahashi N, Takahashi T, Shibata S, Miyagaki T, Asano Y, Sato S. CXCL17 Attenuates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Skin Inflammation by Recruiting Myeloid-Derived Suppressor Cells and Regulatory T Cells. J Immunol. 2017; 198(10):3897-908.
17. Takahashi T, Asano Y, Taniguchi T, Yoshizaki A, Sato S. Serum LL-37 levels correlate with the efficacy of i.v. cyclophosphamide pulse for skin sclerosis and interstitial lung disease in systemic sclerosis. J Dermatol. 2017;44(4):468-9.
18. Toyama T, Asano Y, Miyagawa T, Nakamura K, Hirabayashi M, Yamashita T, Saigusa R, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, Taniguchi T, Yoshizaki A, Sato S. The impact of transcription factor Fli1 deficiency on the regulation of angiogenesis. Exp Dermatol. 2017;26(10):912-8.
19. Taniguchi T, Asano Y, Fukasawa T, Yoshizaki A, Sato S. Critical contribution of the interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 axis to vasculopathy associated with systemic sclerosis. J Dermatol. 2017;44(8):967-71.
20. Senda N, Miyagaki T, Oka T, Ito Y, Katayama K, Kamiyama T, Sugaya M, Sato S. Case of mycosis fungoides with gastric and central nervous system involvement. J Dermatol. 2017;44(7):e166-7.

21. Saigusa R, Asano Y, Yamashita T, Sumida H, Miyazaki M, Sato S. A case of systemic sclerosis with linear scleroderma developing after fracture surgery. Eur J Dermatol. 2017;27(2):200-1.
22. Miyagawa T, Kadono T, Miyazaki M, Sato S. Multiple molluscum contagiosum lesions in adults suggesting compromised immune system. Infection. 2017;45(4):573-4.
23. Takahashi T, Asano Y, Sugawara K, Yamashita T, Nakamura K, Saigusa R, Ichimura Y, Toyama T, Taniguchi T, Akamata K, Noda S, Yoshizaki A, Tsuruta D, Trojanowska M, Sato S. Epithelial Fli1 deficiency drives systemic autoimmunity and fibrosis: Possible roles in scleroderma. J Exp Med. 2017;214(4):1129-51.
24. Miyagaki T, Sugaya M, Oka T, Takahashi N, Kawaguchi M, Suga H, Fujita H, Yoshizaki A, Asano Y, Sato S. Placental Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Together Regulate Tumour Progression via Increased Vasculature in Cutaneous T-cell Lymphoma. Acta Derm Venereol. 2017; 97(5):586-92.
25. Toyama T, Asano Y, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Tamaki Z, Kagami S, Mitsui H, Sato S. Ethosuximide-induced lupus-scleroderma syndrome with disease-specific autoantibodies. Eur J Dermatol. 2017; 27(2):196-7.
26. Miyagawa T, Kadono T, Kimura T, Saigusa R, Yoshizaki A, Miyagaki T, Yamada D, Masui Y, Fujita H, Sato S. Pazopanib induced a partial response in a patient with metastatic fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans without genetic translocations resistant to mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine chemotherapy and gemcitabine-docetaxel chemotherapy. J Dermatol. 2017; 44(3): e21-2.
27. Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Nakamura K, Yamashita T, Miura S, Saigusa R, Ichimura Y, Takahashi T, Hirabayashi M, Taniguchi T, Akamata K, Asano Y, Sato S. Unprecedented success of rituximab therapy for prednisolone- and immunosuppressant-resistant systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Scand J Rheumatol. 2017; 46(3): 247-52.
28. Yamashita T, Asano Y, Taniguchi T, Nakamura K, Saigusa R, Miura S, Toyama T, Takahashi T, Ichimura Y, Yoshizaki A, Trojanowska M, Sato S. Glycyrrhizin Ameliorates Fibrosis, Vasculopathy, and Inflammation in Animal Models of Systemic Sclerosis. J Invest Dermatol. 2017; 137(3):631-40.
29. Takahashi N, Sugaya M, Oka T, Miyagaki T, Sato S. Alopecia areata, thyroiditis and vitiligo vulgaris in a Japanese patient with smoldering type adult T-cell leukemia/lymphoma. J Dermatol. 2017; 44(4):e79-80.

形成外科学

教授

岡崎　睦

准教授

飯田拓也

特任講師

山下修二

助教

富岡容子、金山幸司、荻島信也、沼畑岳央、播摩光宣、今井和也

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、准教授 1 名、特任講師 1 名、助教 6 名、特任臨床医（医員）と専門研修医合わせて、全体で 18 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。

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。顔面神経麻痺、乳房、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。2017 年の実績では初診 924 名、入院手術数 785 件、外来手術数 316 件、救急受入れ 808 件であった。

現在利用病床数は約 20 床で、毎週金曜朝に教授回診が行われる。毎週火曜日夜に科全体で術前検討会を行なっており、全ての手術について適切な治療法が選択されるようにしている。また毎週水曜日夜には、術後並びに外来診療症例の検討会を行い、手術症例の適切なフィードバックができるシステムを構築している。

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、病棟回診に加え、非常勤講師によるクルズスおよび助教による実技経験型学習を行い、教授、講師、助手の指導のもとに、形成外科が対象とする多様な疾患に多く触れられるように配慮している。

卒後教育では、初期研修 2 年間の後、後期研修として形成外科全般のトレーニングを行い、卒後6年間で形成外科認定医の資格が取得できるよう指導を行っている。

研究

研究室は東研究棟地下 1 階にあり、平成 29 年 7 月現在、大学院生 2 名が籍を置き、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）顔面神経麻痺患者においての瞬目の分析による閉瞼機能再建の研究
2）フレキシブル電子デバイスによる局所血流の可視化
3）ICG 検査による、リンパ・皮弁血流評価と適応術式に関する研究
4）毛乳頭細胞、真皮毛根鞘細胞、表皮角化細胞を用いた毛髪再生に関する研究
5）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
6）微小血管吻合を用いた各種組織移植の基礎研究

出版物等(2017)

1. Mashiko T, Wu SH, Feng J, Kanayama K, Kinoshita K, Sunaga A, Narushima M, Yoshimura K. Mechanical Micronization of Lipoaspirates: Squeeze and Emulsification Techniques. Plast Reconstr Surg 139:79-90, 2017
2. Yano T, Okazaki M, Tanaka K, Tsunoda A, Aoyagi M, Kishimoto S. ""Indication for and Limitation of the Facial Dismasking Flap Approach for Skull Base Surgery to Achieve the Best Esthetical and Functional Results"" Annals of Plastic Surgery 78:49〜53, 2017
3. Maruyama Y,Inoue K, Mori K, Gorai K, Shimamoto R, Onitsuka T, Iguchi H, Okazaki M, Nakagawa M. Neutrophil-lymphocyte ratio and plateletlymphocyte ratio as predictors of wound healing failure in head and neck reconstruction. Acta Oto-Laryngologica 137:106〜110, 2017
4. Kanayama K, Mineda K, Mashiko T, Wu SH, Feng J, Kinoshita K, Sunaga A, Yoshimura K. Blood Congestion Can Be Rescued by Hemodilution in a Random-Pattern Skin Flap. Plast Reconstr Surg 139:365-374, 2017
5. Song D, Pafitanis G, Pont LEP, Yang P, Koshima I, Zhang Y, Iida T, Zhou X, Li Z. Chimeric thoracoacromial artery perforator flap for one-staged reconstruction of complex pharyngoesophageal defects: A single unit experience. Head Neck 40:302-311, 2017
6. Usami S, Okazaki M. Fingertip reconstruction with a posterior interosseous artery perforator flap: a minimally invasive procedure for donor and recipient sites. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 70:166〜172, 2017
7. Tashiro K, Yamashita S. Superficial Circumflex Iliac Artery Perforator Flap for Dorsalis Pedis Reconstruction Plast Reconstr Surg Glob Open 20;5:e1308, 2017
8. Gorai K, Inoue K, Saegusa N, Shimamoto R, Takeishi M, Okazaki M, Nakagawa M. Prediction of Skin Necrosis after Mastectomy for Breast Cancer Using Indocyanine Green Angiography Imaging. Plast Reconstr Surg Glob Open 21;e1321, 2017
9. Sunaga A, Kamochi H, Sarukawa S, Uda H, Sugawara Y, Asahi R, Chi D, Nakagawa S, Kanayama K, Yoshimura K. Reconstitution of Human Keloids in Mouse Skin. Plast Reconstr Surg Glob Open 25;5:e1304, 2017
10. Feng J, Mineda K, Wu SH, Mashiko T, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, Kanayama K, Asahi R, Sunaga A, Yoshimura K. An injectable non-cross-linked hyaluronic-acid gel containing therapeutic spheroids of human adipose-derived stem cells. Sci Rep 8;7:1548, 2017
11. Mashiko T, Oka A, Osawa E, Koshima I. A Deceptively Simple Solution for Refractory Melasma: Glycolic Acid Peels and Hydroquinone at Home. Plast Reconstr Surg Glob Open 19;5:e1335, 2017

12. Ishiura R, Yamamoto T, Saito T, Mito D, Iida T. Comparison of Lymphovenous Shunt Methods in a Rat Model: Supermicrosurgical Lymphaticovenular Anastomosis versus Microsurgical Lymphaticovenous Implantation. Plast Reconstr Surg 139:1407-1413, 2017
13. Homma T, Okazaki M, Tanaka K, Uemura N. Simultaneous Surgical Treatment for Smile Dysfunction and Lagophthalmos Involving a Dual Latissimus Dorsi Flap. Plast Reconstr Surg Glob Open 25;e1370, 2017
14. Mashiko T, Wu SH, Feng J, Kanayama K, Yoshimura K. Reply: Mechanical Micronization of Lipoaspirates: Squeeze and Emulsification Techniques. Plast Reconstr Surg 139: 1370e-1372e, 2017
15. Namiki T, Nojima K, Hanafusa T, Mori H, Okazaki M, Miura K, Tanaka M, Yokozeki H. A case of basal cell carcinoma with a neighbouring melanocytic nevus: dermoscopic features. Eur J Dermatol 27:441-442, 2017
16. 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 37(5):421-425, 2017
17. Usami S, Okazaki M, Nitta T, Uemura N, Homma t, Akita K.Histological investigation of common insensate flaps obtained from the hand and foreaem regions for use in fingertip reconstruction. Journal of Plastic, Hand Surgery 51:182-186, 2017
18. Tomioka Y, Enomoto S, Gu J, Kaneko A, Saito I, Inoue Y, Woo T, Koshima I, Yoshimura K, Someya T, Sekino M. Multipoint Tissue Circulation Monitoring with a Flexible Optical Probe. Sci Rep 29;7:9643, 2017
19. Yoshimatsu H, Iida T, Hayashi A, Saito T. Free Lateral Digital Flap for Reconstruction of the Fingers.Ann Plast Sur 79:477-481, 2017
20. Kato M, Watanabe S, Kato R, Kawashima H, Iida T, Watanabe A. Spontaneous Regression of Lymphangiomas in a Single Center Over 34 Years. Plast Reconstr Surg Glob Open 25; 5:e1501, 2017
21. Tanaka K, Igari K, Kishino M, Usami S, Homma T, Toyofuku T, Inoue Y, Okazaki M. The possibility of free tissue transfer as a nutrient flap for critical ischemic foot: A case report. Microsurgery 37:694-698, 2017
22. Iida T, Yoshimatsu H, Koshima I. Reconstruction of Anterolateral Thigh Defects Using Perforator-Based Propeller Flaps. Ann Plast Surg 79:385-389, 2017
23. Mashiko T, Wu SH, Feng J, Kanayama K, Yoshimura K. Reply: Mechanical Micronization of Lipoaspirates: Squeeze and Emulsification Techniques. Plast Reconstr Surg 140:509e-510e, 2017
24. Kobayashi H, Iida T, Yamamoto T, Ikegami M, Shinoda Y, Tanaka S, Kawano H. Lymphaticovenous Anastomoses for Lymphedema Complicated by Severe Lymphorrhea Following Resection of Soft-Tissue Sarcomas of the Adductor Compartment: A Report of Two Cases. JBJS Case Connect 7:e80, 2017
25. Tomioka YK, Uda H, Yoshimura K, Sunaga A, Kamochi H, Sugawara Y. Studying the blood pressures of antegrade and retrograde internal mammary vessels: Do theyreally work as recipient vessels? J Plast Reconstr Aesthet Surg 70:1391-1396, 2017
26. Tashiro K, Yamashita S, Koshima I, Miyamoto S. Visualization of Accessory Lymphatic Pathways in Secondary Upper Extremity Lymphedema Using Indocyanine Green Lymphography. Ann Plast Surg 79: 393-396, 2017
27. Karakawa R, Narushima M, Ogishima S,

Hara H, Karino S, Iida T, Kakigi A, Koshima I. Free anterolateral thigh full-thickness skin flap with vascularized lateral femoral cutaneous nerve for the reconstruction of facial nerve and external auditory canal after the resection of facial nerve schwannoma. SAGE Open Med Case Rep 16; 5: 2050313X17741825, 2017

28. Yoshimatsu H, Steinbacher J, Meng S, Hamscha UM, Weninger WJ, Tinhofer IE, Yamamoto T, Iida T, Tzou CJ. Feasibility of Bone Perfusion Evaluation in Cadavers Using Indocyanine Green Fluorescence Angiography. Plast Reconstr Surg Glob Open. 20;5:e1570, 2017
29. Tashiro K, Yamashita S, Narushima M, Koshima I, Miyamoto S. Hemi-Intravascular Stenting for Supermicrosurgical Anastomosis. Plast Reconstr Surg Glob Open 20;5:e1533, 2017
30. Kanayama K, Mashiko T, Asahi R, Sunaga A, Yoshimura K. Reply: Blood Congestion Can Be Rescued by Hemodilution in a Random-Pattern Skin Flap. Plast Reconstr Surg 140:831e-832e, 2017
31. 植村法子, 岡崎　睦, 森　弘樹. 患者が選択する女性化乳房手術のアプローチ　乳輪縁切開とランダム切開. 日本形成外科学会会誌 37:497-502, 2017
32. 飯田拓也、光嶋勲　頭頸部外科領域における形成外科手技の活用　頭頸部外科　27(2): 169-172, 2017
33. 光嶋 勲, 山下 修二, 吉田 周平, 播摩 光宣, 成島 三長. リンパ浮腫治療の最前線 世界に発信するリンパ管細静脈吻合術. 実験医学 35(3):429-434, 2017
34. 成島 三長, 播摩 光宣, 吉松 英彦, 山下 修二, 飯田 拓也, 光嶋 勲. リンパ管静脈吻合とリンパ節移植における縫合術. PEPARS 123:167-173, 2017
35. 光嶋 勲, 山下 修二, 吉田 周平, 播摩 光宣, 飯田 拓也. 動脈・静脈疾患(四肢体幹) 動静脈奇形に対する美容再建術. 日本臨床 75(4):544-548, 2017
36. 飯田 拓也, 吉松 英彦, 山本 匠, 山下 修二, 成島 三長, 光嶋 勲. How to 局所麻酔&伝達麻酔 局所麻酔下スーパーマイクロサージャリー 遊離皮弁移植術の局所麻酔のコツ. PEPARS 127:47-52, 2017
37. 増子貴宣, 吉村浩太郎. 吸引脂肪の機械的濃縮—squeeze と emulsification－. 雑誌形成外科, 克誠堂出版. 60:1038-1040, 2017
38. 岡崎　睦. 遊離皮弁移植術（マイクロ手術） オペナーシング 形成外科の手術看護パーフェクトマニュアル. メディカ出版 10:155～166,2017
39. 光嶋 勲, 吉田 周平, 水田 栄樹, 播摩 光宣, 山下 修二. 陰茎癌の治療 手術療法 術後合併症に対する機能・形態再建術. 日本臨床 75(7): 531-538, 2017
40. 岡崎　睦. 広背筋皮弁. 形成外科治療手技全書Ⅱ　形成外科の基本手技 2（分担） 克誠堂 2017 192-199
41. 岡崎　睦. 胸背動脈穿通枝皮弁. 形成外科治療手技全書Ⅱ　形成外科の基本手技 2（分担） 克誠堂 2017 236-241
42. 岡崎　睦. 創傷治癒の原理. 創傷治療の原理 外科系医師が知っておくべき創傷治療のすべて（分担） 南江堂 2017 17-28
43. 岡崎　睦. 腓腹神経　採取のための臨床解剖、採取のコツと採取部への対応 イラスト手術手技のコツ　耳鼻咽喉科・頭頚部外科（分担） 東京医学社 2017 559-562

口腔外科学

教授

高戸毅（6 月まで）、星和人（1 月から）

準教授

星和人（１２月まで）、西條英人

講師

小笠原徹、大久保和美、末永英之、阿部雅修

助教

安部貴大、藤原夕子、杉山円、井口隆人、
菅家康介、岡安麻里、久保田恵吾、谷口明紗子

ホームページ　http://plaza.umin.ac.jp/%7Eoralsurg/

沿革と組織の概要

口腔外科学教室は、本邦における最初の歯科学講座として、明治 35 年に創設され、これまで日本の口腔外科の進歩に大きな役割を果たしてきました。現在、講座名は東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座（口腔外科学分野）、病院の診療科名は顎口腔外科・歯科矯正歯科と称しています。顎口腔外科・歯科矯正歯科は、医学部附属病院唯一の歯科関連の診療科として、顎顔面変形症（口唇口蓋裂をはじめとした先天的疾患や“受け口”のような疾患）や、顎顔面外傷、口腔内炎症、口腔腫瘍など歯や顎に先天性または後天性異常のある方を対象としています。医師、歯科医師、言語聴覚士、歯科衛生士などがチームを組んで集学的治療を行っているのが、当科の特徴です。

また、研究分野では、多くのスタッフが臨床および基礎的研究にあたっており、特に骨、骨膜、軟骨、軟骨膜、神経、皮膚などの再生医療について重点を置いています。東京大学医学部附属病院にはティッシュ・エンジニアリング部が平成 13 年 10 月に設立され当教室の髙戸毅教授が部長を兼任しておりますが、近い将来の臨床応用を目標とし、トランスレーショナル・リサーチセンターとして機能すべく研究を行っています。口腔外科学教室は軟骨･骨再生医療寄付講座をティッシュ･エンジニアリング部に有しており、ここで助教や大学院生が顎顔面領域における再生医療に関する基礎的研究を日々行っています。

診療

口腔顎顔面外科・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。

口腔顎顔面外科部門は、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をはじめ、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）。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をおこなっております。

また月曜日午後の専門外来では、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、歯科臨床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. 口唇口蓋裂その他の先天異常に伴う顔面変形に対する集学的治療
2. 顎変形症・外傷および顎関節症に対する集学的治療
3. 頭頚部領域における悪性腫瘍に対する集学的治療
4. 骨延長法を用いた顎骨延長
5. 口唇口蓋裂患者の顔面変形に対する治療
6. 口唇口蓋裂患者に対す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
7. 口唇口蓋裂患者の言語障害
8. 頭蓋顎顔面部の先天異常における成長発育
9. 口唇口蓋裂に対する治療評価悪性腫瘍に対する外科･化学・放射線治療について
10. 顎変形症に対する外科的矯正治療
11. コンピュータビジョンと拡張現実を用いたコンピュータ支援手術
12. 顎関節症に対する治療効果
13. 顎顔面領域への再生骨による修復・咬合再建

基礎研究

1. 再生医療による顎顔面領域の骨･軟骨再生

2. インプラント型再生軟骨作製のためのヒト細胞を用いた基礎研究
3. iPS 細胞を用いた軟骨再生の研究
4. 骨軟骨細胞分化制御機構における細胞周期関連分子の役割
5. 間葉系細胞の多分化能維持機構における転写因子の役割
6. 骨髄間葉系幹細胞を用いた骨・軟骨再生研究
7. 口腔がん・口腔前がん病変におけるエピジェネティクス異常
8. 口腔扁平上皮癌における腫瘍会合性マクロファージの宿主免疫抑制機構と癌増殖転移機構の解明

出版物等

「著書・分担執筆」

1. 西條英人：口腔の先天異常と口唇裂・口蓋裂. 今日の治療指針 2018, 1576-1577, 福井次矢, 高木　誠, 小室一成　総編集, 医学書院, 東京, 2018

「原著・症例報告」

原著英文（症例報告含む）

1. Fujihara Y, Hikita A, Takato T, Hoshi K. Roles of macrophage migration inhibitory factor in cartilage tissue engineering. J Cell Physiol. 2018 Feb;233(2):1490-1499.
2. Komura M, Komura H, Komuro H, Ikebukuro K, Hikita A, Hoshi K, Takato T. Tracheal cartilage growth by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor. J Pediatr Surg. 2017 Feb;52(2):235-238.
3. Zong L, Wu A, Wang W, Deng J, Aikou S, Yamashita H, Maeda M, Abe M, Yu D, Jiang Z, Seto Y, Ji J. Feasibility of laparoscopic gastrectomy for elderly gastric cancer patients: meta-analysis of non-randomised controlled studies. Oncotarget. 2017 Mar 29;8(31):51878-51887.
4. Watanabe S, Ogasawara T, Tamura Y, Saito T, Ikeda T, Suzuki N, Shimosawa T, Shibata S, Chung UI, Nangaku M, Uchida S. Targeting gene expression to specific cells of kidney tubules in vivo, using adenoviral promoter fragments. PLoS One. 2017 Mar 2;12(3):e0168638.
5. Yamauchi M, Moriyama M, Hayashida JN, Maehara T, Ishiguro N, Kubota K, Furukawa S, Ohta M, Sakamoto M, Tanaka A, Nakamura S. Myeloid dendritic cells stimulated by thymic stromal lymphopoietin promote Th2 immune responses and the pathogenesis of oral lichen planus. PLos One. 2017 Mar;12(3): e0173017.
6. Abe M, Hoshi K, Shojima M, Ushiku T, Suenaga H, Yonenaga K, Kobayashi K, Zong L, Abe T, Takato T. A large pyogenic granuloma with extensive maxillary bone resorption penetrating the maxillary sinus: a rare case report. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2017 May;29(3):254-257.
7. Zujur D, Kanke K, Lichtler AC, Hojo H, Chung UI, Ohba S. Three-dimensional system enabling the maintenance and directed differentiation of pluripotent stem cells under defined conditions. Sci Adv. 2017 May 12;3(5): e1602875.
8. Kubota K, Moriyama M, Furukawa S, Rafiul HASM, Maruse Y, Jinno T, Tanaka A, Ohta M, Ishiguro N, Yamauchi M, Sakamoto M, Maehara T, Hayashida JN, Kawano S, Kiyoshima T, Seiji Nakamura S. $CD163^+$ $CD204^+$ tumor-associated macrophages contribute to T cell regulation via interleukin-10 and PD-L1 production in oral squamous cell carcinoma. Sci Rep. 2017 May;7(1):1775.
9. Wang J, Suenaga H, Yang L, Kobayashi E, Sakuma I. Video see-through augmented reality for oral and maxillofacial surgery.

Int J Med Robotics Comput Assist Surg. 2017 Jun;13(2):e1754

10. Hikita A, Chung UI, Hoshi K, Takato T. Bone regenerative medicine in oral and maxillofacial region using a three-dimensional printer. Tissue Eng Part A. 2017 Jun;23(11-12):515-521.
11. Yonenaga K, Nishizawa S, Nakagawa T, Fujihara Y, Asawa Y, Hikita A, Takato T, Hoshi K. Protocol for collagenase digestion of articular cartilage based on differences in the biological characteristics of articular and auricular cartilage. Regenerative Therapy. 2017 Jun;6:9-14.
12. Horie N, Hikita A, Nishizawa S, Uto S, Takato T, Hoshi K. Impairment of the transition from proliferative stage to prehypertrophic stage in chondrogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells harboring the causative mutation of achondroplasia in fibroblast growth factor receptor 3. Regenerative Therapy. 2017 Jun;6:15-20.
13. Ishibashi M, Hikita A, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Human auricular chondrocytes with high proliferation rate show high production of cartilage matrix. Regenerative Therapy. 2017 Jun;6:21-28.
14. Hoshi K, Fujihara Y, Saijo H, Asawa Y, Nishizawa S, Kanazawa S, Uto S, Inaki R, Matsuyama M, Sakamoto T, Watanabe M, Sugiyama M, Yonenaga K, Hikita A, Takato T. Implant-type tissue-engineered cartilage for secondary correction of cleft lip-nose patients: an exploratory first-in-human trial. J Clin Trials. 2017;7(3):1000315.
15. Abe M, Abe T, Mogi R, Kamimoto H, Hatano N, Taniguchi A, Saijo H, Hoshi K, Takato T. A case of cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin in a healthy young patient without pre-systemic disorders. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2017 July;29(4):341-344.
16. Inagaki Y, Abe M, Inaki R, Zong L, Suenaga H, Abe T, Hoshi K. A case of systemic infection caused by streptococcus pyogenes oral infection in an edentulous patient. Diseases. 2017 Aug;5(3):E17.
17. Zhou Y, Hu W, Chen P, Abe M, Shi L, Song S, Tan S, Li Y, Zong L. Ki67 is a biological marker of malignant risk of gastro-intestinal stromal Ttmors: a systemic review and meta-analysis. Medicine, 2017 Aug;96(34):e7911.
18. Inaki R, Abe M, Zong L, Abe T, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Hoshi K. Secretory carcinoma - impact of translocation and gene fusions on salivary gland tumor. Chin J Cancer Res. 2017 Oct;29(5):379-384.
19. Komatsu N, Mitsui K, Kusano-Arai O, Iwanari H, Hoshi K, Takato T, Abe T, Hamakubo T. Enhancement of anti-robo1 immunotoxin cytotoxicity to head and neck squamous cell carcinoma via photochemical internalization. Arch Can Res. 2017 Oct; 5(4): 157
20. Kanazawa S, Nishizawa S, Takato T, Hoshi K. Biological roles of glial fibrillary acidic protein as a biomarker in cartilage regenerative medicine. J Cell Physiol. 2017 Nov;232(11):3182-3193.
21. Harata M, Watanabe M, Nagata S, Ko EC, Ohba S, Takato T, Hikita A, Hoshi K Improving chondrocyte harvests with poly (2-hydroxyethyl methacrylate) coated materials in the preparation for cartilage tissue engineering. Regenerative Therapy. 2017 Dec;7:61-71.
22. Hoshi K, Fujihara Y, Saijo H, Kurabayashi K, Suenaga H, Asawa Y, Nishizawa S, Kanazawa S, Uto S, Inaki R, Matsuyama M, Sakamoto T, Watanabe M, Sugiyama M, Yonenaga K, Hikita A, Takato T. Three-dimensional changes of noses after

transplantation of implant-type tissue-engineered cartilage for secondary correction of cleft lip-nose patients. Regenerative Therapy. 2017 Dec;7:72-79.
23. Kanke K, Abe T, Abe M, Mori Y, Hoshi K, Takato T. In-hospital surgical treatment for haemorrhage after aesthetic mandibular osteotomy performed as an office-based day surgery: A case report. Ann Med Surg. 2017 Dec 13;24:15-18.
24. Wang G, Guo S, Xiao H, Zong L, Aaakawa T, Abe M, Hu W, Ji J. Remarkably different results between two studies from North America on genomic mutations and sensitivity to DNA demethylating agents for myelodysplastic syndromes. Chin J Cancer Res. 2017 Dec;29(6):587-588.

原著和文（症例報告含む）

1. 山脇 孝徳, 松井 瑞子, 大竹 尚之：自家組織による鼻尖形成術と鼻尖延長の留意点について, 日本美容外科学会会報, 第 39 巻 2 号, 2017 年, 69-79.

「総説・その他」

総説・単行本

1. 髙戸　毅, 藤原 夕子, 疋田 温彦, 星 和人. 【再生医療-臨床応用の最前線-】 再生医療における産官学の連携　インプラント型再生軟骨の開発を例に. Progress in Medicine. 2017;37:543-46.
2. 髙戸　毅, 藤原夕子：再生技術を用いた近未来の再建および細胞治療「顎顔面補綴」(印刷中)

特許

1. Wang J, Suenaga H, Sakuma I, Kobayashi E, Hoshi K: Surgical navigation system, surgical navigation method, and program. (Patent Publication No. WO/2017/057175, International Application No. PCT/JP2016/077979)
2. 王君臣, 末永英之, 佐久間一郎, 小林英津子, 星　和人：手術ナビゲーションシステムおよび手術ナビゲーション方法並びにプログラム. (特許公開番号 2017-064307, 特許出願番号 2015-196791)

新聞・雑誌掲載

1. 藤原夕子, 髙戸　毅：北羽新報　歯の『いま』は能代山本のみなさんへ　日本の歯科が目指す道, 秋田, 2017 年.
2. 藤原夕子, 髙戸　毅：北羽新報　歯の『いま』は能代山本のみなさんへ　口の健康は長寿の秘訣, 秋田, 2017 年.
3. 菅家康介, 髙戸　毅：北羽新報　歯の『いま』は能代山本のみなさんへ　リンパ管腫, 秋田, 2017 年.

整形外科学

教授

田中　栄

准教授

齋藤　琢

講座専任講師

松原　全宏、廣瀬　旬

講師

大島　寧、武冨　修治

特任講師（病院）

乾　洋、森崎　裕

助教

谷口　優樹、小林　寛、田中　健之、岡田　慶太、松林　嘉孝、
山神　良太、川畑　謙介、佐藤　雄亮、川口　航平、日高　亮、
長谷部　弘之、西村　健、平井　利英

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30年2月現在の教職員は、教授1名、准教授1名、講座専任講師2名、講師2名、特任講師2名、助教13名、特任臨床医7名、病院診療医2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 29 年度は 8 名のスーパーローテーターが当科で初期研修を行った。プライマリーケアとしての運動器診療の修得を目標とし、一般的な疾病の担当をする体制とした。専門研修医の研修は関係病院との 1 年間の研修プログラムの下、医学部附属病院において整形外科学の初期研修を行うとともに、救急医学講座との連携により救急医療の研修も行った。系統的に重要な運動器疾患についての参加型講義を、年間を通して週 1 回行った。

学会認定医資格取得前の医師の教育は、専門外来診療カンファランスおよびリサーチカンファランスへの参加によって行い、認定医資格取得者の教育は、個別指導のほか、専門的なテーマを取り上げている教室の研究会および研修会によって行った。

保健学科学生の教育は、看護コースの臨床実習の一部を担当した。主として病棟で行っており、看護師長はじめ看護職員が直接の指導にあたった。

診　療

平成 29 年度の外来患者は延 36,018 人、初診患者 2,033 人であった。

専門外来は脊髄脊椎、股関節、リウマチ、腰痛、腫瘍、脊柱側弯、四肢再建・脚延長、膝関節、先天股脱、手の外科、肘関節、肩関節、スポーツ外傷、末梢神経、骨系統疾患、足の外科の各外来のほか、新たに骨粗鬆症外来を開設した。

病棟入院患者数は概ね 60-70 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 29 年度の入院手術件数は 1,382 件で、脊椎手術 338 件（うち内視鏡視などの低侵襲手術 70 件)、膝関節手術 276 件（うちナビゲーション使用前十字靭帯再建 46 件、ナビゲーション使用人工関節手術 136 件（人工膝関節全置換術 107 件、人工膝関節単顆置換術 29 件)、手の外科 228 件、外傷 183 件、股関節手術 134 件（うち人工股関節全置換術 116 件)、骨・軟部腫瘍 111 件、関節リウマチ手術 118 件（脊椎・手・足と重複あり)、足外科 62 件、小児 43 件であった。

特色ある治療法としては、三次元画像表示によるナビゲーションシステムを用いた脊椎・関節手術、棘突起縦割法脊柱管拡大術、棘突起還納型腰椎椎弓形成術、脊椎内視鏡手術、変形性股関節症に対する寛骨臼回転骨切り術、膝十字靭帯損傷の 3 次元画像ナビゲーションを使用した解剖学的再建術、骨軟部悪性腫瘍に対する集学的治療、高度な関節破壊をきたした関節リウマチ患者に対する人工関節置換術などを行なっている。また、研究から発展した臨床応用として新しい人工股関節の

治験を行い、現在販売されている。一方、検査法としては、3 次元 CT および 3 次元造型モデルを用いた術前手術計画、有限要素法を用いた骨強度予測を行っている。

研　究

最先端の生物学的および工学的手法を駆使して、各種運動器疾患の病態解明および治療における世界的な業績をあげている。特に、骨・軟骨の分子生物学的研究では、世界をリードする存在となっている。本講座を中心に 5 つの寄付講座が設置され、緊密な協力のもとに研究を推進している。整形外科学本講座と骨軟骨再生医療講座（ティッシュエンジニアリング部）は分子生物学、再生医療学などを、関節疾患総合研究講座、臨床運動器医学講座（22 世紀医療センター）は観察疫学、医用情報工学、臨床介入研究、ヒトゲノム疫学を、運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座（22 世紀医療センター）は腰痛などの計量心理学的研究、診断・治療・予防ツールの開発、関節機能再建学講座はバイオマテリアル工学を担当している。

当教室では以前より骨代謝学に対しての研究を積極的に行っており、特に破骨細胞の分化・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。現在は力学的負荷に対する軟骨細胞の応答研究や、組織幹細胞の役割について研究を続けている。脂肪幹細胞を用いた変形性関節症治療研究のほか、iPS 細胞を用いた軟骨再生医療研究も行っている。

学外の施設においても、国内外の複数の一流研究施設に大学院生を研究生として派遣しており、頻繁に学術的交流を行っている。国立病院機構などとともに関節リウマチに関するコホート研究（Ninja）に参加しているほか、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. Huang KC, Yano F, Murahashi Y, Takano S, Kitaura Y, Chang SH, Soma K, Ueng SWN, Tanaka S, Ishihara K, Okamura Y, Moro T, Saito T: Sandwich-type PLLA-nanosheets loaded with BMP-2 induce bone regeneration in critical-sized mouse calvarial defects. Acta Biomater 2017, 59:12-20
2. Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, Akiyama T, Alapetite C, Baumann M, Blay JY, Bolle S, Boriani S, Bruzzi P, Capanna R, Caraceni A, Casadei R, Colia V, Debus J, Delaney T, Desai A, Dileo P, Dijkstra S, Doglietto F, Flanagan A, Froelich S：Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group. Ann Oncol 2017,28(6):1230-1242
3. Taketomi S, Inui H, Tahara K, Shirakawa N, Sakae T, Nakagawa T: Effects of initial graft tension on femoral tunnel widening after anatomic anterior cruciate ligament reconstruction using a bone–patellar tendon–bone graft. Arch Orthop Trauma Surg 2017,137(9):1285-1291
4. Saito T, Tanaka S: Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF-κB. Arthritis Res Ther 2017,

19(1):94
5. Taniguchi Y, Kawata M, Ho Chang S, Mori D, Okada K, Kobayashi H, Sugita S, Hosaka Y, Inui H, Taketomi S, Yano F, Ikeda T, Akiyama H, Mills AA, Chung UI, Tanaka S, Kawaguchi H, Saito T: Regulation of Chondrocyte Survival in Mouse Articular Cartilage by p63. Arthritis Rheum 2017,69(3):598-609
6. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: A hydrated phospholipid polymer-grafted layer prevents lipid-related oxidative degradation of cross-linked polyethylene. Biomaterials 2017,112:122-132
7. Ikegami M, Matsumoto T, Chang SH, Kobayashi H, Shinoda Y, Tanaka S: Anterior impingement syndrome of the ankle caused by osteoid osteoma in the talar neck treated with arthroscopy and 3D C-arm-based imaging. Case Rep Orthop 2017,Epub 2017 Mar 28
8. Chang SH, Matsumoto T, Naito M, Tanaka S: Stenosing tenosynovitis of the flexor hallucis longus tendon associated with the plantar capsular accessory ossicle at the interphalangeal joint of the great toe. Case Rep Orthop 2017,Epub 2017 Jan 31
9. Riedl M, Glisson RR, Matsumoto T, Hofstaetter SG, Easely ME: Torsional stiffness after subtalar arthrodesis using second generation headless compressio screws: Biomechanical comparison of 2-screw and 3-screw fixation. Clin Biomech 2017,45:32-37
10. Tanaka S: Effects of zoledronic acid on osteoporosis patients in Japan. Clin Calcium 2017,27(2):257-261
11. Ogura K, Gokita T, Shinoda Y, Kawano H, Takagi T, Ae K, Kawai A, Wedin R, Forsberg JA: Can A Multivariate Model for Survival Estimation in Skeletal Metastases (PATHFx) Be Externally Validated Using Japanese Patients? Clin Orthop Relat Res 2017,475(9):2263-2270
12. Uehara K, Ogura K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Kobayashi E, Tanzawa Y, Yonemoto T, Kawano H, Kawai A: Reliability and Validity of the Musculoskeletal Tumor Society Scoring System for the Upper Extremity in Japanese Patients. Clin Orthop Relat Res 2017,475(9):2253-2259
13. Kobayashi H, Akiyama T, Okuma T, Shinoda Y, Oka H, Ito N, Fukumoto S, Tanaka S, Kawano H: Three-dimensional fluoroscopic navigation-assisted surgery for tumors in patients with tumor-induced osteomalacia in the bones. Comput Assist Surg (Abingdon) 2017,22(1):14-19
14. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Ishimoto Y, Muraki S, Yamada H, Oka H, Kawaguchi H, Akune T, Tanaka S, Nakamura K, Yoshida M: The prevalence of tandem spinal stenosis and its characteristics in a population-based MRI study: The Wakayama Spine Study.Eur Spine J 2017,26(10):2529-2535
15. Nagata K, Tanaka Y, Kanai H, Oshima Y: Acute complete paraplegia of 8-year-old girl caused by spinal cord infarction following minor trauma complicated with longitudinal signal change of spinal cord. Eur Spine J 2017,26(5):1432-1435
16. Nagata K, Inokuchi K, Chikuda H, Ishii K, Kobayashi A, Kanai H, Nakarai H, Miyoshi K: Early versus delayed reduction of cervical spine dislocation with complete motor paralysis: a multicenter study. Eur Spine J 2017,26(4):1272-1276
17. Kurashige T, Suzuki S: Effectiveness of Percutaneous Proximal Closing Wedge Osteotomy with Akin Osteotomy to Correct Severe Hallux Valgus Determined by

Radiographic Parameters. Foot Ankle Spec 2017,10(2):170-179
18. Kurashige T, Suzuki S: Severe Hallux Valgus with Coalition of the Hallux Sesamoids Treated with Modified Lapidus Procedure: a Case Report. Foot Ankle Spec 2017,10(6):567-571
19. Ogura K, Hosoda F, Nakamura H, Hama N, Totoki Y, Yoshida A, Ohashi S, Rokutan H, Takai E, Yachida S, Kawai A, Tanaka S, Shibata T: Highly recurrent H3F3A mutations with additional epigenetic regulator alterations in giant cell tumor of bone. Genes Chromosomes Cancer 2017, 56(10):711-718
20. Yoshida A, Arai Y, Kobayashi E, Yonemori K, Ogura K, Hama N, Mukai W, Motoi T, Kawai A, Shibata T, Hiraoka N: CIC break-apart fluorescence in-situ hybridization misses a subset of CIC-DUX4 sarcomas: a clinicopathological and molecular study. Histopathology 2017,71(3):461-469
21. Tsuda Y, Nakagawa T, Shinoda Y, Kanatani A, Kawai T, Taguchi S, Yamada Y, Sawada R, Kume H, Homma Y, Tanaka S, Kawano H: Skeletal-related events and prognosis in urothelial cancer patients with bone metastasis. Int J Clin Oncol 2017,22(3):548-553
22. Akiyama T, Kanda S, Saita K: The longitudinal split technique for narrow canal tibia in a case of distal femur replacement for osteosarcoma. Int J Surg Case Rep 2017,31:266-272
23. Saku I, Kanda S, Saito T, Fukushima T, Akiyama T: Wound management with negative pressure wound therapy in postoperative infection after open reconstruction of chronic Achilles tendon rupture. Int J Surg Case Rep 2017,37: 106-108
24. Oshima H, Tanaka S, Takatori Y, Tanaka T, Ishikura H, Moro T: Clinical and Radiographic Outcomes of Total Hip Arthroplasty With a Specific Liner in Small Asian Patients: Influence of Patient-Related, Implant-Related, and Surgical Factors on Femoral Head Penetration. J Arthroplasty 2017,32(10): 3065-3070
25. Watanabe K, Moro T, Kyomoto M, Saiga K, Taketomi S, Kadono Y, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: The effects of presence of a backside screw hole on biotribological behavior of phospholipid polymer-grafted crosslinked polyethylene. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2017, Epub 2017 Mar 6
26. Yamane S, Kyomoto M, Moro T, Hashimoto M, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Wear resistance of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted carbon fiber reinforced poly(ether ether ketone) liners against metal and ceramic femoral heads. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2017, Epub 2017 May 9
27. Kato S, Nouri A, Wu D, Nori S, Tetreault L, Fehlings MG: Comparison of Anterior and Posterior Surgery for Degenerative Cervical Myelopathy: An MRI-Based Propensity-Score-Matched Analysis Using Data from the Prospective Multicenter AOSpine CSM North America and International Studies. J Bone Joint Surg Am 2017,99(12):1013-1021
28. Kodama R, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N: Serum levels of matrix metalloproteinase-3 and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in the general Japanese population and their

association with osteoporosis and osteoarthritis: the ROAD study. J Bone Miner Metab 2017,Epub 2017 Apr 1
29. Tanaka S: RANKL-Independent Osteoclastogenesis: A Long-Standing Controversy. J Bone Miner Res 2017,32(3):431-433
30. Pedoia V, Haefeli J, Morioka K, Teng HL, Nardo L, Souza RB, Ferguson AR, Majumdar S: MRI and biomechanics multidimensional data analysis reveals R2 -R1ρ as an early predictor of cartilage lesion progression in knee osteoarthritis. J Magn Reson Imaging 2017,Epub 2017 May 4
31. Murase S, Oshima Y, Takeshita Y, Miyoshi K, Soma K, Kawamura N, Kunogi J, Yamazaki T, Ariyoshi D, Sano S, Inanami H, Takeshita K, Tanaka S: Anterior cage dislodgement in posterior lumbar interbody fusion: a review of 12 patients. J Neurosurg Spine 2017,27(1):48-55
32. Fukushima M, Oka H, Hara N, Oshima Y, Chikuda H, Tanaka S, Takeshita K, Matsudaira K: Prognostic factors associated with the surgical indication for lumbar spinal stenosis patients less responsive to conservative treatments: An investigator-initiated observational cohort study. J Orthop Sci 2017,22(3):411-414
33. Watanabe H, Nagase Y, Tamai K, Tanaka S: Pulmonary embolism associated with upper extremity deep venous thrombosis after shoulder arthroscopy: A case report. J Orthop Sci 2017, Epub ahead of print
34. Matsudaira K, Oka H, Kikuchi N, Haga Y, Sawada T, Tanaka S: The Japanese version of the STarT Back Tool predicts 6-month clinical outcomes of low back pain. J Orthop Sci 2017,22(2):224-229
35. Akiyama T, Uehara K, Ogura K, Shinoda Y, Iwata S, Saita K, Tanzawa Y, Nakatani F, Yonemoto T, Kawano H, Davis AM, Kawai A: Cross-cultural adaptation and validation of the Japanese version of the Toronto Extremity Salvage Score (TESS) for patients with malignant musculoskeletal tumors in the upper extremities. J Orthop Sci 2017,22(1):127-132
36. Ogura K, Higashi T, Kawai A: Statistics of bone sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. J Orthop Sci 2017,22(1):133-143
37. Ogura K, Higashi T, Kawai A: Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. J Orthop Sci 2017,22(4):755-764
38. Oka H, Matsudaira K, Fujii T, Kikuchi N, Haga Y, Sawada T, Katsuhira J, Yoshimoto T, Kawamata K, Tonosu J, Sumitani M, Kasahara S, Tanaka S: Estimated risk for chronic pain determined using the generic STarT Back 5-item screening tool. J Pain Res 2017,10:461-467
39. Nakashima H, Tetreault L, Kato S, Kryshtalskyj MT, Nagoshi N, Nouri A, Singh A, Fehlings MG: Prediction of Outcome Following Surgical Treatment of Cervical Myelopathy Based on Features of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Systematic Review. JBJS Rev 2017,5(2):e5
40. Tsuda Y, Ogura K, Kobayashi E, Hiruma T, Iwata S, Asano N, Kawai A, Chuman H, Ishii T, Morioka H, Kobayashi H, Kawano H: Impact of geriatric factors on surgical and prognostic outcomes in elderly patients with soft-tissue sarcoma. Jpn J Clin Oncol 2017,47(5):422-429
41. Yamagami R, Taketomi S, Inui H, Tahara K, Tanaka S: The role of medial meniscus posterior root tear and proximal tibial morphology in the development of spontaneous osteonecrosis and osteoarthritis of the knee. Knee 2017,24(2):

390-395
42. Yasui T, Oka H, Omata Y, Kadono Y, Tanaka S: Relationship between roentgenographic joint destruction in the hands and functional disorders among patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2017,27(5):828-832
43. Kawabata K, Ito K, Juji T, Takatori Y, Tanaka S, Nakamura I: Pseudotumour Occurring after a metal-on-metal total hip arthroplasty that was diagnosed based on venous congestion in unilateral leg: a case report. Mod Rheumatol Case Report 2017, 1(2):68-72
44. Kato S, Lewis SJ: Surgical considerations in the management of pediatric thoraco-lumbar fractures. Neurol India 2017, 65(3) :477-479
45. Inoue R, Sumitani M, Ogata T, Chikuda H, Matsubara T, Kato S, Shimojo N, Uchida K, Yamada Y: Direct evidence of central nervous system axonal damage in patients with postoperative delirium: A preliminary study of pNF-H as a promising serum biomarker. Neurosci Lett 2017,653:39-44
46. Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS: International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis 2017,12:110
47. Ito H, Tanaka S, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S: A Patient-Specific Instrument for Femoral Stem Placement During Total Hip Arthroplasty. Orthopedics 2017, 40(2): e374-e377.
48. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nagata K, Ishimoto Y, Kagotani R, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T, Nakamura K, Muraki S, Yoshida M: Progression, incidence, and risk factors for intervertebral disc degeneration in a longitudinal population-based cohort: the Wakayama Spine Study. Osteoarthritis Cartilage 2017,25(7):1122-1131
49. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Akune T: Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. Osteoporos Int 2017,28(1):189-199
50. Kawata M, Taniguchi Y, Mori D, Yano F, Ohba S, Chung UI, Shimogori T, Mills AA, Tanaka S, Saito T: Different regulation of limb development by p63 transcript variants. PLoS One 2017,12(3):e0174122
51. Nakamura S, Koyama T, Izawa N, Nomura S, Fujita T, Omata Y, Minami T, Matsumoto M, Nakamura M, Fujita-Jimbo E, Momoi T, Miyamoto T, Aburatani H, Tanaka S: Negative feedback loop of bone resorption by NFATc1-dependent induction of Cadm1. PLoS One 2017,12(4):e0175632
52. Yoshimoto T, Oka H, Katsuhira J, Fujii T, Masuda K, Tanaka S, Matsudaira K: Prognostic psychosocial factors for disabling low back pain in Japanese hospital workers. PLoS One 2017,12(5): e0177908
53. Asai Y, Tsutsui S, Oka H, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Akune T, Muraki S, Matsudaira K, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Yoshida M: Sagittal spino-pelvic alignment in adults: The Wakayama Spine Study. PLoS One 2017,12(6):e0178697
54. Watanabe S, Ogasawara T, Tamura Y, Saito T, Ikeda T, Suzuki N, Shimosawa T, Shibata S, Chung UI, Nangaku M, Uchida S: Targeting gene expression to specific cells of kidney tubules in vivo, using

adenoviral promoter fragments. PLoS One 2017,12(3):e0168638
55. Watanabe S, Ogasawara T, Tamura Y, Saito T, Ikeda T, Suzuki N, Shimosawa T, Shibata S, Chung UI, Nangaku M, Uchida S: Targeting gene expression to specific cells of kidney tubules in vivo, using adenoviral promoter fragments. PLoS One 2017,12(3):e0168638
56. Ryu Y, Ogata T, Nagao M, Kitamura T, Morioka K, Ichihara Y, Doi T, Sawada Y, Akai M, Nishimura R, Fujita N: The swimming test is effective for evaluating spasticity after contusive spinal cord injury. PLoS One 2017,12(2):e0171937
57. Tanaka Y, Oka H, Nakayama S, Ueno T, Matsudaira K, Miura T, Tanaka K, Tanaka S : Improvement of walking ability during postoperative rehabilitation with the hybrid assistive limb after total knee arthroplasty: A randomized controlled study. SAGE Open Med 2017,5:1-6
58. Hasegawa S, Kanda S, Imada H, Yamaguchi T, Akiyama T: Melorheostosis with recurrent soft-tissue components: a histologically confirmed case. Skeletal Radiol 2017,46(3):399-404
59. Ohya J, Chikuda H, Takeshi O, Kato S, Matsui H, Horiguchi H, Tanaka S, Yasunaga H: Seasonal Variations in the Risk of Reoperation for Surgical Site Infection Following Elective Spinal Fusion Surgery: A Retrospective Study Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. Spine (Phila Pa 1976) 2017, 42(14):1068-1079
60. Kato S, Nouri A, Wu D, Nori S, Tetreault L, Fehlings MG: Impact of Cervical Spine Deformity on Preoperative Disease Severity and Postoperative Outcomes Following Fusion Surgery for Degenerative Cervical Myelopathy: Sub-analysis of AOSpine North America and International Studies. Spine (Phila Pa 1976) 2017, Epub ahead of print
61. Nouri A, Martin AR, Tetreault L, Nater A, Kato S, Nakashima H, Nagoshi N, Reihani-Kermani H, Fehlings MG: MRI Analysis of the Combined Prospectively Collected AOSpine North America and International Data: The Prevalence and Spectrum of Pathologies in a Global Cohort of Patients With Degenerative Cervical Myelopathy. Spine (Phila Pa 1976) 2017, 42(14):1058-1067
62. Nouri A, Martin AR, Kato S, Reihani-Kermani H, Riehm LE, Fehlings MG: The Relationship Between MRI Signal Intensity Changes, Clinical Presentation, and Surgical Outcome in Degenerative Cervical Myelopathy: Analysis of a Global Cohort. Spine (Phila Pa 1976) 2017,42(24): 1851-1858
63. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Association of Lumbar Spondylolisthesis With Low Back Pain and Symptomatic Lumbar Spinal Stenosis in a Population-based Cohort: The Wakayama Spine Study. Spine (Phila Pa 1976) 2017, 42(11):E666-E671
64. Lewis SJ, Keshen SG, Kato S, Gazendam AM: Posterior Versus Three-Column Osteotomy for Late Correction of Residual Coronal Deformity in Patients With Previous Fusions for Idiopathic Scoliosis. Spine Deformity 2017,5(3):189-196
65. Matsubayashi Y, Chikuda H, Oshima Y, Taniguchi Y, Fujimoto Y, Shimizu T, Tanaka S: C7 sagittal vertical axis is the determinant of the C5-C7 angle in cervical sagittal alignment. Spine J 2017,17:622-

626
66. Oichi T, Chikuda H, Ohya J, Ohtomo R, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanaka S, Yasunaga H: Mortality and morbidity after spinal surgery in patients with Parkinson's disease: a retrospective matched-pair cohort study. Spine J 2017,17(4):531-537
67. Nouri A, Martin AR, Nater A, Witiw CD, Kato S, Tetreault L, Reihani-Kermani H, Santaguida C, Fehlings MG: The Influence of MRI Features on Surgical-Decision Making in Degenerative Cervical Myelopathy: Results From a Global Survey of AOSpine International Members. World Neurosurg 2017,105:864-874
68. Kobayashi H, Ito N, Akiyama T, Okuma T, Kinoshita Y, Ikegami M, Shinoda Y, Fukumoto S, Tanaka S, Kawano H: Prevalence and clinical outcomes of hip fractures and subchondral insufficiency fractures of the femoral head in patients with tumour-induced osteomalacia. Int Orthop. 2017 Dec;41(12):2597-2603.

眼科学

教授

相原一

准教授

加藤　聡、蕪城俊克、臼井智彦

講師

本庄　恵、小畑　亮、澤村裕正、宮井尊史

助教

高尾宗之、朝岡　亮、白矢智靖、村田博史、藤代貴志、井上達也、坂田　礼、豊野哲也、荒木章之、田中理恵、白川理香、東　惠子、吉田絢子

ホームページ　http://www.todaiganka.jp/

沿革と組織の概要

1871 年（明治 4 年）8 月、プロシアよりレオポルド・ミュルレル（外科）、テオドール・ホフマン（内科）が着任。ミュルレルが眼科学を兼任したことにより東大眼科開講となる。以来、梅錦之丞、河本重次郎、石原忍、庄司義治、中島實、萩原朗、鹿野信一、三島済一、増田寛次郎、新家眞、天野史郎らが東京大学眼科学教室の教授を歴任してきた。東京大学眼科学教室は臨床科として眼科学講座、附属病院角膜移植部からなり、その構成は教授 1、准教授 3、講師 4、助教 13、特任臨床医 7、専門研修医 10、大学院生 15、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、網膜硝子体外科、糖尿病、神経眼科、斜視、ロービジョン、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 29 年の新来患者数は 2,705 名、再来患者数延べ 50,373 名であった。

病床数は 32 床で平成 29 年入院患者数は延べ 8,293 名、中央手術室における手術件数は 1,548 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、老齢化社会に向かっての眼科の役割について理解を深めることとし、講師にはシニアレジデント～スタッフが幅広く担当することとした。系統講義においては眼科の基礎知識を、臨床講義にあっては他科領域との問題も含めた代表的な眼科的疾患をスライド､ビデオを用いて行っている。卒後教育として、初期研修医は指導医のもと眼科の基本診察方法、進路に関わらず役立つ代表的な眼科的疾患について研修する。後期研修医は専門外来制に準じて各グループを 4 ヶ月毎にローテーションし、その間集中して疾患病態像の理解を深めることを研修の基礎としている。その他白内障手術の技術習得のための豚眼実習や眼科各疾患についてのクルズスを実施する。

毎週水曜日、午後 1 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 2017 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) 眼疾患（緑内障、黄斑変性、ドライアイなど）における脂質メディエーター研究
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) 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
6) 視覚障害者における視機能と生活不自由度との関連
7) 網膜動静脈炎の分子生物学的機序の解明
8) 眼内悪性リンパ腫の遺伝子変異の解析と新規治療法の開発
9) ベーチェット病における疾患特異的 HLA が病態に関わる機序の研究
10) 黄斑疾患における構造機能関連解析
11) 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
12) 角膜ジストロフィーに対する遺伝子治療
13) マイボグラフィーを用いたマイボーム腺関連疾患の解析
14) 培養角膜上皮シートを用いた点眼薬の安全性の検討
15) 円錐角膜及び角膜拡張症に対する角膜クロスリンキングの臨床試験
16) 無痛無汗症の眼科検診
17) 高次視機能の fMRI による評価
18) 眼科疾患と中枢機能との関連

出版物等

1. Adachi S, Yuki K, Awano-Tanabe S, Ono T, Murata H, Asaoka R, et al. Factors associated with the occurrence of a fall in subjects with primary open-angle glaucoma. BMC Ophthalmol. 2017;17:213.
2. Aihara M, Adachi M, Matsuo H, Togano T, Fukuchi T, Sasaki N; JAC Study group. Additive effects and safety of fixed combination therapy with 1% brinzolamide

and 0.5% timolol versus 1% dorzolamide and 0.5% timolol in prostaglandin-treated glaucoma patients. Acta Ophthalmol. 2017; 95:e720-6.

3. Aixinjueluo W, Usui T, Miyai T, Toyono T, Sakisaka T, Yamagami S. Accelerated transepithelial corneal cross-linking for progressive keratoconus: a prospective study of 12 months. Br J Ophthalmol. 2017;101: 1244-9.
4. Aoki S, Inoue T, Kusakabe M, Fukushima M, Kitamoto K, Ogawa A, et al. Unilateral pigmented paravenous retinochoroidal atrophy with retinitis pigmentosa in the contralateral eye: A case report. Am J Ophthalmol Case Rep. 2017;8:14-7.
5. Aoki S, Murata H, Fujino Y, Matsuura M, Miki A, Tanito M, et al. Investigating the usefulness of a cluster-based trend analysis to detect visual field progression in open-angle glaucoma patients. Br J Ophthalmol. 2017;101:1658-65.
6. Aoyama-Araki Y, Honjo M, Uchida T, Yamagishi R, Kano K, Aoki J, et al. Sphingosine-1-phosphate (S1P)-related response of human conjunctival fibroblasts after filtration surgery for glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:2258-65.
7. Asahina Y, Kitano M, Hashimoto Y, Yanagisawa M, Murata H, Inoue T, et al. The structure-function relationship measured with optical coherence tomography and a microperimeter with auto-tracking: the MP-3, in patients with retinitis pigmentosa. Sci Rep. 2017;7:15766.
8. Asaoka R, Hirasawa K, Iwase A, Fujino Y, Murata H, Shoji N, et al. Validating the usefulness of the "Random Forests" classifier to diagnose early glaucoma with optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2017;174:95-103.
9. Asaoka R, Murata H, Fujino Y, Hirasawa K, Tanito M, Mizoue S, Mori K, Suzuki K, Yamashita T, Kashiwagi K, Miki A, Shoji N; Japanese Archive of Multicentral Databases in Glaucoma (JAMDIG) construction group. Effects of ocular and systemic factors on the progression of glaucomatous visual field damage in various sectors. Br J Ophthalmol. 2017;101:1071-5.
10. Asaoka R, Murata H, Yanagisawa M, Fujino Y, Matsuura M, Inoue T, et al. The association between photoreceptor layer thickness measured by optical coherence tomography and visual sensitivity in glaucomatous eyes. PLoS One. 2017;12: e0184064.
11. Azuma K, Ueta T, Eguchi S, Aihara M. Effects of internal limiting membrane peeling combined with removal of idiopathic epiretinal membrane: a systematic review of literature and meta-analysis. Retina. 2017; 37:1813-9.
12. Fujino Y, Murata H, Mayama C, Matsuo H, Asaoka R. Applying "Lasso" regression to predict future glaucomatous visual field progression in the central 10 degrees. J Glaucoma. 2017;26:113-8.
13. Fukuoka S, Arita R, Shirakawa R, Morishige N. Changes in meibomian gland morphology and ocular higher-order aberrations in eyes with chalazion. Clin Ophthalmol. 2017;11: 1031-8.
14. Hirasawa K, Matsuura M, Murata H, Nakakura S, Nakao Y, Kiuchi Y, et al. Association between corneal biomechanical properties with ocular response analyzer and also Corvis ST tonometry, and glaucomatous visual field severity. Transl Vis Sci Technol. 2017;6:18.
15. Honjo M, Numaga J, Hara T, Asaoka R. The association between structure-function relationships and cognitive impairment in elderly glaucoma patients. Sci Rep. 2017;7:

7095.
16. Kaburaki T, Taoka K, Matsuda J, Yamashita H, Matsuda I, Tsuji H, et al. Combined intravitreal methotrexate and immune-chemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed B-cell primary intraocular lymphoma. Br J Haematol. 2017;179:246-55.
17. Komae K, Takamoto M, Tanaka R, Aihara M, Ohtomo K, Okinaga K, et al. Initial trabeculectomy with mitomycin-C for secondary glaucoma-associated with uveitis in Behçet disease patients. J Glaucoma. 2017;26:603-7.
18. Matsuura M, Hirasawa K, Hirasawa H, Yanagisawa M, Murata M, Mayama C, et al. Developing an item bank to measure quality of life in individuals with glaucoma, and the results of the interview with patients: the effect of visual function, visual field progression rate, medical, and surgical treatments on quality of life. J Glaucoma. 2017;26:e64-e73.
19. Matsuura M, Hirasawa K, Murata H, Nakakura S, Kiuchi Y, Asaoka R. The usefulness of CorvisST tonometry and the Ocular Response Analyzer to assess the progression of glaucoma. Sci Rep. 2017;7: 40798.
20. Matsuura M, Hirasawa K, Murata H, Nakakura S, Kiuchi Y, Asaoka R. Using CorvisST tonometry to assess glaucoma progression. PLoS One. 2017;12:e0176380.
21. Matsuura M, Murata H, Nakakura S, Nakao Y, Yamashita T, Hirasawa K, et al. The relationship between retinal nerve fibre layer thickness profiles and CorvisST tonometry measured biomechanical properties in young healthy subjects. Sci Rep. 2017;7:414.
22. Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, Takamoto M, Ohtomo K, Karakawa A, et al. Frequency of uveitis in the central Tokyo area (2010-2012). Ocul Immunol Inflamm. 2017;25:S8-14.
23. Sakata R, Numaga J. Fungal endophthalmitis in an elderly woman: differing responses in each eye. Int Med Case Rep J. 2017;10:189-92.
24. Shimizu K, Hashimoto Y, Azuma K, Nomura Y, Obata R, Takahashi H, et al. Changes of outer retinal microstructures after photo-dynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. Clin Ophthalmol. 2017;11: 1505-12.
25. Shiraya T, Kato S, Araki F, Ueta T, Abe H, Asai N. Experimental verification of subthreshold laser therapy using conventional pattern scan laser. PLoS One. 2017;12:e0184392.
26. Shiraya T, Kato S, Araki F, Ueta T, Miyaji T, Yamaguchi T. Aqueous cytokine levels are associated with reduced macular thickness after intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema. PLoS One. 2017;12: e0174340.
27. Shiraya T, Kato S, Minami K, Miyata K. Influence of surface light scattering in hydrophobic acrylic intraocular lenses on laser beam transmittance. Int Ophthalmol. 2017;37:251-5.
28. Sugiura A, Fujino R, Takemiya N, Shimizu K, Matsuura M, Murata H, et al. The association between visual function and retinal structure in chronic central serous chorioretinopathy. Sci Rep. 2017;7:16288.
29. Taketani Y, Kitamoto K, Sakisaka T, Kimakura M, Toyono T, Yamagami S, et al. Repair of the TGFBI gene in human corneal keratocytes derived from a granular corneal dystrophy patient via CRISPR/Cas9-induced homology-directed repair. Sci Rep. 2017;7: 16713.
30. Uchida T, Honjo M, Yamagishi R, Aihara M. The anti-inflammatory effect of ripasudil

(K-115), a Rho kinase (ROCK) inhibitor, on endotoxin-induced uveitis in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:5584-93.

31. Yanagisawa M, Murata H, Matsuura M, Fujino Y, Hirasawa K, Asaoka R. Goldmann V standard automated perimetry underestimates central visual sensitivity in glaucomatous eyes with increased axial length. Transl Vis Sci Technol. 2017;6:13.
32. Yoshida J, Yokoo S, Oshikata-Miyazaki A, Amano S, Takezawa T, Yamagami S. Transplantation of human corneal endothelial cells cultured on bio-engineered collagen vitrigel in a rabbit model of corneal endothelial dysfunction. Curr Eye Res. 2017; 42:1420-5.
33. Yuki K, Asaoka R, Awano-Tanabe S, Ono T, Shiba D, Murata H, et al. Predicting future self-reported motor vehicle collisions in subjects with primary open-angle glaucoma using the penalized support vector machine method. Transl Vis Sci Technol. 2017;6:14.

耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学）

教授

山岨達也

准教授

岩﨑真一、近藤健二

講師

二藤隆春、狩野章太郎、安藤瑞生、吉田昌史、江上直也

助教

松本有、樫尾明憲、齊藤祐毅、鈴木さやか、藤本千里、上羽瑠美、菊田周、西嶌大宣、木下淳、明石健、福岡修、後藤多嘉緒、清水裕也

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、異動のため、上記リストの数と矛盾する）。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 CRC 棟 2 階と旧外科病棟 5 階にある（南研究棟から CRC 棟に 2016 年 5 月に移転した）。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、3 号館に無響室を持つ。

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 A 棟 10 階北ウィングに 33 床と新病棟 2 階の小児病棟に病床を有し、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、シニアの助教が担当している。毎週火曜日早朝に術前検討会、木曜日早朝に手術報告会、火曜日午前に准教授回診、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・めまいの保存的治療例も含まれる。当領域の患者の特色は、生命的予後と機能的予後の両面の配慮を要することにあり、診療に当たっては特にヒューマンなコミュニケーションを重視している。人工内耳手術は成人よりも小児が圧倒的に多く、400 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。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、スーパーローテート制度により 1 年目に 1.5 ヶ月、2 年目に 2 ヶ月～8 ヶ月研修医が回っている。専門教育は専門コース制度を行っている。耳、腫瘍、気管食道、外来と 4 つのコースに分けて教育を行っている。また、火曜早朝の術前検討会、木曜早朝の手術報告会、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) 先天性難聴児・人工内耳児の聴覚言語発達
6) 前庭誘発筋原電位の起源の解明と応用
7) 電気刺激による平衡障害のリハビリ
8) 顔面神経麻痺の電気生理学的予後研究
9) 増殖因子を用いた顔面神経再生の促進に関する研究
10) 嗅上皮の発生と発達、老化に関する研究
11) 嗅覚生理・嗅覚障害の発症機序と治療
12) 後鼻神経切断術モデル動物作成と評価システムの構築
13) 内視鏡的副鼻腔手術の研究および嗅覚障害の診断・治療
14) 鼻粘液の匂い物質代謝能に関する研究
15) 好酸球性副鼻腔炎の病態生理解明に関する研究
16) 嚥下障害の手術療法の開発
17) 音声障害の解析と治療法の開発
18) 声帯の炎症モデルを用いた病態解析と予防・再生
19) 頭頸部悪性腫瘍に対する頭蓋底外科手術の改良と開発
20) 頭頸部癌発癌因子の関与と予後解析
21) アルコール摂取やウイルス感染と咽頭癌の発癌の関係

出版物等

1. Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, Mizoguchi A, Ishii T, Nitta K, Matsumoto Y, Toh K, Miyata K, Uchida S, Nishina K, Osada K, Itaka K, Nishiyama N, Mizusawa H, Yamasoba T, Yokota T, Kataoka K. Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain. Nat Commun 8: 1001, 2017
2. Baba S, Kondo K, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T. Distribution, subtype

population, and IgE positivity of mast cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Ann Allergy Asthma Immunol 119: 120-128, 2017
3. Baba S, Kondo K, Yamasoba T. Electrophysiological Evaluation of the Facial Muscles in Congenital Unilateral Lower Lip Palsy. Otol Neurotol 39: 106-110, 2017
4. Chen Q, Osada K, Ge Z, Uchida S, Tockary TA, Dirisala A, Matsui A, Toh K, Takeda KM, Liu X, Nomoto T, Ishii T, Oba M, Matsumoto Y, Kataoka K. Polyplex micelle installing intracellular self-processing functionalities without free catiomers for safe and efficient systemic gene therapy through tumor vasculature targeting. Biomaterials 113: 253-265, 2017
5. Fujimaki Y, Tsunoda K, Kobayashi R, Tonghyo C, Tanaka F, Kuroda H, Numata T, Ishii T, Kuroda R, Masuda S, Hashimoto S, Misawa H, Shindo N, Mori T, Mori H, Uchiyama N, Kamei Y, Tanaka M, Hamaya H, Funatsuki S, Usui S, Ito I, Hamada K, Shindo A, Tokumaru Y, Morita Y, Ueha R, Nito T, Kikuta S, Sekimoto S, Kondo K, Sakamoto T, Itoh K, Yamasoba T, Matsumoto S. Research Group for Aspiration Pneumonia, National Hospital Organization, Japan. Independent exercise for glottal incompetence to improve vocal problems and prevent aspiration pneumonia in the elderly: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 31: 1049-1056, 2017
6. Fujimoto C, Iwasaki S, Urata S, Morishita H, Sakamaki Y, Fujioka M, Kondo K, Mizushima N, Yamasoba T. Autophagy is essential for hearing in mice. Cell Death Dis 8: e2780, 2017
7. Goto T, Nito T, Ueha R, Yamauchi A, Sato T, Yamasoba T. Unilateral vocal fold adductor paralysis after tracheal intubation. Auris Nasus Larynx 45: 178-181, 2017
8. Han C, Kim MJ, Ding D, Park HJ, White K, Walker L, Gu T, Tanokura M, Yamasoba T, Linser P, Salvi R, Someya S. GSR is not essential for the maintenance of antioxidant defenses in mouse cochlea: Possible role of the thioredoxin system as a functional backup for GSR. PLoS One 12: e0180817, 2017
9. Hasegawa H, Shin M, Kondo K, Hanakita S, Mukasa A, Kin T, Saito N. Role of endoscopic transnasal surgery for skull base chondrosarcoma: a retrospective analysis of 19 cases at a single institution. J Neurosurg 7: 1-10, 2017
10. Horikiri K, Kikuta S, Kanaya K, Shimizu Y, Nishijima H, Yamasoba T, Kondo K. Intravenous olfactory test latency correlates with improvement in post-infectious olfactory dysfunction. Acta Otolaryngol 137: 1083-1089, 2017
11. Ishimaru M, Ono S, Suzuki S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Artificial nutrition dependence after cetuximab versus cisplatin combined with radiotherapy for advanced head and neck cancer: A propensity score-matched analysis. Head Neck 39: 320-325, 2017
12. Iwasaki S, Karino S, Kamogashira T, Togo F, Fujimoto C, Yamamoto Y, Yamasoba T. Effect of Noisy Galvanic Vestibular Stimulation on Ocular Vestibular-Evoked Myogenic Potentials to Bone-Conducted Vibration. Front Neurol 8: 26, 2017
13. Kamogashira T, Hayashi K, Fujimoto C, Iwasaki S, Yamasoba T. Functionally and morphologically damaged mitochondria observed in auditory cells under senescence-inducing stress. NPJ Aging Mech Dis. 3: 2, 2017
14. Kamogashira T, Iwasaki S, Kashio A, Kakigi A, Karino S, Matsumoto Y, Yamasoba T. Prediction of Intraoperative CSF Gusher and Postoperative Facial Nerve Stimulation in Patients With Cochleovestibular Malformations Undergoing Cochlear Implantation

Surgery. Otol Neurotol 38: e114-119, 2017
15. Katano A, Takahashi W, Yamashita H, Yamamoto K, Ando M, Yoshida M, Saito Y, Abe O, Nakagawa K. The impact of elevated C-reactive protein level on the prognosis for oro-hypopharynx cancer patients treated with radiotherapy. Sci Rep 7: 17805, 2017
16. Kikuta S, Horikiri K, Kanaya K, Kagoya R, Kondo K, Yamasoba T. Repetitive Sinus-Related Symptoms May Accelerate the Progression of Chronic Maxillary Atelectasis. Case Rep Otolaryngol, 2017
17. Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. Acta Otolaryngol 137: S8-S16, 2017
18. Kobayashi K, Mori T, Matsumoto F, Teshima M, Fukasawa M, Matsumoto Y, Matsumura S, Yoshimoto S. Impact of microscopic orbital periosteum invasion in orbital preservation surgery. Jpn J Clin Oncol 47: 321-327, 2017
19. Kobayashi M, Watanabe K. Ludwig angina. CMAJ 189: E246, 2017
20. Kobayashi R, Tsunoda K, Ueha R, Fujimaki Y, Nito T, Yamasoba T. Role of lifestyle modifications for patients with laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: comparison between conservative treatment and the surgical approach. Acta Otolaryngol 137: 306-309, 2017
21. Li J, Dirisala A, Ge Z, Wang Y, Yin W, Ke W, Toh K, Xie J, Matsumoto Y, Anraku Y, Osada K, Kataoka K. Therapeutic Vesicular Nanoreactors with Tumor-Specific Activation and Self-Destruction for Synergistic Tumor Ablation. Angew Chem Int Ed Engl 56: 14025-14030, 2017
22. Miyano K, Cabral H, Miura Y, Matsumoto Y, Mochida Y, Kinoh H, Iwata C, Nagano O, Saya H, Nishiyama N, Kataoka K, Yamasoba T. cRGD peptide installation on cisplatin-loaded nanomedicines enhances efficacy against locally advanced head and neck squamous cell carcinoma bearing cancer stem-like cells. J Control Release 261: 275-286, 2017
23. Mizushima Y, Fujimoto C, Kashio A, Kondo K, Yamasoba T. Macrophage recruitment, but not interleukin 1 beta activation, enhances noise-induced hearing damage. Biochem Biophys Res Commun 493: 894-900, 2017
24. Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio SY, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano H, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. Acta Otolaryngol 137: S44-S47, 2017
25. Nishi T, Kamogashira T, Fujimoto C, Kinoshita M, Egami N, Sugasawa K, Yamasoba T, Iwasaki S. Effects of Peripheral Vestibular Dysfunction on Dynamic Postural Stability Measured by the Functional Reach Test and Timed Up and Go Test. Ann Otol Rhinol Laryngol 126: 438-444, 2017
26. Nishijima H, Kondo K, Nomura T, Yamasoba T. Ethmoidectomy combined with superior meatus enlargement increases olfactory airflow. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2: 136-146, 2017
27. Nishijima H, Kondo K, Kagoya R, Iwamura H, Yasuhara K, Yamasoba T. Facial nerve paralysis associated with temporal bone

masses. Auris Nasus Larynx 44: 548-553, 2017
28. Nishijima H, Kondo K, Toma-Hirano M, Kikuta S, Ando M, Ueha R, Yamasoba T. Prolonged denervation induces remodeling of nasal mucosa in rat model of posterior nasal neurectomy. Int Forum Allergy Rhinol 7: 670-678, 2017
29. Noguchi Y, Fukuda S, Fukushima K, Gyo K, Hara A, Nakashima T, Ogawa K, Okamoto M, Sato H, Usami SI, Yamasoba T, Yokoyama T, Kitamura K. A nationwide study on enlargement of the vestibular aqueduct in Japan. Auris Nasus Larynx 44: 33-39, 2017
30. Obi S, Nakajima T, Hasegawa T, Kikuchi H, Oguri G, Takahashi M, Nakamura F, Yamasoba T, Sakuma M, Toyoda S, Tei C, Inoue T. Heat induces interleukin-6 in skeletal muscle cells via TRPV1/PKC/CREB pathways. J Appl Physiol 122: 683-694, 2017
31. Okada M, Hato N, Nishio SY, Kitoh R, Ogawa K, Kanzaki S, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. Acta Otolaryngol 137: S30-S33, 2017
32. Okamura S, Saito Y, Mori H, Yamasoba T. Cerebral venous sinus thrombosis during superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiotherapy for maxillary squamous cell carcinoma. BMJ Case Rep 17, 2017
33. Omura G, Ando M, Ebihara Y, Saito Y, Kobayashi K, Fukuoka O, Akashi K, Yoshida M, Asakage T, Yamasoba T. The prognostic value of TP53 mutations in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. BMC Cancer 17: 898, 2017
34. Omura G, Ando M, Saito Y, Fukuoka O, Akashi K, Yoshida M, Kakigi A, Asakage T, Yamasoba T. Survival impact of local extension sites in surgically treated patients with temporal bone squamous cell carcinoma. Int J Clin Oncol 22: 431-437, 2017
35. Rikitake R, Ando M, Saito Y, Yoshimoto S, Yamasoba T, Higashi T. Current status of superficial pharyngeal squamous cell carcinoma in Japan. Int J Clin Oncol 5: 826-833, 2017
36. Saito Y, Omura G, Yasuhara K, Rikitake R, Akashi K, Fukuoka O, Yoshida M, Ando M, Asakage T, Yamasoba T. Prognostic value of lymphovascular invasion of the primary tumor in hypopharyngeal carcinoma after total laryngopharyngectomy. Head Neck 39: 1535-1543, 2017
37. Saito Y, Ushiku T, Omura G, Yasuhara K, Yoshida M, Takahashi W, Ando M, Fukayama M, Yamasoba T. Clinical Value of the Epstein-Barr Virus and p16 Status in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Single-Centre Study in Japan. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 78: 334-343, 2017
38. Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol 137: S34-S37, 2017
39. Shinomiya H, Shinomiya H, Kubo M, Saito Y, Yoshida M, Ando M, Teshima M, Otsuki N, Kiyota N, Sasaki R, Nibu KI. Prognostic value of ALDH2 polymorphism for patients with

oropharyngeal cancer in a Japanese population. PLoS One 12: e0187992, 2017
40. Sumitomo S, Nakachi S, Okamura T, Tsuchida Y, Kato R, Shoda H, Furukawa A, Kitahara N, Kondo K, Yamasoba T, Yamamoto K, Fujio K. Identification of tonsillar CD4(+)CD25(-)LAG3(+) T cells as naturally occurring IL-10-producing regulatory T cells in human lymphoid tissue. J Autoimmun 76: 75-84, 2017
41. Takeuchi T, Kitayama Y, Sasao R, Yamada T, Toh K, Matsumoto Y, Kataoka K. Molecularly Imprinted Nanogels Acquire Stealth In Situ by Cloaking Themselves with Native Dysopsonic Proteins. Angew Chem Int Ed Engl 56: 7088-7092, 2017
42. Tuerdi A, Kinoshita M, Kamogashira T, Fujimoto C, Iwasaki S, Shimizu T, Yamasoba T. Manganese superoxide dismutase influences the extent of noise-induced hearing loss in mice. Neurosci Lett 642; 123-128, 2017
43. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Nito T, Fujimaki Y, Nishijima H, Tsunoda K, Shand HW F, Matsushima K, Yamasoba T. Laryngeal mucus hypersecretion is exacerbated after smoking cessation and ameliorated by glucocorticoid administration. Toxicology letters 265: 140-146, 2017
44. Umeda-Kameyama Y, Ishii S, Kameyama M, Kondo K, Ochi A, Yamasoba T, Ogawa S, Akishita M. Heterogeneity of odorant identification impairment in patients with Alzheimer's Disease. Sci Rep 7: 4798, 2017
45. Umesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. Acta Otolaryngol 137: S17-S23, 2017
46. Umezawa K, Yoshida M, Kamiya M, Yamasoba T, Urano Y. Rational design of reversible fluorescent probes for live-cell imaging and quantification of fast glutathione dynamics. Nat Chem 9: 279-286, 2017
47. Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio SY, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, Yamasoba T, Usami SI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. Acta Otolaryngol 137: S38-S43, 2017
48. Yamauchi A, Yokonishi H, Imagawa H, Sakakibara KI, Nito T, Tayama N, Yamasoba T. Characterization of vocal fold vibration in sulcus vocalis using high-speed digital imaging. J Speech Lang Hear Res 60: 24-37, 2017

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科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。

大学院学生は 2001 年 4 月から受け入れ、2016 年までに 17 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、研究室も配備されていなかったので、研究は学内外の関連施設の協力により遂行してきた。2006 年以降は、医学部附属病院内での研究体制を整えてきた。

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。

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医療に関わる保険診療システムは大きく変わり、疾患別リハビリテーションの体制となった。この中で東大病院リハビリテーション部は、脳血管疾患等リハビリテーション料、運動器リハビリテーション料、呼吸器リハビリテーション料の施設基準認可を受け、更に 2007 年 11 月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。2009 年度にはリハビリテーション部内で勤務する言語聴覚

士が赴任し、言語療法や摂食嚥下障害に対する治療を行っている。2010 年度にはがん患者リハビリテーションの施設基準も取得している。

年間の新患数は入院・外来合わせて約 4,000 人で、入院患者の約 25〜30％に相当する 250〜300 人程度を常時担当し、リハビリテーション診療を行っている。外来通院でのリハビリテーション診療対象は 1 日約 30 人である。入院患者へのサービスのニーズ拡大に対応することを優先するため、外来通院患者数の比率は減少傾向にある。臨床各科からの依頼に応じて入院患者の診療を行うのが主であり、ほぼ全科から依頼がある。診療件数の多い主な診療科は、整形外科、精神科、循環器内科、心臓外科、神経内科、脳神経外科、小児科などである。

近年の東大病院の対象患者の特徴は、重症疾患が多く、安静臥床による運動障害が目立つことである。悪性腫瘍を有する患者も増加し、全体の 20％を超えている。肢体不自由だけでなく、呼吸・循環など全身の医学的管理と運動量コントロールを必要とする例が大半を占める。訓練開始時にはリハビリテーション部まで来られない患者も多く、各セラピストが病棟に出張する例が増加している。毎朝、前日の新患患者のプレゼンテーションを行い、毎週木曜の午前中に、過去 1 週間の入院新患患者の回診を教授以下の医師により行っている。

精神疾患のリハビリテーション診療については、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。

教　育

卒前教育はＭ２への系統講義、Ｍ４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、リハビリテーション医学総論、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医学・医療をテーマとして年間 7 単位行っている。臨床実習は各グループに対して水曜から金曜までの 3 日間行っている。この必修の臨床実習に加えて、数名の希望者に対して専門病床を有する外部機関（国立療養所東京病院、JR 東京総合病院、東京都リハビリテーション病院、荏原病院等）の協力により、4 週間のエレクティブ・クリニカルクラークシップを実施している。さらに、メディカルスタッフの学生教育として、年間 20 名以上の長期臨床実習生を受け入れ指導を行っている。

医師卒後臨床教育としては、全国に先駆けてリハビリテーション部を発足させた当時は他大学からの研修希望者を多く受け入れていたが、近年は私学を中心として他大学にリハビリテーション医学講座が増えてきたこともあり、入局者は一時減少していた。しかし 2012 年度以降、増加している。初期研修は、卒後初期 2 年間の臨床研修義務化に伴い、2 年目のローテート研修医十数名を受け入れ指導している。後期研修希望者に対しては、いくつかの協力施設との連携により研修プログラムを設定し、臨床医として学会専門医の取得を目標とした教育を行っている。

研　究

リハビリテーションという多くの分野にまたがる医学・医療の特長を生かして、病院内の他診療科、東大の他学部、外部の各種機関との共同研究を進めている。以下に、2017 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) 三次元動作解析を用いた運動器疾患研究
2) 感覚障害と運動コントロールの関係に関する研究
3) 骨系統疾患のリハビリテーション、長期予後に関する研究
4) 先天性四肢形成不全の病態、治療に関する研究
5) DPC データを用いたリハビリテーション効果に関する研究

出版物等

(1) Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis. 12(1): 110, 2017

(2) Endoh S, Yamana H, Nakahara Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Haga N: Risk factors for in-hospital mortality and reamputation following lower limb amputation. Progress in Rehabilitation Medicine 2: 20170015, 2017

(3) Hiraoka T, Palmer JB, Brodsky MB, Yoda M, Inokuchi H, Tsubahara A: Food transit duration is associated with the number of stage II transport cycles when eating solid food. Arch Oral Biol: 81; 186-191, 2017

(4) Ishikawa Y, An Q, Nakagawa J, Oka H, Yasui T, Tojima M, Inokuchi H, Haga N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H: Gait analysis of patients with knee osteoarthritis by using elevation angle: Confirmation of the planar law and analysis of angular difference in the approximate plane. Advanced Robotics 31: 68-79, 2017

(5) Kaneoka A, Pisegna JM, Saito H, Lo M, Felling K, Haga N, LaValley MP, Langmore SE: A systematic review and meta-analysis of pneumonia associated with thin liquid versus thickened liquid intake in patients who aspirate. Clin Rehabil 31(8): 1116-1125, 2017

(6) Kaneoka A, Pisegna JM, Inokuchi H, Ueha R, Goto T, Stepp C, Nito T, LaValley MP, Haga N, Langmore SE: Relationship between laryngeal sensory deficits, aspiration and pneumonia in patients with dysphagia. Dysphagia, Epub ahead of print, 2017

(7) Kojima T, Ishikawa H, Tanaka S, Haga N, Nishida K、Yukioka M, Hashimoto J, Miyahara H, Niki Y, Kimura T, Oda H, Asai S, Funahashi K, Kojima M, Ishiguro N: Characteristics of functional impairment in patients with long-standing rheumatoid arthritis based on range of motion of joints: Baseline data from a multicenter prospective observational cohort study to evaluate the effectiveness of joint surgery in the treat-to-target era. Mod Rheumatol, Epub ahead of print, 2017

(8) Kojima T, Ishikawa H, Tanaka S, Haga N, Nishida K、Yukioka M, Hashimoto J, Miyahara H, Niki Y, Kimura T, Oda H, Asai S, Funahashi K, Kojima M, Ishiguro N: Validation and reliability of the Timed Up and Go test for measuring objective functional impairment in patients with long-standing rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Int J Rheum Dis, Epub ahead of print, 2017

(9) Mano H, Fujiwara S, Haga N: Adaptive behaviour and motor skills in children with upper limb deficiency. Prosthet Orthot Int,

Epub ahead of print, 2017

(10) Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N: The longitudinal study of activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. Disabil Rehabil, Epub ahead of print, 2017

(11) Pisegna JM, Kaneoka A, Leonard R, Langmore SE: Rethinking residue: Determining the perceptual continuum of residue on FEES to enable better measurement. Dysphagia, Epub ahead of print, 2017

(12) Sawada R, Shinoda Y, Niimi A, Nakagawa T, Ikegami M, Kobayashi H, Homma Y, Haga N, Tanaka S: Multiple acrometastases in a patient with renal pelvic urothelial cancer. Case Rep Urol, Epub ahead of print, 2017

(13) Togo H, Rokicki J, Yoshinaga K, Hisatsune T, Matsuda H, Haga N, Hanakawa T: Effects of field-map distortion correction on resting state functional connectivity MRI. Front Neurosci, 11: 656, eCollection 2017

(14) Tsuda Y, Nakagawa T, Shinoda Y, Kanatani A, Kawai T, Taguchi S, Yamada Y, Sawada R, Kume H, Homma Y, Tanaka S, Kawano H: Skeletal-related events and prognosis in urothelial cancer patients with bone metastasis. Int J Clin Oncol 22(3): 548-553, 2017

(15) Uehara K, Ogura K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Kobayashi E, Tanzawa Y, Yonemoto T, Kawano H, Kawai A: Reliability and validity of the musculoskeletal tumor society scoring system for the upper extremity in Japanese patients. Clin Orthop Relat Res 475(9): 2253-2259, 2017

麻酔科学

教授

山田芳嗣

准教授

内田寛治、住谷昌彦

講師

張　京浩、伊藤伸子、坊垣昌彦、森　芳映、室屋充明、河村　岳

助教

鈴木愛枝、朝元雅明、日下部良臣、田代友里子、牛尾倫子、假屋太郎、佐藤瑞穂
荒木裕子、加藤敦子、平岩卓真、篠川美希、岡上泰子、大畑卓也、森主絵美
古田　愛、川島征一郎、平井絢子、成田隼人、笠原　論

ホームページ　http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/aprc_md/index.html
http://www.anes.umin.ne.jp/

沿革と組織の概要

当麻酔科学教室は 1952 年に設置された本邦最古の麻酔科学教室である。2017 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、講師張京浩、伊藤伸子、坊垣昌彦、森芳映、室屋充明、河村岳、助教鈴木愛枝他 19 名、専門研修医が計 15 名、大学院生 11 名である。外来は外来棟 2 階および中央診療棟 2 の 3 階、病棟は A 棟 6 階北、医局と研究室は臨床研究棟東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的確に行い、効果的に術前の対応を行うため、術前コンサルト外来を月曜日～金曜日の午後に開設している。ま

た東大病院での周術期管理をより効率的に、適切に行う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。

2017 年度 4 月から 2018 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（クリニカルクラークシップ）を担当している。今年度の系統講義は、麻酔法と術前評価、吸入麻酔、静脈麻酔、全身麻酔総論、局所麻酔、麻酔と循環管理、輸液管理・代謝管理、麻酔と呼吸管理、術後管理、ペインクリニックをとりあげた。クリニカルクラークシップの内容は、①手術麻酔実習、②ペインクリニック実習、③クルズスで構成されている。手術麻酔実習では、術前診察・麻酔管理法の立案・手術麻酔管理に参画することで、周術期の生体管理に必要な診察・検査手技ならびに生理学・薬理学の基礎知識を臨床の現場で学習することを目的としている。ペインクリニック実習では、様々な難治性疼痛の成因ならびに薬物療法、神経ブロック療法、運動療法、認知行動療法を中心とした鎮痛方法に関して理解を深めることを目的としている。クルズスの内容としては、麻酔学総論・気道確保および気管挿管・中心静脈穿刺・脊髄くも膜下麻酔・ペインクリニックの 5 項目を取り上げ、麻酔科医が担う医療において必要とされる基本的知識の修得を目標としている。なお、気管挿管・中心静脈穿刺・脊髄くも膜下麻酔はシミュレーターを用いた実技実習も行っている。ベッドサイド教育の総括として、手術麻酔症例に関するレポートと麻酔薬・循環作動薬に関するレポートを提出させるとともに、それらの内容に関する発表と討論を行っている。

卒後教育では、1～3 ヶ月期間で、初期研修医のローテーションを受け入れている。麻酔管理を含む、術前･術中･術後管理のトレーニングを行い、救急・蘇生の基本的技術と知識を修得してもらっている。年間 50 名程度の研修医の卒後教育を行っている。研修期間中でも、意欲のある研修医には、（社）日本麻酔科学会地方会等の学会で発表や論文投稿させるように配慮している。

研　究

当研究室には、大きく 7 つの研究グループがあり、呼吸、循環、疼痛機構、免疫、ショックなどの臨床ならびに基礎的研究を行っている。

以下研究テーマの主なものを列挙してみる。

1) 急性肺障害におけるサイトカインシグナルの役割
2) 呼吸不全患者における至適換気モードの検討
3) 麻酔薬による免疫機能の修飾
4) 敗血症及び虚血−再灌流傷害における細胞障

害機構
5) ショックの病態の解明
6) マウス下肢虚血再灌流後臓器障害の脂質受容体による制御機構
7) 痛覚過敏病態形成における脂質シグナル分子の解明
8) α2 アゴニストの抗痛覚過敏効果と止痒効果の検討
9) 炎症によって惹起される神経障害性疼痛の成立における脊髄グリア細胞の役割
10) 脊髄鎮痛機構
11) 末梢性及び中枢性掻痒メカニズムの検討
12) 臨床疼痛患者の疼痛重症化および鎮痛薬感受性に関する遺伝子多型解析
13) 麻酔中の脳波解析
14) 心臓手術と中枢神経障害の検討
15) 大規模データベースの後ろ向き解析による麻酔に伴う合併症疫学および麻酔関連薬剤の全身麻酔予後に与える影響の検討
16) 麻酔薬の生体内糖代謝機構に与える影響
17) 代用血漿剤のショックにおける役割の解明
18) がん化学療法による神経系合併症の解明

出版物等

(1) Ikeda T, Uchida K, Yamauchi Y, Nagase T, Oba K, Yamada Y. Relationship between pre-anesthetic and intra-anesthetic airway resistance in patients undergoing general anesthesia: A prospective observational study. PLoS One. 2017 Feb 17; 12(2): e0172421. doi: 10.1371/journal.pone.0172421. eCollection 2017.

(2) Sayama S, Takeda N, Iriyama T, Inuzuka R, Maemura S, Fujita D, Yamauchi H, Nawata K, Bougaki M, Hyodo H, Shitara R, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Peripartum type B aortic dissection in patients with Marfan syndrome who underwent aortic root replacement: a case series study. BJOG. Epub 2017 May 2.

(3) Inoue R, Sumitani M, Ogata T, Chikuda H, Matsubara T, Kato S, Shimojo N, Uchida K, Yamada Y. Direct evidence of central nervous system axonal damage in patients with postoperative delirium: A preliminary study of pNF-H as a promising serum biomarker. Neurosci Lett. 2017 Jul 13; 653:39-44. doi: 10.1016/j.neulet.2017.05.023. Epub 2017 May 11.

(4) Isomura T, Sumitani M, Matsudaira K, Kawaguchi M, Inoue R, Hozumi J, Tanaka T, Oshima H, Mori K, Taketomi S, Inui H, Tahara K, Yamagami 7, Hayakawa K. Development of the Japanese Version of the Leeds Assessment of the Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale: Diagnostic Utility in a Clinical Setting. Pain Pract. 2017 Jul;17(6):800-807. doi: 10.1111/papr.12528. Epub 2016 Dec 1.

(5) Osumi M, Sumitani M, Abe H, Otake Y, Kumagaya SI, Morioka S. Kinematic evaluation for impairment of skilled hand function in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Hand Ther. 2017 Oct 14. pii: S0894-1130(16)30238-1. doi: 10.1016/j.jht.2017.06.003. [Epub ahead of print]

(6) Kogure T, Sumitani M, Abe H, Hozumi J, Inoue R, Mietani K, Kawahara K, Yamada Y. Ischemic Ulcer Pain Is Both Nociceptive and Neuropathic Pain Based on a Discriminant Function Analysis Using the McGill Pain Questionnaire. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2017 Jun;31(2):98-104. doi: 10.1080/15360288.2017.1304495. Epub 2017 Apr 24.

(7) Kogure T, Sumitani M, Ikegami K, Abe H, Hozumi J, Inoue R, Kawahara K, Yamada Y. Donepezil, an Acetylcholinesterase Inhibitor, Can Attenuate Gabapentinoid-Induced

Somnolence in Patients with Neuropathic Pain: A Retrospective Chart Review. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2017 Mar;31(1): 4-9. doi: 10.1080/15360288.2017.1279500. Epub 2017 Feb 22.

(8) Oka H, Matsudaira K, Fujii T, Kikuchi N, Haga Y, Sawada T, Katsuhira J, Yoshimoto T, Kawamata K, Tonosu J, Sumitani M, Kasahara S, Tanaka S. Estimated risk for chronic pain determined using the generic StarT Back 5-item screening tool. J Pain Res. 2017 Feb 24;10:461-467. doi: 10.2147/ JPR.S129585. eCollection 2017.

救急医学

教授

森村尚登

准教授

中島勧、橘田要一

講師

軍神正隆、土井研人

特任講師（病院）

上田吉宏

助教

比留間孝広、井口竜太、平山一郎、吉本広平、堀江良平、
山本幸、丹生谷啓介、佐藤拓也、田上俊輔

ホームページ https://www.tokyodam.com/

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月には初代教授が着任し、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に系統講義と一次救命処置実習を、M4に臨床統合講義と救急車同乗実習及び救命救急センター病院での実習を行なっている。卒後教育では、各科からの研修医を受け入れ、救急医学、集中治療医学の短期教育を行ない、臨床医に不可欠な救急患者診療及び重症患者管理の初歩を修得させている。

救急診療に関しては、平成3年10月の病院科長会議において東大病院が地域救急要請に応じることが確認され、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、救急部受診患者が増加した。

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集中治療室（ICU・CCU）14 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、救急外来患者数も増加した。平成 19 年には、これまでの集中治療室（ICU・CCU）が 16 床に増床し、外科系 HCU が術後管理・重症急性期離脱後管理を中心とした第 2 ICU 24 床となり、また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。さらに平成 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、救命 ICU6 床が新設された。

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、三次救急患者のみならず、地域の救急患者の初診や、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 29 年の救急外来受診患者数は、総数 17607 件、うち救急車 6595 件、うち救急部担当救急車 5193 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 3、観察室 4、また入院床としては救命救急センター20（救急病棟 14 床、救命 ICU6 床）が設置されている。

(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 28 年度の集中治療部入室患者数は約 2,300 名であった。

(3) 病床管理

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

(4) 危機管理

危機管理は大きく院内と院外に分けられる。院内危機管理としては、院内で急変が起きた時に発令されるコードブルーへの対応を始めとして、24 時間 365 日院内で起きる患者状態変化に対応している。

院外危機管理として災害派遣医療チーム(DMAT)を擁し、災害訓練に積極的に参加している。また、東大病院は災害拠点病であり、災害時には多数傷病者を積極的に受け入れることになるため、救急外来の廊下には酸素および吸引設備があらかじめ設置されている。

教　育

M2 の系統講義では、救急医学総論、救急初期診療の基本、心肺停蘇生法、外傷初療診療、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。臨床実習ではシミュレーターによる一次救命処置（BLS）の習得を行なっている。

M3 ではエレクテ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 1ICU・第 2ICU・救命 ICU での入院患者の集中治療を経験する。また ECC 参加者には、日本救急医学会認定の二次救命処置（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 では臨床統合講議において、重症救急患者の診断と治療「ショック、意識障害、外傷、中毒、感染症、熱傷、体温異常、痙攣など」についてケーススタディーを提示し活発な議論を展開し、また脳死、災害医療などの最近のトピックにも言及する。また臨床実習においては、全員が二次救命処置の基礎を習得した上で、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する対処法について、日本救急医学会認定二次救命処置（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。

研　究

基礎実験としてはヒストン投与による ARDS モデルや各臓器の虚血再灌流障害モデルを用い、遠隔臓器障害のメカニズムの解明を目指して解析を進めている。臨床研究では、ICU 入室症例における種々の臨床パラメータあるいは新規バイオマーカーを用いた臓器ネットワーク解析に関する報告を行った。

1. Hayashida K, Tagami T, Fukuda T, Suzuki M, Yonemoto N, Kondo Y, Ogasawara T, Sakurai A, Tahara Y, Nagao K, Yaguchi A, Morimura N; SOS‐KANTO 2012 Study Group. Mechanical Cardiopulmonary Resuscitation and Hospital Survival Among Adult Patients With Nontraumatic Out-of-Hospital Cardiac Arrest Attending the Emergency Department: A Prospective, Multicenter, Observational Study in Japan (SOS-KANTO [Survey of Survivors after Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Kanto Area] 2012 Study). J Am Heart Assoc. 2017 Oct 31;6(11). pii: e007420.
2. SOS–KANTO 2012 Study Group. A New Rule for Terminating Resuscitation ofOut-of-Hospital Cardiac Arrest Patients in Japan: A Prospective Study. J EmergMed. 2017 Sep;53(3):345-352.

3. Hayakawa M, Maekawa K, Kushimoto S, Kato H, Sasaki J, Ogura H, Matsuoka T,Uejima T, Morimura N, Ishikura H, Hagiwara A, Takeda M, Kaneko N, Saitoh D, Kudo D, Kanemura T, Shibusawa T, Furugori S, Nakamura Y, Shiraishi A, Murata K, Mayama G, Yaguchi A, Kim S, Takasu O, Nishiyama K. Hyperfibrinolysis in severe isolated traumatic brain injury may occur without tissue hypoperfusion: a retrospective observational multicentre study. Crit Care. 2017 Aug 23;21(1):222.
4. Hiromi T, Toida C, Muguruma T, Hashiba K, Doi T, Nakamura K, Morimura N. Two cases with intra-aortic balloon pumping use for severe septic cardiomyopathy. Acute Med Surg. 2017 Jul 13;4(4):446-450.
5. Nakamura K, Inokuchi R, Daidoji H, Naraba H, Sonoo T, Hashimoto H, Tokunaga K, Hiruma T, Doi K, Morimura N. Efficacy of levetiracetam versus fosphenytoin for the recurrence of seizures after status epilepticus. Medicine (Baltimore). 2017 Jun; 96(25):e7206.
6. Kashiura M, Hamabe Y, Akashi A, Sakurai A, Tahara Y, Yonemoto N, Nagao K, Yaguchi A, Morimura N; SOS-KANTO 2012 Study Group. Association between cardio-pulmonary resuscitation duration and one-month neurological outcomes for out-of-hospital cardiac arrest: a prospective cohort study. BMC Anesthesiol. 2017 Apr 21;17(1): 59.
7. Hayashida K, Suzuki M, Yonemoto N, Hori S, Tamura T, Sakurai A, Tahara Y, Nagao K, Yaguchi A, Morimura N; SOS-KANTO 2012 Study Group. Early Lactate Clearance Is Associated With Improved Outcomes in Patients With Postcardiac Arrest Syndrome: A Prospective, Multicenter Observational Study (SOS-KANTO 2012 Study). Crit Care Med. 2017 Jun;45(6): e559-e566.
8. Ohashi-Fukuda N, Fukuda T, Doi K, Morimura N. Effect of prehospital advanced airway management for pediatric out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2017 May;114:66-72.
9. Tomio J, Nakahara S, Takahashi H, Ichikawa M, Nishida M, Morimura N, Sakamoto T. Effectiveness of Prehospital Epinephrine Administration in Improving Long-term Outcomes of Witnessed Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients with Initial Non-shockable Rhythms. Prehosp Emerg Care. 2017 Jul-Aug;21(4):432-441.
10. Awaji K, Inokuchi R, Maehara H, Yamaguchi Y, Kira K, Doi K, Morimura N. Woman with Hypertension and Seizure. J Emerg Med. 2017 May;52(5):e207-e208.
11. Shiraishi A, Kushimoto S, Otomo Y, Matsui H, Hagiwara A, Murata K; Japanese Observational Study for Coagulation and Thrombolysis in Early Trauma (J-OCTET) investigators. Effectiveness of early administration of tranexamic acid in patients with severe trauma. Br J Surg. 2017 May;104(6):710-717.
12. Nakamura Y, Ishikura H, Kushimoto S, Kiyomi F, Kato H, Sasaki J, Ogura H, Matsuoka T, Uejima T, Morimura N, Hayakawa M, Hagiwara A, Takeda M, Kaneko N, Saitoh D, Kudo D, Maekawa K, Kanemura T, Shibusawa T, Hagihara Y, Furugori S, Shiraishi A, Murata K, Mayama G, Yaguchi A, Kim S, Takasu O, Nishiyama K. Fibrinogen level on admission is a predictor for massive transfusion in patients with severe blunt trauma: Analyses of a retrospective multicentre observational study. Injury. 2017 Mar;48(3): 674-679.

13. Inokuchi R, Maehara H, Yamaguchi Y, Kira K, Doi K, Morimura N. A Healthy Woman with Sudden Memory Loss. J Emerg Med. 2017 Apr;52(4):e157-e158.
14. Hagiwara S, Oshima K, Aoki M, Miyazaki D, Sakurai A, Tahara Y, Nagao K,Yonemoto N, Yaguchi A, Morimura N; SOS-KANTO 2012 Study Group. Does the number of emergency medical technicians affect the neurological outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest? Am J Emerg Med. 2017 Mar;35(3):391-396.

精神保健学

教授
川上憲人
特任講師
今村幸太郎
助教
馬場俊明

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）の一分野ともなり「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、特任講師 1、助教 1、特任研究員 1、大学院生 14（博士課程 11、修士課程 3）、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、公共健康科学統合講義Ⅱ、健康心理学、心の健康トピックス、心の健康科学、および精神看護学を担当している。実習は精神保健学実習、および精神看護学実習を担当している。精神保健

学実習、およ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、精神保健学Ⅱ、および産業保健の理論と実践が開講されており、平成 29 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を行っている。

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（インターネット認知行動療法など）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

1. Fukasawa M, Kawakami N, Umeda M, Miyamoto K, Akiyama T, Horikoshi N, Yasumura S, Yabe H, and Bromet EJ. Environmental radiation level, radiation anxiety, and psychological distress of non-evacuee residents in Fukushima five years after the Great East Japan Earthquake: Multilevel analyses. SSM Popul Health. 2017 Dec 3: 740–748.
2. Chiba R, Umeda M, Goto K, Miyamoto Y, Yamaguchi S, Kawakami N. The property of the Japanese version of the Recovery Knowledge Inventory (RKI) among mental health service providers: a cross sectional study. International Journal of Mental Health Systems. 2017 Dec 28; 11: 71.
3. Sakuraya A, Watanabe K, Kawakami N, Imamura K, Ando E, Asai Y, Eguchi H, Kobayashi Y, Nishida N, Arima H, Shimazu A, Tsutsumi A. Work-related psychosocial factors and onset of metabolic syndrome among workers: a systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2017 Jun 22;7(6): e016716.
4. Panthee B, Panthee S, Gyawali S, Kawakami N. Prevalence and correlates of substance use among healthcare students in Nepal: a cross sectional study. BMC Public Health. 2017 Dec 12; 17(1): 950.
5. McGrath JJ, Saha S, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Andrade LH, Bromet EJ, Bruffaerts R, Caldas de Almeida JM, Cardoso G, de Girolamo G, Fayyad J, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Kawakami N, Koenen KC, Kovess-Masfety V, Lee S, Lepine JP, McLaughlin KA, Medina-Mora ME, Navarro-Mateu F, Ojagbemi A, Posada-Villa J, Sampson N, Scott KM, Tachimori H, Ten Have M, Kendler KS, Kessler RC; WHO World Mental Health Survey Collaborators. Trauma and psychotic experiences: transnational data from the World Mental Health Survey. Br J Psychiatry. 2017 Dec; 211(6): 373-380.
6. Liu YC, Meguro K, Nakamura K, Akanuma K, Nakatsuka M, Seki T, Nakaaki S, Mimura M, Kawakami N. Depression and Dementia in Old-Old Population: History of Depression May Be Associated with Dementia Onset.

The Tome Project. Front Aging Neurosci. 2017 Oct 17; 9: 335.

7. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Benjet C, Bromet EJ, Cardoso G, Degenhardt L, de Girolamo G, Dinolova RV, Ferry F, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lepine JP, Levinson D, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Posada-Villa J, Scott KM, Stein DJ, Ten Have M, Torres Y, Viana MC, Petukhova MV, Sampson NA, Zaslavsky AM, Koenen KC. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. Eur J Psychotraumatol. 2017 Oct 27; 8(sup5): 1353383.
8. McLaughlin KA, Koenen KC, Bromet EJ, Karam EG, Liu H, Petukhova M, Ruscio AM, Sampson NA, Stein DJ, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Borges G, Demyttenaere K, Dinolova RV, Ferry F, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Kawakami N, Lee S, Navarro-Mateu F, Piazza M, Pennell BE, Posada-Villa J, Ten Have M, Viana MC, Kessler RC. Childhood adversities and post-traumatic stress disorder: evidence for stress sensitisation in the World Mental Health Surveys. Br J Psychiatry. 2017 Nov; 211(5): 280-288.
9. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, Karam EG, Meron Ruscio A, Benjet C, Scott K, Atwoli L, Petukhova M, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bunting B, Ciutan M, de Girolamo G, Degenhardt L, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Kawakami N, Lee S, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Sampson N, Ten Have M, Torres Y, Viana MC, Williams D, Xavier M, Kessler RC. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2017 Oct; 47(13): 2260-2274.
10. Tsuno K, Kawakami N, Shimazu A, Shimada K, Inoue A, P Leiter M. Workplace incivility in Japan: Reliability and validity of the Japanese version of the modified Work Incivility Scale. J Occup Health. 2017 May 25; 59(3): 237-246.
11. Umeda M, Kawakami N, Miller E. Effect of socioeconomic conditions on health care utilization in marital violence: a cross-sectional investigation from the Japanese Study on Stratification, Health, Income, and Neighborhood. Int J Equity Health. 2017 Feb 28; 16(1): 41.
12. Watanabe K, Kawakami N. Effects of a multicomponent workplace intervention programme with environmental changes on physical activity among Japanese white collar employees: a protocol for a cluster randomised controlled trial. BMJ Open. 2017 Oct 24; 7(10): e017688.
13. Watanabe K, Kawakami N, Imamura K, Inoue A, Shimazu A, Yoshikawa A, Hiro H, Asai Y, Odagiri Y, Yoshikawa E, Tsutsumi A. Pokemon GO and psychological distress, physical complaints, and work performance among adult workers: a retrospective cohort study. Sci Rep. 2017 Sep 7; 7(1): 10758.
14. Ali AM, Ahmed A, Sharaf A, Kawakami N, Abdeldayem SM, Green J. The Arabic Version of The Depression Anxiety Stress Scale-21: Cumulative scaling and discriminant-validation testing. Asian J Psychiatr. 2017 Dec; 30: 56-58.
15. Nomura S, Sakamoto H, Glenn S, Tsugawa Y, Abe SK, Rahman MM, Brown JC, Ezoe S, Fitzmaurice C, Inokuchi T, Kassebaum NJ, Kawakami N, Kita Y, Kondo N, Lim SS, Maruyama S, Miyata H, Mooney MD, Naghavi M, Onoda T, Ota E, Otake Y, Roth GA, Saito E, Tabuchi T, Takasaki Y, Tanimura T, Uechi M, Vos T, Wang H, Inoue M, Murray CJL, Shibuya K. Population health and regional variations of disease

burden in Japan, 1990-2015: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2017 Sep 23; 390(10101): 1521-1538.

16. Yong RKFY, Inoue A, Kawakami N. The validity and psychometric properties of the Japanese version of the Compulsive Internet Use Scale (CIUS). BMC Psychiatry. 2017 May 30; 17(1): 201.
17. Kunie K, Kawakami N, Shimazu A, Yonekura Y, Miyamoto Y. The relationship between work engagement and psychological distress of hospital nurses and the perceived communication behaviors of their nurse managers: A cross-sectional survey. Int J Nurs Stud. 2017 Jun; 71: 115-124.
18. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, Karam EG, Meron Ruscio A, Benjet C, Scott K, Atwoli L, Petukhova M, Lim CC, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bunting B, Ciutan M, de Girolamo G, Degenhardt L, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Kawakami N, Lee S, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Sampson N, Ten Have M, Torres Y, C Viana M, Williams D, Xavier M, Kessler RC. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2017 Oct; 47(13): 2260-2274.
19. Global Burden of Disease Child and Adolescent Health Collaboration. Child and Adolescent Health From 1990 to 2015: Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study. JAMA Pediatr. 2017 Jun 1; 171(6): 573-592.
20. Kasai K, Ando S, Kanehara A, Kumakura Y, Kondo S, Fukuda M, Kawakami N, Higuchi T. Strengthening community mental health services in Japan. Lancet Psychiatry. 2017 Apr; 4(4): 268-270.
21. Sakuraya A, Imamura K, Inoue A, Tsutsumi A, Shimazu A, Takahashi M, Totsuzaki T, Kawakami N. Workplace social capital and the onset of major depressive episode among workers in Japan: a 3-year prospective cohort study. J Epidemiol Community Health. 2017 Jun; 71(6): 606-612.
22. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2017 May 13; 389(10082): 1885-1906.
23. Iwanaga M, Iwanaga H, Kawakami N. Twelve-month use of herbal medicines as a remedy for mental health problems in Japan: A cross-national analysis of World Mental Health Survey data. Asia Pac Psychiatry. 2017 Sep; 9(3).
24. Asai Y, Imamura K, Kawakami N. Association of job stressors with panic attack and panic disorder in a working population in Japan: A cross sectional study. J Occup Environ Med. 2017 Jun; 59(6): 516-521.
25. Sakuraya A, Shimazu A, Eguchi H, Kamiyama K, Hara Y, Namba K, and Kawakami N. Job crafting, work engagement, and psychological distress among Japanese employees: a cross-sectional study. Biopsychosoc Med. 2017 Feb 10; 11: 6.
26. Atwoli L, Stein DJ, King A, Petukhova M, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bromet EJ, de Girolamo G, Demyttenaere K, Florescu S, Maria Haro J, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lepine JP, Navarro-Mateu F, O'Neill S, Pennell BE, Piazza M, Posada-Villa J, Sampson NA, Ten Have M, Zaslavsky AM, Kessler RC; WHO World Mental Health Survey Collaborators.. Posttraumatic stress disorder associated with unexpected death of a loved one: Cross-national findings from the world mental health surveys. Depress Anxiety. 2017 Apr; 34(4): 315-326.
27. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S,

Gruber M, Sampson N, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Andrade L, Borges G, Bruffaerts R, Bunting B, Caldas de Almeida JM, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM, He Y, Hinkov H, Karam E, Kawakami N, Lee S, Navarro-Mateu F, Piazza M, Posada-Villa J, Torres de Galvis Y, Kessler RC. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. Br J Psychiatry. 2017 Feb; 210(2): 119-124.

28. Kovess-Masfety V, Evans-Lacko S, Williams D, Andrade LH, Benjet C, Ten Have M, Wardenaar K, Karam EG, Bruffaerts R, Abdumalik J, Haro Abad JM, Florescu S, Wu B, De Jonge P, Altwaijri Y, Hinkov H, Kawakami N, Caldas-de-Almeida JM, Bromet E, de Girolamo G, Posada-Villa J, Al-Hamzawi A, Huang Y, Hu C, Viana MC, Fayyad J, Medina-Mora ME, Demyttenaere K, Lepine JP, Murphy S, Xavier M, Takeshima T, Gureje O. The role of religious advisors in mental health care in the World Mental Health surveys. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2017 Mar; 52(3): 353-367.
29. Bromet EJ, Atwoli L, Kawakami N, Navarro-Mateu F, Piotrowski P, King AJ, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bunting B, Demyttenaere K, Florescu S, de Girolamo G, Gluzman S, Haro JM, de Jonge P, Karam EG, Lee S, Kovess-Masfety V, Medina-Mora ME, Mneimneh Z, Pennell BE, Posada-Villa J, Salmeron D, Takeshima T, Kessler RC. Post-traumatic stress disorder associated with natural and human-made disasters in the World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2017 Jan; 47(2): 227-241.
30. Suzuki Y, Yabe H, Horikoshi N, Yasumura S, Kawakami N, Ohtsuru A, Mashiko H, Maeda M; Mental Health Group of the Fukushima Health Management Survey..Diagnostic accuracy of Japanese posttraumatic stress measures after a complex disaster: The Fukushima Health Management Survey. Asia Pac Psychiatry. 2017 Mar; 9(1).
31. Watanabe K, Tabuchi T, Kawakami N. Improvement of the work environment and work-related stress: a cross-sectional multilevel study of a nationally representative sample of Japanese workers. J Occup Environ Med. 2017 Mar; 59(3): 295-303.
32. Imamura K, Kawakami N, Tsuno K, Tsuchiya M, Shimada K, Namba K, Shimazu A. Effects of web-based stress and depression literacy intervention on improving work engagement among workers with low work engagement: An analysis of secondary outcome of a randomized controlled trial. J Occup Health. 2017 Jan 24; 59(1): 46-54.
33. Watanabe K, Kawakami N, Adachi H, Inoue S, Umstattd MR. Internal consistency, convergent validity, and structural validity of the Japanese version of the Physical Activity Self-Regulation scale (PASR-12) among Japanese workers: a validation study. J Occup Health. 2017 Jan 24; 59(1): 24-32.
34. Kachi Y, Abe A, Ando E, Kawada T. Socioeconomic disparities in psychological distress in a nationally representative sample of Japanese adolescents: A time trend study. Aust N Z J Psychiatry. 2017 Mar; 51(3): 278-286.
35. 有馬秀晃. 復職リハビリ(リワーク)が思うような効果を上げないときの工夫. 臨床精神医学. 2017;46(5):599-606.
36. 有馬秀晃. 短期リワークプログラムの効果. 日本外来臨床精神医学会. 2017;15;32-36.

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

篠崎智大、柏原康佑

特任助教

竹内由則

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

沿革と組織の概要

平成30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(竹内由則)、大学院生10、事務補佐2、研究生2、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は国内では唯一の、学部から大学院への体系化された教育コースを実現している。この一連のコースとして担当する講義は以下の通り：

- 学部：「疫学」、「生物統計学」（医学科M0「統計学」と共同開講)、「生物統計学実習」、「応用数理」、「臨床・疫学研究の実例」、「医学データの統計解析」、「同実習」、「理論疫学」であり、学科横断講義として「公共健康科学演習I」を当教室が担当している。
- 大学院：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講義を担当しており、毎年「課題研究」の指導を受けて入れている。健康科学・看護学専攻博士後期課程では「生物統計学特論 I・II」「疫学・予防保健学特論I・II」を行っている。

学部講義では、「疫学」「生物統計学」で学んだ健康・疾病現象の数量的把握についての知識を「生物統計学実習」で実践するという体系的な教育プログラムを採っている。本実習は、市販のインスタントコーヒー（カフェインの有無で比較）をはじめ、快眠や健康をサポートすると謳われているサプリメント、整腸薬、肩こり軽減機器などを、実習用に作成依頼したプラセボを用いて二重盲検試験を行うという本格的な研究作法をプラットフォームとして、研究の計画・実施・発表までを学生自らが研究実施者かつ被験者となり主体的に体験できるよう、20年にわたり蓄積してきたノウハウで運用されている。特に、文献検索・批判的吟味・プロトコル作成・データ収集・コンピュータによる統計解析・レポート作成・発表・討論という一連のプロセスを本実習で体験できるような工夫がなされている。学科の公共健康科学専修必修として「臨床・疫学研究の実例」で臨床試験・栄養疫学・環境疫学を含む疫学方法論を、「医学データの統計解析・同実習」で統計解析理論と統計解

析ソフト SAS の実行方法を体系立てて指導している。より専門性のある内容について学習意欲のある学生には「応用数理」で線形代数・数理統計の基礎を、「理論疫学」で疫学方法論の基本的枠組みを習得してもらう。

公共健康医学専攻（専門職学位課程）では、医学研究実践を想定した講義を開講している。「医学データの統計解析」では統計的推測の基礎とともに、医学研究で常用される解析手法について実例を中心に講義し、「医学統計学演習」で主要な解析手法について実例を用いて統計解析ソフト JMP による演習を行う。「医学研究のデザイン」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。博士後期課程を対象とした「特論」は主に、数理統計の入門的講義と専門書の輪読を実施している。

平成 29 年度に指導した卒業論文、修士論文（公共健康医学専攻課題研究）、博士論文はそれぞれ 4、名、5 名、1 名であった。

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（現・EP クルーズ株式会社）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た。

この経験を活かす形で、当研究室では基礎・臨床あるいは予防を問わず、医学研究の統計的側面に関し多くの研究指導・研究協力を他研究室および学外の研究者に対して行っている。指導・協力の形態もデータ解析から、より本質的な研究計画立案に重みが移行しつつある。生物統計学の分野は、わが国では欧米に比べ極端な人材不足であり、また生物統計学の重要性が研究者に浸透するにつれ、これらの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。

また、平成 28 年度より国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が開始した産官学協働事業である「生物統計家育成支援事業」に東京大学として参画している（代表：松山裕教授）。本事業は、国内の臨床研究実施機関・研究センター等での活躍できる生物統計業務を担う実務家育成を目標に、博士前期（修士）課程の教育・研修プログラムの作成と実践を行うものである。当研究室スタッフも研究協力者として本事業に参画し、これまでの教育実績と研究サポート実績を活用し、日本ひいては世界の臨床研究の未来へ向けて生物統計家育成を支援していく体制である。

出版物等

1. Aoyama T, Kashiwabara K, Oba K, Honda M, Sadahiro S, Hamada C, Maeda H,

Mayanagi S, Kanda M, Sakamoto J, Saji S, Yoshikawa T. Clinical impact of tumor location on the colon cancer survival and recurrence: analyses of pooled data from three large phase III randomized clinical trials. Cancer Medicine 2017; 6(11): 2523-30.

2. Aoyama T, Oba K, Honda M, Sadahiro S, Hamada C, Mayanagi S, Kanda M, Maeda H, Kashiwabara K, Sakamoto J, Saji S, Yoshikawa T. Impact of postoperative complications on the colorectal cancer survival and recurrence: analyses of pooled individual patients' data from three large phase III randomized trials. Cancer Med. 2017; 6(7): 1573-80.
3. Hagiwara Y, Ohashi Y, Okusaka T, Ueno H, Ioka T, Boku N, Egawa S, Hatori T, Furuse J, Mizumoto K, Ohkawa S, Yamaguchi T, Yamao K, Funakoshi A, Cheng AL, Kihara K, Sato A, Tanaka M. Health-related quality of life in a randomised phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone and gemcitabine alone for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: GEST study. ESMO Open. 2017; 2: e000151.
4. Honda M, Oba K, Akiyoshi T, Maeda H, Kashiwabara K, Kanda M, Mayanagi S, Aoyama T, Hamada C, Sadahiro S, Fukunaga Y, Ueno M, Sakamoto J, Saji S, Yoshikawa T. Development and Validation of a Prognostic Nomogram for Colorectal Cancer after Radical Resection based on individual patient data from three large-scale phase III trials. OncoTarget. 2017; 8: 99150-60.
5. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Kubo S, Sakamoto M, Nakashima O, Kumada T, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a Japanese nationwide survey. Hepatology. 2017; 66(2): 510-7.
6. Maeda H, Kashiwabara K, Aoyama T, Oba K, Honda M, Mayanagi S, Kanda M, Hamada C, Sadahiro S, Sakamoto J, Saji S, Yoshikawa T. Hazard rate of tumor recurrence over time in patients with colon cancer: implications for postoperative surveillance from three Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer (JFMC) clinical trials. J Cancer 2017; 8(19): 4057-64.
7. Maeda H, Okamoto K, Oba K, Kobayashi M. Lymph node retrieval using fat dissolution technique after surgical resection of colorectal cancer: a protocol paper. Ann Can Res Ther. 2017; 25: 90-1.
8. Mukai H, Hagiwara Y, Imi K, Isaka H, Watanabe K, Matsuyama Y for the SELECT BC Study Group. The impact of treatment preferences in second-line chemotherapy on the prognosis of HER2-negative metastatic breast cancer. Oncology. 2017; 93: 315-22.
9. Nakamura M, Aoyama T, Ishibashi K, Tsuji A, Takinishi Y, Shindo Y, Sakamoto J, Oba K, Mishima H. Randomized phase II study of cetuximab versus irinotecan and cetuximab in patients with chemo-refractory KRAS codon G13D metastatic colorectal cancer (G13D-study). Cancer Chemother Pharmacol. 2017; 79: 29-36.
10. Notake T, Kobayashi A, Shinkawa H, Kawahara T, Shimizu A, Yokoyama T, Hasegawa K, Kokudo N, Matsuyama Y, Makuuchi M, Miyagawa SI. Nomogram predicting long-term survival after the diagnosis of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following an initial liver resection. Int J Clin Oncol. 2017; 22(4): 715-25.
11. Oba K, Horie N, Sato N, Saito K, Takeuchi T, Mimori T, Miyasaka N, Koike T, Tanaka Y.

Remission induction by Raising the dose of Remicade in RA (RRRR) study: Rationale and study protocol for a randomized controlled trial comparing for sustained clinical remission after discontinuation of infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Contemp Clin Trials Commun 2017; 8: 49-54.

12. Shiga M, Maeda H, Oba K, Okamoto K, Namikawa T, Fujisawa K, Yokota K, Kobayashi M, Hanazaki K. Safety of laparoscopic surgery for colorectal cancer in patients over 80 years old: a propensity score matching study. Surg Today. 2017; 47(8): 951-8.
13. Shinozaki T, Mansournia MA, Matsuyama Y. On hazard ratio estimators by proportional hazards models in matched-pair cohort studies. Emerg Themes Epidemiol. 2017; 14: 6.
14. Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Kawahara T, Ohsumi S, Hozumi Y, Sagara Y, Ohashi Y, Mukai H. Cost-effectiveness analysis of the introduction of S-1 therapy for first-line metastatic breast cancer treatment in Japan: results from the randomized phase III SELECT BC trial. BMC Cancer. 2017; 17: 773.
15. Takeuchi Y, Ando T, Ishiguro C, Uyama Y. Risk of acute asthma attacks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A self-controlled case series. Ther Innov Regul Sci. 2017; 51(3): 332-41.
16. Tanaka S, Matsuyama Y, Ohashi Y. Validation of surrogate endpoints in cancer clinical trials via principal stratification with an application to a prostate cancer trial. Stat Med. 2017; 36(19): 2963-77.
17. Ueno M, Li CP, Ikeda M, Ishii H, Mizuno N, Yamaguchi T, Ioka T, Oh DY, Ichikawa W, Okusaka T, Matsuyama Y, Arai D, Chen LT, Park YS, Furuse J. A randomized phase II study of gemcitabine plus Z-360, a CCK2 receptor-selective antagonist, in patients with metastatic pancreatic cancer as compared with gemcitabine plus placebo. Cancer Chemother Pharmacol. 2017; 80(2): 307-15.
18. Yamaue H, Shimizu A, Hagiwara Y, Sho M, Yanagimoto H, Nakamori S, Ueno H, Ishii H, Kitano M, Sugimori K, Maguchi H, Ohkawa S, Imaoka H, Hashimoto D, Ueda K, Nebiki H, Nagakawa T, Isayama H, Yokota I, Ohashi Y, Shirasaka T. Multicenter, randomized, open-label Phase II study comparing S-1 alternate-day oral therapy with the standard daily regimen as a first-line treatment in patients with unresectable advanced pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2017; 79: 813-23.

医療倫理学／健康増進科学

教授
赤林 朗
准教授
瀧本 禎之
講師
中澤 栄輔
助教
山本 圭一郎

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

沿革と組織の概要

医療倫理学・健康増進科学分野の前身は保健管理学教室である。

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

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

1996 年に、保健管理学教室は健康増進科学分野と旧保健経済学分野の二つの分野に分離された。両分野は大学院医学系研究科に設立された。1996 年から健康増進科学分野は川久保清博士が助教授として担当し、1998 年に保健経済学分野の教授として小林康毅博士が着任した。小林教授は主に日本の医療政策に関する研究を行った。

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

2002 年からは、現在の主任教授である赤林朗博士が小林教授の後任として着任し、保健経済学分野は医療倫理学分野となった。健康増進科学分野は、川久保清助教授の転任に伴い、2007 年より李廷秀准教授が、その後、2017 年より、瀧本禎之准教授が担当（医療倫理学分野と兼担）するようになった。

医療倫理学・健康増進科学分野の平成 29 年度の構成員は、教授 1、准教授 1、講師 1、助教 1、技術専門職員 1、事務補佐員 3 人である。その他、特任研究員 8 名、客員研究員 5 人、大学院非常勤講師 6 人で、研究・教育にあたっている。

大学院生は、博士課程 4 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 29 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）
(3) M4 臨床統合講義（医療倫理・老年病科）（M4）
(4) M4 臨床統合講義（心療内科・医療倫理学）（M4）
(5) 社会医学講義（M4）
健康総合科学科
(1) 生命・医療倫理 I（2 年、必修、2 単位）
(2) 生命・医療倫理 II（3 年、選択、2 単位）
(3) 臨床倫理（4 年、選択、2 単位）
(4) 保健・医療管理論（4 年、選択、2 単位）
(5) 保健・医療管理実習（4 年、選択、2 単位）
全学
(1) 初年次ゼミナール（理科）（1 年、必修、2 単位、公衆衛生学分野と）
(2) グローバル生命倫理（全学年、選択、2 単位）

その他、健康総合科学概論、公共健康科学統合講義 II 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、教室で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

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

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

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

出版物等

1. Fukushi T, Isobe T, Nakazawa E, Takimoto Y, Akabayashi A, Sakura O. Neuroethics in far east. In Routledge Handbook of Neuroethics. (in press)
2. Maeda S, Kobayashi R, Kamishiraki E, Oikawa M, Ishikawa E. Handling complications caused by phlebotomy for blood sampling: results of a nationwide survey in Japan. Journal of Patient Safety & Conflict Management 2018;11:14-28.
3. Nakazawa E, Yamamoto K, Akabayashi A, Akabayashi A. Regulation of genome editing sing human embryos: Japan's ethic of nonresolution. Cambridge Quarterly of Healthcare thics. (in press)
4. Takashima K, Takimoto Y, Nakazawa E, Hayashi Y, Tsuchiya A, Fujita M, Akabayashi A. iscovery and informing research participants of incidental findings detected in brain agnetic resonance imaging studies: Review and multi-institutional study. Brain and ehavior. 2017; 00:e00676. https://doi.org/10.1002/brb3.676
5. Takimoto Y, Nakazawa E, Tsuchiya A, Akabayashi A. Ordinary citizens' expectations for egenerative medicine and induced pluripotent stem cells researches in Japan. Journal of linical Research & Bioethics 2017; 8:311. doi: 10.4172/2155-9627.1000311
6. Toda S, Nakazawa E, Yamamoto K, Akabayashi A. From “cannot” function to “might” unction: Assessment of actual levels of consciousness and potential consciousness in patient are: Japanese experiences. American Journal of Bioethics Neuroscience (in press)
7. 及川 正範, 中澤 栄輔, 瀧本 禎之, 赤林 朗. バイオバンクと市民参加：医学研究における「参加」概念に関する文献調査.『生存科学』2018 (in press)
8. 玉手 慎太郎. 外的規範と系統立って観察される規範. 三田学会雑誌 2017; 109(4): 3-20.
9. 玉手 慎太郎, 吉田 修馬, 中澤 栄輔, 瀧本 禎之, 赤林 朗. 健康増進のための肥満対策が有する倫理的課題. 東北学院大学社会福祉研究所研究叢書XI 2017; 95-127.
10. 中澤 栄輔, 高島 響子. MRI における偶発的所見の倫理. 臨床精神医学 2018; 47(1):75-80.
11. 森 克美, 李 廷秀, 浅見 泰司, 樋野 公宏, 渡辺 悦子. 地域の物理的環境と移動に伴う歩行時間との関連. 厚生の指標 2017; 64(6): 1-8.
12. 山本 圭一郎, 伊吹 友秀. ヒト受精胚におけるゲノム編集とその倫理的課題. 臨床婦人科産科 2017; 71(5): 471-475.
13. 山本 圭一郎, 松井 健志, 田代 志門, 伊吹 友秀. ゲノム医療・ゲノム解析研究における「偶発的所見」概念の再構築：意図に基づく分類法の提案. 臨床薬理 2018; 49(1): 43-49.
14. 吉田 修馬. 『エミール』におけるルソーの良心論再考. エティカ 2017; 10: 1-28.
15. 米田 良, 平出 麻衣子, 宮本 せら紀, 木田 史彦, 原島 沙季, 堀江 武, 松岡 美樹子, 稲田 修
16. 士, 大谷 真, 瀧本 禎之, 吉内 一浩. 症例報告 神経性やせ症の治療に院内学級を利用した 2 例. 日本心療内科学会誌 2017; 21(4): 161-165.
17. 新井 奈々. 医療倫理とプロフェッショナリズムとの関係 (徹底分析シリーズ 麻酔科医のプロフェッショナリズムを考える) LiSA: Life support and anesthesia 2017; 24(4): 320-23.
18. 及川 正範, 石川 英里, 前田 正一. 臨床倫理コンサルテーション：米国生命倫理学会における認定制度へ向けた取り組み. 医療事故・紛争対応研究会 2018; 11: 29-36.
19. 大関 令奈, 三羽 恵梨子, 中澤 栄輔, 赤林 朗. チャーリー・ガード事案に見る医療倫理. 日本医事新報 4870: 27-30.
20. 瀧本 禎之. 精神疾患患者の同意能力をめぐって（特集 精神科診療･研究に役立つ実践的倫理）. 臨床精神医学 2018; 47(1): 51-55.
21. 瀧本 禎之. 臨床倫理と臨床倫理コンサルテーション（特集 臨床に活かす！倫理カンファ）. Modern Physician 2018; 38(1): 19-22.

22. 筒井 晴香.「断絶」は描かれたのか ―『ユリ熊嵐』における「異なる他者」. ユリイカ 2017; 49(5): 25-234.
23. 混合研究法の基礎――社会・行動科学の量的・質的アプローチの統合. チャールズ・テッドリー, アッバス・タシャコリ 著, 土屋 敦, 八田 太一, 藤田 みさお 監訳. 西村書店, 2017 年
24. 入門・倫理学. 赤林 朗, 児玉 聡 編, 勁草書房, 2017 年
25. ワードマップ 心の哲学 ― 新時代の心の科学をめぐる哲学の問い, 信原 幸弘 編, 新曜社, 2017 年, 分担執筆：筒井 晴香. II-21 集団心 ― 集団が心をもつことはありえるか pp. 176-181.

看護管理学／看護体系・機能学

准教授
武村雪絵
講師
竹原君江
助教
國江慶子
特任助教
市川奈央子

ホームページ http://nurs-adm.umin.jp/

沿革と組織の概要

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

教育

学部教育

2017（平成 29）年度学部教育では、新カリキュラムへの移行に伴い、2・3 年次は新カリキュラム、4 年次は旧カリキュラムの科目を担当した。健康総合科学科共通必修科目として 2 年次に看護学概論（講義：1 単位）、看護科学専修の必修科目として基礎看護学Ⅰ（講義・演習：2 単位）、3 年次に看護科学専修必修科目として、看護支援技術論（講義・演習：2 単位）及び基礎看護学実習（実習：2 単位）、4 年次に看護学コース必修科目として、看護管理学（講義：1 単位）、看護管理学実習（実習：1 単位）を開講している。

看護学概論では、看護を学ぶ上で基礎となる看護の構成概念や機能を理解し、看護の諸理論、看護の対象や看護の実際について講義や討論を通じて学ぶ。基礎看護学Ⅰでは、人を理解し援助するための知識・技術を身につけることを目的とし、患者に適切なケアを提供するための思考過程、患者を知る技術、患者を援助する技術、患者の環境を整える技術を、講義や演習、早期体験実習を通して学ぶ。看護支援技術論では、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、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。

看護過程の展開は事例を通して演習する。つづいて行われる基礎看護学実習では、実習期間中入院患者を受け持ち、講義や演習で学んだ患者・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、看護管理過程、組織と人の管理、キャリアと生涯学習、医療安全と質保証、医療情報学、チーム・コミュニケーションについて講義と討議を通じて学ぶ。看護管理学実習では、講義をふまえ、病院における看護管理の実際や各部門の役割について学び、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。

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では組織と人の管理に関する基盤となる理論を学び、組織を研究する際、あるいは、組織に働きかける際に必要となる知識やパースペクティブを講義、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、変化する保健医療福祉制度の中での看護学及び看護実践を取り巻く環境、政策過程や公共哲学の基礎を学び、講義と討議を通してこれからの看護の役割と機能について学んでいる。

研究

看護管理者が力を発揮できる職場環境及び構造

患者に良質な看護ケアを提供するためには、看護管理者がさまざまな資源・資産を効果的に活用して、組織的に良質なサービスを提供する仕組みを構築ことが重要である。当研究室では、看護管理者が力を発揮するための職場環境や構造的要因を明らかにすることに取り組んでいる。たとえば、看護管理者のコンピテンシーやリーダーシップがスタッフの成長や職業コミットメント、職務行動、職務満足感、職場風土、退職率とどのように関連しているかを明らかにする研究や、看護部門責任者の職場環境や組織的位置づけが看護部門責任者の活動や効力感、管理課題の状況とどのように関連しているかを明らかにする研究に取り組んでいる。また、東日本大震災後の福島県内の看護組織管理の事例研究を通じて、危機時の看護組織運営に関する実践モデルの構築を目指している。

看護師が力を発揮できる職場環境及び構造

看護師のキャリア発達、チーム・組織の発展、チーム・コミュニケーション、ダイバーシティ・マネジメントなど、さまざまな角度から看護師や医療チームが力を発揮できる職場づくりに資する研究に取り組んでいる。

看護ケア技術の開発に関する研究

看護の機能を効果的に発揮するため、エコーを用いた新しいアセスメント方法の開発や、糖尿病足病変予防ケア技術の開発に関する研究を行った。

出版物等

1. 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 tinea pedis and feet washing behavior in diabetic patients: A cross-sectional study. Advances in Skin and Wound Care. 2017;30(11):510-6.
2. Yabunaka K, Nakagami G, Komagata K, Sanada H. Ultrasonographic follow-up of functional chronic constipation in adults: A report of two cases. SAGE Open Med Case Rep. 2017; 5. doi: 10.1177/2050313X17694234.
3. Kunie K, Kawakami N, Shimazu A, Yonekura Y, Miyamoto Y. The relationship between work engagement and

psychological distress of hospital nurses and the perceived communication behaviors of their nurse managers: A cross-sectional survey. International Journal of Nursing Studies. 2017; 71: 115-124.

4. 藤本悠・水野光・瀬戸奈津子・布谷麻耶・市川奈央子・清水安子. クローン病患者の運動の捉え方と影響要因の検討. 日本難病看護学会学会誌, 2017; 21(3):181-193
5. Goto T, Nakagami G, Takehara K, Nakamura T, Kawashima M, Tsunemi Y, Sanada H. Examining the accuracy of visual diagnosis of tinea pedis and tinea unguium in aged care facilities. J Wound Care. 2017; 26(4); 179-183.
6. 大江 真琴, 濱谷 雅子, 野口 博史, 大場 美穂, 竹原 君江, 大橋 優美子, 植木 浩二郎, 門脇 孝, 森 武俊, 真田 弘美. 糖尿病患者における足部胼胝の要因：カルテ調査による検討. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌. 2017;20(4):426-33.
7. Oe M, Takehara K, Noguchi H, Ohashi Y, Amemiya A, Sakoda H, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T, Sanada H. Thermographic findings in a case of type 2 diabetes with foot ulcer due to callus deterioration. Diabetology International. 2017;8(3):328-33.
8. 國江慶子, 佐々木美奈子, 大西麻未. 病棟再編成プロセスにおける病棟看護師長の行動. 看護管理学会誌. 2017;vol.21(2):98-109.
9. Takehara K, Iizaka S, Oe M, Sanada H. Reliability and validity of a portable device for measuring stratum corneum hydration. Journal of Japanese Society Wound, Ostomy, and Continence Management. 2017;21(4): 296-303.

家族看護学

教授

上別府圭子

講師

佐藤伊織

助教

キタ幸子、副島尭史

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 29 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 8、修士課程 6、研究生 1、客員研究員 31、事務職員 3 名である。

教　育

医学部健康総合科学科において、看護学コース・看護科学専修の学生を対象に小児看護学（3 年生は講義 2 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）、全学科生を対象に家族と健康 2 単位、ヘルスコミュニケーション学 1 単位を担当し、全体で講義 6 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、医学集中実習「トランスレーショナルリサーチ看護学入門」2 単位を担当している。

研　究

当教室・分野では、いわゆる健常な家族および看護や介護を必要とする家族員を抱えた家族に関して、周産期から高齢期までさまざまな発達段階にある家族を対象とした研究を行なっている。

現在進行中のテーマは、

1) 産後うつの重症化予防およ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のケアと教育・復学・就労支援
4) 医療的ケアを要する子どものいる家族の介護負担と社会サービスの利用行動
5) 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）
6) 認知症高齢者を抱える家族の生活支援
7) 慢性疾患をもつ子どもと家族の移行期支援

「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、がんに罹患した子どもとその家族が経験するさまざまな経験を明らかにすることをねらいとした研究も行っている。

平成 29 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行っている。平成 28 年より継続して、トランジション外来において、先天性心疾患やてんかん、染色体異常、血液疾患、内分泌疾患を抱える患者に移行期支援を行っている。さらに、患者が自身の疾患について、情報の整理や周囲とのコミュニケーションを促進するために、「マイヘルスパスポート」を作成し、評価研究を進めている。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. Kobayashi K, Yamaguchi E, Hayakawa A, Adachi S, Hara J, Tokimasa S, Ohta H, Hashii Y, Rikiishi T, Sawada M, Kuriyama K, Kohdera U, Kamibeppu K, Kawasaki H, Oda M, Hori H. HRQOL of Japanese children with acute lymphoblastic leukemia during and after chemotherapy. Pediatrics International. 2017 Feb; 59(2): 145-153.
2. Kita S, Haruna M, Yamaji M, Matsuzaki M, Kamibeppu K. Association of mental and behavioral problems among children exposed to intimate partner violence and visits with their fathers who perpetrated the violence. Open Journal of Nursing. 2017 Mar; 7(3): 361-377.
3. Kita S, Haruna M, Hikita N, Matsuzaki M, Kamibeppu K. Development of the Japanese version of the woman abuse screening tool-short. Nursing and Health Sciences. 2017 Mar; 19(1): 35-43.
4. Imai S, Kita S, Tobe H, Watanabe M, Nishizono-Maher A, Kamibeppu K. Postpartum depressive symptoms and its association with social support among foreign mothers in Japan at 3-4 months postpartum. International Journal of Nursing Practice. 2017 Oct; 23(5)
5. Suzuki S, Sato I, Emoto S, Kamibeppu K. Physio-psychological burdens and social restrictions on parents of children with technology dependency are associated with care coordination by nurses. Journal of Pediatric Nursing. 2017 Sep-Oct; 36: 124-131.
6. Toyama N, Kurihara K, Muranaka M, Shirai K, Kamibeppu K. Designing a scale to assess family nursing practice among public health nurses in Japan. Health. 2017 Jul; 9(7): 1019-1028.
7. Toyama N, Kurihara K, Muranaka M, Shirai K, Kamibeppu K. Designing a scale to assess breastfeeding support among public health nurses in Japan. Health. 2017 Jun; 9(6): 964-974.
8. Toyama N, Muranaka M, Kurihara K, Kamibeppu K. Qualitative study of breastfeeding support by public health nurses in Japan. Health. 2017 Mar; 9(3): 451-458.
9. Kasahara-Kiritani M, Ikeda M, Yamamoto-Mitani N, Kamibeppu K. Regaining my new life: Daily lives of suicide-bereaved individuals. Death Studies. 2017 Feb; 41(7):

447-454.

10. Kasahara-Kiritani M, Kikuchi R, Ikeda M, Kamibeppu K. Relationships in Families After a Member's Death: A Qualitative Metasynthesis. Journal of Loss & Trauma. 2017 Apr; 22(5): 396-411.
11. Nishigaki K, Yoneyama A, Ishii M, Kamibeppu K. An investigation of factors related to the use of respite care services for children with severe motor and intellectual disabilities (SMID) living at home in Japan. Health & Social Care in the Community. 2017 Mar; 25(2): 678-689.
12. Kikuchi R, Mizuta K, Urahashi T, Sanada Y, Yamada N, Onuma E, Ono M, Endo M, Sato I, Kamibeppu K. Development of the Japanese version of the PedsQLTM transplant module. Pediatrics International. 2017 Jan; 59(1): 80-88.
13. Takanashi S, Sakka M, Sato I, Watanabe S, Tanaka S, Ooshio A, Saito N, Kamibeppu K. Factors influencing mother–child communication about fathers with neurobehavioural sequelae after brain injury. Brain Injury. 2017 Feb; 31(3): 312-318.

地域看護学／行政看護学

教授（兼担）
山本則子
講師
成瀬昂
助教
寺本千恵、岩崎りほ
特任助教
藤﨑万裕

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、1998年に地域看護学分野と名称が変更された。2006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、2014年度から修士課程での保健師教育コースが開設され、本分野が課程の責任教室となっている。

構成員は、教授（兼担）1名、講師1名、助教3名（うち兼担1名）、大学院生11名（うち修士6名、博士5名）である。他に非常勤講師9名、客員研究員8名である。

教　育

1. 学部教育

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。

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）在宅看護学実習（3年・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地域包括支援センター、通所介護事業所等で実習を行う。

2. 大学院教育

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、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：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。

2. 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。

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. 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。

5. 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、自治体と協働し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. Naruse T, Fujisaki-Sakai M, Nagata S. Home visiting nurse service duration and factors related to institution admission. Home Health Care Management & Practice. 2017; 29(1): 46-52.
2. Naruse T, Matsumoto H, Fujisaki-Sakai M, Nagata S. Measurement of Special Access to Home Visit Nursing Services among Japanese Disabled Elderly People: Using GIS and Claim data. BMC Health Serv Res. 2017; 17: 377.
3. Naruse T, Yamamoto N, Sugimoto T, Fujisaki-Sakai M, Nagata S. The association between nurses' coordination with physicians and clients' place of death. International Journal of Palliative Nursing. 2017; 23(3):136-42.
4. Iwasaki R, Arimoto A, Naruse T, Nagata S, Murashima S. The Importance of the Maternal/Self-Role Satisfaction for Reducing Anxiety: A Cross-Sectional Survey of Japanese Mothers. Journal of University of Occupational and Environmenatal Health. 2017; 39(2): 143-51.
5. 本田千可子，永田智子．家の中でおこる子どもの不慮の事故による傷害の関連要因についての検討～子どもの生活習慣との関連を中心に～．医療の広場. 2017; 57(3):18-21.

高齢者在宅長期ケア看護学／緩和ケア看護学

教授
山本則子
講師
五十嵐歩
助教
野口麻衣子
御子柴直子
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。さらに、平成 28 年度より成人看護学分野は高齢者在宅長期ケア看護学分野と名称が変更された。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

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。

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。

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。

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アセスメントのデータセットと連動させる形で質の指標を開発している。

急性期病院よりも研修等の教育機会が限られる医療療養病床や訪問看護ステーションの場で、対象の多様なニーズに応える看護の質保証・改善は、今後ますます重要性が高まる領域である。

2）現場発の看護学を構築するための事例研究方法の検討

実践の学問である看護学を現場での実践から帰納的に開発する方法として、事例研究方法論の開発を実施している。事例研究は現場において長く行われてきているが、事例研究が看護学の構築に資するようにするために必要な看護研究のプロトコール化を目指している。

3）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。

4）地域高齢者に対するエンドオブライフケアの意思決定支援

地域高齢者（高齢者施設入居者含む）を対象に、エンドオブライフケアの意思決定の選好に関して調査を行っている。アジア圏において、高齢化率が高く医療水準が高いことで共通する日本・香港・韓国を中心にアドバンスケアプランニングを推進することが求められ、制度設計がなされたところである。これら三か国での共同研究を行い、アジア圏共通の課題や本邦特有の課題を明確にし、行政が行うべき具体的な政策を提案する。それにより、文化的要因を考慮したアドバンスケアプランニングの推進に貢献することを目指している。

５）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。

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。

出版物等

1. Iwasaki T, Yamamoto-Mitani N, Sato K, Yumoto Y, Noguchi-Watanabe M, Ogata Y. A purposeful Yet Nonimposing Approach: How Japanese Home Care Nurses Establish Relationships With Older Clients and Their Families. J Fam Nurs. 2017 Nov;23(4):534-561. doi: 10.1177/1074840717743247.
2. Horinuki F, Noguchi-Watanabe M, Takai Y, Yamahana R, Ohno N, Okada S, Mori SI, Yamamoto-Mitani N. The Experience of Persons With Hematological Malignancy When Communicating With Health Care Professionals. Qual Health Res. 2018 Feb;28(3): 479-490. doi: 10.1177/1049732317739839.
3. Lai CKY, Igarashi A, Lau NMY, Yu CTK. Cancer screening for older people: To screen or not to screen. Hong Kong Med J. 2017 Oct; 23(5):503-16. doi: 10.12809/hkmj166154.
4. Hirao C, Mikoshiba N*, Shibuta T, Yamahana R, Kawakami A, Tateishi R, Yamaguchi H, Koike K, Yamamoto-Mitani N. Adherence to oral chemotherapy medications among gastroenterological cancer patients visiting an outpatient clinic. Jpn J Clin Oncol. 2017 Sep 1;47(9):786-794. doi: 10.1093/jjco/hyx087.
5. Go H, Tanaka M, Yamamoto-Mitani N, Suzuki M, Kawakami A, Masaki N, Shimada M. Medication adherence among patients with chronic hepatitis receiving antiviral treatment. Gastroenterol Nurs. (in press)
6. Noguchi-Watanabe M, Yamamoto-Mitani N, Arimoto A, Murashima S. Relationship between patient group participation and self-care agency among patients with a history of cardiac surgery: A cross-sectional study. Heart Lung. 2017 Jul - Aug;46(4):280-286. doi: 10.1016/j.hrtlng.2017.04.006.
7. Shibuta T, Waki K, Tomizawa N, Igarashi A, Yamamoto-Mitani N, Yamaguchi S, Fujita H, Kimura S, Fujiu K, Waki H, Izumida Y, Sasako T, Kobayashi M, Suzuki R, Yamauchi T, Kadowaki T, Ohe K. Willingness of patients with diabetes to use an ICT-based self-management tool: A cross-sectional study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1):e000322. doi: 10.1136/bmjdrc-2016-000322.
8. Feng M, Igarashi A, Noguchi-Watanabe M, Yoshie S, Iijima K, Yamamoto-Mitani N. Characteristics of Care Management Agencies Affect Expenditure on Home Help and Day Care Services: A Population-based Cross-sectional Study in Japan. Geriatr Gerontol Int. 2017 Jan 26. doi: 10.1111/ggi.12969.
9. 大竹 泰子、野口 麻衣子、野原 良江、山本 則子. 最期の療養場所に関する意向の相違を抱

えた家族に対する訪問看護師による意思決定支援. 家族看護学研究. 2017;23(1):64-74.
10. 岩戸さゆき、池田真理、吉岡大晶、吉田滋子、山本則子. 医療的ケアが必要になった重症心身障害児の在宅復帰を可能にした看護 ―母の本当の願いを引き出し実現した事例から―. 家族看護学研究 2017;23(1):52-63.

母性看護学・助産学

准教授
春名めぐみ
助教
笹川恵美
助教
米澤かおり
助教
疋田直子

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 29 年度の構成員は、准教授 1 名、助教 3 名、大学院生 12 名（修士課程 7 名、博士課程 5 名)、客員研究員 5 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（学部 3 年生）を対象として母性看護学・救急処置の講義 3 単位、母性看護学実習 2 単位の計 5 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. 妊娠中の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）モンゴルにおける妊婦の受動喫煙の実態調査

バイオマーカーを用いて、モンゴル人妊婦の受動喫煙の実態を調査している。また、妊娠中の受動喫煙が、周産期アウトカムに与える影響

についても調査し、保健指導を行うためのデータを得ることを目的としている。

4）妊婦の睡眠時無呼吸症候群の実態調査

携帯型睡眠評価装置を用いて、妊婦の閉塞性睡眠時無呼吸の実態とその関連要因を調べている。また、閉塞性睡眠時無呼吸の周産期アウトカムへの影響についても調べている。

2. 安心できる出産の支援体系構築

1）経会陰超音波による産道のアセスメント方法の開発

経会陰超音波を使って産道を評価し、分娩方法との関連を明らかにし、分娩のメカニズムやケアの構築を目指している。

2）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。

3）エルサルバドルにおける安全な出産・出生のための戦略の構築

科学的根拠に基づいた産科医療・ケアにより、母児の安全・安楽を向上させながら妊産婦死亡率の削減に貢献するプログラムを、「人間的な出産（出産のヒューマニゼーション）」を概念の中心に据えて構築している。

3. 女性の健康への支援体系構築

1）働く女性の生活・睡眠に関する調査

小さな子どもをもって働く母親の生活リズムや睡眠の状態、さらに日中の過度な眠気に影響する要因について調べている。

2）働く女性の母乳育児支援

母乳育児を希望する就労女性が、職場復帰後に母乳育児を続けるための要因について調査をしている。

3）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。

4. 新生児に対する保健指導エビデンスの創出

1）効果的な新生児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、さらには乳児期の皮膚トラブルとその後2歳までのアレルギー疾患との関連を検討している。

2）スキンケアによる皮膚バリア機能・皮膚常在菌叢の変化の検討

沐浴をはじめとするスキンケアの皮膚への影響を、皮膚バリア機能に加え、皮膚常在菌叢も含め調査している。

出版物等

1. Kita S, Haruna M, Hikita N, Matsuzaki M, Kamibeppu K. Development of the Japanese version of the Woman Abuse Screening Tool-Short. Nursing & Health Sciences. 2017;19(1):35–43.
2. Kita S, Haruna M, Yamaji M, Matsuzaki M, Kamibeppu K. Associations of Mental and Behavioral Problems among Children Exposed to Intimate Partner Violence Previously and Visits with Their Fathers Who Perpetrated the Violence. Open Journal of Nursing. 2017;7(3):361–377.
3. Takegata M, Haruna M, Matsuzaki M, Shiraishi M, Okano T, Severinsson E. Psychometric Evaluation of the Japanese Wijma Delivery Expectancy/Experience Questionnaire version B. Open Journal of Nursing. 2017;7(1):15–27.

4. Takegata M, Haruna M, Matsuzaki M, Shiraishi M, Okano T, Severinsson E. Aetiological relationships between factors associated with postnatal traumatic symptoms among Japanese primiparas and multiparas: A longitudinal study. Midwifery. 2017;44:14–23.
5. Severinsson E, Haruna M, Rönnerhag M, Holm AL, Hansen BS, Berggren I. Evidence of Linkages between Patient Safety and Person-Centred Care in the Maternity and Obstetric Context—An Integrative Review. Open Journal of Nursing. 2017;7(2):378–398.
6. Haruna M, Matsuzaki M, Shiraishi M, Yeo S. Physical exercise during pregnancy and its related factors: An observational study in Japan. Asian/Pacific Island Nursing Journal. 2017;2(4):166–173.
7. Sasagawa E, Elías de Buendía L, Ortiz Avendaño GA, Díaz de Navarro AM, Barrera Erazo HA, Sandoval López DX, et al. A Comparison of Blood Loss Determination After Vaginal Delivery in El Salvador: Visual Estimation Versus Direct Measurement. International Journal of Nursing and Health Science. 2017;4(6): 81–71.
8. Hikita N, Haruna M, Matsuzaki M, Sasagawa E, Murata M, Oidovsuren O, Yura A. Prevalence and risk factors of secondhand smoke (SHS) exposure among pregnant women in Mongolia. Scientific Reports. 2017;27;7(1):16426.
9. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. Availability of two self-administered diet history questionnaires for pregnant Japanese women: A validation study using 24-hour urinary markers. Journal of epidemiology. 2017; 27(4):172–179.
10. 米澤かおり, 春名めぐみ, 松崎政代. 「新生児期の皮膚トラブル実態とその関連要因 (Prevalence and risk factors for skin problems among newborns).」日本助産学会誌. 2017;31(2):111–119.

精神看護学

教授
川上憲人（兼任）
准教授
宮本有紀
特任助教
高野歩

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及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には精神衛生･看護学教室として当たっている。

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 12（博士課程 4、修士課程 8）、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、及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

精神保健学及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、健康心理学、公共健康科学統合講義Ⅱ、心の健康科学、心の健康トピックス、精神看護学を担当している。実習は精神保健学実習及び精神看護学実習を担当している。精神保健学実習及び精神看護学実習は、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・精神看護の疫学研究方法について学ぶ精神看護学特論Ⅰ、及び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

当分野の教員及び大学院生は、精神保健学及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、身体疾患や物質依存を有する人の精神健康、看護師をはじめとした労働者の精神健康、ピアサポート、精神疾患を有する人の地域生活支援（精神科訪問看護、地域での包括支援等)、隔離や拘束などの行動制限最小化、スティグマ、ソーシャルインクルージョン、災害精神保健看護などに取り組んでいる。

出版物等

1. Fukasawa M, Kawakami N, Umeda M, Miyamoto K, Akiyama T, Horikoshi N, Yasumura S, Yabe H, and Bromet EJ. Environmental radiation level, radiation anxiety, and psychological distress of non-evacuee residents in Fukushima five years after the Great East Japan Earthquake: Multilevel analyses. SSM Popul Health. 2017 Dec 3: 740-748.
2. Chiba R, Umeda M, Goto K, Miyamoto Y, Yamaguchi S, Kawakami N. The property of the Japanese version of the Recovery Knowledge Inventory (RKI) among mental health service providers: a cross sectional study. International Journal of Mental Health Systems. 2017 Dec 28;11:71.
3. Kanehara A, Kotake R, Miyamoto Y, Kumakura Y, Morita K, Ishiura T, et al. The Japanese version of the questionnaire about the process of recovery: development and validity and reliability testing. BMC Psychiatry. 2017 Nov 7;17(1):360.
4. Sakuraya A, Watanabe K, Kawakami N, Imamura K, Ando E, Asai Y, Eguchi H, Kobayashi Y, Nishida N, Arima H, Shimazu A, Tsutsumi A. Work-related psychosocial factors and onset of metabolic syndrome among workers: a systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2017 Jun 22;7(6):e016716.
5. Panthee B, Panthee S, Gyawali S, Kawakami N. Prevalence and correlates of substance use among healthcare students in Nepal: a cross sectional study. BMC Public Health. 2017 Dec 12;17(1):950.
6. McGrath JJ, Saha S, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Andrade LH, Bromet EJ, Bruffaerts R, Caldas de Almeida JM, Cardoso G, de Girolamo G, Fayyad J, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Kawakami N, Koenen KC, Kovess-Masfety V, Lee S, Lepine JP, McLaughlin KA, Medina-Mora ME, Navarro-Mateu F, Ojagbemi A, Posada-Villa J, Sampson N, Scott KM, Tachimori H, Ten Have M, Kendler KS, Kessler RC; WHO World Mental Health Survey Collaborators. Trauma and psychotic experiences: transnational data from the World Mental Health Survey. Br J Psychiatry. 2017 Dec;211(6):373-380.

7. Liu YC, Meguro K, Nakamura K, Akanuma K, Nakatsuka M, Seki T, Nakaaki S, Mimura M, Kawakami N. Depression and Dementia in Old-Old Population: History of Depression May Be Associated with Dementia Onset. The Tome Project. Front Aging Neurosci. 2017 Oct 17;9:335.
8. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Benjet C, Bromet EJ, Cardoso G, Degenhardt L, de Girolamo G, Dinolova RV, Ferry F, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lepine JP, Levinson D, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Posada-Villa J, Scott KM, Stein DJ, Ten Have M, Torres Y, Viana MC, Petukhova MV, Sampson NA, Zaslavsky AM, Koenen KC. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. Eur J Psychotraumatol. 2017 Oct 27;8(sup5):1353383.
9. McLaughlin KA, Koenen KC, Bromet EJ, Karam EG, Liu H, Petukhova M, Ruscio AM, Sampson NA, Stein DJ, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Borges G, Demyttenaere K, Dinolova RV, Ferry F, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Kawakami N, Lee S, Navarro-Mateu F, Piazza M, Pennell BE, Posada-Villa J, Ten Have M, Viana MC, Kessler RC. Childhood adversities and post-traumatic stress disorder: evidence for stress sensitisation in the World Mental Health Surveys. Br J Psychiatry. 2017 Nov; 211(5):280-288.
10. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, Karam EG, Meron Ruscio A, Benjet C, Scott K, Atwoli L, Petukhova M, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bunting B, Ciutan M, de Girolamo G, Degenhardt L, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Kawakami N, Lee S, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Sampson N, Ten Have M, Torres Y, Viana MC, Williams D, Xavier M, Kessler RC. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2017 Oct;47(13):2260-2274.
11. Tsuno K, Kawakami N, Shimazu A, Shimada K, Inoue A, P Leiter M. Workplace incivility in Japan: Reliability and validity of the Japanese version of the modified Work Incivility Scale. J Occup Health. 2017 May 25;59(3):237-246.
12. Umeda M, Kawakami N, Miller E. Effect of socioeconomic conditions on health care utilization in marital violence: a cross-sectional investigation from the Japanese Study on Stratification, Health, Income, and Neighborhood. Int J Equity Health. 2017 Feb 28;16(1):41.
13. Watanabe K, Kawakami N. Effects of a multicomponent workplace intervention programme with environmental changes on physical activity among Japanese white collar employees: a protocol for a cluster randomised controlled trial. BMJ Open. 2017 Oct 24;7(10):e017688.
14. Watanabe K, Kawakami N, Imamura K, Inoue A, Shimazu A, Yoshikawa A, Hiro H, Asai Y, Odagiri Y, Yoshikawa E, Tsutsumi A. Pokemon GO and psychological distress, physical complaints, and work performance among adult workers: a retrospective cohort study. Sci Rep. 2017 Sep 7;7(1):10758.
15. Ali AM, Ahmed A, Sharaf A, Kawakami N, Abdeldayem SM, Green J. The Arabic Version of The Depression Anxiety Stress Scale-21: Cumulative scaling and discriminant-validation testing. Asian J Psychiatr. 2017 Dec;30:56-58.
16. Nomura S, Sakamoto H, Glenn S, Tsugawa Y, Abe SK, Rahman MM, Brown JC, Ezoe S, Fitzmaurice C, Inokuchi T, Kassebaum NJ, Kawakami N, Kita Y, Kondo N, Lim SS, Maruyama S, Miyata H, Mooney MD, Naghavi M, Onoda T, Ota E, Otake Y, Roth

GA, Saito E, Tabuchi T, Takasaki Y, Tanimura T, Uechi M, Vos T, Wang H, Inoue M, Murray CJL, Shibuya K. Population health and regional variations of disease burden in Japan, 1990-2015: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2017 Sep 23;390(10101):1521-1538.

17. Yong RKFY, Inoue A, Kawakami N. The validity and psychometric properties of the Japanese version of the Compulsive Internet Use Scale (CIUS). BMC Psychiatry. 2017 May 30;17(1):201.
18. Kunie K, Kawakami N, Shimazu A, Yonekura Y, Miyamoto Y. The relationship between work engagement and psychological distress of hospital nurses and the perceived communication behaviors of their nurse managers: A cross-sectional survey. Int J Nurs Stud. 2017 Jun;71:115-124.
19. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, Karam EG, Meron Ruscio A, Benjet C, Scott K, Atwoli L, Petukhova M, Lim CC, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bunting B, Ciutan M, de Girolamo G, Degenhardt L, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Kawakami N, Lee S, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Sampson N, Ten Have M, Torres Y, C Viana M, Williams D, Xavier M, Kessler RC. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2017 Oct;47(13):2260-2274.
20. Global Burden of Disease Child and Adolescent Health Collaboration. Child and Adolescent Health From 1990 to 2015: Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study. JAMA Pediatr. 2017 Jun 1;171(6):573-592.
21. Kasai K, Ando S, Kanehara A, Kumakura Y, Kondo S, Fukuda M, Kawakami N, Higuchi T. Strengthening community mental health services in Japan. Lancet Psychiatry. 2017 Apr;4(4):268-270.
22. Sakuraya A, Imamura K, Inoue A, Tsutsumi A, Shimazu A, Takahashi M, Totsuzaki T, Kawakami N. Workplace social capital and the onset of major depressive episode among workers in Japan: a 3-year prospective cohort study. J Epidemiol Community Health. 2017 Jun;71(6):606-612.
23. Iwanaga M, Iwanaga H, Kawakami N. Twelve-month use of herbal medicines as a remedy for mental health problems in Japan: A cross-national analysis of World Mental Health Survey data. Asia Pac Psychiatry. 2017 Sep;9(3).
24. Asai Y, Imamura K, Kawakami N. Association of job stressors with panic attack and panic disorder in a working population in Japan: A cross sectional study. J Occup Environ Med. 2017 Jun;59(6):516-521.
25. Sakuraya A, Shimazu A, Eguchi H, Kamiyama K, Hara Y, Namba K, and Kawakami N. Job crafting, work engagement, and psychological distress among Japanese employees: a cross-sectional study. Biopsychosoc Med. 2017 Feb 10;11:6.
26. Atwoli L, Stein DJ, King A, Petukhova M, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bromet EJ, de Girolamo G, Demyttenaere K, Florescu S, Maria Haro J, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lepine JP, Navarro-Mateu F, O'Neill S, Pennell BE, Piazza M, Posada-Villa J, Sampson NA, Ten Have M, Zaslavsky AM, Kessler RC; WHO World Mental Health Survey Collaborators.. Posttraumatic stress disorder associated with unexpected death of a loved one: Cross-national findings from the world mental health surveys. Depress Anxiety. 2017 Apr;34(4):315-326.
27. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, Gruber M, Sampson N, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Andrade L, Borges

G, Bruffaerts R, Bunting B, Caldas de Almeida JM, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM, He Y, Hinkov H, Karam E, Kawakami N, Lee S, Navarro-Mateu F, Piazza M, Posada-Villa J, Torres de Galvis Y, Kessler RC. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. Br J Psychiatry. 2017 Feb;210(2):119-124.

28. Kovess-Masfety V, Evans-Lacko S, Williams D, Andrade LH, Benjet C, Ten Have M, Wardenaar K, Karam EG, Bruffaerts R, Abdumalik J, Haro Abad JM, Florescu S, Wu B, De Jonge P, Altwaijri Y, Hinkov H, Kawakami N, Caldas-de-Almeida JM, Bromet E, de Girolamo G, Posada-Villa J, Al-Hamzawi A, Huang Y, Hu C, Viana MC, Fayyad J, Medina-Mora ME, Demyttenaere K, Lepine JP, Murphy S, Xavier M, Takeshima T, Gureje O. The role of religious advisors in mental health care in the World Mental Health surveys. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2017 Mar; 52(3):353-367.
29. Bromet EJ, Atwoli L, Kawakami N, Navarro-Mateu F, Piotrowski P, King AJ, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bunting B, Demyttenaere K, Florescu S, de Girolamo G, Gluzman S, Haro JM, de Jonge P, Karam EG, Lee S, Kovess-Masfety V, Medina-Mora ME, Mneimneh Z, Pennell BE, Posada-Villa J, Salmeron D, Takeshima T, Kessler RC. Post-traumatic stress disorder associated with natural and human-made disasters in the World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2017 Jan;47(2):227-241.
30. Suzuki Y, Yabe H, Horikoshi N, Yasumura S, Kawakami N, Ohtsuru A, Mashiko H, Maeda M; Mental Health Group of the Fukushima Health Management Survey..Diagnostic accuracy of Japanese posttraumatic stress measures after a complex disaster: The Fukushima Health Management Survey. Asia Pac Psychiatry. 2017 Mar;9(1).
31. Watanabe K, Tabuchi T, Kawakami N. Improvement of the work environment and work-related stress: a cross-sectional multilevel study of a nationally representative sample of Japanese workers. J Occup Environ Med. 2017 Mar;59(3):295-303.
32. Imamura K, Kawakami N, Tsuno K, Tsuchiya M, Shimada K, Namba K, Shimazu A. Effects of web-based stress and depression literacy intervention on improving work engagement among workers with low work engagement: An analysis of secondary outcome of a randomized controlled trial. J Occup Health. 2017 Jan 24;59(1):46-54.
33. Watanabe K, Kawakami N, Adachi H, Inoue S, Umstattd MR. Internal consistency, convergent validity, and structural validity of the Japanese version of the Physical Activity Self-Regulation scale (PASR-12) among Japanese workers: a validation study. J Occup Health. 2017 Jan 24;59(1):24-32.
34. Arai K, Takano A, Nagata T, Hirabayashi N. Predictive accuracy of the Historical-Clinical-Risk Managemant-20 for violence in forensic psychiatric wards in Japan. Crim Behav Ment Health. 2017 Dec;27(5):409-420.
35. 千葉理恵, 宮本有紀. 教育モデルによる新たな精神保健サービス:リカバリーカレッジ. 精リハ誌. 2017;21(2):196-202.
36. 宮本有紀. 当事者主体の実践: WRAP と当事者研究. 精リハ誌. 2017;21(2):143-146.
37. 宮本有紀, 佐々木理恵. ピアサポートスタッフが組織にもたらす効果. 日精協誌. 2017;36(10):26-32.
38. 千葉理恵, 宮本有紀, 山田理絵, 真嶋信二, 小川友季, 金原明子, 小林伸匡, 佐々木理恵, 真嶋順子.リカバリーを支える精神看護のヒント:英国リカバリー・カレッジを訪問して. 精神科看護. 2017;44(9):51-55.
39. 高野歩. インターネットを活用した薬物使用者支援プログラム—日本における可能性と課

題－. 精神科治療学. 2017;32(11):1453-1457.
40. 宮本有紀. リカバリー：変革と実践のために.
医学のあゆみ. 2017;261(10):1015-21.

老年看護学／創傷看護学

教授
真田弘美
准教授
仲上豪二朗
助教
北村言、麦田裕子
特任助教
Kenneth Scott Barton

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29年度構成員は、教授1、准教授1、助教2、特任助教1、学部非常勤講師2、大学院非常勤講師7、大学院生13（修士8、博士後期5)、学部生1、研究生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

学部教育では、老年看護学に関する講義・演習・実習、ならびに健康支援実習、疾病論、解剖示説の教育責任を教室として預かっている。

1)「健康支援実習」（新カリキュラム：2年次 Wターム，1単位）

看護学が実社会で応用される場は病院や保健所、施設などにとどまらない。人々の健康を支援し、各々が自己実現を達成するために必要な方策を探求するのが看護学といえる。本実習の目的は、「既存の概念にとらわれない看護学の在り方に早期に触れることにより、学問の多様性と広がりを体感し、健康を支援する方法を学ぶ」である。平成29年度の主な内容は、看護における課題を解決するための政策作り、健康支援サービスの取組みや看護からの病院経営の取組み、看護の知の創出が行われている現場の見学を行った。

2)「疾病論」（新カリキュラム：3年次 S2ターム，2単位）

学習目標は、「将来、健康関連の実務および研究者・教育者として活躍することを目指す学生が、臨床医学を理解するために必要な基礎的知識および思考過程を学ぶ。また、看護実践に必要な薬剤学を理解する」である。平成29年度の主な内容は、外科的治療概論、放射線医学概論、手術麻酔、術前術後の管理、各診療科別疾患の病態・自然経過と治療、看護薬剤学であった。なお、本授業は本学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。

3)「解剖示説」（新カリキュラム：3年次 A1ターム，1単位）

学習目標は、「『生』『健康』の対極にある『死』

『疾患』を身近で体験することにより、生命・生活についての深い理解に役立てる。マクロ解剖を実際に行うことで､人体の構築について学習する。また、さらに、医学標本室における見学を通して俯瞰的・総合的に学ぶ。」である。平成 29 年度の主な内容は、①病理解剖学概論、②症例提示、③研究紹介、④病理解剖の実際、⑤剖検室実習、⑥本学医学部標本室見学であった。

4)「老年看護学」(新カリキュラム：3 年次 A2 ターム，2 単位／旧カリキュラム：3 年次 A2 ターム，4 年次 S1 ターム，4 単位)

学習目標は､「高齢者の身体的・心理的・社会的特徴および老年看護に活用可能な理論を理解する。加齢に伴う身体の変化に対する病態生理・治療方法を知り、特に高齢者に特徴的な老年症候群に対するケアの実際を理解する」である。平成 29 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老年症候群と看護（認知症、摂食嚥下、栄養障害、褥瘡、排泄障害)、④加齢に伴う身体の変化、⑤加齢と認知症、⑥加齢と骨粗鬆症、⑦加齢と腎臓・高血圧・脳卒中、⑧加齢と循環器疾患、⑨加齢と呼吸器疾患、⑩高齢者の薬物療法、⑪歩行・移動支援､⑫高齢者との関わり コミュニケーション技術（演習)、⑬グループワークであった。

なお、授業内容の一部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。

5)「老年看護学実習」(旧カリキュラム：4 年次 S2 ターム，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 29 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。

6）卒業論文

平成 29 年度の実績は以下の通りである (1 題)。“ Developing a pressure ulcer severity estimation algorithm via machine learning”

2. 大学院

1)「老年看護学特論Ⅰ」(S1 ターム，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、関連論文の抄読および批判的吟味を行った。

2)「老年看護学特論Ⅱ」(A1 ターム，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考察できるよう科学的思考を身につけることを目標に、非常勤講師による講義形式で展開した。平成 29 年度の主な内容は、①老年看護学と法、②排便機能障害の評価と治療、③高齢者の栄養管理・がん患者の栄養管理・微量栄養素の生理活性と欠乏症、④認知症者の看護、⑤医用画像　近年の画像処理と生体信号を用いた画像操作、⑥救急医工学・片麻痺患者のリハビリテーションであった。

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）の習得を目標に講義を展開した。平成 29 年度の主な内容は、①皮膚の構造と機能、創傷治癒と管理、②臨床看護研究の基礎、③計測の原理とデータ化、医療・介護・福祉研究における計測デバイスの活用、④創傷看護学における超音波画像診断技術の応用、⑤バイオロジカルナーシングの基礎と応用、⑥新たな看護技術創生におけるナーシングトランスレーショナルリサーチ、⑧褥瘡の基礎と看護学の取り組みであった。

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、討議を通じて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 29 年度の主な内容は、①訪問診療における創傷との関わり、②創傷治癒学の最先端、③アドバンスト創傷ケアの取り組み　～診療科との協働の実際と～、皮膚・排泄ケア認定看護師活動④アドバンスト創傷ケアの取り組み、⑤褥瘡のケア：体圧分散寝具、⑥分子生物学的手法を用いた創傷アセスメント、⑦創傷治癒の基礎と応用であった。

5）修士論文

平成 29 年度の実績は以下の通りである (4 題)。

“Development of a mattress sensor system to estimate desire to void for elderly patients with physical and cognitive impairment”

“ Fecal distribution changes using colorectal ultrasonography in elderly patients with physical and cognitive impairment at long- term care facilities: A longitudinal observational study”

“Prediction of healing in Category I pressure ulcers by skin blotting with a lymphangiogenesis marker, vascular endothelial growth factor C: A pilot study”

“Validity of biofilm detection by wound blotting on chronic wounds”

6）博士論文

平成 29 年度の実績は以下の通りである (2 題)。

“Development of a biomarker for adrenocorticotropic hormone-induced mechanical hypersensitivity using a full-thickness cutaneous wound model”

“ Healing process of incontinence-associated dermatitis and promoting effect of acylated homoserine lactone on its healing in rats”

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 29 年 4 月には、教室主任がセンター長を務める東京大学医学部附属グローバルナーシングリサーチセンターが設立された。当センターは、少子・超高齢社会において重要となるケアイノベーション開発研究および看護システム開発研究を強力に推進することを目指しており、当教室の教員はケアイノベーション創生部門を兼任している。

平成 29 年 7 月には、グローバルナーシングリサーチセンター主催第 5 回看護理工学入門セミナーの開催を通じて、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」の研究方法論を、学内外の多くの看護学研究者、臨床看護師に教授した。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、英国ノッティンガム大学で開催された International Research and

Development Summer School に参加した。5 か国から研究者が集い、創傷とリンパ浮腫に関する講義や活発な意見交換が行われた。さらに、当教室よりエコーとサーモグラフィを用いた褥瘡アセスメント手法を紹介し、各国の研究者と共有した。国際共同研究としては、現在 University of California, Los Angeles (CA), Florida University (FL), Curtin University (Australia), The University of Nottingham (UK) との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 29 年度現在、引き続き世界創傷治癒連合会議（WUWHS）の Continental Board、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 29 年 4 月には社会連携講座イメージング看護学を設立した。本講座では、「安全安心で快適な療養生活」の実現するために、看護の臨床現場を基軸として、イメージング技術を用いた看護技術の提案を行い、新たなイメージング手法による看護におけるイノベーション技術の開発を目指している。

以下、当教室で平成 29 年度に実施された主な具体的な研究テーマを挙げる。

1．動物実験・基礎的研究
- 細菌および宿主遺伝子発現に着目した新たな創傷感染症コントロール手法の開発
- 創傷滲出液を用いた新たな創評価法の検討
- スキンブロッティング法による皮膚の生理機能推定方法の確立
- バイオフィルム検出方法の開発
- 糖尿病モデル動物の創傷治癒に関する研究
- スカルプケアサイエンスに関する研究
- 創傷の疼痛のメカニズムに関する研究

2．看護工学的研究
- 体圧センサ内蔵自動制御マットレスの開発
- エコー、サーモグラフィによる創傷および前駆病変の非侵襲的診断法の確立
- 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
- 高齢者向けコミュニケーションロボットアプリケーションの開発
- 失禁関連皮膚炎予防パッドの開発

3．臨床研究
- 褥瘡の新規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
- エコーを用いた不顕性誤嚥同定方法の開発
- エコーを用いた高齢者の栄養状態評価手法の開発
- エコーを用いた便秘のアセスメント方法の開発
- 施設入所中の高齢者の皮膚の実態調査
- 車いすバスケットボールアスリートの皮膚の実態調査
- 褥瘡患者における寝床内環境と創感染の関連に関する調査

なお、これらの研究活動のうち、下記のテーマについて受賞している。

- 第 47 回日本創傷治癒学会　研究奨励賞
  山根拓実, 金野凌介, 仲上豪二朗, 岩槻健, 真田弘美, 大石祐一. Hydrocellular foam dressing 貼付が leptin シグナルを介した創傷治癒に及ぼす影響とその分子メカニズムの解明. 第 47 回日本創傷治癒学会プログラム・抄録集. 2017;126.
- 第 5 回看護理工学会 奨励賞
  松本勝, 大貝和裕, 根本鉄, 栗田俊治, 須釜淳子.意識障害のある寝たきり高齢者における 24 時間の睡眠評価とバイタルサインズのモニタリング. 看護理工学会誌, 2015;2(1):47-53 .
- 第 5 回看護理工学会 奨励賞
  Nitta S, Matsumoto M, Sugama J, Nakagami

G, Okuwa M, Nakatani T, Sanada H. New quantitative indicators of evaluating the skin care regimen for older adults with dry skin by using the digital image analysis, Journal of Nursing Science and Engineering, 2016;3(2):93-100.

・LIFE2017 若手プレゼンテーション賞
荒木大地, 野口博史, 川口孝泰, 真田弘美, 森武俊. OS-5-3 看護と工学. 圧力センサ内蔵型エアマットレスを用いたベッド上姿勢・動作分類の学習手法間比較, LIFE2017 講演要旨集, 2017.

・第 26 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会　会長賞
大屋麻衣子, 村山陵子, 大江真琴, 田邊秀憲, 藪中幸一, 小見山智恵子, 真田弘美. パクリタキセル・カルボプラチン療法における末梢点滴刺入部の皮下組織の特徴. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会会誌第 25 回学術集会抄録集. 2017;21(2):167.

・日本創傷・オストミー・失禁管理学会　2017 年　学術論文奨励賞
Hori N, Tamai N, Noguchi H, Nakagami G, Sugama J, Mori T, Sanada H. Development and assessment of air mattress with independent air cell pressure control responsive to interface pressure distribution. Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence Management. 2017; 20(3):300-9.

・独立行政法人日本学術振興会　表彰
真田弘美：特別研究員等審査会専門委員・国際事業委員会書面審査員・書面評価員　審査貢献による表彰

出版物等

1. Murayama R, Uchida M, Oe M, Takahashi T, Oya M, Komiyama C, Sanada H. Removal of peripheral intravenous catheters due to catheter failures among adult patients. Journal of Infusion Nursing. 2017;40(4):224-31.
2. Miura Y, Yamabe A, Nakagami G, Sanada H. Relationship between health literacy and adherence to exercise classes in health care facilities. Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics. 2017;8(2):52-7.
3. Kon Y, Ichikawa-Shigeta Y, Iuchi T, Nakajima Y, Nakagami G, Tabata K, Sanada H, Sugama J. Effects of a skin barrier cream on management of incontinence-associated dermatitis in older women: A cluster randomized controlled trial. Journal of Wound Ostomy and Continence Nursing. 2017;44(5):1-6.
4. Tamai N, Minematsu T, Tsunokuni S, Aso K, Higashimura S, Nakagami G, Sanada H. Detection of albumin using skin blotting as a measure of skin barrier function. Journal of Nursing Science and Engineering. 2017; 4(2):116-20.
5. Watanabe A, Noguchi H, Oe M, Sanada H, Mori T. Development of a plantar load estimation algorithm for evaluation of forefoot load of diabetic patients during daily walks using a foot motion sensor. Journal of Diabetes Research. 2017;2017:1-8.
6. Takahashi T, Murayama R, Oe NM, Tanabe H, Yabunaka K, Arai R, Komiyama C, Uchida M, Sanada H. Is thrombus with subcutaneous edema detected by ultrasonography related to short peripheral catheter failure? A prospective observational study. Journal of Infusion Nursing. 2017;40(5):313-22.
7. Yusuf S, Okuwa M, Rassa S, Laitung B,

Kasim S, Irwan M, Sanada H, Nakatani T, Sugama J. Relationship between sandals and diabetic foot ulcers in an outpatient clinic in Indonesia. The Diabetic Foot Journal. 2017;20(2):83-8.

8. Abe-Doi M, Oe M, Murayama R, Takahashi M, Zushi Y, Tanabe H, Takamoto I, Suzuki R, Yamauchi T, Kadowaki T, Komiyama C, Sanada H. Development of an automatic puncturing and sampling system for a self-monitoring blood glucose device. Diabetes Technology and Therapeutics. 2017;19(11): 651-9.
9. Takehara K, Amemiya A, Mugita Y, Tsunemi Y, Seko Y, Ohashi Y, Ueki K, Kadowaki T, Oe M, Nagase T, Ikeda M, Sanada H. The association between tinea pedis and feet-washing behavior in patients with diabetes: A cross-sectional study. Advances in Skin and Wound Care. 2017; 30(11):510-6.
10. Koyano Y, Nakagami G, Iizaka S, Sugama J, Sanada H. Skin property can predict the development of skin tears among elderly patients: a prospective cohort study. International Wound Journal. 2017;14(4):691-7.
11. Yoshida M, Murayama R, Hotta K, Higuchi Y, Sanada H. Differences in motor learning of pelvic floor muscle contraction between women with and without stress urinary incontinence: Evaluation by trans-abdominal ultrasonography. Neurourology and Urodynamics. 2017;36(1):98-103.
12. Goto T, Nakagami G, Nakai A, Noyori S, Sasaki S, Hayashi C, Miyagaki T, Akamata K, Sanada H. Utility of a three-dimensional wound measurement device in pressure ulcers. Chronic Wound Care Management and Research. 2017;2017(4):129-33.
13. Matsui Y, Murayama R, Tanabe H, Oe M, Motoo Y, Wagatsuma T, Michibuchi M, Kinoshita S, Sakai K, Konya C, Sugama J, Sanada H. Evaluation of the predictive validity of thermography in identifying extravasation with intravenous chemo-therapy infusions. Journal of Infusion Nursing. 2017;40(6):367-74.
14. Yabunaka K, Nakagami G, Kitamura A, Sanada H. Pocket-sized versus laptop type ultrasonography devices for imaging normal subcutaneous tissue. Journal of Nursing Science and Engineering. 2017; 4(1):21-6.
15. Uehata Y, Yoshida M, Yabunaka K, Minematsu T, Tamai N, Sugama J, Sanada H. Relationship of skin hardness of the temporal region to nutritional status. Journal of Nursing Science and Engineering. 2017;4(1):49-57.
16. Nakagami G, Mori M, Yoshida M, Kitamura A, Hayashi A, Miyagaki T, Sasaki S, Sugama J, Sanada H. Inter-rater and intra-rater reliability outcomes of a rapid bacteria counting system with pressure ulcer samples. Journal of Wound Care. 2017;26(Sup2):S27-S31.
17. Goto T, Nakagami G, Takehara K, Nakamura T, Kawashima M, Tsunemi Y, Sanada H. Examining the accuracy of visual diagnosis of tinea pedis and tinea unguium in aged care facilities. J Wound Care. 2017;26(4):179-83.
18. Noyori S, Nakagami G, Noguchi H, Yabunaka K, Mori T, Sanada H. A new ultrasonographic image displaying system to support vein detection. Journal of Robotics and Mechatronics. 2017;29(2):306-16.
19. Koyano Y, Nakagami G, Sanada H. Reliability and validity of the Japanese version of Incontinence-Associated Dermatitis and its Severity (IADS). Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence. 2017;21(1):1-9.
20. Nozawa K, Tamai N, Minemtsu T,

Kitamura A, Saegusa M, Amaike K, Sanada H. Situation of occurrence and morphological characteristics of pressure ulcers among inpatients with mental illness. Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence. 2017; 21(1):10-24.

21. Oya M, Murayama R, Oe M, Yabunaka K, Tanabe H, Takahashi T, Matsui Y, Otomo E, Komiyama C, Sanada H. Continuous thermographic observation may predict extravasation in chemotherapy-treated patients. European Journal of Oncology Nursing. 2017;28:56-61.
22. Yamanaka H, Okada S, Sanada H. A multicenter, randomized, controlled study of the use of nutritional supplements containing collagen peptides to facilitate the healing of pressure ulcers. Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism. 2017;8(2017):51-9.
23. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. Availability administered diet history questionnaires for pregnant Japanese women: A validation study using 24-hour urinary markers. Journal of Epidemiology. 2017;27(4):172-9.
24. Yoshida M, Igawa Y, Higashimura S, Suzuki M, Niimi A, Sanada H. Translation and reliability and validity testing of a Japanese version of the Intermittent Self-Catheterization Questionnaire among disposable and reusable catheter users. Neurourology and Urodynamics. 2017; 36(5):1356-62.
25. Haryanto H, Arisandi D, Suriadi S, Imran I, Ogai K, Sanada H, Okuwa NM. Relationship between maceration and wound healing on diabetic foot ulcers in Indonesia: a prospective study. International Wound Journal. 2017;14(3):516-22.
26. Takehara K, Iizaka S, Oe M, Sanada H. Reliability and validity of a portable device for measuring stratum corneum hydration. Journal of Japanese Society Wound, Ostomy, and Continence Management. 2017;21(4):296-303.
27. Higashiguchi T, Ohara H, Kamakura Y, Kikutani T, Kuzuya M, Enoki H, Sanada H, Matsuzaki M, Murayama M. Efficacy of a new post-mouthwash intervention (wiping plus oral nutritional supplements) for preventing aspiration pneumonia in elderly people: a multicenter, randomized, comparative trial. Annals of Nutrition and Metabolism. 2017;71(3-4):253-60.
28. Tsunemi Y, Takehara K, Miura Y, Nakagami G, Sanada H, Kawashima M. Specimens processed with an extraction solution of the Dermatophyte Test Strip can be used for direct microscopy. British Journal of Dermatology. 2017;177(3):e50-e51.
29. Yabunaka K, Nakagami G, Kitamura A, Miyagaki T, Hayashi A, Sasaki S, Sanada H. Visualization of blood flow in an undermined pressure ulcer revealed by sonographic imaging and clutter suppression post-processing: A case report. Journal of Diagnostic Medical Sonography. 2017;33(1):33-6.
30. Yabunaka K, Nakagami G, Komagata K, Sanada H. Ultrasonographic follow-up of functional chronic constipation in adults: A report of two cases. SAGE Open Medical Case Reports. 2017;5:1-4.
31. Oe M, Takehara K, Noguchi H, Ohashi Y, Amemiya A, Sakoda H, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T, Sanada H. Thermographic findings in a case of type 2 diabetes with foot ulcer due to callus deterioration. Diabetology International. 2017;8(3):328-33.

国際保健政策学

教授
渋谷　健司
助教
阿部　サラ、野村　周平
特任助教
ラハマン・ミザヌール

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。2018 年 3 月現在の構成員は、教授［渋谷健司］、助教［阿部サラ、野村周平］、特任助教［ラハマン・ミザヌール］、研究員 3 名、非常勤講師 12 名、博士課程学生 10 名、修士課程学生 9 名である。

教室のミッション

- 国内外を問わず科学的根拠に基づいた政策を推進し人口レベルでの人々の健康を増進する。
- 社会的・学問的にインパクトの高い研究を通して新しい知識やアイデアを生み出し、専門性及び指導力を発揮するためのスキルを磨く。
- グローバルヘルスの実践や共同研究を通じ発展途上国のキャパシティービルディングに貢献する。
- そして、最も大切なことは、グローバルヘルスの次世代のリーダーを育成することである。

主な研究課題

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

教　育

すべての講義は英語で行われ、討論やプレゼンテーション能力の向上をも伴わせて行われている。また、グローバルアントレプレナー育成推進事業「東京大学グローバルイノベーション人材育成促進事業」を通して、グローバル・リーダーの育成も行っている。

修士課程

修士課程は、様々な分野について学ぶ学際的プログラムである。自ら学ぶ姿勢、論理的に課題を解決する能力、保健政策分析や統計などグローバルヘルスでの実践に必須とされるスキルを身につける。修士課程では、30 単位の取得に加え、研究

を英文査読雑誌に出版できるレベルの修士論文としてまとめる必要がある。

博士課程

博士課程では、研究の立案から査読雑誌への投稿、研究費の獲得、あるいは、グローバルヘルス関連の国際機関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、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、医学研究のため、AXA 寄附講座、主任研究者

野村周平、福島原発事故後の内部被ばく検査受診の経時傾向と受診行動に関わる因子についての分析、広島大学・長崎大学・福島県立医科大学共同放射線災害・医科学研究拠点、主任研究者

野村周平、福島第一原子力発電所事故による中・長期的な健康影響に関する研究―災害に強い保健医療体制の構築を目指して、トヨタ財団研究助成プログラム、主任研究者

出版物等

1. Toda H, Nomura S, Gilmour S, Tsubokura M, Oikawa T, Lee K, Kiyabu GY, Shibuya K. Assessment of medium-term cardiovascular disease risk after Japan's 2011 Fukushima Daiichi nuclear accident: a retrospective analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(12): e018502.
2. Tsubokura M, Nomura S, Yoshida I, Sawano T, Miyazaki M, Tomita S, Oikawa T, Watanabe M. Comparison of external doses between radio-contaminated areas and areas with high natural terrestrial background using the individual dosimeter "D-shuttle" 75 months after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident. *Journal of Radiological Protection*. 2017; Online first.
3. Tokiwa S, Shimmura H, Nomura S, Watanabe R, Kurita M, Yoshida N, Yamashita K, Nishikawa Y, Kouzmenko A, Kato S. Degarelix treatment is compatible with diabetes and antithrombotic therapy in patients with prostate cancer. *Research and Reports in Urology*. 2017; 9: 225-232.
4. Shichijo S, Nomura S, Aoyama K, Nishikawa Y, Miura M, Shinagawa T, Takiyama H, Tanimoto T, Ishihara S, Matsuo K, Tada T. Application of convolutional neural networks in the diagnosis of helicobacter pylori infection based on endoscopic images. *EBioMedicine*. 2017; 25:106-111.
5. Tsubokura M, Murakami M, Nomura S, Morita T, Nishikawa Y, Leppold C, Kato S, Kami M. Individual external doses below the lowest reference level of 1 mSv per year five years after the 2011 Fukushima nuclear accident among all children in Soma City, Fukushima: a retrospective observational study. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0172305.
6. Nomura S, Tsubokura M, Ozaki A, Murakami M, Hodgson S, Blangiardo M, Nishikawa Y, Morita T, Oikawa T. Towards a long-term strategy for voluntary-based internal radiation contamination monitoring: a population-level analysis of monitoring prevalence and factors associated with monitoring participation behavior in Fukushima, Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017; 14(4):397.
7. Morita T, Nomura S, Tsubokura M, Leppold C, Gilmour S, Ochi S, Ozaki A, Shimada Y, Yamamoto K, Inoue M, Kato S, Shibuya K, Kami M. Excess mortality due to indirect health effects of the 2011 triple disaster in Fukushima, Japan: a retrospective observational study. *J Epidemiol Community Health*. 2017; Online first.
8. Nomura S, Tsubokura M, Murakami M, Ono K, Nishikawa Y, Oikawa T. Towards a long-term strategy for voluntary-based internal radiation contamination monitoring: representativeness of the monitoring results in Fukushima, Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017; 14(6):656.
9. Nomura S, Sakamoto H, Glenn S, Tsugawa Y, Abe SK, Rahman MM, Brown JC, Ezoe S, Fitzmaurice C, Inokuchi T, Kassebaum NJ, Kawakami N, Kita Y, Kondo N, Lim SS, Maruyama S, Miyata H, Mooney MD, Naghavi M, Onoda T, Erika O, Otake Y, Roth GA, Saito E, Tabuchi T, Takasaki Y, Taimura T, Uechi M, Vos T, Wang H, Inoue M, Murray CJL, Shibuya K. Population health and regional variations of disease burden in Japan, 1990–2015: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2017; 390:1521-38.
10. Ozaki A, Nomura S, Leppold C, Tsubokura M, Tanimoto T, Yokota T, Saji S, Sawano T, Tsukada M, Morita T, Ochi S, Kato S, Kami M, Nemoto T, Kanazawa Y, Ohira H. Breast cancer patient delay in Fukushima, Japan

following the 2011 triple disaster: a long-term retrospective study. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 423.

11. Leppold C, Nomura S, Sawano T, Ozaki A, Tsubokura M, Hill S, Kanazawa Y, Anbe H. Birth outcomes after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Disaster: a long-term retrospective study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2017, 14(5): 542.
12. Ozaki A, Yokota T, Nomura S, Tsubokura M, Leppold C, Tanimoto T, Miura T, Yamamoto K, Sawano T, Tsukada M, Kami M, Ohira H. Decontamination work and the long-term increase in hospital visits for hymenopteran stings following the Fukushima nuclear disaster: a retrospective observational study. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness* 2017; 11(5): 545-51.
13. Murakami M, Tsubokura M, Ono K, Nomura S, Oikawa T. Additional risk of diabetes exceeds the increased risk of cancer caused by radiation exposure after the Fukushima disaster. *Plos One* 2017; 12(9): e0185259.
14. Ezoe S, Noda H, Akahane N, Sato O, Hama T, Miyata T, Terahara T, Fujishita M, Sakamoto H, Abe SK, Gilmour S, Shobayashi T. Trends in policy on the prevention and control of non-communicable diseases in Japan. *Health Systems & Reform*. 2017; 3(4): 268-277.
15. Rahman MM, Karar A, Rahman MS, Parsons A, Abe SK, Bilano V, Gilmour S, Shibuya K. Progress toward universal health coverage: a comparative analysis in 5 South Asian countries. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(9): 1297-1305.
16. Song H, Saito E, Sawada N, Abe SK, Hidaka A, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Iwasaki M, Sasazuki S, Ye W. Body mass index change during adulthood and risk of oesophageal squamous-cell carcinoma in a Japanese population: the Japan Public Health (JPHC)-based prospective study. *British Journal of Cancer*. 2017; 117(11):1715.
17. Huang HL, Leung CY, Cheng CJ. Mass-like Dieulafoy's lesion associated with advanced gastric cancer at the antrum of stomach: a case report and literature review. *Diagnostic Pathology*. 2017; 12(1): 73.
18. Song H, Saito E, Sawada N, Abe SK, Hidaka A, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Iwasaki M, Sasazuki S, Ye W. Perceived stress level and risk of cancer incidence in a Japanese population: the Japan Public Health Center (JPHC)-based Prospective Study. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):12964.
19. Babamuradova K, Sidikov Z, Ichikawa M, Regional disparities in human resources and infrastructure in public eye care services in Uzbekistan. *Public Health Panorama*. 2017; 3(3): 398-407.
20. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017; 390: 1345-1422.
21. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017; 390: 1260–1344.
22. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017; 390: 1151–1210.
23. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality,

adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017; 390: 1084–1150.

24. GBD 2016 SDG Collaborators. Measuring progress and projecting attainment on the basis of past trends of the health-related Sustainable Development Goals in 188 countries: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017; 390: 1423–59.
25. Narita S, Saito E, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Noda M, Inoue M, Tsugane S. Coffee consumption and lung cancer risk: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Journal of Epidemiology*. 2017. Online first.
26. Kita Sugai M, Gilmour S, Ota E, Shibuya K. Trends in perinatal mortality and its risk factors in Japan: Analysis of vital registration data, 1979–2010. *Scientific Reports*. 2017; 46681.
27. Shin S, Saito E, Sawada N, Ishihara J, Takachi R, Nanri A, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of thyroid cancer in Japanese women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC study). *European Journal of Cancer Prevention*. 2017; 27(4): 361-369.
28. Chen Y, Fen W, Saito E, Lin Y, Song M et al. Association between type 2 diabetes and risk of death from cancer: a pooled analysis of over 771 000 individuals in the Asia Cohort Consortium. *Diabetologia*. 2017; 60(6): 1022-1032.
29. Narita S, Inoue M, Saito E, Abe SK et al. Dietary fiber intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Causes & Control*. 2017; 28: 569.
30. Teng Y, Saito E, Abe SK, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, Inoue M et al. Female reproductive factors, exogenous hormone use, and pancreatic cancer risk: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *European Journal of Cancer Prevention*. 2017; 26(5): 378-384.
31. Islam MR, Rahman MS, Islam Z, Zhang C, Sultana P, Rahman MM. Inequalities in financial risk protection in Bangladesh: an assessment of universal health coverage. *International Journal for Equity in Health*. 2017; 16: 59.
32. Khan MN, Rahman MM, Shariff AA, Rahman MM, Rahman MS, Rahman MA. Maternal undernutrition and excessive body weight and risk of birth and health outcomes. *Archives of Public Health*. 2017; 75: 12.
33. Rahman MM, Akter S, Jung J, Rahman MS, Sultana P. Trend, projection, and appropriate body mass index cut-off point for diabetes and hypertension in Bangladesh. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017; 126:43-53.

国際地域保健学

教授

神馬征峰

助教

柴沼晃

桐谷純子

ホームページ：http://www.ich.m.u-tokyo.ac.jp

沿革と組織の概要

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

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

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

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活性化し、コミュニティからのボトムアップの動きをいかに国レベル、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。2017 年度の構成員は、教授 1 名、助教 2 名、秘書 4 名、非常勤講師 13 名、博士課程 15 名、修士課程 19 名、研究生 2 名、客員研究員 30 名である。全学生の約半数は留学生である。

国際協力

グローバルな活動としては、親子健康手帳協会を介して中国の母子手帳づくりに貢献した。また、世界ヘルスプロモーション・健康教育連合の副会長となり、世界のヘルスプロモーション推進に努めた。アジア太平洋公衆衛生連合会長として、アジア太平洋地域の公衆衛生の推進への役割を果たした。フィールド活動としては、ネパールの震災対応やミャンマーの母子保健継続ケアに関する研究協力を行った。

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

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

研究

研究活動の主な目的は、以下の 2 つである。

(1) グローバルにもローカルにも社会的インパクトのある研究の推進
(2) 内発的発展に貢献しうる研究の推進

本教室では、できる限りコミュニティレベルでの一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、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、欧米・途上国の諸機関、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. Okawa S, Mwanza-Kabaghe S, Mwiya M, Kikuchi K, Jimba M, Kankasa C, Ishikawa N. Adolescents' Experiences and Their Suggestions for HIV Serostatus Disclosure in Zambia: A Mixed-Methods Study. Front Public Health. 2017 Dec 15;5:326.
2. Fujimura MS, Komasa Y, Kimura S, Shibanuma A, Kitamura A, Jimba M. Roles of children and their parents in the reduction of radiation risk after the 2011 Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. PLoS One. 2017 Dec;13;12(12):e0188906.
3. Ong KIC, Kosugi H, Thoeun S, Araki H, Thandar MM, Iwagami M, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S, Jimba M. Systematic review of the clinical manifestations of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Greater Mekong Subregion: implications for malaria elimination and beyond. BMJ Glob Health. 2017 Aug 19;2(3):e000415.
4. Sakeah E, Okawa S, Rexford Oduro A, Shibanuma A, Ansah E, Kikuchi K, Gyapong M, Owusu-Agyei S, Williams J, Debpuur C, Yeji F, Kukula VA, Enuameh Y, Asare GQ, Agyekum EO, Addai S, Sarpong D, Adjei K, Tawiah C, Yasuoka J, Nanishi K, Jimba M, et al. Determinants of attending antenatal care at least four times in rural Ghana: analysis of a cross-sectional survey. Glob Health Action. 2017;10(1):1291879.
5. Pokhrel KN, Sharma VD, Shibanuma A, Pokhrel KG, Mlunde LB, Jimba M. Predicting

health-related quality of life in people living with HIV in Nepal: mental health disorders and substance use determinants. AIDS Care. 2017 Sep;29(9):1137-1143.
6. Shakya P, Kunieda MK, Koyama M, Rai SS, Miyaguchi M, Dhakal S, Sandy S, Sunguya BF, Jimba M. Effectiveness of community-based peer support for mothers to improve their breastfeeding practices: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 May 16;12(5):e0177434.
7. Saw YM, Saw TN, Yasuoka J, Chan N, Kham NPE, Khine W, Cho SM, Jimba M. Gender difference in early initiation of meth-amphetamine use among current meth-amphetamine users in Muse, Northern Shan State, Myanmar. Harm Reduct J. 2017 May 8;14(1):21.
8. Hongo H, Green J, Nanishi K, Jimba M. Development of the revised Japanese Maternal Breastfeeding Evaluation Scale, short version. Asia Pac J Clin Nutr. 2017 May; 26(3):392-395.
9. Sunguya BF, Mlunde LB, Urassa DP, Poudel KC, Ubuguyu OS, Mkopi NP, Leyna GH, Kessy AT, Nanishi K, Shibanuma A, Yasuoka J, Jimba M. Improving feeding and growth of HIV-positive children through nutrition training of frontline health workers in Tanga, Tanzania. BMC Pediatr. 2017 Apr 4;17(1):94.
10. Kikuchi K, Poudel KC, Rwibasira JM, Majyambere A, Mutabazi V, Nyonsenga SP, Muhayimpundu R, Jimba M. Caring for perinatally HIV-infected children: call for mental care for the children and the caregivers. AIDS Care. 2017 Oct;29(10):1280-1286.
11. Kamiya Y, Akpalu B, Mahama E, Ayipah EK, Owusu-Agyei S, Hodgson A, Shibanuma A, Kikuchi K, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. The gender gap in relation to happiness and preferences in married couples after childbirth: evidence from a field experiment in rural Ghana. J Health Popul Nutr. 2017 Mar 15;36(1):8.
12. Vorasane S, Jimba M, Kikuchi K, Yasuoka J, Nanishi K, Durham J, Sychareun V. An investigation of stigmatizing attitudes towards people living with HIV/AIDS by doctors and nurses in Vientiane, Lao PDR. BMC Health Serv Res. 2017 Feb 10;17(1):125.
13. Sunguya BF, Mlunde LB, Ayer R, Jimba M. Towards eliminating malaria in high endemic countries: the roles of community health workers and related cadres and their challenges in integrated community case management for malaria: a systematic review. Malar J. 2017 Jan 3;16(1):10.
14. 荒木瞳. ケース 5：熱帯病対策 貧困の中の未解決問題に挑む （連載「ポジデビを探せ！」7）. 公衆衛生. 2017;81(5):443-449.
15. モニク・スターニン. (柴沼晃：訳) ポジデビ・アプローチ—これまでの経緯, 日本での実践, そして今後の展望（連載「ポジデビを探せ！」6）. 公衆衛生. 2017;81(4):350-354.
16. 神馬征峰. 健康教育（特集 板書例でよく分かる！「現代的課題」に立ち向かう授業）. 道徳教育. 2017 Feb;57(2)10.

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、河合洋介、大前陽輔、許昔舜

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29年度の構成員は、教授、准教授、助教2、特任助教4、特任研究員1、大学院生6、実験・事務補佐員6名のほか、本学の臨床各科の医員1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. Ueta M*, Sawai H* (equal contribution), Shingaki R, Kawai Y, Sotozono C, Kojima K, Yoon K-C, Kim MK, Seo KY, Joo C-K, Nagasaki M, Kinoshita S, and Tokunaga K. Genome-wide association study using the ethnicity-specific Japonica array: Identification of new susceptibility loci for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. J. Hum. Genet. 62(4): 485-489, 2017.
2. Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Tochigi M, Kasai K, Kaiya H, Tanii H, Okazaki Y, Tokunaga K, and Sasaki T. Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder. Clin. Epigenet. 9: e6, 2017.
3. Kawashima M*, Hitomi Y*, Aiba Y*, Nishida N*, Kojima K* (equal contribution), Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka

T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsuhashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, and Nakamura M. Genome-wide association studies identify *PRKCB* as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. Hum. Mol. Genet. 26(3): 650-659, 2017.

4. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, and Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a *TLL1* variant associated with developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus. Gastroenterol. 152(6): 1383-1394, 2017.
5. Wakamatsu TH, Ueta M, Tokunaga K, Okada Y, Loureiro RR, Costa KA, Sallum JM, Milhomens JA, Inoue C, Sotozono C, Gomes JÁ, and Kinoshita S. Human leukocyte antigen class I genes associated with Stevens-Johnson syndrome and severe ocular complications following use of cold medicine in a Brazilian population. JAMA Ophthalmol. 135(4): 355-360, 2017.
6. Ohigashi I, Ohte Y, Setoh K, Nakase H, Maekawa A, Kiyonari H, Hamazaki Y, Sekai M, Sudo T, Tabara Y, Sawai H, Omae Y, Yuliwulandari R, Tanaka Y, Mizokami M, Inoue H, Kasahara M, Minato N, Tokunaga K, Tanaka K, Matsuda F, Murata S, and Takahama Y. A human PSMB11 variant affects thymoproteasome processing and CD8+ T cell production. JCI Insight 2(10): e93664, 2017.
7. Nagao Y, Nishida N, Toyo-Oka L, Kawaguchi A, Amoroso A, Carrozzo M, Sata M, Mizokami M, Tokunaga K, and Tanaka Y. Genome-wide association study identifies risk variants for lichen planus in patients with hepatitis C virus infection. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 15(6): 937-944, 2017.
8. Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Ohmori T, Okamoto Y, Kawasaki H, Shimodera S, Kato T, Yoneda H, Yoshimura R, Iyo M, Matsuda K, Akiyama M, Ashikawa K, Kashiwase K, Tokunaga K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Kawase K, Kitajima T, Matsuo K, Itokawa M, Someya T, Inada T, Hashimoto R, Inoue T, Akiyama K, Tanii H, Arai H, Kanba S, Ozaki N, Kusumi I, Yoshikawa T, Kubo M and Iwata N. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. Mol. Psychiatry 23(3): 639-647, 2018. (Jan 2017, Epub ahead of print)
9. Trinks J, Nishida N, Hulaniuk ML, Caputo M, Tsuchiura T, Marciano S, Haddad L, Blejer J, Bartoli S, Ameigeiras B, Frías SE, Vistarini C, Heinrich F, Remondegui C, Ceballos S, Echenique G, Charre Samman M, D'Amico C, Rojas A, Martínez A, Ridruejo E, Fernández RJ, Pratx LB, Salamone H, Nuñez F, Galdame O, Gadano A, Corach D, Sugiyama M, Flichman D, Tokunaga K, and Mizokami M. Role of HLA-DP and HLA-DQ on the clearance of hepatitis B virus and the risk of chronic infection in a multiethnic population. Liver Int. 37(10): 1476-1487, 2017.
10. Sugiura-Ogasawara M*, Omae Y*(equal

comtribution), Kawashima M, Toyo-Oka L, Khor S-S, Sawai H, Horita T, Atsumi T, Murashima A, Fujita D, Fujita T, Morimoto S, Morishita E, Katsuragi S, Kitaori T, Katano K, Ozaki Y, and Tokunaga K. The first genome-wide association study identifying new susceptibility loci for obstetric anti-phospholipid syndrome. J. Hum. Genet. 62(9): 831-838, 2017.

11. Hitomi Y, Kojima K, Kawashima M, Kawai Y, Nishida N, Aiba Y, Yasunami M, Nagasaki M, Nakamura M, and Tokunaga K. Identification of the primary functional variant in an extended linkage disequilibrium block of human chromosome 17q12-21 in primary biliary cholangitis Sci. Rep. 7(1): e2904, 2017.
12. Toyo-Oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Wichukchinda N, Yamada N, Smittipat N, Juthayothin T, Palittapongarnpim P, Nedsuwan S, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, and Tokunaga K. Strain based HLA association analysis identified *HLA-DRB1*09:01* associated with modern strain tuberculosis. HLA 90(3): 149-156, 2017.
13. Jinam TA, Phipps ME, Aghakhanian F, Majumder PP, Datar F, Stoneking M, Sawai H, Nishida N, Tokunaga K, Kawamura S, Omoto K and Saitou N. Discerning the origins of the Negritos, first Sundaland peoples: Deep divergence and archaic admixture. Genome Biol. Evol. 9(8): 2013-2022, 2017.
14. Omae Y, Toyo-oka L, Yanai H, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Satproedprai N, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Inunchot W, Pasomsub E, Wichukchinda N, Mushiroda T, Kubo M, Tokunaga K, and Mahasirumongkol S. Pathogen lineage-based genome-wide association study identified CD53 as susceptible locus in tuberculosis. J. Hum. Genet. 62(12): 1015-1022, 2017.
15. Yasunami M, Nakamaura H, Tokunaga K, Kawashima M, Nishida N, Hitomi Y, and Nakamura M. Principal contribution of *HLA-DQ* alleles, *DQB1*06:04* and *DQB1*03:01*, to disease resistance against primary biliary cholangitis in a Japanese population. Sci. Rep. 7(1): e11093, 2017.
16. Lee MH, Hwang YH, Chen HY, Khor CS, Chang YH, Lin YJ, Jen CL, Lu SN, Nishida N, Mizokami M, Yuan Y, L'Italien G, Tokunaga K, and Chen CJ; REVEAL-HCV Cohort. Human leukocyte antigen Variants and risk of hepatocellular carcinoma modified by HCV genotypes: A genome-wide association study. Hepatology (Sep 2017, Epub ahead of print)
17. Kannabiran C, Ueta M, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Tokunaga K, and Kinoshita S. Association of human leukocyte antigens class 1 genes with Stevens Johnson Syndrome with severe ocular complications in Indian population. Sci. Rep. 7(1): e15960, 2017.
18. Toyoda H, Honda Y, Tanaka S, Miyagawa T, Honda M, Honda K, Tokunaga K, and Kodama T. Narcolepsy susceptibility gene *CCR3* modulates sleep-wake patterns in mice. PLoS One 12(11): e0187888, 2017.
19. Saitou N, Jinam TA, Kanzawa-Kiriyama H, and Tokunaga K. Initial Movements of Modern Humans in East Eurasia. Terra Austraris 45. Australian National University. 43-50, 2017.
20. Hitomi Y and Tokunaga K. Significance of the functional disease-causal/susceptible variants identified by whole-genome analyses for the understanding of human diseases. Proc. Japan Acad. Series. Phys. Biol. Sci. 93(9): 657-676, 2017.

発達医科学

教授

水口　雅

准教授

田中輝幸

助教

高梨さやか、星野　愛

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、予防接種、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 17、客員研究員 15、大学院生 8（うち外国人留学生 2 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、ベトナム、ラオス、タイ、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

医学部健康総合科学科学生に対する講義として (1) 発生発達学、(2) 免疫と生態防御、(3) 感染症、(4) 生命環境科学のトピックス、(5) 母子保健学、(6) 学校保健学を担当している。さらに、(7) 国際保健学、(8) 生命科学実習、(9) 生命科学演習、(10) 健康総合科学概論の一部を受け持っている。実習は生命科学実習のうち、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（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、大学院生・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、これは大学院生に対しては、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（二相性）急性脳症、難治頻回部分発作重積型急性脳炎、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症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、注意欠如・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アプローチによる研究

(6) 胎児・新生児の栄養、免疫、神経とエピジェネティクス

(7) 母子保健に関する国際保健学的研究

(8) ヘルペスウイルス、ポックスウイルスの病原性や薬剤耐性の機序の解明と予防接種の開発

(9) 感染症の分子疫学的研究。消化器感染症（下痢症）ウイルス（ロタウイルス、ノロウイィルス、サポウイルス、ボカウイルスなど）、呼吸器感染症ウイルス（インフルエンザウイルス、RS ウイルス、ライノウイルスなど）、発疹症ウイルス（風疹ウイルスなど）の分子疫学、HIV の遺伝子変異と薬剤耐性など

出版物等

1. Iizuka I, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Fukushi S, Ogata M, Morikawa S, Hasegawa H, Mizuguchi M, Kurane I, Saijo M. A single vaccination of nonhuman primates with highly attenuated smallpox vaccine, LC16m8, provides long-term protection against monkeypox. Japanese Journal of Infectious Diseases 2017; 70(4): 408-415.
2. Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Yoshikawa T, Wang L, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Lim CK, Fujii H, Yamada S, Harada S, Oka A, Mizuguchi M, Taniguchi S, Saijo M. Association of the emergence of acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 with prognosis in hematopoietic stem cell transplantation patients. The Journal of Infectious Diseases 2017; 215(6): 865-873.
3. Kaneko M, Takanashi S, Thongprachum A, Hanaoka N, Fujimoto T, Nagasawa K, Kimura H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Identification of vaccine-derived rotavirus strains in children with acute gastroenteritis in Japan, 2012-2015. PLoS One. 2017;12(9): e0184067.
4. Kodachi T, Matsumoto S, Mizuguchi M, Osaka H, Kanai N, Nanba E, Ohno K, Yamagata T. Severe demyelination in a patient with a late infantile form of Niemann-Pick disease type C. Neuropathology 2017; 37(5): 426-430.
5. Okuda K, Kobayashi S, Fukaya M, Watanabe A, Murakami T, Hagiwara M, Sato T, Ueno H, Ogonuki N, Komano-Inoue S, Manabe H, Yamaguchi M, Ogura A,

Asahara H, Sakagami H, Mizuguchi M, Manabe T, Tanaka T. CDKL5 controls postsynaptic localization of GluN2B-containing NMDA receptors in the hippocampus and regulates seizure susceptibility. Neurobiology of Disease 2017; 106: 158-170.

6. Shimoda K, Mimaki M, Fujino S, Takeuchi M, Hino R, Uozaki H, Hayashi M, Oka A, Mizuguchi M. Brain edema with clasmatodendrosis complicating ataxia telangiectasia. Brain and Development 2017; 39(7): 629-632.
7. Takanashi S, Thongprachum A, Okitsu S, Nishimura S, Kobayashi M, Kikuta H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Molecular epidemiological traits of group A rotavirus in Japanese children during transitional period of rotavirus implementation, 2011-2014. Clinical Laboratory 2017; 63(5): 961-970.
8. Thongprachum A, Khamrin P, Pham NT, Takanashi S, Okitsu S, Shimizu H, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Multiplex RT-PCR for rapid detection of viruses commonly causing diarrhea in pediatric patients. Journal of Medical Virology 2017; 89(5): 818-824.
9. Ushijima H, Thongprachum A, Khamrin P, Takanashi S, Okitsu S, Maneekarn N, Hayakawa S. Evaluation of immunochromatography tests and new enzyme immunoassay for detection of novel GII.17 norovirus in stool samples. Japanese Journal of Infectious Diseases 2017; 70(3): 326-328.

人類生態学分野

准教授

梅﨑昌裕（2017 年 12 月 31 日まで）

助教

小坂理子、小西祥子

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

沿革と組織の概要

1965 年 4 月 1 日に浦口健二教授が医学部保健学科人類生態学講座に赴任したのが人類生態学教室の始まりである。1966 年 3 月 31 日に浦口教授が定年退官となった後、1967 年 12 月 1 日から勝沼晴雄教授（医学科公衆衛生学講座）が人類生態学講座を兼任した。翌 1968 年 3 月 1 日に鈴木継美助教授が就任し、1971 年 8 月 31 日に東北大学医学部に教授として異動するまで在籍した。1972 年 3 月 31 日に勝沼教授が兼担を辞めたのにともない、同年 4 月 1 日に小泉明教授が専任の講座主任となった。1976 年 3 月 31 日をもって小泉教授が医学科公衆衛生学講座教授として転任した後、同年 4 月 1 日から 1979 年 3 月まで鈴木庄亮助教授が講座主任を務めた。

1979 年 4 月 16 日に鈴木継美が教授に就任し、人間の環境に対する適応機序の解明を基軸とする、現在の人類生態学の理論的枠組みの基礎を作ることになった。1981 年 7 月 31 日に鈴木庄亮助教授が群馬大学医学部教授として転出したのち、同年 9 月 1 日に大塚柳太郎助教授が就任した。大塚助教授は長期間のフィールドワークによって、主に小集団を対象として人口や栄養、生業等に関して定量的データを収集するという、現在の教室員に受け継がれる手法を確立した。1992 年 3 月 31 日に鈴木継美教授が定年退官したのにともない、同年 4 月 1 日に大塚柳太郎教授が就任した。

1997 年 12 月に渡辺知保助教授が就任し、フィールドで採取した生体試料中のバイオマーカー測定や動物実験など、多様な手法を用いて環境と健康の関わりを研究する手法をさらに発展させた。2005 年 3 月 31 日大塚柳太郎教授が定年退職し、同年 4 月 1 日に渡辺教授が就任した。同年 8 月には梅﨑昌裕助教授が就任し、フィールドワークによる定量的なデータ収集に重点を置くという従来の方針を踏襲しつつも、腸内細菌叢などの新たな（体内）環境要因と健康との関わりについても研究の対象を拡げている。2017 年 4 月 1 日付で渡辺知保教授が国立環境研究所に異動した。2018 年 1 月 1 日付で梅﨑昌裕教授が就任した。

2017 年度は、准教授（2018 年 1 月より教授）梅﨑、助教小西、助教小坂の体制で教室運営をおこなった。学部・大学院あわせて 11 名の非常勤講師がいる。なお、梅﨑は地球観測データ統融合連携研究機構（EDITORIA）、日本・アジアに関する研究教育ネットワーク機構の委員を兼任した。

教　育

大学院においては、国際保健学専攻の一領域として教育をおこなった。講義「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、フィールドにおける栄養調査、行動調査、人口調査の方法論について解説をおこなった。「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トピックスを、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」「環境と健康」（必修）、「人口学」・「国際保健学」・「医療人類学」（選択）を担当した。また、当分野が担当するものの、講義の多くあるいは全ての部分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を、集団ごとの生物的多様性、文化とのかかわりなどに言及しながら解説した。

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、実験室での解析、空間情報科学、シミュレーションを用いた解析を柔軟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・オセアニア地域を中心としており、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ている。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。

また近年は大気汚染物質曝露などの環境要因が健康に及ぼす影響を解析することを目的として、2 次データを用いた統計解析に基づく研究も実施している。

1. 南アジアにおける金属による環境汚染と健康影響

ミャンマーのヒ素汚染地域における前向きコホート調査を実施し、ヒ素およびカドミウムへの曝露が母体と新生児の健康に及ぼす影響について調査研究を実施した。

2．低タンパク食への適応に関する研究

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筋肉質であり、タンパク欠乏にともなう臨床症状を示さないことが報告されている。この生物的メカニズムを解明するために、特に腸内細菌叢の機能に焦点をあてたフィールド調査・実験をおこなった。

3．高齢化・人口減少社会に対する適応方策の研究

日本社会が直面する少子化・高齢化・人口減少は、人類社会がはじめて経験するグローバルレベルの課題である。その先進地域である日本の地方を対象に、具体的な人口推計と、食環境、栄養摂取、主観的健康観などの項目を含む質問紙調査を実施した。それと並行して、地域ごとにみられる高齢化・人口減少への固有の対処策をケーススタディーとして整理する調査もおこなった。

4．インドネシアにおける栄養不良の二重負荷世帯に関する研究

世帯内で生じる栄養不良の二重負荷（同一世帯内で低栄養の者と過栄養の者が同時に存在する状

態）の背景やメカニズムの探求をめざし、インドネシア・西ジャワ州の都市および村落において調査を実施した。二重負荷世帯は都市部においてより高率に観察された。また、世帯員の栄養摂取パタンが異なることが要因として示唆された。

５．日本における妊孕力の研究

男女の年齢による妊娠待ち時間（避妊をやめてから妊娠するまでにかかった期間であり、妊孕力の指標とされる）について調査を実施し、得られた知見について論文を発表した。これとは別に、妊娠待ち時間を前向きに調査した２年間のコホート調査を終了し、結果の統計解析を実施した。

６．大気環境の健康影響に関する研究

大気中の微小粒子状物質などの大気汚染物質や飛散花粉が健康（死亡や医療機関受診者数）に及ぼす影響について、環境疫学の手法を用いて解析を実施した。

出版物等

1. Tomitsuka E, Igai K, Tadokoro K, Morita A, Baba J, Suda W, Greenhill AR, Horwood PF, Soli KW, Siba PM, Odani S, Natsuhara K, Morita H, Umezaki M (2017) Profiling of faecal water and urine metabolites among Papua New Guinea highlanders believed to be adapted to low protein intake. Metabolomics, 13:105.
2. Chen SM, Qiu L, Du ZH, Jin YM, Du JW, Chen Y, Watanabe C, Umezaki M (2017) Spatial clustering of severe hand-foot-mouth disease cases in Hainan Island, China. Japanese Journal of Infectious Diseases., 70(6) 604-608.
3. Horwood P, Soli KW, Maure T, Naito YI, Morita A, Natsuhara K, Tadokoro K, Baba J, Odani S, Tomitsuka E, Igai K, Larkins JA, Siba PM, McBryde E, Umezaki M, Greenhill AR. (2017) A high burden of asymptomatic gastrointestinal infections in traditional communities in Papua New Guinea. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 97(6) 1872-1875.
4. Hamamatsu Y, Goto C, Nishitani M, Shimadate R, Ueno J, Kusakari Y, Umezaki M (2017) Associations between neighborhood food environments and deficient protein intake among elderly people in a metropolitan suburb: a case study in Kisarazu City, Japan. American Journal of Human Biology, 29(6).
5. Wai KM, Mar O, Kosaka S, Umemura M, Watanabe C. Prenatal Heavy Metal Exposure and Adverse Birth Outcomes in Myanmar: A Birth-Cohort Study. Int Journal of Environ Res Public Health, 14(11):1339.
6. Kosaka S, Umezaki M (2017) A systematic review of the prevalence and predictors of the double burden of malnutrition within households. British Journal of Nutrition, 117(8):1118-1127.
7. Phosri A, Ueda K, Tasmin S, Kishikawa R, Hayashi M, Hara K, Uehara Y, Phung VLH, Yasukouchi S, Konishi S, Honda A, Takano H (2017) Interactive effects of specific fine particulate matter compositions and airborne pollen on frequency of clinic visits for pollinosis in Fukuoka, Japan. Environmental Research, 156:411-419.
8. Sakata S, Konishi S, Ng CFS, Kishikawa R, Watanabe C (2017) Association of Asian Dust with daily medical consultations for pollinosis in Fukuoka City, Japan. Environmental Health and Preventive Medicine, 22:25.
9. Stickley A, Ng CFS, Konishi S, Koyanagi A, Watanabe C (2017) Airborne pollen and suicide mortality in Tokyo, 2001–2011. Environmental Research, 155:134-140.
10. Ser PH, Omi S, Shimizu-Furusawa H, Yasutake A., Sakamoto M, Hachiya N, Konishi S, Nakamura M, Watanabe C (2017)

Differences in the responses of three plasma selenium-containing proteins in relation to methylmercury-exposure through consumption of fish/whales. Toxicology Letters, 267: 53-58.

11. Rarau P, Vengiau G, Gouda H, Phuanukoonon S, Kevau IH, Bullen C, Scragg R, Riley I, Marks G, Umezaki M, Morita A, Oldenburg B, McPake B, Pulford J (2017) Prevalence of non-communicable disease risk factors in three sites across Papua New Guinea: a cross-sectional study. BMJ Global Health, 2:e000221.

生物医化学

教授

野崎智義

准教授

渡邊洋一

助教

Jeelani Ghulam

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 28 年 3 月に北　潔が定年で教授を退任した後、同年 10 月より国立感染症研究所の野崎智義が教授を委嘱され、平成 29 年 8 月に専任となった。現在の構成員は教授(野崎智義)、准教授(渡邊洋一)、助教（Jeelani Ghulam)、ポスドク 1、秘書（長井由美子) と大学院生 (博士課程 4、修士課程 1)、客員研究員 11、短期研究生 1、特別研究学生 5 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命科学・ゲノム学 I、栄養学、生命科学実習 I などの必修科目や、基礎生命科学、生命科学・ゲノム学 II、生命科学実習 II などの選択科目、また医学科の微生物学 II（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の講義を行っている。

研　究

寄生性原虫、特に赤痢アメーバ原虫、熱帯熱マラリア原虫、リーシュマニア原虫を材料に、生化学、分子細胞生物学、逆遺伝学、ライブイメージング、オミックス解析等の手法を用いて、原虫の感染性に関わる機構や代謝系の研究を行っている。特に、小胞輸送、ファゴサイトーシス、オートファジー、プロテアーゼ活性化・輸送、アミノ酸代謝、RNA 成熟化、タンパク質生合成、創薬、オルガネラ特殊進化などに注目している。実験手法は、分子生物学、生化学、細胞生物学、遺伝学など多岐に渡る。以下に主な研究テーマを挙げる。

1. 寄生虫の感染性の分子機構の解明
2. 寄生虫に特異的な代謝、オルガネラの生化学的、生物学的解析
3. 寄生虫の小胞輸送、ファゴサイトーシス・トロゴサイトーシスの解析
4. 寄生虫株間のゲノムワイド解析およびゲノム比較解析
5. マラリアやアメーバ症などの寄生原虫症に対する創薬

6. RNA 成熟化・タンパク質合成系の多様性の解析

出版物等

1. Behavior of DNA-lacking mitochondria in *Entamoeba histolytica* revealed by organelle transplant. Kazama, M., Ogiwara, S., Makiuchi, T., Yoshida, K., Nakada-Tsukui, K., Nozaki, T., & Tachibana H. (2017) Sci Rep. 7, 44273
2. X-Ray snapshots of a pyridoxal enzyme: a catalytic mechanism involving concerted [1,5]-hydrogen sigmatropy in methionine γ-lyase. Sato, D., Shiba, T., Karaki, T., Yamagata, W., Nozaki, T., Nakazawa, T. & Harada, S. (2017) Sci Rep. 7, 4874
3. AGC family kinase1 participates in trogocytosis but not in phagocytosis in *Entamoeba histolytica*. Somlata, Nakada-Tsukui, K., & Nozaki, T. (2017) Nat Commun 8, 101
4. Genetic diversity of *Entamoeba*: novel ribosomal lineages from cockroaches. Kawano, T., Imada, M., Chamavit, P., Kobayashi, S., Hashimoto, T., & Nozaki, T. (2017) PLoS One 12, e0185233
5. Structural and thermodynamic characterization of metal binding in Vps29 from *Entamoeba histolytica*: Implication in retromer function. Srivastava, V.K., Yadav, R., Watanabe, N., Tomar, P., Mukherjee, M., Gourinath, S., Nakada-Tsukui, K., Nozaki, T. & Datta, S. (2017) Mol Microbiol. 106, 562-581
6. Complete sequence and characterization of the mitochondrial genome of *Diphyllobothrium stemmacephalum*, the type species of genus Diphyllobothrium (Cestoda: Diphyllobothriidae), using next generation sequencing. Yamasaki, H., Izumiyama, S., & Nozaki, T. (2017) Parasitol Int. 66, 573-578
7. Hetero-oligomer of dynamin-related proteins participates in the fission of highly divergent mitochondria from *Entamoeba histolytica*. Makiuchi, T., Santos, H., Tachibana, H. & Nozaki, T. (2017) Sci Rep 7, 13439
8. Genetic, metabolomic and transcriptomic analyses of the de novo L-cysteine biosynthetic pathway in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. Jeelani, G., Sato, D., Soga, T., & Nozaki, T. (2017) Sci Rep. 7, 15649
9. Glycerol kinase of African trypanosomes possesses an intrinsic phosphatase activity. Balogun, E.O., Inaoka, D.K., Shiba, T., Tokuoka, S.M., Tokumasu, F., Sakamoto, K., Kido, Y., Michels, P.A.M., Watanabe, Y., Harada, S. & Kita, K. (2017) Biochim Biophys Acta. 1861, 2830-2842
10. Expression, purification, and crystallization of type 1 isocitrate dehydrogenase from *Trypanosoma brucei brucei*. Wang, X., Inaoka, D.K., Shiba, T., Balogun, E.O., Allmann, S., Watanabe, Y., Boshart, M., Kita, K. & Harada, S. (2017) Protein Expr Purif. 138, 56-62
11. Duplication of *Drosophila melanogaster* mitochondrial EF-Tu: pre-adaptation to T-arm truncation and exclusion of bulky aminoacyl residues. Sato, A., Suematsu, T., Aihara, K., Kita, K., Suzuki, T., Watanabe, K., Ohtsuki, T. & Watanabe, Y. (2017) Biochem J. 474, 957-969

社会予防疫学

教授

佐々木敏

助教

村上健太郎

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

沿革と組織の概要

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

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

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

社会予防疫学教室では、その中でも、個人ならびに集団の健康を支える上で欠かせない「栄養」の問題を中心的な研究課題として取り上げ、それを疫学的手法で研究する、「栄養疫学研究」を主に行っており、この分野ではわが国の中心的な役割を果たしています。

現在の組織は教授 1、(助教 1) となっています。

教育

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

・疫学研究と実践
・予防保健の実践と評価

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

また、学部教育においては、健康総合科学科における教育や、医学科における公衆衛生教育の一部も担当しています。

研究

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

であり、研究数のみならず、関連する疾患の種類が多いのも特徴のひとつです。

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

出版物等

1. Asakura K, Masayasu S, Sasaki S. Dietary intake, physical activity, and time management are associated with constipation in preschool children in Japan. Asia Pac J Clin Nutr 2017; 26(1): 118-29.
2. Uechi K, Asakura K, Sasaki Y, Masayasu S, Sasaki S. Simple questions in salt intake behavior assessment: comparison with urinary sodium excretion in Japanese adults. Asia Pac J Clin Nutr 2017; 26(5): 769-80.
3. Kobayashi S, Asakura K, Suga H, Sasaki S and the Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group. Living status and frequency of eating out-of-home foods in relation to nutritional adequacy in 4017 Japanese female dietetic students aged 18-20 years: a multicenter cross-sectional study. J Epidemiol 2017; 27(6): 287-93.
4. Asakura K, Todoriki H, Sasaki S. Relationship between nutrition knowledge and dietary intake among primary school children in Japan: combined effect of children's and their guardians' knowledge. J Epidemiol 2017; 27: 483-91.
5. Uechi K, Asakura K, Masayasu S, Sasaki S. Within-country variation of salt intake assessed with urinary excretion in Japan: a multilevel analysis in all 47 prefectures. Hypertens Res 2017; 40(6): 598-605.
6. Asakura K, Sasaki S. School lunches in Japan: their contribution to healthier nutrient intake among elementary-school and junior high-school children. Public Health Nutr 2017; 20(9): 1523-33.
7. Murakami K, Livingstone MB, Okubo H, Sasaki S. Energy density of the diets of Japanese adults in relation to food and nutrient intake and general and abdominal obesity: a cross-sectional analysis from the 2012 National Health and Nutrition Survey, Japan. Br J Nutr 2017; 117(1): 161-9.
8. Inomaki R, Murakami K, Livingstone MB, Okubo H, Kobayashi S, Suga H, Sasaki S; Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group. A Japanese diet with low glycaemic index and glycaemic load is associated with both favourable and unfavourable aspects of dietary intake patterns in three generations of women. Public Health Nutr 2017; 20(4): 649-59.
9. Uechi K, Sugimoto M, Kobayashi S, Sasaki S. Urine 24-Hour sodium excretion decreased between 1953 and 2014 in Japan, but estimated intake still exceeds the WHO recommendation. J Nutr 2017; 147(3): 390-97.
10. Osawa Y, Arai Y, Takayama M, Hirata T, Kawasaki M, Abe Y, Iinuma T, Sasaki S, Hirose N. Identification of dietary patterns and their relationships with general and oral health in the very old. Asia Pac J Clin Nutr 2017; 26(2): 262-70.
11. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, Oeda T, Shimada H, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Nakamura Y; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan. Neurosci Lett 2017; 643: 97-102.
12. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Furukawa S, Arakawa M. Manganese

intake is inversely associated with depressive symptoms during pregnancy in Japan: Baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. J Affect Disord 2017; 211: 124-9.
13. Shiraki K, Murakami K, Okubo H, Livingstone MBE, Kobayashi S, Suga H, Sasaki S; Three-Generation Study of Women on Diets and Health Study Group. Nutritional correlates of monetary diet cost in young, middle-aged, and older Japanese women. J Nutr Sci 2017; 6: e22.
14. Kobayashi S, Suga H, Sasaki S; Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group. Diet with a combination of high protein and high total antioxidant capacity is strongly associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. Nutr J 2017; 16(1): 29.
15. Sakai H, Murakami K, Kobayashi S, Suga H, Sasaki S, the Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group. Food-based diet quality score in relation to depressive symptoms in young and middle-aged Japanese women. Br J Nutr 2017; 117: 1674-81.
16. Murakami K, Livingstone MB, Okubo H, Sasaki S. Higher dietary acid load is weakly associated with higher adiposity measures and blood pressure in Japanese adults: the National Health and Nutrition Survey. Nutr Res 2017; 44: 67-75.
17. Murakami K, Livingstone MBE, Sasaki S. Establishment of a meal coding system for the characterization of meal-based dietary patterns in Japan. J Nutr 2017; 147: 2093-101.
18. Asakura K, Sasaki S. SFA intake among Japanese schoolchildren: current status and possible intervention to prevent excess intake. Public Health Nutr 2017; 20(18): 3247-56.
19. Murakami K. Nutritional quality of meals and snacks assessed by the Food Standards Agency nutrient profiling system in relation to overall diet quality, body mass index, and waist circumference in British adults. Nutr J 2017; 16(1): 57.
20. Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Rate of eating in early life is positively associated with current and later body mass index among young Japanese children: the Osaka Maternal and Child Health Study. Nutr Res 2017; 37: 20-8.
21. Okubo H, Inagaki H, Gondo Y, Kamide K, Ikebe K, Masui Y, Arai Y, Ishizaki T, Sasaki S, Nakagawa T, Kabayama M, Sugimoto K, Rakugi H, Maeda Y; SONIC Study Group. Association between dietary patterns and cognitive function among 70-year-old Japanese elderly: a cross-sectional analysis of the SONIC study. Nutr J 2017; 16(1): 56.
22. Kashino I, Li YSh, Kawai K, Nanri A, Miki T, Akter S, Kobayashi S, Kasai H, Mizoue T. Dietary non-enzymatic antioxidant capacity and DNA damage in a working population. Nutrition 2017; 47: 63-68.
23. Okuda M, Asakura K, Sasaki S. Placing Salt/Soy Sauce at Dining Tables and Out-Of-Home Behavior Are Related to Urinary Sodium Excretion in Japanese Secondary School Students. Nutrients 2017; 9: 12.
24. Sakurai M, Yoshita K, Nakamura K, Miura K, Takamura T, Nagasawa SY, Morikawa Y, Kido T, Naruse Y, Nogawa K, Suwazono Y, Sasaki S, Ishizaki M, Nakagawa H. Skipping breakfast and 5-year changes in body mass index and waist circumference in Japanese men and women. Obes Sci Pract 2017; 3(2): 162-70.

臨床疫学・経済学

教授

康永秀生

助教

松居宏樹

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

沿革と組織の概要

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

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

教　育

公共健康医学専攻公共健康医学修士課程では、臨床医学概論、臨床疫学講義、臨床疫学演習、保健医療経済学講義、医療技術評価額演習、および医療経営学演習を担当している。

臨床医学概論は非医師の学生を対象とした臨床医学の導入である。臨床疫学講義では、初等～中等レベルの疫学の体系として、研究デザインやバイアス・エラー、統計的検定などについて復習したのち、応用分野の既存研究を題材としたディスカッションを通じてその知識を実践知に転換することを促している。

保健医療経済学講義では、ミクロ経済学をベースとした医療経済学の基礎を講義し、経済学的な観点から保健･医療について考察することを学ぶ。

臨床疫学・経済学演習では、学生は自らの研究課題を選択し、それにそって実際の研究プロトコールを作成し、それを発表、相互に評価・講評することを段階的に体験する。

医療技術評価演習では、費用対効果分析や意思決定分析など、学生自らが分析技術の習得するために様々な事例研究を行う。

医療経営学演習では、会計学の基礎、人的資源管理、リスク管理、情報・戦略設定の枠組みを講義したのち、実在の事例に基づいたシナリオを用いたケースメソードによる実践的ディスカッションを展開する。

2017 年度は、公共健康医学専攻（修士課程）の課題研究生 10 名の指導にあたった。

研　究

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

本分野では、日本独自の患者分類システム（Patient Classification System）として知られ

る Diagnosis Procedure Combination（DPC）を用いた大規模データベースを用いた臨床疫学・医療経済学・医療政策学への応用研究を展開している。DPC の標準様式を用いて収集された詳細かつ世界的に見てもユニークなプロセスデータによって、わが国の急性期病院における診療の内容について実証的な分析が可能となりつつある。また既存のデータ（たとえば患者調査）と DPC データを組み合わせた、新たな分析を展開しつつある。

出版物等

1. Aso S, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta or resuscitative thoracotomy with aortic clamping for non-compressible torso hemorrhage: a retrospective nationwide study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2017;82(5) :910–914
2. Hasegawa W, Yamauchi Y, **Yasunaga H**, Takeshima H, Sakamoto Y, Jo T, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Prognostic nomogram for inpatients with asthma exacerbation. *BMC Pulmonary Medicine* 2017;17:108
3. Ishimaru M, Ono S, Suzuki S, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Artificial nutrition dependence after cetuximab vs. cisplatin combined with radiotherapy for advanced head and neck cancer: A propensity score matched analysis. *Head & Neck* 2017;39(2): 320-325
4. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Factors affecting in-hospital mortality and likelihood of undergoing surgical resection in patients with primary cardiac tumors. *Journal of Cardiology* 2017; 69(1):287-292.
5. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Treatments and in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients with rheumatoid arthritis: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Clinical Rheumatology* 2017;36(5): 995-1004
6. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, **Yasunaga H**. In-hospital management and outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy: a descriptive study using a national inpatient database in Japan. *Heart and Vessels* 2017;32(8):944-951
7. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Seasonal variation in patient characteristics and in-hospital outcomes of Takotsubo syndrome: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Heart and Vessels* 2017;32:1271–1276
8. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Clinical characteristics of patients with Takotsubo syndrome diagnosed without coronary artery evaluation: A retrospective nationwide study. Journal of Cardiology 2017;71(3):268-276.
9. Iwagami M, **Yasunaga H**, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Noiri E, Nangaku M, Doi K. Impact of end-stage renal disease on hospital outcomes among patients admitted to intensive care units: A retrospective matched-pair cohort study. *Nephrology* 2017;22(8):617-623.
10. Jo T, **Yasunaga H**, Sasabuchi Y, Michihata N, Morita K, Yamauchi Y, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Association between dementia and discharge status in patients hospitalized with pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine* 2017;17(1):128
11. Kawata M, Sasabuchi Y, Inui H, Taketomi S, Matsui H, Fushimi K, Chikuda H, **Yasunaga H**, Tanaka T. Annual trends in knee arthroplasty and tibial osteotomy: Analysis of a national database in Japan. *Knee* 2017; 24(5):1198-1205

12. Kikuchi H, Hamanaga C, **Yasunaga H**, Matsui H, Hashimoto H. Privacy-preserving multiple linear regression of vertically partitioned real medical datasets. Advanced Information Networking and Applications (AINA), 2017 IEEE 31st International Conference
13. Kishimoto M,Yamana H, Inoue H, Noda T,Myojin T, Matsui H, **Yasunaga H**, Kawaguchi M, Imamura T. Sivelestat sodium and mortality in pneumonia patients requiring mechanical ventilation: propensity score analysis of a Japanese nationwide database. *Journal of Anesthesia* 2017;31(3): 405-412
14. Koike S, Matsumoto M, Ide H, Kawaguchi H, Shimpo M, **Yasunaga H**. Internal medicine board certification and career pathways in Japan. BMC Med Educ. 2017;17(1):83.
15. Maeda T, Sasabuchi Y, Matsui H, Ohnishi Y, Miyata S, **Yasunaga H**. Safety of tranexamic use during pediatric cardiac surgery: a nationwide database study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2017;31(2):549-553
16. Matsui H, Jo T, Fushimi K, **Yasunaga H**. Outcomes after early and delayed rehabilitation for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Respiratory Research* 2017;21;18(1):68.
17. Morita K, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Association between nurse staffing and in-hospital bone fractures: A retrospective cohort study. *Health Services Research* 2017; 52(3):1005-1023
18. Morita K, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Association between advanced practice nursing and 30-day mortality in mechanically ventilated critically ill patients: a retrospective cohort study. *Journal of Critical Care* 2017;41:209-215
19. Nagano M, Ichinose J, Sasabuchi Y, Nakajima J, **Yasunaga H**. Surgery versus percutaneous transcatheter embolization for pulmonary arteriovenous malformation: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 154(3):1137-43.
20. Odagiri H, **Yasunaga H**, Matsui H, Matsui S, Fushimi K, Kaise M. Hospital volume and adverse events following esophageal endoscopic submucosal dissection: analysis of a national inpatient database in Japan. *Endoscopy* 2017;49(4):321-326
21. Odagiri H, **Yasunaga H**. Complications following endoscopic submucosal dissection for gastric, esophageal, and colorectal cancer: a review of studies based on nationwide large-scale databases. Ann Transl Med. 2017; 5(8):189.
22. Ohya J, Oshima Y, Chikuda H, Oichi T, Matsui H, Fushimi K, Tanaka S, **Yasunaga H**. Seasonal Variations in the Risk of Reoperation for Surgical Site Infection Following Elective Spinal Fusion Surgery: A Retrospective Study Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Spine* 2017;42(14):1068-1079
23. Oichi T, Chikuda H, PhD, Ohya J, Ohtomo R, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanaka S, **Yasunaga H**. Mortality and morbidity after spinal surgery in patients with Parkinson's disease: a retrospective matched-pair cohort study. *Spine Journal* 2017;17(4):531-537
24. Okubo Y, Michihata N, Yoshida K, Morisaki N, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Impact of pediatric obesity on acute asthma exacerbation in Japan. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(8):763-767.
25. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Miyairi I, Urayama KY, **Yasunaga H**. Recent patterns in antibiotic use for children with group A streptococcal

infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2017;13:13:55-59.

26. Ono S, Ono Y, Matsui H, **Yasunaga H**. Impact of clinic follow-up visits on body weight control in people with prediabetes or diabetes mellitus: Japanese nonelderly cohort study. Family Practice 2017;34(5):552-557
27. Ono S, Ono Y, Matsui H, **Yasunaga H**. Enhanced Oral Care and Health Outcomes among Nursing Facility Residents: Analysis Using the National Long-term Care Database in Japan. *Journal of the American Medical Directors Association* 2017;18(3):277. e1-277.e5
28. Ono Y, Ono S, **Yasunaga H**, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol* 2017;27:117-122
29. Ono Y, Ono S, **Yasunaga H**, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical Features and Practice Patterns of Treatment for Adrenal Crisis: A Nationwide Cross-Sectional Study in Japan. European Journal of Endocrinology 2017:176, 329–337
30. Sakamoto Y, Yamauchi Y, **Yasunaga H**, Takeshima H, Hasegawa W, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Guidelines-concordant empiric antimicrobial therapy and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation. *Respiratory Investigation* 2017;55(1):39-44
31. Sakamoto Y, Yamauchi Y, **Yasunaga H**, Takeshima H, Hasegawa W, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Development of a nomogram for predicting in-hospital mortality of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2017;12:1605-1611.
32. Sako A, **Yasunaga H**, Matsui M, Fushimi K, Hamasaki H, Katsuyama H, Tsujimoto T, Goto A, Yanai H. Hospitalization with hypoglycemia in patients without diabetes mellitus: a retrospective study using a national inpatient database in Japan, 2008-2012. Medicine 2017;96(25):e7271
33. Sasabuchi Y, Matsui H, **Yasunaga H**, Fushimi K. Increase in Avoidable Hospital Admissions after the Great East Japan Earthquake. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2017;71(3):248-252.
34. Sasabuchi Y, Matsui H, **Yasunaga H**, Fushimi K. Epidural analgesia is infrequently used in patients with acute pancreatitis: a descriptive study. Acta Gastro-enterologica Belgica 2017;80(3)
35. Sato M, Tateishi R, **Yasunaga H**, Matsui H, Fushimi K, Ikeda H, Yatomi Y, Koike K. Association between hospital volume and in-hospital mortality following radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A national survey of 36,675 patients. BJS Open 2017;1:50–54
36. Sato M, Tateishi R, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Matsui H, Yoshida H, Fushimi K, Koike K. The ADOPT-LC Score: A Novel Predictive Index of In-hospital Mortality of Cirrhotic Patients Following Surgical Procedures. *Hepatology Research* 2017;47(3):E35-E43.
37. Sato M, Tateishi R, **Yasunaga H**, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Koike K. Mortality and hemorrhagic complications associated with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma in patients on hemodialysis for end-stage renal disease: A nationwide survey. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(11):1873-1878.
38. Shakya S, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. In-hospital complications after implantation of cardiac implantable electronic devices: analysis of a national inpatient database in Japan. Journal of Cardiology 2017;70(5):405-410.

39. Sugihara T, **Yasunaga H**, Matsui H, Nagao G, Ishikawa A, Fujimura T, Fukuhara H, Fushimi K, Ohori M, Homma Y. Accessibility to surgical robot technology and prostate-cancer patient behavior for prostatectomy. Jpn J Clin Oncol. 2017;47(7):647-651
40. Tagami T, Matsui H, Moroe Y, Fukuda R, Shibata A, Tanaka C, Unemoto K, Fushimi K, **Yasunaga H**. Antithrombin use and 28-day in-hospital mortality among severe burns patients: an observational nationwide study. Annals of Intensive Care 2017;7(1):18.
41. Tagami T, **Yasunaga H**, Yokota H. Antiarrhythmic drugs for out-of-hospital cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation. Critical Care 2017;21:59.
42. Takeuchi T, **Yasunaga H**, Matsui H, Fushimi K. Pediatric urolithiasis associated with acute gastroenteritis: an inpatient database study in Japan. European Journal of Pediatrics 2017;176(4):501-507
43. Tomio J, Yamana H, Matsui H, Yamashita H, Yoshiyama T, **Yasunaga H**. Tuberculosis screening prior to anti-tumor necrosis factor therapy among patients with immune-mediated inflammatory diseases in Japan: a study using a large-scale health insurance claims database. International Journal of Rheumatic Diseases 2017 Nov;20(11):1674-1683
44. Urushiyama H, Jo T, **Yasunaga H**, Yamauchi Y, Matsui H, Hasegawa W, Takeshima H, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T. Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy for small cell lung cancer with lymph node metastasis: a retrospective observational study with use of a national database in Japan. BMC Cancer 2017;17(1):613
45. Wada T, **Yasunaga H**, MD, Yamana H, Matsui H, Matsubara T, Fushimi K, Nakajima S. Relationship between Hospital Volume and Outcomes in Patients with Traumatic Brain Injury: A Retrospective Observational Study using a National Inpatient Database in Japan. Injury 2017; 48(7):1423-1431
46. Wada T, **Yasunaga H**, MD, Yamana H, Matsui H, Matsubara T, Fushimi K, Nakajima S. Development and validation of a new ICD-10–based trauma mortality prediction scoring system using a Japanese national inpatient database. *Injury Prevention* 2017;23(4):263-267.
47. Yagi M, **Yasunaga H**, Matsui H, Fushimi K, Fujimoto M, Koyama T, Fujitani J. Impact of Rehabilitation on Outcomes in Patients with Ischemic Stroke: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Japan. Stroke 2017;48(3): 740-746
48. Yamana H, Moriwaki M, Horiguchi H, Kodan M, Fushimi K, **Yasunaga H**. Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. *J Epidemiology* 2017;27(10):476-482

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、医学研究と CDISC 標準の講義を行っている。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. 医療者のコミュニケーション教育
3. 個人の行動変容を促すコミュニケーション
4. 集団の行動変容を促すコミュニケーション
5. 患者市民の立場からみた医療者との関係とコミュニケーション
6. グループ･組織のコミュニケーション
7. メディアコミュニケーション(1)：テレビ
8. メディアコミュニケーション(2)：新聞
9. 行動変容を促す保健医療文書の作り方
10. 医療コミュニケーションの評価と実証研究
11. エンターテイメント・エデュケーション
12. 政策形成とアドボカシーのコミュニケーション
13. メディアコミュニケーション(3)：インターネット
14. グループ討論と総合討論

[医療コミュニケーション学演習]

1. 行動変容を促す保健医療文書の作り方
2. インターネットによる情報発信 ：インターネ

ット演習(1)
3. 自分を知る・相手を知る：MBTI 演習(1)
4. 自分を知る・相手を知る：MBTI 演習(2)
5. 自分を知る・相手を知る：MBTI 演習(3)
6. メディア報道のあり方を考える：メディアドクター演習
7. 行動変容を支援するスキル：コーチング演習
8. インターネットによる情報発信 ：インターネット演習(2)

[医学研究と CDISC 標準]
1. CDISC 標準概論
2. 臨床研究データマネジメント概論
3. データとメタデータ – Define.xml
4. Case Report Form の標準化 – CDASH
5. データ形式の標準化 – SDTM
6. 解析データセットの標準化 – AdaM
7. CDSIC 標準による電子申請

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)」）と健康総合科学科の講義を１コマ(「ヘルスコミュニケーション（石川)」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) メディアに関する研究

マスメディアやソーシャルメディアは社会的影響力を持つが、配信される情報の質は様々である。課題の明示に向け、マスメディアやソーシャルメディアで配信される健康医療情報の内容等の分析を行っている。また、健診・検診案内等のスモールメディアの影響力を高めるための研究と実践活動も行っている。

(5) UMIN に関するもの

UMIN で開発・運用されている多くの情報システムが研究の対象となっており、先進的なもの・学術的に特徴のあるものについて、論文・学会発表等を行っている。他の分野の研究者との共同作業によって構築されているシステムも多い。

(6) 臨床・疫学研究のための情報システム

臨床・疫学研究のための情報システムの開発・運用の研究を行ってきた。最近では、CDISC 等の治験の電子化・標準化への取り組みを中心に行っている。UMIN においても、この成果を生かして、インターネット医学研究データセンターの運用を行っている。

(7) 情報ネットワークのセキュリティに関する研究

全国の医療機関を VPN で結ぶ、医療 VPN、Web メールを用いた暗号電子メールの運用等の研究を行っている。UMIN の運用の上でもセキュリティは非常に重要な要素であり、研究成果を UMIN 運営に役立てている。

出版物等

1. Ishikawa H.,Yamaguchi I., Nutbeam D., Kato M., Okuhara T., Okada M., Kiuchi T. Improving health literacy in a Japanese community population: A pilot study to develop an educational program. Health Expect. 2018;00:1–8.
2. Okuhara T., Ishikawa H., Okada M., Kato M., Kiuchi T. Contents of Japanese pro- and anti-HPV vaccination websites: A text mining analysis. Patient Educ Couns. 2017;101(3):406-413.
3. Okuhara T., Ishikawa H., Okada M., Kato M., Kiuchi T. Readability comparison of pro- and anti-HPV-vaccination online messages in Japan. Patient Educ Couns. 2017; 10(10): 1859-1866.
4. Kato, M., Ono, N., Ishikawa, H., Okuhara, T., Okada, M., & Kiuchi, T. Lessons learned from previous environmental health crises: Narratives of patients with Minamata disease in TV documentaries as the main media outlet. Cogent Arts & Humanities. 2017; 5(1), 1447780.
5. Kato M., Ishikawa H., Okuhara T., Okada M., Kiuchi T. Mapping research on health topics presented in prime-time TV dramas

in 'developed' countries: A literature review. Cogent Social Science. 2017; 3(1).
6. Goto, E., Ishikawa, H., Okuhara, T., Kato, M., Okada, M., & Kiuchi, T. Factors associated with adherence to recommendations to visit a physician after annual health checkups among Japanese employees: a cross-sectional observational study. Ind Health, 2018; 56(2), 155-159.
7. 石川ひろの、奥原剛 他. 系統看護学講座 基礎 人間関係論. 医学書院、2018.

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

2017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7コースを担当した。

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。

昨年度実施した医療経営学演習（臨床疫学・経済学分野と共同で担当）は休講。

学部教育については、学科が 3 専修制にカリキュラム再編成を行ったことに伴う移行期間にあり、健康総合科学科において 3 年生を対象に「健康教育（職域、地域)」、「社会保障・福祉論」、「疫学論文の読み方と書き方」の講義に加え、進学予定の 2 年生を対象とした「社会と健康（旧；健康社会学)」、「公共健康科学統合講義Ⅰ」（幹事教室）を開講した。また､「科学論文・表現技術」を通じて科学的論文のロジック・レトリックについて演習を交えた実践的講義を提供した。一方､「産業保健･看護」はカリキュラムの再編に伴い閉講となり、産業保健関連の講義は今年度より実施された公共健康科学統合講義 II（精神保健学講座担当）にその一部の講義内容は引き継がれたが､リスク管理･ミッションマネジメントなどの側面については、今後新たな教育機会を模索する必要を残した。これまで 3 年夏季に実施してきた社会調査実習は健康科学調査実習として 4 年夏季に移動となり、2017 年度は空白となった。昨年に引き続き、駒場の学生を対象とする「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）についても幹事教室として担当し、医療倫理学教室との共同で初年次セミナー(たばこの疫学と倫理)を開講した。

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。また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。

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、収集データの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。2015-16 年度の子ども第 3 回追跡調査に引き続き 2017 年度は 5 年ぶりに成人対象者の第 3 回追跡調査を実施した。また 2015 年以降、公衆衛生学・臨床疫学経済学・医療情報学の各講座と共同で、厚生労働省全国レセプトデータオンサイト利用センターの運営、研究環境の整備に参加してきた成果を受け、医療費将来推計などの予備的研究を進めた。

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 Gerongological Evaluation Study）について、近藤が事務局を務め、全国 30 以上の自治体が参加し、20 万人規模のデータが集積され、社会参加・連携と高齢者の健康との関連が明らかにされつつある。16 年度では AMED などを活用し、神戸市などにおいて、収集データの可視化ツールを開発し、地域診断を当該自治体の担当者とともに実施し、介護予防などにおける根拠に基づく政策決定の実践的モデルの開発と標準化を進めている。

また、高木は新潟大学などと共同で、ミャンマーとマレーシアの地域在住高齢者を対象とした社会疫学調査の準備を進めている。アジアで特色のある経済発展段階、文化、高齢化率を有する両国において、従来の健康の社会モデルの検証、および両国の文脈における新たな理論の構築を行う。2017 年に確率比例抽出法による調査地点抽出、現地での調査実施者の選定が完了し、2018 年中に訪問インタビュー調査が実施される予定である。

出版物等

書籍

1. イチロー・カワチ、K. Viswanath、近藤尚己（監修）「認知症の社会的処方箋：認知症にやさしい社会づくりを通じた早期発見と早期診断の促進に向けた白書」（2017 年 10 月、日本イーライリリー株式会社）
2. 高尾総司・藤原武男・近藤尚己. 社会疫学第二版（Social Epidemiology, 22nd eds. 翻訳）東京.（2017 年 9 月、大修館書店）
3. 三菱総合研究所（厚生労働省委託）「先進事例に学ぶ地を元気にするガイドブック～団地における介護予防の取り組みを推進するための手引き～」東京.（編集監修）
4. 近藤尚己（編）. 介護予防のための地域診断データの活用と組織連携ガイド：地域包括ケアの推進に向けて. 2017. 東京
5. 橋本英樹　加藤明日香　糖尿病の予防・療養行動を左右する社会的構造要因.　門脇孝編　糖尿病学 2017　診断と治療社　20 章 pp159-164.

査読付き論文

6. Anezaki H, Hashimoto H. Process value of care safety: women's willingness to pay for perinatal services. Int J Qual Health Care. 2017; 29(4): 484-489.
7. Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, Isogawa A, Onishi Y, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T, Hashimoto H. Psychological and behavioural patterns of stigma among patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. BMJ Open. 2017; 7(3): e013425.
8. Tokunaga M, Hashimoto H. The socio-economic within-gender gap in informal caregiving among middle-aged women: Evidence from a Japanese nationwide survey. Soc Sci Med. 2017; 173: 48-53.
9. Ikari Y, Awata M, Mitsudo K, Akasaka T, Saito S, Ishihara T, Fujii T, Hashimoto H, Terashima M, Ikemoto T, Hibi K, Tazaki J, Nakamura A, Nishikawa H, Sato T, Nakagawa Y. Efficient distal tip size of primary guidewire for antegrade percutaneous coronary intervention in chronic total occlusion: The G-FORCE study. Int J Cardiol. 2017; 227: 94-99.
10. Murakami K, Ohkubo T, Hashimoto H. Distinct association between educational attainment and overweight/obesity in unmarried and married women: evidence from a population-based study in Japan. BMC Public Health. 2017; 17(1): 903.
11. 徳永　睦　橋本英樹　介護保険制度と家族介護者　なぜ介護負担は減らないのか.　社会保険旬報　2017 年 11 月 11 日（No.2693).
12. Gero K, Kondo K, Kondo N, Shirai K, Kawachi I. Associations of relative income and subjective social status with favorable

cardiovascular health. European Journal of Public Health 2017; 27: ckx187.083.
13. Okada Y, Ito YM, Tani Y, Sasaki Y, Saito J, Haseda M, Kondo N, Kondo K, Tamakoshi A, Ukawa S. Social participation patterns and the incidence of functional disability: The JAGES. European Journal of Public Health 2017; 27: ckx189.059.
14. Haseda M, Kondo N, Ashida T, Tani Y, Takagi D, Kondo K. Community social capital, built environment, and income-based inequality in depressive symptoms among older people in Japan: An ecological study from the JAGES Project. Journal of Epidemiology 2017:JE20160216.
15. Shiba K, Kondo N, Kondo K, Kawachi I. Retirement and mental health: does social participation mitigate the association? A fixed-effects longitudinal analysis. BMC Public Health 2017;17:526.
16. Nomura S, Sakamoto H, Glenn S, Tsugawa Y, Abe SK, Rahman MM, Brown JC, Ezoe S, Fitzmaurice C, Inokuchi T, Kassebaum NJ, Kawakami N, Kita Y, Kondo N, Lim SS, Maruyama S, Miyata H, Mooney MD, Naghavi M, Onoda T, Ota E, Otake Y, Roth GA, Saito E, Tabuchi T, Takasaki Y, Tanimura T, Uechi M, Vos T, Wang H, Inoue M, Murray CJL, Shibuya K. Population health and regional variations of disease burden in Japan, 1990–2015: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2017; 390(10101): 1521-1538.
17. 辻大士, 高木大資, 近藤尚己, 近藤克則. 基本チェックリストと健診データを用いた縦断研究に基づく要支援・要介護リスク評価尺度の開発. 日本公衆衛生雑誌 2017;64:246-57.
18. Shrestha S, Aihara Y, Bhattarai AP, Bista N, Rajbhandari S, Kondo N, Kazama F, Nishida K, Shindo J. Dynamics of domestic water consumption in the urban area of the Kathmandu Valley: Situation analysis pre and post 2015 Gorkha Earthquake. Water 2017;9:222.
19. Tani Y, Kondo N, Noma H, Miyaguni Y, Saito M, Kondo K. Eating alone yet living with others is associated with mortality in older men: The JAGES Cohort Survey. The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences 2017.
20. Tabuchi T, Kondo N. Educational inequalities in smoking among Japanese adults aged 25–94 years: Nationally representative sex- and age-specific statistics. Journal of Epidemiology 2017;27:186-92.
21. Saito M, Kondo N, Aida J, Kawachi I, Koyama S, Ojima T, Kondo K. Development of an instrument for community-level health related social capital among Japanese older people: The JAGES Project. Journal of Epidemiology 2017;27:221-7.
22. Yokobayashi K, Kawachi I, Kondo K, Kondo N, Nagamine Y, Tani Y, Shirai K, Tazuma S, group J. Association between Social Relationship and Glycemic Control among Older Japanese: JAGES Cross-Sectional Study. PLOS ONE 2017;12:e0169904.
23. 高木大資. ソーシャル・キャピタル研究における”場所”と”空間”をどのように考えるか. 社会学年報 2017;58:27-40.
24. 高木大資. 都道府県ごとの調査状況の違いは回答者の属性および回答結果に影響を与えるか：マルチレベルモデルを用いた検討. 政策と調査 2017;12:41-52.
25. Morikawa S, Takagi D, Komatsuzaki S. Attitude toward the construct of radioactive waste disposal facilities and spiral of silence: Results from online survey experiment. International Journal of Management and Applied Science. 2017; 3(5): 74-82.

査読無し

26. 近藤尚己. 健康の自己責任論は不毛 「社会

的処方」の制度化で対応を．月刊保団連．東京: 全国保険医団体連合会 2017:10-5.
27. 近藤尚己．認知症の早期発見・診断の促進に向けた社会的処方箋とは？ 週刊日本医事新報 2017.11.11:8-9.
28. 近藤尚己．医療者はどう向き合うべきか　貧困と健康格差．東京保険医新聞．東京都新宿区: 東京保険医協会 2017-08.
29. 近藤尚己．地域医療の現場で進める健康格差対策．京都民医連医報: 京都民主医療機関連合会 2017-07.
30. 近藤尚己．社会的処方活動の普及を．民医連医療 2017-09:28.
31. 中村廣隆, 近藤尚己．健康格差:作業療法士はどうかかわるべきか．作業療法ジャーナル．51 巻. 9 号．東京: 三輪書店 2017:928-32.
32. 近藤尚己．健康に無関心な層にも響く仕掛けを．（ワイドインタビュー問答有用）週刊エコノミスト 2017, 95:50-53
33. 柴田綾子．近藤尚己監修．診断と治療　特集「ドクターS（健康の社会的決定要因に関する患者診察と治療についてのクイズ形式の解説）」第 7 回　レジデントノート 羊土社（予定）
34. 柴田綾子．近藤尚己監修．診断と治療　特集「ドクターS（健康の社会的決定要因に関する患者診察と治療についてのクイズ形式の解説）」第 5 回「店頭の原因は？」レジデントノート 羊土社 2017-12.
35. 柴田綾子．近藤尚己監修．診断と治療　特集「ドクターS（健康の社会的決定要因に関する患者診察と治療についてのクイズ形式の解説）」第 3 回「母子手帳の謎を解け」レジデントノート 羊土社 2017-10.
36. 柴田綾子．近藤尚己監修．診断と治療　特集「ドクターS（健康の社会的決定要因に関する患者診察と治療についてのクイズ形式の解説）」第 1 回「治らない糖尿病の謎」レジデントノート 羊土社
37. 近藤尚己．健康寿命を延ばすために今後必要なこと―社会疫学の観点から．健康管理．2017(2). 3-23
38. 近藤尚己（責任編集）．特集「健康格差」治療 99（1）,2017.
39. 坪谷透,　近藤尚己．健康格差とその対策の現状（特集 健康格差対策)--(健康格差とその対策）治療 2017. 99 (1), 10-16
40. 長谷田真帆,　近藤尚己．健康格差対策の進め方: 医療機関でどう行動すべきか（特集 健康格差対策)--(健康格差とその対策)．治療. 2017. 99 (1), 23-27

臨床情報工学

教授

小山博史

助教

斎藤季

特任助教

香山（古金谷）綾子

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きている。つまり、医学研究、診療、保健など医学・医療のどの分野をとってもその発展には情報工学への基本的理解が必須不可欠のものとなっている。

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

教　育

最先端の情報工学技術の医学分野への応用に関する医学と工学双方の知識と技術を有する国際レベルの人材の育成を行うことを目指している。そのため、医学・医療・保健分野の臨床における情報工学技術の設計・開発・評価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 2 名。京都大学や国立がん研究センタ-等から世界的に著名な非常勤講師及び客員研究員を招聘し、重責を果たせるよう努めている。

⑴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。

⑵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。

⑴Medical 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。

⑵Data 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。

⑶Biomedical 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。

⑷Public 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. Ichikawa, D., Saito, T., Ujita, W., Oyama, H. How can machine-learning methods assist in virtual screening for hyperuricemia? A healthcare machine- learning approach. Journal of Biomedical Informatics, 2016, 64:20-24.
2. Nakagawa D, Shojima M, Yoshino M, Kin T, Imai H, Nomura S, Saito T, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. Wall-to-lumen ratio of intracranial arteries measured by indocyanine green angiography. Asian J Neurosurg. 2016 Oct-Dec;11(4):361-364.
3. Yoshino M, Nakatomi H, Kin T, Saito T, Shono N, Nomura S, Nakagawa D, Takayanagi S, Imai H, Oyama H, Saito N. Usefulness of high-resolution 3D multi-fusion medical imaging for preoperative planning in patients with posterior fossa hemangioblastoma: technical note. J Neurosurg., 2016 Aug 26:1-9.
4. 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 Sep; 11(9): 1687-701. doi: 10.1007/s11548-016-1358-7.

ユビキタス予防医学

特任准教授
池田祐一
特任助教
上田和孝

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。そのためには東大病院検診部における人間ドックの実施を通じた予防医学の実践と、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ている。

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. 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
3. 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-
4. 細胞科学研究財団研究助成金
   常在性腸内細菌叢の産生する生理活性代謝産物の網羅的探索（代表：池田祐一）
   H28.4-H29.3
5. 文部科学省科学研究費：萌芽研究
   プロスタグランディン D2 系を介した心臓炎症性リモデリングの制御（代表：池田祐一）
   H28-29: 2 年
6. 文部科学省科学研究費：基盤研究（C）
   新規 G タンパク質共役受容体 CXCR7 の心不全改善効果の検討（代表：原田睦生）
   H28-30: 研究分担者
7. 独立行政法人日本医療研究開発機構
   難治性疾患等実用化研究事業
   マルファン症候群における長期多系統障害増悪機構の解明と新規薬物療法開発に向けた研究（代表：武田憲文）
   H28-30: 3 年：研究分担者
8. 武田科学振興財団:ビジョナリーリサーチ助成
   脂質性 GPCR リガンド探索研究
   （代表：池田祐一）
   H28-
9. 文部科学省科学研究費：若手研究（B）
   エストロゲンによる脂肪細胞の褐色化を介した代謝恒常性維持機構の解明(代表:上田和孝)
   H28-29
10. 文部科学省科学研究費：挑戦的研究（萌芽）
    常在性腸内細菌叢由来生理活性代謝産物の探索（代表：藤城光弘）
    H29-30：研究分担者
11. 文部科学省科学研究費：基盤研究（C）

次世代心不全治療薬の開発：NFATc4 サブタイプ選択的阻害剤の探索（代表：熊谷英敏）
H29-31: 3 年：研究分担者

12. 一般財団法人島原科学振興会研究助成金：医薬品研究部門
Wnt シグナルを介して幹細胞を制御する幹細胞増殖因子 R-spondin の代替え低分子化合物の開発（代表：池田祐一）
H29-

13. 公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団一般研究助成金
腸管に発現する化学感覚受容体を標的とした腸内細菌叢由来生理活性代謝産物の網羅的探索（代表：池田祐一）
H29-

14. 武田科学振興財団：医学系研究奨励
「血管の褐色脂肪化」からとらえる動脈硬化への新たなアプローチ（代表：上田和孝）
H29-

15. 一般財団法人東京医学会医学研究助成
エストロゲンによる血管保護作用の新たなメカニズムの解明（代表：上田和孝）
H29-

16. 持田記念医学薬学振興財団研究助成
エストロゲンの血管保護作用を「血管の褐色化」から捉えなおす：新世代ホルモン補充療法の開発に向けて（代表：上田和孝）
H29-

出版物等

2017 年度英文論文

1. Sato H, Suzuki J, Aoyama N, Watanabe R, Kaneko M, Shiheido Y, Yoshida Y, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Isobe M, Izumi Y: A periodontal pathogen porphyromonas gingivalis deteriorates isoproterenol-induced myocardial remodeling in mice. **Hypertens Res.** 40:35-40, 2017
2. Watanabe R, Suzuki J, Wakayama K, Maejima Y, Shimamura M, Koriyama H, Nakagami H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Morishita R, Komuro I, Isobe M. A peptide vaccine targeting angiotensin II attenuates the cardiac dysfunction induced by myocardial infarction. **Sci Rep.** 7:43920, 2017
3. Takanashi M, Taira Y, Okazaki S, Takase S, Kimura T, Li CC, Xu PF, Noda A, Sakata I, Kumagai H, Ikeda Y, Iizuka Y, Yahagi N, Shimano H, Osuga J, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H. Role of hormone-sensitive lipase in leptin-promoted fat loss and glucose lowering. **J Atheroscler Thromb.** 24(11):1105, 2017
4. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. **PLoS One** 12(3): e0174099, 2017
5. Nagata N, Iwanari H, Kumagai H, Kusano-Arai O, Ikeda Y, Aritake K, Hamakubo T, Urade Y. Generation and characterization of an antagonistic monoclonal antibody against an extracellular domain of mouse DP2 (CRTH2/GPR44) receptors for prostaglandin D2. **PLoS One** 12(4): e0175452, 2017
6. Aoyama N, Suzuki J, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. Periodontitis deteriorates peripheral arterial disease in Japanese population via enhanced systemic inflamemation. **Heart Vessels** 32(11):1314-1319, 2017
7. Aoyama N, Suzuki J, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Specific periodontopathic bacterial infection affects hypertension in male cardiovascular disease patients. **Heart Vessels**

32(2):198-204, 2017

8. Aoyama N, Suzuki J, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki A, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Detrimental effects of specific periodontopathic bacterial infection on tachyarrhythmia compared to bradyarrhythmia. **BMC Cardiovasc Disord.** 17(1):267, 2017
9. Lu Q, Schnitzler GR, Vallaster CS, Ueda K, Erdkamp S, Briggs CE, Iyer LK, Jaffe IZ, Karas RH. Unliganded estrogen receptor alpha regulates vascular cell function and gene expression. **Molecular and Cellular Endocrinology**. 442:12-23, 2017
10. Adachi Y, Kinoshita O, Hatano M, Shintani Y, Naito N, Kimura M, Nawata K, Nitta D, Maki H, Ueda K, Amiya E, Takimoto E, Komuro I, Ono M. Successful bridge to recovery in fulminant myocarditis using a biventricular assist device: a case report. **J Med Case Rep**. 11(1):295, 2017

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
Jao, Tzu-Ming
研究員
正路久美　（腎臓・内分泌内科）
石本　遊　（腎臓・内分泌内科）
岡田　啓　（腎臓・内分泌内科）
大学院生
前川　洋　（D3　腎臓・内分泌内科）
青江麻里　（D2　腎臓・内分泌内科）
Wu, Chia-Hsien　（D1　腎臓・内分泌内科）
短期留学生（医学部国際交流）
Maria Ponce Nava
(Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico Mexico City, Mexico)　在籍期間：2017 年 10 月から 2017 年 12 月
Yen-Chen Liu
(Department of Life Science, National Taiwan Normal University Taipei, Taiwan) 在籍期間：2018 年 1 月から 2018 年 2 月
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（1998 年から透析導入原疾患の一位）の治療・診断が十分でないといった医学的要因や、生活スタイルや超高齢社会の到来といった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
5）臓器連関における尿毒素の病態生理活性の解明とそれに基づく新たな CKD 患者の尿毒素対処法の確立

研究助成（研究代表者のみ抜粋）

稲城玲子（研究代表）

- 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」
- 日本学術振興会文部科学研究費　平成 28-29 年度 挑戦的萌芽研究「D-アミノ酸による蛋白恒常性破綻（小胞体ストレス）の腎臓病における病因論の解明」

Jao,Tzu-Ming（研究代表）

- 日本学術振興会文部科学研究費　平成 28-30 年度 基盤研究（C）「Development of Novel therapeutic approaches targeting ATF-6-mediated metabolic alteration」

受賞

Jao, Tzu-Ming

- Nagoya Chronic Kidney Disease Frontier にて Investigators Award を受賞
- 第 60 回日本腎臓学会学術総会で Highest Asian Session Oral Award を受賞

岡田　啓

- The 3rd International Conference of D-amino acid Research (IDAR2017, Varese, Italy)で Travel grant を受賞

出版物等

(英文論文)

1. Ishimoto Y, Inagi R, Yoshihara D, Kugita M, Nagao S, Shimizu A, Takeda N, Wake M, Honda K, Zhou J, Nangaku M. Mitochondrial Abnormality Facilitates Cyst Formation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Mol Cell Biol.** 2017 Oct 9. pii: MCB.00337-17. doi: 10.1128/MCB.00337-17.
2. Inagi R, Ishimoto Y, Jao TM. Foreseeing the future of glomerular disease through slits: miR-NPNT axis. **Kidney Int.** 2017 Oct;92(4): 782-784. doi:10.1016/j.kint.2017.04.036.
3. Okada A, Nangaku M, Jao TM, Maekawa H, Ishimono Y, Kawakami T, Inagi R. D-serine, a novel uremic toxin, induces senescence in human renal tubular cells via GCN2 activation. **Sci Rep.** 2017 Sep 11;7(1):11168. doi:10.1038/s41598-017-11049-8.
4. Sasaki M, Sasako T, Kubota N, Sakurai Y, Takamoto I, Kubota T, Inagi R, Seki G, Goto M, Ueki K, Nangaku M, Jomori T, Kadowaki T. Dual Regulation of Gluconeogenesis by Insulin and Glucose in the Proximal Tubules of the Kidney. **Diabetes.** 2017 Sep;66(9): 2339-2350. doi: 10.2337/db16-1602.
5. Nangaku M, Hirakawa Y, Mimura I, Inagi R, Tanaka T. Epigenetic Changes in the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Transition. **Nephron.** 2017 Jun 9. doi: 10. 1159/000476078.
6. Hirakawa Y, Jao TM, Inagi R. Pathophysiology and therapeutics of premature ageing in chronic kidney disease, with a focus on glycative stress. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** 2017 May 3. doi: 10.1111/ 1440-1681.
7. Hasegawa S, Jao TM, Inagi R. Dietary Metabolites and Chronic Kidney Disease. **Nutrients.** 2017 Apr 4;9(4). pii: E358. doi: 10.3390/nu9040358. Review.
8. Tanaka S, Tanaka T, Kawakami T, Takano H, Sugahara M, Saito H, Higashijima Y, Yamaguchi J, Inagi R, Nangaku M. Vascular adhesion protein-1 enhances neutrophil infiltration by generation of hydrogen peroxide in renal ischemia/ reperfusion injury. **Kidney Int.** 2017 Jul;92 (1):154-164. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.014.
9. Maekawa H, Inagi R. Stress Signal Network between Hypoxia and ER Stress in Chronic Kidney Disease. **Front Physiol.** 2017 Feb 8;8: 74.
10. Hirakawa Y, Inagi R. Glycative Stress and Its Defense Machinery Glyoxalase 1 in Renal Pathogenesis. **Int J Mol Sci.** 2017 Jan 17; 18(1). pii: E174.
11. Yamaguchi J, Tanaka T, Inagi R. Effect of AST-120 in Chronic Kidney Disease Treatment: Still a Controversy. **Nephron.** 2017;135(3):201-206.

(国内原著)

1. 岡田啓, 稲城玲子. 腎臓を中心とした小胞体ストレスと臓器間ネットワーク. **最新醫學**. 最新医学社 2017;72:752-772.
2. 前川洋, 稲城玲子. 小胞体ストレス、UPR 経路は慢性腎臓病の創薬ターゲットである. **尿酸と血糖**. 先端医学社 2017;3:175-179.

分子構造・動態・病態学

特任教授
廣川信隆
特任助教
小川覚之

ホームページ http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/

教　育

本講座では、最先端光学顕微鏡法によるイメージングの手法及びクライオ電子顕微鏡による原子レベルの解像度で機能蛋白の構造と動態を時間・空間分解能の極限まで追求する試みを行っている。フリークォーターは、電子顕微鏡の基礎技法、細胞骨格の細胞生物学、免疫細胞化学、組織培養、ナノスケールの顕微鏡法、分子生物学、分子遺伝学など、本人の希望にあわせて実際の研究室の研究に参加してもらっている。

学部・大学院教育は細胞生物学・解剖学大講座と一体となって行っている。教育は、講義と実習ならびにフリークォーターからなる。

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

研　究

本講座では、私達が発見した Kinesin superfamily molecular motors（KIFs）の構造、機能、動態を解析することを目的としている。

用いる手法は、最先端の光学顕微鏡法、クライオ電子顕微鏡、Ｘ線結晶解析、生物物理学、分子遺伝学等を駆使して課題を解決する。

すべての細胞は、細胞の機能にとり必須の機能蛋白分子を合成後、様々な膜小器官あるいは蛋白複合体さらには mRNA 蛋白複合体として目的地へ適正な速度で輸送する必要がある。この細胞内の物質輸送は細胞の重要な機能、形作りそして生存のため必須である。私達は今までにこの輸送機構の主役である微小管をレールとしたキネシンスーパーファミリーモーター分子群（KIFs）を発見し哺乳類の全遺伝子４５個を同定した。またこの KIFs が多様な機能分子を輸送するだけでなく脳の高次機能、神経回路網形成、左右の決定、腫瘍の抑制等に重要な役割を果たす事を明らかにして来た。このようにモーター分子群 KIFs は重要な細胞機能の根幹を担っていると同時に私達の体の様々な基本的生命現象に深く関わっておりこの研究は分子細胞生物学、神経科学、発生生物学、生物物理学、臨床医学等の広範な学問分野に大きな学術的意義を有すると思われる。私達は今まで遺伝子群の発見、機能の解析、個体レベルの機能解

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

A) KIF2 による効率の良い微小管脱重合機構を解明

KIF2 は私たちが同定したキネシンで、微小管を脱重合する特殊な活性を持つ。今回私達は KIF2 が ATP を使い、チューブリンと大きな複合体を形成して微小管を効率良く脱重合することを示した。神経細胞の形成や細胞分裂など、微小管の脱重合は秩序立って効率良く進められる必要があるが、多くのチューブリンからなる微小管を、どのように少数の KIF2 が先端から順番に解体するのか、その仕組みは不明だった。

私達は KIF2 が微小管を脱重合する過程の分子の変化を、サイズ排除クロマトグラフィーや動的光散乱法・超遠心分析法・質量分析法などを用いて詳細に解析し、ATP 1 分子を加水分解する過程で、KIF2 の機能ドメイン 1 つがチューブリン二量体を 2 セット捉えた大きな構造（1：2 複合体）を形成し、1 分子の KIF2 でチューブリン二量体を 2 分子解体することを明らかにした(Ogawa T et al. ***Cell Rep***, 2017)。

私達はさらにそのメカニズムも明らかにした。微小管末端における KIF2 の ATP 加水分解開始は、KIF2 表面の屈曲や α4 ヘリックス末端の弛緩などの構造変化を伴いチューブリン表面への強い結合を引き起こす。さらに、KIF2 に特異的な Neck と呼ばれる構造がとなりのチューブリン 2 量体の表面に結合し、後から結合しようとする KIF2 を阻害する。これらのメカニズムによって KIF2 はチューブリンと 1：2 複合体を形成できる(Ogawa T et al. ***Cell Rep***, 2017)。

微小管の重合／脱重合のコントロールの破綻は、神経変性疾患や細胞分裂異常による癌の形成など、多くの疾患を引き起こす。本研究によって明らかになった微小管脱重合機構の解明は、今後の微小管関連疾患の病態理解･治療法解明の基盤となる。

B) KIF2A は、神経軸索、及び樹状突起の形成、及び海馬の神経回路形成に基本的役割を持ちその欠損は、回帰性回路を形成し癲癇を起因する。

マウスの生後の海馬において、歯状回顆粒細胞に特に多く存在する KIF2A が、細胞骨格である微小管に働きかけて神経突起の長さと形状を巧みに調節することによって、その突起が将来軸索と樹状突起のどちらになるかを決定づけ、さらには精緻な神経回路の形成と維持に重要な役割を果たしていることを明らかにした（Homma N et al. ***eLife,*** 2018)。

KIF2A は、微小管を端から脱重合させることで、その長さを調節するタンパク質である。KIF2A は、哺乳類胎児の脳に多く存在し、胎児の神経系が発達する時に、神経細胞の軸索分枝の不必要な伸長を抑制し、神経細胞の移動や伸び縮みに重要な働きをすることを私たちは、先に明らかにした。この KIF2A は、神経細胞の新生が生後も長く続くとされる海馬や嗅球で多く見られることから、生後の脳の成長や機能に重要な役割を果たしていると考え、さらには、大脳皮質形成異常をもつヒト乳児において、KIF2A の遺伝子に異常がみつかったことから、大脳皮質の発達にも関わりがあると注目した。しかし、既存の KIF2A 欠損マウスは、生後 1 日で死んでしまうため、生後の機能解析が不可能であった。

そこで今回、タモキシフェンを投与するとそのタイミングで KIF2A を欠損させられる「条件つき KIF2A 欠損マウス」を作成し、生後のいくつかの時期に KIF2A を欠損させた。その結果、幼若期に KIF2A を欠損させたマウスは、過活動やてんかん発作を起こして多くが死亡した。KIF2A

が海馬の中でも特に「歯状回顆粒細胞」に多く存在したことから、歯状回に注目して解析を進めたところ、KIF2A は、歯状回顆粒細胞の突起が適正な長さになると、その伸長を抑制することで、軸索を軸索として、樹状突起を樹状突起として成長させることを明らかにした。また、条件付き KIF2A 欠損マウスの歯状回には、異常な回帰性神経回路ができていて海馬全体が興奮しやすくなっていたことから、歯状回顆粒細胞の神経突起が正常な長さに伸長して適正な軸索や樹状突起に成長することは、正確な神経回路の形成と維持・再編に重要であることが示唆された（Homma N et al. ***eLife,*** 2018）。

ヒトの海馬では、歯状回の顆粒細胞のみが、一生を通じて作り続けられており、新生した細胞の突起形成や神経回路の精緻な再構成が、記憶に特に重要と考えられていることから、KIF2A は、記憶や学習の要となる過程に深く関わっていることが示唆された。また、KIF2A のさらなる機能の研究は、神経系疾患の病態解明・創薬にも応用できる可能性がある。

C) 分子モーターKIF21B による恐怖記憶の制御機構の解明

恐怖の記憶消去の異常は、心的外傷後ストレス障害（PTSD）などに重要な役割を演じているが、そのメカニズムはほとんど明らかになっていなかった。私たちは、KIF21B 分子モーターがシナプスの構造を制御する Rac1 タンパク質の制御分子 ELMO1 複合体をダイナミックに輸送して Rac1 タンパク質の「活性サイクル」を終結させ、シナプス伝達効率の「長期抑圧」を通して恐怖記憶が消去されることを解明した（Morikawa Mo. et al. ***Cell Rep***, 2018）。Kif21b 遺伝子を欠損したノックアウトマウスを作成したところ、Rac1 タンパク質の活性化が長く持続し、場所につながる恐怖の記憶がほとんど消去できない PTSD 様の症状を示した。そこで、このノックアウトマウスに ELMO1 複合体の阻害剤 CPYPP を投与してみると、野生型マウスとまったく同じように恐怖記憶を消去できるようになった。この研究により、キネシン分子モーターのかかわるシナプス可塑性の新しい分子機構が解明されたことは、記憶の書き換え障害が関与する PTSD 等の難治性精神疾患の治療に道を開くものである（Morikawa Mo et al. ***Cell Rep,*** 2018）。

D) KIF1B beta は、IGF1R を輸送し軸索伸長に基本的な役割を持ち、ヒトでのその結合部位の変異は、IGF1R 輸送を傷害し Charcot-Marie-Tooth type 2A1（CMT2A1）の病態の本態をなす。

私たちは先に、KIF1B beta モーター分子を同定し、KIF1B beta が、相同性の高い KIf1A とともにその satlk domain が DENN/MADD を介してシナップス小胞前駆体に含まれる Rab3A に結合しシナップス小胞前駆体を軸索内で順行性に輸送する事を示した。さらにその遺伝子欠損マウスの解析により、KIF1B beta の欠損により、軸索の伸長が障害され神経細胞死が起こることを示した。ホモ個体は、生後すぐに死ぬがヘテロ個体は、生き残り 1 年後には、筋力低下、staggering gate を示しヒト神経変性症様の症状を呈した。そこで KIF1B beta の遺伝子座の解析から CMT2A1 の家系の患者の KIF1B beta のモーター領域に、Q98L 変異がありこの為この変異モーターの運動活性は極めて低くこれが病態の根拠となってることを示した。しかしシナップス小胞蛋白の遺伝子欠損マウスでは、神経細胞死を説明できずに不明な点が残っていた。

今回、私たちは、KIF1B beta の stalk domain が直接 IGF1R beta の細胞内 domain と結合し、KIF1B beta は、IGF1R を含む小胞を軸索内で順行性に輸送する事を解明した。これにより KIF1B beta が PI3K signaling を介して軸索の伸長を制御していることも分かった（Xu et al. ***J. Cell Biol,*** 2018）。

又、米国の CMT2A1 患者の 2 家系で共通に stalk domain に Y1087C 変異があり、この KIF1B beta は、IGF1R と結合できずに 1GF1R を含む小胞を輸送できず、この為、軸索伸長も障害されることが判明した。この解明により CMT2A1 の病態がより明らかになった。

発表論文

1. Ogawa, T., S. Saijo, N. Shimizu, X. Jiang and **N. Hirokawa.** Mechanism of Catalytic Microtubule Depolymerization via KIF2-tubulin Transitional Conformation. ***Cell Rep.*** 20: 2626–2638, 2017.
2. Ogawa, T., and **N. Hirokawa**. Multiple analyses of protein dynamics in solution. ***Biophy. Rev.***. https://doi.org/10.1007/s12551-017-0354-7 2017
3. Homma, N. R., Zhou, M. I. Naseer, A. G. Chaudhary, M. H. Al-Qahtani, and **N. Hirokawa.** KIF2A regulates the development of dentate granule cells and postnatal hippocampal wiring. ***eLife*** 7: e30935. DOI: https://doi.org/10.7554/eLife. 30935, 2018
4. Morikawa, Mo., Y. Tanaka, H. –S. Cho, M. Yoshihara, and **N. Hirokawa.** The molecular motor KIF21B mediates synaptic plasticity and fear extinction by terminating Rac1 activation. ***Cell Rep.*** 23: 3864-3877, 2018.
5. Xu, F., H. Takahashi, Y. Tanaka, S. Ichinose, S. Niwa, M. P. Wicklund, and **N. Hirokawa.** KIF1B beta mutations detected in hereditary neuropathy impair IGF1R transport and axon growth. ***J. Cell Biol.*** 217:3480-3496, 2018 https://doi.org/10.1083/jcb.201801085. 2018.
6. Wang, L., Y. Tanaka, D. Wang, R. Zhou, N. Homma, Y. Miyamoto and **N. Hirokawa**. The atypical kinesin KIF26A facilitates termination of noticeptive responses by sequestering focal adhesion kinase. ***Cell Rep.*** 24:2894-2907. 2018
7. Shima, T., M. Morikawa, J. Kaneshiro, T. Kambara, S. Kamimura, T. Yagi, H. Iwamoto, S. Uemura, H. Shigematsu, M. Shiromizu, T. Ichimura, T. Watanabe, R. Nitta, Y. Okada, **N. Hirokawa**. Kinesin-binding triggered conformation switching of microtubules contributes to polarized transport. ***J. Cell Biol.*** 2018 https://doi.org/10.1083/jcb.201711178

コンチネンス医学講座

特任教授
井川靖彦
特任講師
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、泌尿器外科学分野を協力講座として、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 月および平成 28 年 7 月に講座継続設置が承認され、現在に至っている。

「コンチネンス」というのは、英語の失禁（incontinence）の反対語である禁制（continence）を片仮名で標記したものである。この「コンチネンス」のもつ本来の意味は，我慢できる・自制心のある、といったものであるが、こと排泄に限ると、失禁しない状態を意味する。しかし、広い意味では、「身体的・社会的に排泄障害のない状態」を指す。従って、「コンチネンス医学」は「排泄障害の予防・治療・管理に関する医学」を意味することになる。

本講座は、この「コンチネンス医学」に特化した世界でも例をみない研究講座で、排泄障害を基礎医学的・臨床的・社会的側面から総合的に捉え、その病態の解明、新規治療の開発、ケア方法の改善、患者の QOL の向上などを通して、コンチネンス医学の発展に寄与することを目指している。

尿失禁、頻尿、排尿困難、大便失禁、便秘といった排泄の問題は、生命に直接関わることはまれであるが、本人はもとより周囲の家族や介護者にとっても、日常生活上大きな支障となり、生活の質（QOL）を著しく低下させる要因となっている。また、排泄をしている姿・音･臭いを他者に知られることは恥ずかしい思いがあり、「いくつになってもシモの世話だけは受けたくない。」といったように、排泄の問題は、根源的に人間の尊厳に関わるものでもある。排泄障害はこれまで，排尿障害は泌尿器科医が担当し，排便障害は大腸肛門専門医が担当するといったように、診療科単位で個別に扱われてきたが、本来，排泄の問題は、これらの専門医に加えて、リハビリテーション医、皮膚・排泄ケア（WOC）認定看護師、作業療法士、理学療法士、保健師、介護士、社会福祉行政の専門家などの多職種が関わって、全人的に、かつ、統合的に取り組むべき対象である。現在の講座の研究テーマは、主に下部尿路機能やその障害に関する基礎研究が多いが、今後は、このような視点から、関連する多くの職種の専門家が連携して統合的な排泄ケア・システムを構築することも目指したい。

診療

井川は、泌尿器科・男性科において、難治性排尿障害、小児泌尿器科疾患を主体とした専門外来を担当している。

さらに、難治性排泄障害に対する先進医療の提供と排泄障害に対する集学的診療・ケアの実践を

目指して、附属病院内に、多職種の連携による横断的な診療システムの構築に着手している。

教育

医学部学生の「泌尿器科学」の系統講義およびクリニカル・クラークシップを分担担当している。

研究

当講座では、下部尿路機能の制御機構と様々な下部尿路機能障害の病態生理を解明する研究を行っている。

特に、膀胱知覚伝達機構の解明、過活動膀胱の発症機序の同定、間質性膀胱炎の病態解析、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。

今年度は特に、基礎研究としては、膀胱伸展刺激受容求心性神経活動に対する PDE5 阻害薬[1]ならび Kv7 channel 刺激薬[2]の抑制効果について報告した。また、ハンナ型間質性膀胱炎の膀胱粘膜では、Toll-like receptor の発現が亢進しており、マウス膀胱におけるその活性化は膀胱の炎症と膀胱痛を惹起することを確認し、報告した[7]。下部尿路閉塞ラットモデルを用いて、下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱症状の発生機序として、膀胱の微小収縮とそれに伴う膀胱求心性神経活動の亢進が関与することを明らかにした[8]。臨床研究としては、ロボット支援下前立腺全摘出術後尿失禁の遷延の危険因子として術前の過活動膀胱があることを報告した[9]。

出版物等

1. Aizawa N, Ito H, Sugiyama R, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y, Igawa Y. Effects of Sildenafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, on the primary single afferent activity of the rat bladder. LUTS. 2017 Jan;9(1):57-61.
2. Aizawa N, Wakamatsu D, Kida J, Otsuki T, Saito Y, Matsuya H, Homma Y, Igawa Y. Inhibitory effects of retigabine, a Kv7 channel activator, on mechanosensitive primary bladder afferent activities and nociceptive behaviors in rats. Neurourol Urodyn. 2017 Feb;36(2):280-285.
3. Ito H, Pickering, AE, Igawa Y, Kanai, AJ, Fry, CH, Drake, MJ. Muro-Neuro-Urodynamics; a Review of the Functional Assessment of Mouse Lower Urinary Tract Function. FRONTIERS IN PHYSIOLOGY. 2017 Feb 6;8:49.
4. Sugiyama R, Aizawa N, Ito H, Fujimura T, Suzuki M, Nakagawa T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y, Igawa Y. Synergic Suppressive Effect of Silodosin and Imidafenacin on Non-Voiding Bladder Contractions in Male Rats with Subacute Bladder Outlet Obstruction. LUTS. 2017 May;9(2):94-101.
5. Yoshida M, Igawa Y, Higashimura S, Suzuki M, Niimi A, Sanada H. Translation and reliability and validity testing of a Japanese version of the Intermittent Self-Catheterization Questionnaire among disposable and reusable catheter users. Neurourol Urodyn. 2017 Jun; 36(5): 1356-1362.
6. Igawa Y, Aizawa N. Incontinence: How do β_3-adrenoceptor agonists work in the bladder? Nature Reviews Urology 2017 Jun;14(6): 330-332.
7. Ichihara K, Aizawa N, Akiyama Y, Kamei J, Masumori N, Andersson KE, Homma Y, Igawa Y. Toll-like receptor 7 is over-expressed in the bladder of Hunner-type interstitial cystitis, and its activation in the mouse bladder can induce cystitis and

bladder pain. Pain. 2017 Aug;158(8):1538-1545.

8. Aizawa N, Ichihara K, Fukuhara H, Fujimura T, Andersson KE, Homma Y, Igawa Y. Characteristics of the mechano-sensitive bladder afferent activities in relation with microcontractions in male rats with bladder outlet obstruction. Sci Rep. 2017 Aug 9;7(1):7646..
9. Yamada Y, Fujimura T, Fukuhara H, Sugihara T, Miyazaki H, Nakagawa T, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Overactive bladder is a negative predictor of achieving continence after robot-assisted radical prostatectomy. Int J Urol. 2017 Oct;24(10):749-756.
10. Aizawa N, Igawa Y. Pathophysiology of the underactive bladder. Investig Clin Urol. 2017 Dec;58(Suppl 2):S82-S89.

ゲノム医学

特任准教授
河津正人
特任助教
高阪真路
特任助教
井上　聡

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 月より特任教授の間野博行が本学細胞情報学分野の教授に転出したことを受け、2013 年 9 月より当講座は山下義博が特任准教授として主導した。また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の准教授に転出したことを受け、当講座は崔永林が特任准教授として主導した。さらに 2017 年 3 月に崔永林の退職を受け、2017 年度より河津正人が特任准教授として当講座を牽引している。

ゲノム医学講座は国内外の多くの研究期間と共同研究を展開しており、特に細胞情報学分野とは密接な連携を取り、両講座で得られる次世代シークエンサー解析データは共同の大型サーバーで解析を行っている。

教育

本学医学部学生の生化学実習を分担して担当した。また医科学博士学生及び修士学生の実験指導を行っている。

研究

ゲノム医学講座は、ヒトがん細胞株及びがん臨床検体を用いて、主に以下の 2 種類のアプローチにより発がん原因を解明することを目指している。

(1) レトロウィルスライブラリーによる機能スクリーニング

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

我々らは肺がんにおける新たな原因遺伝子を同定する目的で、このライブラリーシステムを用いて喫煙者に生じた肺腺がん切除検体から cDNA 発現レトロウィルスライブリーを作成し、3T3 繊維芽細胞に感染させて複数の形質転換フォーカスを得た。それらの一つから回収した cDNA を解析したところ、新たな融合型がん遺伝子 *EML4-ALK* を発見することに成功した（*Nature* 448: 561）。本遺伝子は、肺がん細胞中で 2 番染色体短腕内に極めて短い逆位（～12 Mbp）が生じ、本来 2 番染色体短腕上に互いに反対向きにマップされる微小管会合タンパク *EML4*（Echinoderm microtubule associated protein like 4）遺伝子と受容体型チロシンキナーゼ *ALK*（Anaplastic lymphoma kinase）遺伝子とが融合した結果生じたものであり、活性型チロシンキナーゼ EML4-ALK を産生することになる。

本年度は EML4-ALK 陽性肺がん細胞のゲノムコピー数異常を解析し、EML4-ALK 陽性肺がんが他の肺がんに比べがん遺伝子･がん抑制遺伝子のコピー数異常が有意に少ないことを明らかにした。

(2) がんゲノムリシークエンス

次世代シークエンサーを用いた網羅的配列解析は、近年のがん研究の大きなトレンドとなっている。我々はイルミナ社の次世代シークエンサー HiSeq2500 および HiSeq 2000 システムを用いて極めて高精度に塩基配列異常を検出する新しいリシークエンス技術の開発に成功した。

ゲノム中のエクソン領域のみを純化した上でそのゲノム断片を配列解析することで、効率よく配列異常を有するタンパクをスクリーニングすることが出来る。ヒトゲノム内にエクソン領域が占める割合は約 1%程であり、タンパク配列異常を探索するのであれば、このエクソンキャプチャー法を用いることで効率よく次世代シークエンサー解析が可能である。

しかし発がん原因となる融合遺伝子は一般にイントロン間結合で生じ、上記エクソンキャプチャーを用いるとイントロン情報が失われるため融合遺伝子が検出不可能である。そこで我々はゲノムからエクソンを純化する代わりに、cDNA を基質としてエクソンを純化する「cDNA-キャプチャー法」を開発した。

(3) がん遺伝子変異機能スクリーニング法の開発

がんゲノムプロジェクトが進んだ結果、臨床的意義不明の遺伝子変異（variants of unknown significance: VUS）が数多く同定されている。例えば gefitinib などの使用根拠となる EGFR 遺伝子変異として L858R やエキソン 19 内欠失が知られるが、公共のがんゲノム変異データベースには 1000 種類以上のアミノ酸置換が登録されている。これら変異の発がん・薬剤耐性への関与を一度に解析可能な mixed-all-nominated-mutants-in-one 手法を開発し、EGFR の非同義変異 101 種類について薬剤感受性への関与を明らかにした。

出版物等

1. Takamochi K, Takahashi F, Suehara Y, Sato E, Kohsaka S, Hayashi T, Kitano S, Uneno T, Kojima S, Takeuchi K, Mano H & Suzuki K. DNA mismatch repair deficiency in surgically resected lung adenocarcinoma: Microsatellite instability analysis using the Promega panel. ***Lung Cancer*** 110, 26-31, 2017.
2. Soh SX, Siddiqui FJ, Allen JC, Kim GW, Lee JC, Yatabe Y, Soda M, Mano H, Soo RA, Chin TM, Ebi H, Yano S, Matsuo K, Niu X, Lu S, Isobe K, Lee JH, Yang JC, Zhao M, Zhou C, Lee JK, Lee SH, Lee JY, Ahn MJ, Tan TJ, Tan DS, Tan EH, Ong ST & Lim WT. A systematic review and meta-analysis of individual patient data on the impact of the BIM deletion polymorphism on treatment outcomes in epidermal growth factor receptor mutant lung cancer. ***Oncotarget*** 8, 41474-41486, 2017.

3. Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Lin L, Kon A, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Masuda K, Kawamoto H, Ohki K, Kato M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Moritake H, Akiyama M, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Oka A, Hayashi Y, Takagi M, Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M, Iwama A, Mano H, Miyano S, Ogawa S & Takita J. Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 49, 1274-1281, 2017.
4. Nakamura T, Yamashita S, Fukumura K, Nakabayashi J, Tanaka K, Tamura K, Tateishi K, Kinoshita M, Fukushima S, Takami H, Fukuoka K, Yamazaki K, Matsushita Y, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Kubo A, Shuto T, Kocialkowski S, Yamanaka S, Mukasa A, Sasayama T, Mishima K, Maehara T, Kawahara N, Nagane M, Narita Y, Mano H, Ushijima T & Ichimura K. Genome-wide DNA methylation profiling identifies primary central nervous system lymphoma as a distinct entity different from systemic diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Neuropathol* 133, 321-324, 2017.
5. Matsubara D, Soda M, Yoshimoto T, Amano Y, Sakuma Y, Yamato A, Ueno T, Kojima S, Shibano T, Hosono Y, Kawazu M, Yamashita Y, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, Takahashi T, Mano H & Niki T. Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas. *Cancer Sci* 108, 1888-1896, 2017.
6. Kohsaka S, Nagano M, Ueno T, Suehara Y, Hayashi T, Shimada N, Takahashi K, Suzuki K, Takamochi K, Takahashi F & Mano H. A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer. *Sci Transl Med* 9, eaan6556, 2017.
7. Kawazu M, Kojima S, Ueno T, Totoki Y, Nakamura H, Kunita A, Qu W, Yoshimura J, Soda M, Yasuda T, Hama N, Saito-Adachi M, Sato K, Kohsaka S, Sai E, Ikemura M, Yamamoto S, Ogawa T, Fukayama M, Tada K, Seto Y, Morishita S, Hazama S, Shibata T, Yamashita Y & Mano H. Integrative analysis of genomic alterations in triple-negative breast cancer in association with homologous recombination deficiency. *PLoS Genet* 13, e1006853, 2017.

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
荒木大地

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行われた第 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。2016 年 8 月より吉田美香子特任助教は、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、2017 年 2 月より看護学研究者として筑波大学より荒木大地特任助教が着任している。また，2017 年 4 月よりグローバルナーシングリサーチセンターが設立されたのに伴い，森武俊特任教授がケアイノベーション創生部門のロボティクスナーシング分野を兼任している.

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。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。今年度より韓国からの留学生を 1 名学部研究生として受け入れている。

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、医療機器や計測に関係する電子回路やセンサ技術についての講義ならびに，概念モデルや研究デザインについての講義を行った。また、老年看護学特論 I では、工学系の論文の特徴や読み込み方などについて典型的な 2 件の論文を元に授業を行った。また、老年看護学特論 II に、早稲田大学の岩田浩康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。学部演習のラボメソ、駒場向け講義「看護学概論 I」ならびに，「看護学概論 II」においても老年看護学分野を補助担当している。

外部向けの啓発講義・演習としては、医学系研究科附属グローバルナーシングリサーチセンター主催の第 5 回看護理工学入門セミナーにおいてに、工学に関する講義を行った。また、今年度からは新たに 3D スキャナやプリンタについての講義を追加している。また、同ハンズオンセミナーには、アドバンストコースとして、外部の方 4 名に 3 D 計測・造形技術に関する講義・実習を行った。

GNRC 開設に関連し，本寄付講座ではセンターの工学系実験室で，海外から 8 組，国内から１１組，合計１９回の研修（見学対応）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・技術を追究している。また、情報工学、メカトロニクス、ロボティクスをベースに、みまもり・看護と工学とを越境する新たな領域の開拓を目指して研究を進めている。特に、みまもり工学としては、日々の生活をさまざまなセンサ技術でみまもることでその人のふだんの状況を把握し、病気・怪我や事故を予見することで、健康で快適な暮らしを支援する方法論を確立することを目指した研究を推進している。

講座における主なテーマとしては、

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

・排泄障害の実態・管理に関する臨床研究
・測域センサによる人位置計測・行動推定
・生活行動データベースデザイン・データベース構築
に取り組んでいる。

工学部・工学系・情報理工学系との協調研究としては、
・個人用モビリティの運転・操縦の補助・支援
・生活行動や運転行動の確率モデル・統計的クラスタリング
・次世代モーションキャプチャ・マーカレスモーションキャプチャ
に取り組んできている。

臨床研究のフィールドとして、連携講座である老年看護学／創傷看護分野のフィールドである、東京大学付属病院の糖尿病・代謝内科におけるフットケア外来に参加している。また、泌尿器科外来にも参加し，調査も実行している。

今年度より森特任教授がグローバルナーシングリサーチセンターのロボティクス分野を兼任していることもあり，東大病院においてロボットを利用した研究もはじめている.

連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野との共同研究として、エアマットレス内部に身体部位に合わせて部分的に埋め込んだ荷重センサによって微小な体動変化を捉えることにより尿意を検出するための方法論の開発にも取り組んでいる。そのアルゴリズムや健常者実験、患者でのケーススタディなどをまとめ，連携協力講座の老年看護学／創傷看護分野の修士学生がその内容を「Development of a mattress sensor system to estimate desire to void for elderly patients with physical and cognitive impairment」としてまとめ、修了している。

また、新たな取組として質的スケッチ法における妥当性検証の方法として，テキストマイニング手法で自動的にカテゴライズした方法との比較方法についても取り組み，連携協力講座の老年看護学／創傷看護分野の修士学生の「Fecal distribution changes using colorectal ultrasonography in elderly patients with physical and cognitive impairment at long-term care facilities: A longitudinal observational study」の修士論文の一部としてまとめている.

なお、研究活動の内、下記テーマについて、受賞している。
1. 第 26 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会　学術論文優秀賞　(2017 年 6 月). Hori N, Tamai N, Noguchi H, Nakagami G, Sugama J, Mori T, Sanada H . Development and assessment of air mattress with independent air cell preessure control responsive to interface pressure distribution. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会会誌. 2017；20(3)：300-309.
2. 若手プレゼンテーション賞. 2017 年 11 月. 荒木 大地. 荒木大地, 野口博史, 川口孝泰, 真田弘美, 森武俊. 圧力センサ内蔵型エアマットレスを用いたベッド上姿勢・動作分類の学習手法間比較. LIFE2017 講演要旨集, p.22. OS5-3. 2017.（LIFE2017, 東京, 2017 年 9 月 15 日）

出版物等

1. Miura Y, Nakagami G, Yabunaka K, Tohara H, Noguchi H, Mori T, Sanada H. A Randomized Controlled Trial to Investigate the Effectiveness of the Prevention of Aspiration Pneumonia Using Recommendations for Swallowing Care Guided by Ultrasound Examination. Healthcare (Basel). 2018;6(1):E15.
2. Watanabe A, Noguchi H, Oe M, Sanada H, Mori T. Development of a Plantar Load

Estimation Algorithm for Evaluation of Forefoot Load of Diabetic Patients during Daily Walks Using a Foot Motion Sensor. Journal of Diabetes Research. 2017;2017: 1-8.
3. Noyori S, Nakagami G, Noguchi H, Yabunaka K, Mori T, Sanada H. A New Ultrasonographic Image Displaying System to Support Vein Detection. Journal of Robotics and Mechatronics. 2017;29(2):306-16.
4. Mori T, Kobayashi Y. Innovative Technology for Nursing Care and Nosotrophy. Journal of Robotics and Mechatronics. 2017;29(2): 287.
5. Oe M, Takehara K, Noguchi H, Ohashi Y, Amemiya A, Sakoda H, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T, Sanada H. Thermographic findings in a case of type 2 diabetes with foot ulcer due to callus deterioration. Diabetology International. 2017;8(3):328-33.
6. 野口博史, 真田弘美, 森武俊. 特集：ビジュアル化への挑戦―糖尿病足潰瘍教育への応用を目指して 歩行時のずれ力, 靴のフィッティングの可視化. 日本フットケア学会雑誌. 2018; 16(1):13-7.
7. 吉田美香子, 森武俊. 看工連携の視点 The University of British Columbia. 看護研究. vol. 50, no. 2. pp. 147-152. Mar.-Apr. 2017.
8. 森武俊, 吉田美香子. 看工連携の視点 University of Missouri, Columbia. 看護研究. vol. 50, no. 2. pp. 139-146. Mar.-Apr. 2017.
9. 森武俊, 真田弘美. 下肢救済における看護工学の現状と未来. J Jpn Soc Limb Salvage Podiatr Med 9:3-10, 2017.総説
10. 竹原君江, 大江真琴, 野口博史, 大橋優美子, 常深祐一郎, 真田弘美. 糖尿病足潰瘍予防を目的とした足白癬・爪白癬のアセスメントとケア. J Jpn Soc Limb Salvage Podiatr Med. 9:25-32, 2017.特集
11. 野口博史, 雨宮歩, 大江真琴, 竹原君江, 真田弘美, 森武俊. 工学技術に基づく足のアセスメント―歩き方, 足底の圧とずれの客観計測―. Jpn Soc Limb Salvage Podiatr Med. 9:42-49, 2017. 特集
12. 森 武俊. 看護・介護領域でのロボットの活躍と見守りシステム. 保健の科学. Vol. 59, No. 8, pp. 510-517, 2017.
13. 野口 博史. テーラーメイド支援を実現するロボティックマットレス. 保健の科学. Vol. 59, No. 8, pp. 524-529, 2017.
14. 荒木 大地, 長田 拓也, 中内 靖, 川口 孝泰 ベッド上からの転倒・転落予防に向けた体動変化解析手法の提案. 83 巻 (2017) 856 号 p. 17-00210.

ユースメンタルヘルス講座

特任准教授
荒木　剛
特任助教
正岡美麻

ホームページ　http://plaza.umin.ac.jp/~youth-mh/

沿革と組織の概要

ユースメンタルヘルス講座は、2011 年 5 月に、大塚製薬の寄附により新設された寄附講座である。本学大学院医学系研究科精神医学分野を協力講座とし、特任准教授および特任助教を各 1 名配置している。

ユース（Youth）とは、主に 10 代～20 代の思春期青年期の若者世代をさす言葉である。ユース期（思春期・青年期）は、生物の中で人間だけが持つ「自分が自分であるという意識＝自我機能」が育まれる人間の一生の中で非常に大切な時期であり、何らかの原因で自我の成長が上手くいかない場合には、精神疾患の発症につながると推測される。実際、ユース期の精神疾患の発症は多く見られている。そのため、精神的な健康を生涯にわたって保つためには，ユース期は非常に重要な時期になる。しかし、ユース期は、子どもと大人のはざまの時期に当たり、これまで精神医学の歴史の中で、特別に焦点を当てた研究や実践が行なわれてこなかった。この大切な時期において、からだ（生物学的変化）とこころ（心理的変化）と環境（社会的変化）の全ての要因を鑑みて、支援を行う必要がある。

ユースメンタルヘルス講座では、ユース期のメンタルヘルスについて、これまでの生物学的精神医学と社会精神医学を融合させ、新たな社会精神医学を構築し、支援と人材育成を通じて成果を社会に還元していきたいと考えている。以下に述べる活動は協力講座である精神医学教室との協同によって成り立っている。

診療

1）こころのリスク外来

東大病院精神科において行われている精神疾患を発病して間もない人を主に対象として治療をおこなう「こころのリスク外来」にも参加している。本外来の開設時より関わりを持っており、引き続き支援を行っていく

2）啓発事業

都立高校において、高校からの希望に応じて精神科医・コメディカルの派遣を行っている。学生全員に対してわかりやすく講演を行ったり、教員からの相談に応じたりするなど、多彩な活動を続けている。

3）震災支援

東日本大震災の直後から、東大精神科は宮城県東松島市において震災支援を行っていた。震災後中長期に渡って継続した支援を行っている。震災後の精神医療の体制構築・一般市民への啓発活動など本講座との関連も深く、本講座教員が支援を継続している。

教育

協力講座である精神医学教室と共に、各種医学部講義・文学部講義への参画、駒場における全学自由研究ゼミナールへの講師としての参画、大学院生やフリークオーター学生の受け入れ、精神科研修生の教育、臨床研究者育成プログラムにおける mental health research course の指導、など様々な教育をおこなっている。

研究

1）IN-STEP（Integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention）研究

統合失調症をはじめとする思春期に発症する精神疾患について、複数の神経画像検査や心理検査や血液検査などを行って、縦断的に個々人の経過をみていく研究である。欧米では行われているものの、日本では行われておらず、本研究は貴重な研究となっている。診断、予後予測など個々人の支援を行うに当たって何らか役立つ生物学的指標を探索している。

2）コホート研究（Tokyo Teen Cohort）

東京大学のみならず、学外連携組織である東京都精神医学総合研究所・東京都立松沢病院とともに思春期コホート研究の立ち上げに参画している。日本では複数のコホート研究が行われているものの、メンタルヘルスの要素を十分に取り入れたものはなかなかない。特にユース期における一定数の人々を複数年追跡して、どのような要因が精神疾患の発症に結び付くのかなどを明らかにしていきた。

3）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. Ando S, Kuwabara H, Araki T, Kanehara A, Tanaka S, Morishima R, Kondo S, Kasai K: Mental Health Problems in a Community After the Great East Japan Earthquake in 2011: A Systematic Review. Harv Rev Psychiatry 25(1):15-28, 2017
2. Kanehara A, Ando S, Araki T, Usami S, Kuwabara H, Kano Y and Kasai K: Trends in psychological distress and alcoholism after The Great East Japan Earthquake of 2011. SSM – Population Health 2: 807-812, 2016
3. Sakakibara E, Homae F, Kawasaki S, Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Sakurada H, Yamagishi M, Nishimura F, Yoshikawa A, Inai A, Nishioka M, Eriguchi Y, Matsuoka J, Satomura Y, Okada N, Kakiuchi C, Araki T, Kan C, Umeda M, Shimazu A, Uga M, Dan I, Hashimoto H, Kawakami N and Kasai K: Detection of resting state functional connectivity using partial correlation analysis: A study using multi-distance and whole-head probe near-infrared spectroscopy. Neuroimage 142: 590-601, 2016
4. Araki T, Kirihara K, Koshiyama D, Nagai T, Tada M, Fukuda M and Kasai K: Intact neural activity during a Go/No-go task is associated with high global functioning in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 70(7): 278-285, 2016
5. 荒木剛、安藤俊太郎、笠井清登：トラウマティックストレスとうつ；東日本大震災—現場からの報告. 樋口輝彦（監）、朝田隆、内富庸介、熊野宏昭、野村総一郎、渡邉義文（編）DEPRESSION FRONTIER 2 うつ病臨床のこんな疑問に答える - 脳科学からのアプローチ - . 医薬ジャーナル社. 2016, pp115-123.

免疫療法管理学

特任准教授
神田浩子
特任助教
井上眞璃子、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」、免疫担当細胞の特定分子を標的とした「低分子化合物」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。これらの薬剤は「分子標的治療薬」と呼ばれ、対象疾患は、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。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「分子標的治療薬」は、TNF-α阻害剤のインフリキシマブ、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、エタネルセプトBS, IL-6阻害剤のトシリズマブ、サリルマブ、T細胞共刺激抑制剤のアバタセプト、JAK阻害剤であるトファシチニブ、バリシチニブの12剤です。乾癬に対しては、インフリキシマブ、インフリキシマブBS、アダリムマブ、抗IL-12/23p40抗体のウステキヌマブ、抗IL-23p19抗体のグセルクマブ、抗IL-17A抗体であるセクキヌマブ、イキセキズマブ、抗IL-17受容体抗体であるブロダルマブの8剤です。

「分子標的治療薬」は、新規薬剤が続々と開発されています。抗CD20抗体のリツキシマブは多発血管炎炎性肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎に、抗IL-5抗体のメポリズマブは好酸球性多発肉芽腫症に、抗BlyS抗体のベリムマブは全身性エリテマトーデスに投与可能となりました。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ールの作成および新規分子標的治療薬の開発の基盤を構築することを目的としています。

診療

診療面では、(月)～(金)の午前中に、アレルギー・リウマチ内科外来の中に「バイオ外来」を設け、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. Nakachi S, Sumitomo S, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Kono M, Kato R, Sakurai K, Hanata N, Nagafuchi Y, Tateishi S, Kanda H, Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. Interleukin-10-producing LAG3^{+} regulatory T cells are associated with disease activity and abatacept treatment in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):97-107 See comment in PubMed Commons below
2. Nagafuchi Y, Shoda H, Sumitomo S, Nakachi S, Kato R, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Sakurai K, Hanata N, Tateishi S, Kanda H, Fujio K, Yamamoto K. Enhanced gut homing receptor expression of unswitched memory B cells in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(2):354-5
3. 神田浩子：乾癬性関節炎に対する生物学的製剤治療 整形・災害外科 2017 年；60 巻 3 号:315-23

運動器疼痛
メディカルリサーチ＆マネジメント講座

特任教授
松平浩
特任准教授
岡敬之
特任研究員
藤井朋子

ホームページ http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/undouki_toutu.html

沿革と組織の概要

運動器疼痛メディカルリサーチ＆マネジメント講座は、小野薬品工業(株)、昭和薬品化工(株)、日本臓器製薬(株)、(株)MTG、SOMPO ホールディングス(株)、ニューベイシブジャパン(株)、塩野義製薬(株) の 7 社の寄付金により、22 世紀医療センターに設立された寄付講座で、整形外科学講座、リハビリテーション科、および麻酔科・痛みセンターを協力講座としている。現在、治療指針が確立されていない多くの運動器疼痛の診断・治療アルゴリズムの体系化を行い、原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

講座概要

厚生労働省が公表している「国民生活基礎調査」や「業務上疾病発生状況等調査」では、長年に亘り運動器に関わる問題、特に腰痛や関節痛は国民の訴える愁訴および仕事を休む原因として上位に位置づけられており、腰痛や関節痛を主とする運動器疼痛は、有訴率が高く社会的損失も大きい問題といえる。

2014 年 4 月、運動器疼痛メディカルリサーチ＆マネジメント講座は、有病率の高い運動器疼痛を熟知し、集学的臨床研究を主導する中核となるべく開講した。

目的の達成のため、当講座では整形外科・脊椎外科、リハビリテーション科、そして麻酔科・痛みセンターと密に連携し、広範囲な疫学的調査をもとに、運動器疼痛の治療方針と予後決定に寄与する危険因子を同定する。また得られた危険因子を元に診断ツール/アルゴリズムと、それに連結した予防・治療プログラムを開発・提案する。上述した活動を通して臨床データの収集と分析を行ない、運動器疼痛を主とする慢性疼痛の診断/予防/治療を体系化する。

研究

以下のサブテーマを通じて、運動器疼痛の治療方針と予後決定に寄与する危険因子を探索する。

1）身体、心理社会的要因、さらにはバイオメカニクスを統合したアプローチによる、運動器疼痛の発症・増悪に関する危険因子の同定。

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の検証。

今後の展望

運動器疼痛のうち、最も頻度が多い非特異的腰痛に関し、専門的な運動療法や認知行動療法も含めた運動器疼痛リハビリテーションに精通する臨床家の育成を行う。さらには看護部と連携して臨床および産業衛生の現場で役立つ簡易な腰痛予防ツールを開発し、その有用性を検証する診断するなど治療プログラム、予防ツールについても、さらに研究を進める予定である。

出版物等

1. Matsudaira K, Oka H, Kikuchi N, Haga Y, Sawada T, Tanaka S. The Japanese version of the STarT Back Tool predicts 6-month clinical outcomes of low back pain. J Orthop Sci 22: 224-229, 2017
2. Isomura T, Sumitani M, Matsudaira K, Kawaguchi M, Inoue R, Hozumi J, Tanaka T, Oshima H, Mori K, Taketomi S, Inui H, Tahara K, Yamagami R, Hayakawa K. Development of the Japanese Version of the Leeds Assessment of the Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS-J): Diagnostic Utility in a Clinical Setting. Pain Pract 17 :800-807, 2017
3. 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, Sarquis LM, 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, Freimann 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, Salazar Vega EJ.: Epidemiological differences between localised and non-localised low back pain.Spine 42 :740-747, 2017
4. Tonosu J, Oka H, Matsudaira K, Higashikawa A, Okazaki H, Tanaka S. The relationship between the findings on magnetic resonance imaging and previous history of low back pain. J Pain Res 10: 47-52, 2017
5. Matsudaira K, Oka H, Kawaguchi M, Murakami M, Fukudo S, Hashizume M, Löwe, B. Development of a Japanese Version of the Somatic Symptom Scale-8: Psychometric Validity and Internal Consistency. Gen Hosp Psychiatry 45: 7-11, 2017
6. Wakaizumi K, Yamada K, Oka H, Kosugi S, Morisaki H, Shibata M, Matsudaira K. Fear-avoidance beliefs are independently associated with the prevalence of chronic pain in Japanese workers. J Anesth 31:255-262, 2017
7. Yamada K, Matsuadira K, Tanaka E, Oka H, Katsuhira J, Iso H. Sex-specific impact of early-life adversity on chronic pain: A large population-based study in Japan. J Pain Res 10: 427-433, 2017
8. Fukushima M, Oka H, Hara N,Oshima Y, Chikuda H, Tanaka S, Takeshita K , Matsudaira K. Prognostic factors associated with the surgical indication for lumbar spinal stenosis patients less responsive to conservative treatments. J Orthop Sci 22:411-414, 2017
9. Oka H, Matsudaira K, Fujii T, Kikuchi N, Haga Y, Sawada T, Katsuhira J, Yoshimoto T, Kawamata K, Tonosu J, Sumitani M, Kasahara S, Tanaka S. Estimated risk for chronic pain determined using the generic STarT Back 5-item screening tool. J Pain Res 10: 461-467, 2017
10. Yoshimoto T, Oka H, Katsuhira J, Fujii T, Masuda K, Tanaka S, Matsudaira K.

Prognostic Psychosocial Factors for Disabling Low Back Pain in Japanese Hospital Workers. PLoS One 12: e0178694, 2017

11. Asai Y, Tsutsui S, Oka H, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Akune T, Muraki S, Matsudaira K, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Yoshida M. Sagittal spino-pelvic alignment in adults: The Wakayama Spine Study. PLoS One 12: e0178697, 2017
12. Hashimoto Y, Matsudaira K, Sawada S, Gondo Y, Kawakami R, Kinugawa C, Okamoto T, Tsukamoto K, Miyachi M, Naito H, Brair SN. Obesity and Low back pain: A retrospective cohort study of Japanese males. J Phys Ther Sci 29: 978-983, 2017
13. Tanaka Y, Oka H, Nakayama S, Ueno T, Matsudaira K, Miura T, Tanaka K, Tanaka S. Improvement of walking ability during postoperative rehabilitation with the hybrid assistive limb after total knee arthroplasty: A randomized controlled study. SAGE Open Med 5: 1-6, 2017
14. Izawa S, Matsudaira K, Miki K, Arisaka M, Tsuchiya M. Psychosocial correlates of cortisol levels in fingernails among middle-aged workers. Stress 20:386-389, 2017
15. Oka H, Kadono Y, Ohashi S, Yasui T, Ono K, Matsudaira K, Nishino J, Tanaka S. Assessing joint destruction in the knees of patients with rheumatoid arthritis by using a semi-automated software for magnetic resonance imaging: therapeutic effect of methotrexate plus etanercept compared with methotrexate monotherapy. Mod Rheumatol. 2017 Aug 2:1-7 [Epub ahead of print]
16. Kawaguchi M, Matsudaira K, Sawada T, Koga T, Ishizuka A, Isomura T, Coggon D. Assessment of potential risk factors for new onset disabling low back pain in Japanese workers: findings from the CUPID (cultural and psychosocial influences on disability) study. BMC Musculoskelet Disord 18 :334, 2017
17. Kasahara S, Okamura Y, Matsudaira K, Oka H, Suzuki Y, Murakami Y, Tazawa T, Shimazaki H, Niwa S, Yamada Y. Diagnosis and Treatment of Attention-Deficit Hyper-activity Disorder in Patients with Chronic Pain. Open Journal of Psychiatry 7: 261-275, 2017
18. Oka H, Matsudaira K, Fujii T, Okazaki H, Kitagawa T. Epidemiology and psychological factors of whiplash associated disorders in Japanese population. J Phys Ther Sci 29: 1510-1513, 2017
19. Tonosu J, Oka H, Higashikawa A, Okazaki H, Tanaka S, Matsudaira K. The associations between magnetic resonance imaging findings and low back pain: A 10-year longitudinal analysis. PLoS One 12(11): e0188057, 2017
20. Sasaki T, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Matsudaira K, Iwahashi H, Shinto K, Ishimoto Y, Nagata K, Teraguchi M, Kagotani R, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Minamide A, Nakagawa Y, Yoshida M. MRI-defined paraspinal muscle morphology in Japanese population: The Wakayama Spine Study. PLoS One 12(11):e0187765, 2017

Ishikura H, Ogihara S, Oka H, Maruyama T, Inanami H, Miyoshi K, Matsudaira K, Chikuda H, Azuma S, Kawamura N, Yamakawa K, Hara N, Oshima Y, Morii J, Saita K, Tanaka S, Yamazaki T. Risk factors for incidental durotomy during posterior open spine surgery for degenerative diseases in adults: A multicenter observational study. PLoS One 12(11): e0188038, 2017

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

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。

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 2 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。

出版物等（英文のみ）

1. Numata G, Kodera S, Kiriyama H, Nakayama A, Amiya E, Kiyosue A, Hatano M, Takimoto E, Watanabe M, Komuro I. Usefulness of central venous saturation as a predictor of thiamine deficiency in critically

ill patients: a case report. J Intensive Care. 2017;5:61

2. Adachi Y, Kinoshita O, Hatano M, Shintani Y, Naito N, Kimura M, Nawata K, Nitta D, Maki H, Ueda K, Amiya E, Takimoto E, Komuro I, Ono M. Successful bridge to recovery in fulminant myocarditis using a biventricular assist device: a case report. J Med Case Rep. 2017;11:295
3. Rouf R, MacFarlane EG, Takimoto E, Chaudhary R, Nagpal V, Rainer PP, Bindman JG, Gerber EE, Bedja D, Schiefer C, Miller KL, Zhu G, Myers L, Amat-Alarcon N, Lee DI, Koitabashi N, Judge DP, Kass DA, Dietz HC. Nonmyocyte ERK1/2 signaling contributes to load-induced cardiomyopathy in Marfan mice. JCI Insight. 2017;2. 91588.
4. Tanaka M, Ishizuka K, Nekooki-Machida Y, Endo R, Takashima N, Sasaki H, Komi Y, Gathercole A, Huston E, Ishii K, Hui KK, Kurosawa M, Kim SH, Nukina N, Takimoto E, Houslay MD, Sawa A. Aggregation of scaffolding protein DISC1 dysregulates phosphodiesterase 4 in Huntington's disease. J Clin Invest 2017;127:1438-1450.
5. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. PLoS One. 2017;12:e0174099.
6. Tobita T, Nomura S, Morita H, Ko T, Fujita T, Toko H, Uto K, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. Identification of MYLK3 mutations in familial dilated cardiomyopathy. Sci Rep. 2017;7:17495.
7. Harada M, Takeda N, Toko H. Prostaglandin E2 Signaling as a Target of Anti-Cardiac Fibrosis in Heart Failure Treatment. Int Heart J. 2017;58:3-4.

分子糖尿病科学

特任准教授
脇　裕典
特任助教
小林　正稔

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いでいる。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、学部生の実習・講義を通して、学部教育にも貢献する。

研究

脂肪細胞とエネルギー代謝

熱産生によるエネルギー消費を介して抗肥満作用が期待される褐色脂肪組織のオープンクロマチン解析で、モチーフ解析と mRNA 発現解析から NFIA に注目した。細胞生物学、遺伝子改変動物、ヒト褐色脂肪組織の解析により、NFIA が褐色脂肪特異的な転写プログラムの制御に重要な役割を果たす新しい因子であることを見出した。次世代シークエンサーを用いた解析により、NFIA は、PPARγに先駆けて褐色脂肪遺伝子のエンハンサー

に結合し、PPARγ をリクルートし、共局在することで、その作用を発揮することを明らかにし報告した。

２型糖尿病や肥満のゲノムワイド関連解析で疾患感受性遺伝子として同定された Cdkal1 は、tRNA のチオメチル基転移酵素であり、その欠損マウスにおいては、膵臓の β 細胞で、インスリンなどのタンパク翻訳に異常をきたし ER ストレスを介してインスリン分泌が低下することが報告されている。我々は、脂肪細胞において Cdkal1 が脂肪細胞の分化を抑制することを見出した。脂肪細胞分化における Cdkal1 の作用は、Wnt 経路を介していることが示唆され、既存の報告とは異なる作用を有していると考えられた。

また、我々は Wilms' tumor 1-associating protein (WTAP), methyltransferase like 3 (METTL3) と METTL14 を含む RNA N6-adenosine メチル基転移酵素複合体が、mitotic clonal expansion 期における細胞周期を介して、脂肪細胞分化を促進することを見出した。WTAP ヘテロ欠損マウスは、脂肪細胞が小型で肥満に抵抗性で、インスリン感受性が亢進していた。

これらの因子の役割を詳細に明らかにすることは、肥満・２型糖尿病・メタボリックシンドロームの発症機構や治療標的の同定に有用であると考えている。

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。

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。

出版物等

1. NFIA co-localizes with PPARγ and transcriptionally controls the brown fat gene program. Hiraike Y, Waki H, Yu J, Nakamura M, Miyake K, Nagano G, Nakaki R, Suzuki K, Kobayashi H, Yamamoto S, Sun W, Aoyama T, Hirota Y, Ohno H, Oki K, Yoneda M, White AP, Tseng YH, Cypess AM, Larsen TJ, Jespersen NZ, Scheele C, Tsutsumi S, Aburatani H, Yamauchi T, Kadowaki T. ***Nature cell biology*** 19(9) 1081-1092, 2017 年 9 月
2. CDK5 Regulatory Subunit-Associated Protein 1-like 1 Negatively Regulates Adipocyte Differentiation through Activation of Wnt Signaling Pathway. Take K, Waki H, Sun W, Wada T, Yu J, Nakamura M, Aoyama T, Yamauchi T, Kadowaki T. ***Scientific reports*** 7(1) 7326, 2017 年 8 月
3. Echinomycin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells in a HIF-independent manner. Yamaguchi J, Tanaka T, Saito H, Nomura S, Aburatani H, Waki H, Kadowaki T, Nangaku M. ***Scientific reports*** 7(1) 6516, 2017 年 7 月
4. 脇　裕典, 褐色脂肪組織と肥満症, Medical Practice, 35(2), 269-272, 2018 年 2 月
5. 寺井愛、植木浩二郎：最新論文レビュー 異種動物体内での臓器形成により多能性幹細胞由来の機能的膵島が作製された Diabetes Update 6(4) 、2017 年 10 月

統合的分子代謝疾患科学

特任准教授
岩部　真人
特任講師
岩部　美紀（～平成 29 年 8 月）

沿革と組織の概要

統合的分子代謝疾患科学講座は、現在、大きな社会問題となっている日本における糖尿病患者急増という実態を受け、日本人における遺伝素因と環境因子の相互作用による生活習慣病発症様式を明らかにし、それを予防・診断・治療に役立てることを目的としています。遺伝子多型（SNP）解析などによる「生活習慣病遺伝素因情報」と詳細な食物摂取量の聞き取り調査などからの「生活習慣病環境因子情報」を統合し、遺伝因子・環境因子の総合データベースを作成し、生活習慣病発症リスクの正確な予測法を確立することを目指しています。効果的な糖尿病の一次予防、糖尿病発症様式・病態の分子診断、最適な治療法の提供など、科学的な側面からも、社会的な側面からも大いなる効果が期待できると考えています。糖尿病新規発症者が抑制され、糖尿病治療水準の向上に繋がるものと考えています。

東大病院における患者情報・環境因子情報・遺伝因子情報・発現情報から、薬剤に対する反応性を予測する計算式や、安全性を予測する計算式を立て、開発薬剤の安全・効果的使用を評価できるシステム構築を考えています。

東大病院に代謝疾患関連ヒト組織バンクを設置し、ヒトの肝臓、脂肪組織サンプルからの発現情報や、電子カルテ、SNP の情報、生活習慣を含めた網羅的臨床情報を「統合データベース」とし、実際のヒト疾患における標的分子の validation、SNP・発現情報を考慮した臨床試験システム、環境・遺伝相互作用を考慮した治療薬反応性予測モデルを確立し、標的分子を同定し、候補化合物をスクリーニングし、優れた新薬の創出を目指し、かつ、安全・効果的使用が行われることを最終目標としています。

統合的分子代謝疾患科学講座は、人々の健康と未来の医療に貢献する講座となりうることを目指し、日々、研究・診療活動を行っています。

研　究

当研究室は、肥満症に伴うメタボリックシンドローム・糖尿病・心血管疾患等の生活習慣病の病因・病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目標としています。これまでにアディポネクチン受容体などの生活習慣病の「鍵分子」を複数同定し、発生工学・RNA 工学を利用した機能解析によってどのように生活習慣病が発症・発展するかを解明してきました。また、アディポネクチン受容体のリガンドであるアディポネクチンは高分子量型が高活性であり、その測定がインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの診断に有用であることを見出しました。更に、アディポネクチンの受容体を介して、植物由来ペプチドであるオスモチンが抗生活習慣病作用に重要な AMPK を活性化するこ

とを発見しました。臨床応用に向けて、立体構造解析から、アディポネクチン受容体の特異的リガンドによる生活習慣病根本的治療薬の開発に取り組んでいます。

出版物等

1. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, Kadowaki T. Aging and homeostasis. Development of novel AdipoR-targeted drugs with exercise-mimicking and anti-aging properties. Clin Calcium. 27(7): 975-981, 2017
2. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Developing Exercise-mimicking Drugs toward Realization of Preemptive Medicine for Lifestyle-related Diseases. Clin Calcium. 28(1): 73-80, 2018

骨免疫学

特任准教授
岡本一男
特任助教
寺島明日香

沿革と組織の概要

骨は身体の支柱を構成し身体運動を可能にする運動器の一部として働く。一方でカルシウムやリンなどのミネラル代謝と密接に関わる他、造血幹細胞や免疫系前駆細胞を維持し必要に応じて生体に動員する「一次リンパ組織」としての免疫機能も果たす。さらに骨と免疫系は、サイトカインや受容体、細胞内シグナル伝達因子といった多くの制御因子を共有しており、不可分な関係を築いている。こうした骨と免疫系の相互作用や共通制御機構を扱う新規学際領域として「骨免疫学」は創成され、特に関節リウマチの病態研究を中心に発展してきた。近年、関節リウマチ治療においてTNF、IL-6 を対象にしたサイトカイン療法、CTLA4 阻害といった T 細胞を標的とした生物学的製剤の恩恵により、いまや関節破壊制御が可能な時代となった。骨免疫学研究から生み出された数々の知見はこうした医療開発にも還元され、臨床的にも骨免疫学の重要性が増しつつある。骨粗鬆症や変形性関節症、歯周病などの骨疾患や、自己免疫疾患や感染症などの免疫疾患の病態機構を理解する上で、骨と免疫の相互関係を包括して捉えることが必要であるといえる。

このように骨免疫学は、学問的な側面にとどまらず疾患制御という観点でも重要視され、基礎研究および製薬開発研究いずれにおいても国際的な競争が激化してきている。こうした研究情勢の中、骨免疫学研究の発展に注力する新たな講座として、2016 年 5 月に株式会社ノエビア、中外製薬株式会社、あゆみ製薬株式会社の支援を受けて、本寄付講座が設立された。特任准教授として岡本一男が、特任助教として寺島明日香が着任し、骨代謝制御と免疫制御の両観点から、疾患克服に向けた病態誘導機構の解明及び創薬標的の同定に取り組み、新しい運動器疾患・免疫疾患制御の開発を目指している。

教育

本講座は東京大学大学院医学系研究科　免疫学と協力体制にあり、大学院生及び学部生（MD 研究者育成プログラム履修生）など若手研究者の育成に務めている。また医学部 M1 免疫学講義および免疫学実習に参画し、本学の医学・生命科学教育に貢献している。

研究

骨免疫学視点を関節リウマチのみならず、様々な運動器疾患・免疫疾患に向け、病態形成の根幹に関わる骨−免疫間相互作用を包括的に解明することで、疾患克服に向けた研究基盤の構築を目指している。骨免疫制御に関与する新規因子の同定とその個体レベルでの意義を解明し、最終的には新規薬剤開発や革新的治療法の確立につなげ、グローバルレベルでの人類の福祉や医療水準向上に

結びつける。

主な研究成果

破骨細胞分化と RANKL シグナル

骨組織の恒常性は、骨の古い組織が分解されて新しい組織に置き替えられること（骨リモデリング）により維持され、それは骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収とのバランスによって制御されている。このバランスの破綻は、関節リウマチ、閉経後骨粗鬆症、癌骨転移などの骨量減少性疾患や大理石骨病などを引き起こす。破骨細胞は単球/マクロファージ系前駆細胞由来の多核巨細胞であり、骨基質に接着すると極性化し、酸やタンパク質分解酵素を分泌することで、骨を吸収する。その分化には、破骨細胞前駆細胞が骨芽細胞や骨細胞、滑膜線維芽細胞などの間葉系の支持細胞と接触し、RANKL と呼ばれるサイトカインからのシグナルを受け取ることが必要である。RANKL 及びその受容体である RANK の遺伝子欠損マウスは重篤な大理石骨病と歯の萌出不全を呈する。またヒトの常染色体劣性大理石骨病においても RANKL と RANK の機能喪失型変異が見出されている。従って、RANKL は破骨細胞分化に必須のサイトカインであり、生体の骨量を規定する重要因子である。また現在、完全ヒト型 RANKL 抗体は骨粗鬆症や多発生骨髄腫およびがん骨転移による骨病変、さらに国内では関節リウマチの骨びらん抑制に対する治療薬として使用され、骨吸収阻害薬として注目されている。一方で、RANKL シグナルに依存しない破骨細胞分化経路の存在もこれまで報告され議論されてきた。最近、コラーゲンの架橋形成に関わる酵素である lysyl oxidase が乳癌細胞から分泌され、RANKL 非依存的かつ RANKL よりも強力に破骨細胞分化を誘導して、骨転移を促すことが報告された（Cox et al., *Nature*, 2015）。しかしその報告では末梢血由来単球細胞を用いた長期間培養系に限定しており、RANKL 非依存性に対する実験的証拠が十分とはいえなかった。我々は、RANKL 欠損マウスの解析により、lysyl oxidase は単独では破骨細胞分化を誘導できない一方、間葉系細胞などの RANKL 発現誘導を介して破骨細胞分化を促す活性を有することを実証することができた（Tsukasaki et al., *J Bone Miner Res*, 2016）。本研究はがん骨転移機序の理解を深めただけでなく、RANKL 非依存的分化経路研究の再考の提起に繋がった。

炎症性骨破壊における T 細胞機能

関節リウマチの病態は、樹状細胞による自己抗原の提示、自己反応性 T 細胞の誘導、Th17 細胞の分化の結果、滑膜の局所炎症と破骨細胞による骨吸収が亢進し、骨破壊が生じると考えられる。我々は以前、マウスの関節リウマチモデルの解析から、Foxp3 陽性 T 細胞の一部が炎症環境下で Foxp3 の発現を消失して Th17 細胞へ分化転換することを見出し、分化転換後の Th17 細胞（exFoxp3Th17 細胞と呼ぶ）が関節リウマチの滑膜炎と骨破壊の増悪要因であることを報告した（Komatsu et al, *Nat Med*, 2014）。また一方で、Foxp3 陽性 T 細胞からの分化転換という現象は、I 型糖尿病や多発性硬化症など様々な病態においてもその病理学的重要性が指摘されつつある。我々は、マウスの歯周病モデルを用いた解析から、歯周炎における歯槽骨破壊においても exFoxp3Th17 細胞が骨破壊誘導性 T 細胞として働くことを見出した。exFoxp3Th17 細胞は口腔細菌依存的に歯周炎組織に集積し、歯根膜線維芽細胞や骨芽細胞に作用して RANKL を誘導し破骨細胞活性化を促すと共に、抗菌免疫の誘導と歯の脱落を介した口腔細菌の感染防御にも携わることが分かった（Tsukasaki et al, *Nat Commun*. 2018）。炎症性骨破壊が単なる病的な組織損傷だけではなく、歯周炎においては口腔細菌感染に対する生体防御機構としての役割も果たすという新

しい概念の創出に繋がった。

骨髄における骨芽細胞による免疫制御

骨髄内の造血幹細胞の自己複製能や多分化能の維持には、造血幹細胞ニッチと呼ばれる特別な微小環境が必要とされる。造血幹細胞ニッチに関する研究分野は国際的に非常に競争が激しく、これまで CAR 細胞（CXCL12 を発現する特殊な細網細胞）やレプチン受容体陽性血管周囲間質細胞、Nestin 陽性間葉系幹細胞、神経系細胞といった細胞群が造血幹細胞制御に関わると報告されてきた。一方、約 10 年前に骨芽細胞の増減と造血幹細胞の細胞数との相関性が示され、骨芽細胞による造血幹細胞制御が報告されたものの、これまで統一した結果は得られておらず、骨芽細胞性ニッチの重要性については不明な点が多い。我々は骨芽細胞を特異的に欠損させた遺伝子改変マウスを作成し、骨髄造血における骨芽細胞の生理学的役割を検討した。その結果、骨芽細胞特異的欠損マウスでは骨髄の造血幹細胞数に影響しないものの、末梢のリンパ球および骨髄のリンパ球共通前駆細胞の数が減少することが判明した。骨芽細胞は IL-7 を産生することで、骨髄中の共通リンパ球前駆細胞の維持に寄与することを見出した。敗血症などの急性炎症時におこるリンパ球減少症が、こうした骨芽細胞によるリンパ球前駆細胞制御の破綻に起因することも判明し、骨による免疫制御という新たな骨—免疫間相互作用の一端を明らかにすることができた（Terashima et al., *Immunity*, 2016）。

出版物等

原著論文（英文）

1. Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukunami C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, Takayanagi H. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. *Nat Commun*, 9: 701, 2018
2. Kazuo Okamoto and Hiroshi Takayanagi, Osteoimmunology, *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease, Second Editio*n, 261-282, 2017
3. Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, Negishi-Koga T, Komatsu N, Terashima A, Sawa S, Nitta T, Takayanagi H. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. *Physiol Rev*, 97: 1295-1349, 2017

総説（日本語）

1. 岡本一男 「IL-17 産生性 T 細胞による骨の制御」 日本臨床免疫学会会誌 40 巻 5 号 p361-366, 2017
2. 岡本一男、高柳広 「Overview – その研究の新たな潮流」THE BONE 特集 『骨免疫学の進歩が変える骨関節疾患アプローチ』 Vol.31 No.2/ 2017 年 6 月号
3. 寺島明日香 「骨リモデリング制御と疾患」 CLINICAL CALCIUM. 27: 1759-1766, 2017
4. 寺島明日香 「敗血症と免疫不全. 感染・炎症・免疫」 第 47 巻 第 4 号、2017.
5. 寺島明日香、高柳 広 「骨芽細胞の IL-7 と敗血症によるリンパ球減少」 医学のあゆみ、1089-1094、2017

地域医薬システム学

特任教授
今井博久

沿革と組織の概要

現代医療では、患者に最適な医療を提供するために、医師を始めとする複数の医療従事者がより一層連携を深める必要がある。とりわけ、医師と薬剤師が共通した認識で疾病を把握し理解することで適正な薬物治療ができ、持続的に患者フォローができ、治療の評価も正確に実施できる。最適な薬物治療を実践するためには、患者への薬剤選定の検討から薬剤投与計画、服薬状況、薬効判定、副作用管理などに至るまで、実際には多くの連続した過程が存在し、医師や薬剤師からなる多職種によるチーム医療の関与が必要不可欠であり、それにより効率的で効果的な薬物治療が初めて可能となる。残念ながら、このような「多職種による最適な薬物治療の実践」は現状では少ない。超高齢社会が到来し多くの薬剤を服用する高齢患者が急増し薬物治療の適切な実践が行われず非常に大きな課題になっている。従来型の医療システムや地域医療体制では対応できないため、新しい医療システムの構築、すなわち新しいシステムによる薬物治療の実践が要請されている。

医学と薬学の間における、あるいは医師と薬剤師における医療システムがシームレスに連携されず、システムが個別的に機能し、効率の悪い制度設計のまま放置されている。これらを解決するための諸施策は、エビデンスが不足しているために、政策立案ができない状況に陥っている。

例えば、がん治療やプライマリケアなどにおける長期処方の分割調剤の実施が議論されているが、その理論研究や実証研究は未だ行われていない。病状が安定している慢性疾病の患者に対して事前に取り決めを行ったプロトコールに基づく薬物治療管理体制も同じく未整備である。また、高額医薬品の市販後追跡調査による適切な治療方法（適応患者の選択や効率的な治療手順など）の開発に関する実証研究も十分に行われていない。

上述した背景の下、本講座では医師による薬物治療の最適化に向けた薬剤師との新しい連携システム構築を理念に据え、具体的には医師（病院・診療所）と薬剤師（院内・院外薬局）の間における新しい地域医療体制や連携システム開発の理論研究や実証研究を行うことを講座運営の目的としている。

効率的で効果的な地域医療の実現を支える施策立案のための理論研究、また大規模なデータを使用した実証研究を企画し、診療録データ・処方薬剤（薬歴含む）データや独自の疫学調査データなどを活用し統計学や疫学の手法を使いながら、主治医と薬剤師を始めとする多職種が連携して実効性ある薬物治療を実施するシステム、特に長期処方の分割調剤、地域フォーミュラリ導入、認知症治療及びがん治療における多職種連携の介入方法の研究などを実施する。

本講座の定員構成は、特任教授１名と特任助教１名となっている。前者には社会医学系専門医・指導医で公衆衛生学および疫学を専門とする今井博久が就任、後者には薬剤師で疫学が専門の木下節子が就任した（現在は、家庭の事情で退職し後

任を公募中)。事務補助員の常勤が２名、非常勤が１名が在籍している。また公共健康医学専攻（専門職学位過程）の大学院生および学部の健康総合科学科の学生が当方の講座に出入りしており、丁寧に研究指導を行っている。なお、本講座は平成30年７月下旬より附属病院８階の22世紀医療センターから臨床研究棟北（旧最先端臨床研究センター）に移動し、本講座の基本的な性格である基礎研究に適した静粛な建物に入居することができ、より一層研究に集中できる環境になった。

教育

超高齢社会に相応しい医療連携を実践できる医療専門職を育成することを目標にしている。ひとりの医師がひとりの患者の診療を行い完了する時代は終わり、今後は医師、薬剤師、看護師、福祉系専門職などが多職種連携を行い、行政とも連携しながら地域包括ケアシステムを実践する時代になっている。こうした時代の要請に相応しい医療専門職を育成を目指し、次世代の若手研究者の育成にも貢献するために、学部の系統講義や統合講義を担当している。学部講義では、「疫学」科目の中で疫学の応用として地域医療の課題抽出や対策実施についてとりわけ、薬剤疫学や医薬品経済学の講義を行っている。現場感覚がない学部生には地域医療における身近な事例を通じて「疫学」の意義と基本を伝えることを目標にしている。また卒業論文として、学生指導を行い、本年度は健康総合科学科４年生に「特定保健指導による介入効果の推定」「処方箋データを用いた高齢者へのダビガトラン処方実態調査」の指導を行った。

公共健康医学専攻（専門職学位課程）では、医学共通講義の中で薬剤疫学や医薬品供給体制、また副作用の問題、製薬企業の行動などの講義を行っている。将来自立した研究者として研究活動を行うことが期待される博士後期課程の院生を対象とした指導では、研究論文のテーマ設定、データの解析方法、参考文献の扱い方など基礎的でかつ重要な能力の育成を行っている。実際の論文執筆ではテーマの一貫した論理展開および参考文献の引用方法について指導している。

研究

本講座の研究では、基本的に処方薬剤データ（薬歴も含む）や診療録データを活用し「医師による薬物治療を最適化する多職種との新しい連携方法開発」に関して生物統計学および疫学の方法論を駆使した理論研究と実証研究を実施している。

1. 長期処方の分割調剤に関する研究
   1) 長期処方の分割調剤とは、例えば90日処方がなされた場合に患者は30日毎に薬局に行きその日数分を受け取る。薬剤師はその都度処方医にトレーシングレポートを提出する。慢性的な疾病状態においては患者の薬物治療管理が適切にでき、医師労働の軽減が可能となり、残薬管理ができ、ひいては医療費適正化ができるなど多くのメリットがあるとされている。がん薬物医療及びプライマリケア医療で実施する「長期処方の分割調剤」における医師と薬剤師の連携システムのモデル確立に向けた理論および実証研究を行う。
   2) 長期処方の分割調剤のパイロットスタディが進行中であり（高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、乳がんホルモン療法、リウマチ)、今後は、厚労省と連携しながら大規模なスタディを展開する予定である。

2. 地域医療の薬物治療における多職種連携の介入方法の研究
   1) 地域の市郡医師会および薬剤師会、地域の国保連合会支部、協会けんぽ支部、県薬務課などとの協働作業により高齢者の薬物治療の適切化の介入研究を行う。医師（会）と薬剤

師（会）からなる選考委員会にて介入すべき患者が決定されて改善介入が実施される。

2）健康保険組合のレセプトデータを使用して高齢者の薬物治療の適切化のための通知介入の研究を行う。処方医師および調剤担当薬剤師へ服用薬剤の不適切性を指摘した通知書を送付し改善を試みる介入研究を実施している。半年後に通知介入の成果に関する評価を実施する。

3. 地域フォーミュラリ実施の方法論開発に関する研究

1）医薬品使用では費用対効果が近年厳しく問われ、地域包括ケアシステムの枠組みの中で効率的な使用が求められている。フォーミュラリはその有効な方策のひとつだろうが、「院内フォーミュラリ」と「地域フォーミュラリ」は似て非なるもので後者はステークホルダーが多いためその実施は非常に難しい。わが国では未だ実施されていないが、「地域フォーミュラリ」の方法論の研究開発を行っている。データ収集解析、収載する医薬品選考、収載薬剤使用への強制力とインセンティブなどについて定量的に科学性を有しながら検討する。

2）ある地域医療連携推進法人のフィールドを使用して地域フォーミュラリの導入効果の評価研究を開始した。該当の県の国保連合会および協会けんぽから患者属性、疾患名、医療施設、薬剤などのデータ提供を受け、導入のインパクト評価を行う。

4. 人工知能を活用した薬物治療の最適化システム開発

1）本研究は AMED や NEDO の研究費により実施している。東大情報理工学系研究科ソーシャル ICT 研究センターとの共同研究により人工知能を活用した薬物治療の最適な実施に向けたシステムの開発を行っている。

2）複数の薬剤による相互作用や、ある薬剤の代謝産物との相互作用などによる副作用の原因は多く、その探索や予防は非常に労力が必要になる。人の手による原因追及や、副作用の回避は現実的に多くの課題があるため、人工知能の介入により安全で効果的な薬物治療を実施するシステム開発を行っている。現在、研究班では膨大なデータの収集と管理を行っており、また医師や薬剤師が人工知能を容易に操ることができるようになるインターフェイスの創意工夫を進めている。

出版物等

1. 今井博久．薬局ビジョンの KPI が明示する薬剤師の新しい機能．薬局薬学．
2018；Vol.10(No.1)：96-101
2. 今井博久．ポリファーマシーを減らす.事例で学ぶ介入ポイント．クレデンシャル．
2018；No.116：34-37
3. 今井博久，熊澤良祐．高齢者診療時の注意点-処方の注意点-．皮膚科の臨床．
2018；Vol.60(No.6)
4. 深津祥央，池見泰明，米澤淳，尾崎淳子，淺野理子，櫻井香織，上杉美和，吉田優子，傳田将也，大谷祐基，大村友博，今井哲司，中川俊作，中川貴之，今井博久，松原和夫．
医師からの指示として「残薬調整」を プレ印字した処方せんの医療経済効果．日本病院薬剤師会雑誌．2018；Vol.54(No.3)：307-312

医療経済政策学講座

特任教授
田倉智之
特任助教
一色玲、新谷嘉章

ホームページ http://plaza.umin.ac.jp/hehp/

沿革と組織の概要

医療経済政策学講座は 2017 年 2 月に、株式会社日本政策投資銀行、中外製薬株式会社、バクスター株式会社、日本メジフィジックス株式会社、株式会社メディブレーン、旭化成メディカル株式会社、ニプロ株式会社、東レ・メディカル株式会社、株式会社 ジェイ・エム・エス、テルモ株式会社の計 10 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、心臓外科学講座、腎臓・内分泌内科講座および臨床疫学・経済学講座を協力講座としている。

近年、社会構造が変遷するなか、医療制度や医療産業に係わる各種施策についても、我が国は大きな転換点に立たされていると推察される。本講座の目的は、“医療分野の価値評価”などに係わる理論構築や実証研究を中心に、将来の健康システム（臨床・制度と経済・産業）を論じることにある。具体的には、医療価値評価、費用対効果学、医療産業論などの理論や手法の研究を推進し、医療技術や診療システムの価値評価を目指している。また、協力講座とともに、医療技術評価の人材育成プログラム（医療価値の胎動プログラム）を推進する。

研究

今後、合理的な根拠に基づく適切な医療資源の整備を促し、臨床現場を支え医療技術を発展させるために、次の研究課題に取り組んでいる。

1) 重症心不全の VAD 治療、末期腎不全の透析治療、及び核医学診断などの費用対効果水準の検証を進めている。
2) 我国における疾病負担の整理として、慢性疼痛が及ぼす社会経済学的な影響の研究を推進している。
3) 包絡分析法（DEA）などを応用した循環器領域などの医師の労働生産の評価手法の開発も試行している。

今後は、医療経済系のビッグデータなどを応用した医療技術評価（HTA）の予測モデル事業も実施する予定である。また、金融工学などを応用した研究開発事業の市場価値を予測する研究も展開する予定である。

出版物等

1. Tomoyuki Takura, Takashi Takei, Kosaku Nitta. Cost-Effectiveness of Administering Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome and Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Preliminary Study in Japan. Sci. Rep. 7,46036; doi: 10.1038/

srep46036 (2017).
2. Tomoyuki Takura. An Evaluation of Clinical-economics and Cases of Cost-effectiveness. Intern Med. 2017 Dec 27. doi: 10.2169.
3. Takura T, Yoshimatsu M, Sugimori H, Takizawa K, Furumatsu Y, Ikeda H, Kato H, Ogawa Y, Hamaguchi S, Fujikawa A, Satoh T, Nakajima Y. Cost-Effectiveness Analysis of Percutaneous Vertebroplasty for Osteoporotic Compression Fractures. Clin Spine Surg. 2017 Apr;30(3):E205-E210.
4. Takura T, Tachibana K, Isshiki T, Sumitsuji S, Kuroda T, Mizote I, Ide S, Nanto S. Preliminary report on a cost-utility analysis of revascularization by percutaneous coronary intervention for ischemic heart disease. Cardiovasc Interv Ther. 2017 Apr;32(2):127-136.
5. Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Takura T. New decision-making processes for the pricing of health technologies in Japan: The FY 2016/2017 pilot phase for the introduction of economic evaluations. Health Policy. 2017 121(8):836-841.
6. 田倉智之. 腎移植の医療経済的な価値評価. 日本臨床腎移植学会雑誌. 2017 5(2):113-121.
7. 田倉智之. "国民医療費の動向（第 1 章 3 部）". 臨床薬学テキスト－薬学と社会. 東京. 中山書店; pp.26-32. 2017
8. 田倉智之. "我が国の医療経済の現状と課題（第 7 部 4 章）". 国際・未来医療学. 大阪. 大阪大学; pp.368-388. 2017
9. 田倉智之. "服薬アドヒアランスの医療経済－第四部：リン吸着薬のアドヒアランス". 高リン血症治療の新たな選択肢―スクロオキシ水酸化鉄の果たす役割. 透析療法ネクストＸＸⅢ（編集：秋葉隆）. 東京. 医学図書; pp.136-140. 2017
10. 田倉智之. "人間ドックと Cost-effectiveness（第８章）". 人間ドック健診の実際. 東京. 文光堂; pp.316-318. 2017

生物統計情報学

特任教授
小出大介
特任准教授
平川晃弘
特任講師
坂巻顕太郎
特任助教
大野幸子

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

沿革と組織の概要

生物統計学（Biostatistics）は、医療・健康科学分野を対象とした応用統計学であり、臨床研究や疫学研究における研究デザインと統計解析の方法論を研究する学問である。わが国では、欧米に比べて臨床研究の実施体制の整備が遅れているが、その原因のひとつが生物統計学を専門とする統計家（生物統計家、Biostatistician）の不足であると言われている。

このような背景の下、2016 年 7 月、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development, AMED）は、「生物統計家育成支援事業」の公募を開始した。本事業は、医療機関等で臨床研究のデザインと解析の実務に従事する生物統計家の育成を目的としており、東京大学大学院と京都大学大学院が選定された。

東京大学では、2018 年 4 月に大学院情報学環・学際情報学府に生物統計情報学コース（修士課程）を設置されることとなり、2017 年 3 月に医学系研究科に設置された生物統計情報学講座が、同研究科公共健康医学専攻生物統計学分野と協同してその運営にあたる。また、学生は修士課程在学中に、医療機関で統計関連業務の OJT（On-the-Job Training）を受ける予定であり、東京大学医学部附属病院および国立がん研究センターの生物統計家が担当する。なお、本コースの修士課程修了者には「修士（学際情報学）」の学位が授与される予定である。

このように、生物統計情学講座は、情報学環・学際情報学府の生物統計情報学コースの学生に対して、生物統計学の知識だけではなく、臨床研究を実施するための幅広い実務能力（研究デザイン立案、計画書作成、統計解析、プログラミング、報告書作成等）を習得するための専門教育を実施する。当コースの座学・実習・研究をとおして、医療関係者と協同して質の高い研究を推進できる、高いコミュニケーション能力と倫理観を有する生物統計家を育成する。

教　育

1）生物統計情報学コースにおける教育

生物統計情報学コースにおける座学では、以下の授業科目をとおして、生物統計家に必要な幅広

い知識･スキルを教育する。そのカリキュラムは,学際情報学府の必修科目と併せて 28 科目 42 単位で構成される。なお、42 単位の約 90%以上に相当する 38 単位以上を履修した学生に対しては、修了時に、学位記と併せて生物統計家育成支援事業教育プログラム修了証明書を発行する予定である。

【生物統計学関連科目】

線型推測論、カテゴリカルデータ解析、生存時間解析、経時データ解析、ベイズ統計学、多重比較法、多変量解析、因果推論、欠測データ解析、確率過程と時系列解析、ファーマコメトリクス、統計プログラミング、遺伝子とゲノム解析

【臨床研究・疫学関連科目】

臨床試験方法論、疫学研究のデザインと解析、研究倫理とガイドライン、医学研究と CDISC 標準、臨床医学概論、医薬品評価科学、メディカルライティング、医療技術評価学演習

また、東京大学医学部附属病院と国立がん研究センターで実施する OJT は、修士課程 2 年間をとおして実施される。各機関の生物統計家が開発した OJT プログラムは、座学では学ぶことのできない、臨床研究に係る実務能力を養うことができる。具体的には、修士課程 1 年目は、東京大学医学部附属病院において、臨床研究のデザインと解析について議論する会議への参加や、医師等を対象とした統計コンサルティング業務のサポート等をとおして、実務家としての基本業務に関するトレーニングを受ける。修士課程 2 年目は、国立がん研究センターにおいて、臨床研究のデザインや解析計画を立案し、さらに実際の臨床研究データを解析するなど、より実践的なトレーニングを受ける。

このような教育プログラムを受けた本コースの修了生は、生物統計業務を担う実務家として、臨床研究実施機関・研究センター等での活躍が期待される。

2) 医療関係者や生物統計家を対象としたセミナー及びシンポジウムの開催

生物統計家育成支援事業では、臨床研究に従事する医師、看護師、臨床研究コーディネータ、モニター、データマネジャや生物統計家を対象としたセミナーおよびシンポジウムを実施していく。臨床研究に従事する医療関係者には、臨床研究の実施に必要な生物統計学の基礎を整理した教育セミナーを、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと協同して定期的に実施していく予定である。また、アカデミアや製薬企業等の生物統計家には、生物統計学の最新の知見等を提供するシンポジウムを開催する。

2017 年 10 月 25 日には基礎セミナー第一回「ランダム化臨床試験と最新デザイン」(申込 80 名)、2017 年 11 月 29 日には生物統計学シンポジウム「臨床試験における検定の多重性～ガイダンス・ガイドラインと実際～」(申込 83 名)、2017 年 12 月 18 日には基礎セミナー第 2 回「観察研究のデザインと交絡調整」(申込 78 名)、2018 年 2 月 21 日には基礎セミナー 第 3 回「医学研究で頻用される検定手法」(申込 71 名)、2018 年 3 月 14 日には生物統計学シンポジウム「臨床研究における生物統計家の活躍」(申込 133 名)が開催された。

研　究

主として､以下のような研究に取り組んでいる。

1) 臨床試験のデザインと統計的方法論の研究開発

様々な統計的または実務的条件下で、臨床試験をより効率的に実施するためのデザインについて研究を行っている。その研究領域は非常に幅広く、例えば、がん領域の早期探索ベイズ流デザイン、

バイオマーカーを利用した臨床試験デザイン、アダプティブデザイン、臨床試験におけるベイズ統計学の利用に関する研究、多重比較法について重点的に研究を行っている。

2) 疫学的方法論の研究開発

疫学は、健康・疾病に関する事象を集団の中で計量的に捉え、これらの原因や影響因子を評価し、最終的には予防手段につなげる実践の学問である。疫学は、古くは感染症の疫学から始まり、現在ではがん・循環器疾患などの生活習慣病の疫学について重点的に研究が行われている。また、我が国における各種医療データベースシステムの基盤整備も急速に進みつつあり、データベースを利用した様々な疫学研究、薬剤疫学研究、臨床における判断の根拠を与える臨床疫学研究も重要になってきている。

3) 薬剤疫学

薬剤疫学は、人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問である。近年の病院情報システムや電子カルテから得られるデータを用いて、有効性、リスク、コストに関する研究に取り組んでいる。

4) 臨床疫学

臨床疫学は、臨床の問題を扱うという点で極めて臨床的であると同時に、疫学の手法を用いるという点で極めて公衆衛生的な学問である。医学の国際的潮流である EBM（Evidence-based medicine, 根拠に基づく医療）を実践する基盤となる学問領域として、その重要性は増大している。

5) 医療情報学

医療情報学とは、診療・医学研究・医学教育・医療行政など医学のすべての分野で扱われるデータ・情報・知識をその医学領域の目的に最も効果的に利用する方法を研究する科学である。近年、バイオインフォマティクスなどゲノム領域の進展や、さらにバーチャルリアリティや人工知能（AI）など新たな技術の導入もなされるようになっており、医療情報学の取り扱う領域は大きな広がりをみせている。

6) 計算代数統計学

計算代数統計学は、統計的問題の背後にある代数的･組合せ論的構造を積極的に活用することで、問題に対する解決手法を与え、その数理的理解を深める学問領域であり、特に、マルコフ基底の理論とその正確検定への応用やホロノミック勾配法について研究を行っている。

出版物等

1. Kishi A, Uchida I, Koide D, Imamura K. Japanese Initiative for Education in Pharmaceutical Medicine and Clinical Research Training. J Med Dev Sci. 3(1);1-10, 2017. doi: 10.18063/JMDS.2017.01.166
2. Hirakawa A, Sato H, Daimon T, Matsui S. Modern Dose-Finding Designs for Cancer Phase I Trials: Drug Combinations and Molecularly Targeted, Springer. 2017.
3. Hirakawa A, Hiroyuki Sato. A comparative study of model-based dose-finding methods for two-agent combination trials. Frontiers of Biostatistical Methods and Applications in Clinical Oncology, Springer. 2017.
4. Hirakawa A, Nishikawa T, Yonemori K, Shibata T, Nakamura K, Ando M, Ueda T, Ozaki T, Tamura K, Kawai A, Fujiwara Y. Utility of Bayesian single-arm design in new drug application for rare cancers in Japan: a case study of phase 2 trial for sarcoma. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 2017; DOI:10.1177/2168479017728989.

5. Sakamaki K, Kito Y, Yamazaki K, Izawa N, Tsuda T, Morita S, Boku N. Exploration of time points and cut-off values for early tumour shrinkage to predict survival outcomes of patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy using a biexponential model for change in tumour size. ESMO Open; 2(5): e000275. 2017.
6. Takeuchi H, Sugimoto K, Oshiro H, Iwatsuka K, Kono S, Yoshimasu Y, Kasai Y, Furuichi Y, Sakamaki K, Itoi T. Liver fibrosis: noninvasive assessment using supersonic shear imaging and FIB4 index in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Medical Ultrasonics; 1-7. 2017.
7. Ono S, Ono Y, Matsui H, Yasunaga H. Impact of clinic follow-up visits on body weight control in people with prediabetes or diabetes mellitus: Japanese nonelderly cohort study. Family Practice; 34(5): 552-557. 2017.
8. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical Features and Practice Patterns of Treatment for Adrenal Crisis: A Nationwide Cross-Sectional Study in Japan. Eur J Endocrinol; 176 (3): 329-337. 2017.
9. Ono S, Ishimaru M, Yamana H, Morita K, Ono Y, Matsui H, Yasunaga H. Enhanced oral care and health outcomes among nursing facility residents: analysis using the national long-term care database in Japan. J Am Med Dir Assoc; 18: 277. e1-277.e5. 2017.
10. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: analysis of a national inpatient database in Japan. J Epidemiol; 27(3): 117-122. 2017.
11. Ono Y, Ono S, Hinata T, Ito T, Yasuda H, Tanaka Y. Usefulness of urinary glucose excretion after oral glucose tolerance testing to detect insulin secretion failure before the onset of diabetes mellitus. Endocr J; 64(1): 75-81. 2017.

ロコモ予防学講座

特任教授
吉村典子
特任助教
飯高世子

ホームページ http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/index.html

沿革と組織の概要

ロコモ予防学講座は 2017 年に、中外製薬株式会社、富士フイルム株式会社、味の素株式会社、旭化成ファーマ株式会社、アルケア株式会社、インターリハ株式会社、アニマ株式会社、帝人ファーマ株式会社、サントリーホールディングス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、骨粗鬆症、サルコペニア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、運動器疾患や運動器の障害のために要介護となる危険の高い状態であるロコモティブシンドロームの予防法の確立や、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。

我々は 2005 年から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、一般住民を対象とした大規模コホート疫学研究を開始し ROAD（Research on Osteoarthritis /osteoporosis Against Disability）プロジェクトと名付けた。本プロジェクトにおける、骨関節疾患を予防目的とした住民コホートは世界最大規模である。本コホートは 2015 年～2016 年に 10 年目の追跡調査を完了し、さらなる追跡調査の準備に入っている。

本講座は、ROAD プロジェクトの追跡調査結果から、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の創出を目指している。

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。ベースライン調査に引き続き、ROAD では、2008～2010 年に 3 年目の第 1 回追跡調査、2012～2013 年に 7 年目の第 2 回追跡調査、2015～2016 年に 10 年目の第 3 回追跡調査を完了した。今後 2018～2019 年の第 4 回追跡調査の準備中である。

今後の研究の展望

10 年間の追跡調査結果をふまえて、観察疫学とゲノム疫学の手法を駆使し、変形性関節症、骨粗鬆症、サルコペニア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予定である。

出版物等

原著論文

1. Yoshimura N, Muraki S,Nakamura K, Tanaka S: Epidemiology of the locomotive syndrome: The Research on Osteoarthritis/ Osteoporosis Against Disability study 2005-2015. Mod Rheumatol 27(1):1-7, 2017
2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Akune T: Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia, or vice-versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. Osteoporos Int 28(1): 189-199, 2017
3. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Association of lumbar spondylotisthesis with back pain and symptomatic lumbar spinal stenosis in the general population: the Wakayama Spine Study. Spine (Phila Pa 1976), 42: E666-E671, 2017
4. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nagata K, Ishimoto Y, Kagotani R, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T, Nakamura K, Muraki S, Yoshida M: Progression, incidence and risk factors for intervertebral disc degeneration in a longitudinal population- based cohort: the Wakayama Spine Study. Osteoarthritis Cartilage 25: 1122-1131, 2017
5. Narumi K, Funaki Y, Yoshimura N, Muraki S, Omori G, Nawata A, Seki R: Quadriceps muscle strength reference value as index for functional deterioration of locomotive 3 organs: Data from 3617 men and women in Japan. J Orthop Sci 22: 765-770, 2017
6. Asai Y, Tsutsui S, Oka H, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Akune T, Muraki S, Matsudaira K, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Yoshida M. Sagittal spino-pelvic alignment in adults: The Wakayama Spine Study. PLoS One 12: e0178697, 2017
7. Sasaki T, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Matsudaira K, Iwahashi H, Shinto K, Ishimoto Y, Nagata K, Teraguchi M, Kagotani R, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Minamide A, Nakagawa Y, Yoshida M: MRI-defined paraspinal muscle morphology in Japanese population: The Wakayama Spine Study. PLoS One. 2017 Nov 8;12(11):e0187765. doi: 10.1371/journal.pone.0187765. eCollection 2017
8. 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, Sarquis LM, 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, Freimann 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, Vega EJ: Epidemiological differences between localised and non-localised low back pain. Spine (Phila Pa 1976), 740-747, 2017

9. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Ishimoto Y, Muraki S, Yamada H, Oka H, Kawaguchi H, Akune T, Tanaka S, Nakamura K, Yoshida M: The prevalence of tandem spinal stenosis and its characteristics in a population-based MRI study: The Wakayama Spine Study. Eur Spine Journal 26, 2529-2535, 2017
10. Iidaka T, Muraki S, Oka H, Kodama R, Tanaka S, Kawacughi H, Nakamura K, Akune T, Yoshimura N: Radiographic measurements of hip joint and their association with hip pain in Japanese men and women: The ROAD study. Osteoarthritis Cartilage 25, 2072-2079, 2017
11. Shioji M, Yamamoto T, Ibata T, Tsuda T, Adachi K, Yoshimura N: Artificial neural networks to predict future bone mineral density and bone loss rate in Japanese menopausal women. BMC Research Notes, 2017 Nov 10;10(1):590
12. Kodama R, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Teraguchi M, Kagotani S, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N: Serum levels of inflammatory indices, matrix metalloproteinase-3, and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in general Japanese population and their association with osteoporosis and osteoarthritis: The ROAD study. Bone Miner Metabol 36: 246-253, 2018
13. Wang K, Kim HA, Felson DT, Xu L, Kim DH, Nevitt MC, Yoshimura N, Kawaguchi H, Lin J, Kang X, Zhang Y: Radiographic Knee Osteoarthritis and Knee Pain: Cross-sectional study from five different racial/ethnic populations. Scientific Reports, #SREP-17-27711A, in press
14. Yamada K, Satoh S, Hashizume H, Yoshimura N, Ryohei Kagotani R, Yuyu Ishimoto Y, Abe Y, Toyoda H, Terai H, Masuda T, Muraki S, Nakamura H, Yoshida M: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis is associated with lumbar spinal stenosis requiring surgery. J Bone Miner Metab, in press
15. Leyland KM, Gates LS, Nevitt M, Felson D, Bierma-Zeinstra SM, Conaghan PG, Engebretsen L, Hochberg M, Hunter D, Jones G, Jordan JM, Judge A, Lohmander S, Roos EM, Sanchez-Santos MT , Yoshimura N, van Meurs JBJ, Batt ME, Newton J, Cooper C, Arden NK: Harmonising measures of osteoarthritis in population-based cohort studies: an international study. Osteoarthritis Cartilage, in press

著書

1. 吉村典子: 変形性関節症の疫学. 最新医学別冊診断と治療の ABC pp29-35. 最新医学社、大阪、2017
2. 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

総説

1. 吉村典子：肥満と変形性関節症. Loco Cure Vol3 No1, 76-80, 2017
2. 吉村典子：骨粗鬆症の疫学:ROAD 研究から見えてきたもの. 腎と骨代謝 vol 30(2), 85-89, 2017
3. 吉村典子：変形性関節症の疫学. Pharma Medica 35(6), 13-17, 2017
4. 吉村典子: ロコモ、フレイル：疫学からみた現状と地域包括ケア. Loco Cure 9 号(Vol 3, No2): 28(120)-33(125), 2017
5. 寺口真年、橋爪洋、山田宏、吉村典子、吉田宗人：慢性腰痛のサイエンス 腰痛の疫学 The Wakayama Spine Study から得られた知見. 臨床整形外科 52(12), 1125-1131, 2017
6. 吉村典子: ロコモの疫学. THE BONE 31(3): 293-297, 2017
7. 中村耕三、田中栄、吉村典子：ロコモからみたサルコペニアの現状、治療、予防 ロコモティブシンドロームとサルコペニア その異同. 日本整形外科学会雑誌 91(10), 757-763, 2017
8. 中村耕三、吉村典子、田中栄：ロコモティブシンドロームの概念・現状と将来展望. Pharma Medica 35(10), 9-13, 2017
9. 吉村典子: 予防医学において骨代謝マーカーは利用可能か. 骨代謝マーカーupdate Bone Joint Nerve Vol 7 No2, 313-316, 2017
10. 吉村典子: 女性におけるロコモとフレイル. White 5 (2), 134-137, 2017
11. 児玉理恵、吉村典子：手の変形性関節症の有病率と関連因子: 大規模住民コホート ROAD スタディ. 整形災害外科 2018, in press
12. 吉村典子: ロコモティブシンドローム. 臨床雑誌「内科」高齢者ハンドブック, in press
13. 吉村典子: ロコモティブシンドロームとサルコペニアの疫学：住民コホート研究 ROAD から. 実験医学, in press
14. 吉村典子: ロコモの疫学 update. 整形・災害外科, in press
15. 吉村典子: OA 疫学と早期 OA. THE BONE, in press
16. 吉村典子: 変形性関節症の疫学. Clinical Calcium, in press

分子神経学

特任教授
辻　省次
特任准教授
三井　純
特任助教
松川　敬志

ホームページ　https://molecular-nuerology.org/

沿革と組織の概要

分子神経学講座は、神経疾患に関する詳細な臨床情報、および、網羅的なゲノム解析を統合した研究により、神経疾患の分子機構を明らかにし、さらに、解明された神経疾患の分子機構に基づき、その病態機序に対して介入できる治療法の開発研究、そして臨床治験への応用研究を進めることにより、神経疾患に対して有効な新たな治療法を実現することを目的として、2017 年 4 月 1 日に開設され、現在に至る。

診療

多系統萎縮症に対する専門外来を、神経内科と連携して行っている。外来診療においては、多系統萎縮症患者レジストリーの登録を行うと共に、充実した診療を行っている。また、病棟診療では、神経内科とも協力して、多系統萎縮症患者の検査、検査結果に基づいた適切な治療を行っている。
院内、院外からの脊髄小脳変性症などの遺伝性神経疾患のクリニカルシーケンスを行っている。

教育

卒前教育では、フリークォーターで、多系統萎縮症に対する分子遺伝学的研究など、できるだけ多くの機会を学生に提供するようにしている。卒後教育では、神経内科と連携して、初期研修医、神経内科を専門とする後期研修医を受け入れ、多系統萎縮症患者の診察に対する教育を行っている。神経内科と連携して、神経内科専門医の養成に対する教育も行っている。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

多系統萎縮症は、自律神経の障害、小脳性運動失調、パーキンソン症状など、様々な神経の障害を引き起こす神経変性疾患で、いくつかの症状を緩和する薬物があるものの、有効な治療法が乏しい難治性疾患である。

当教室では、疾患克服に向けた基礎的な研究、病気の根本的な原因を標的とした治療法の研究などを行っている。

これまでの研究成果として、多系統萎縮症多発家系の中に、*COQ2* 遺伝子に 2 alleles の変異（ホモ接合性変異、あるいは、複合ヘテロ接合性変異）を見いだし、さらに、ヘテロ接合性の変異を有すると孤発性多系統萎縮症の発症リスクを高めるという研究成果を得ている（Mitsui J, *et al. N Engl J Med.* 2013;369:233-44）。*COQ2* は coenzyme

Q10 の合成系の酵素の一つをコードしていること、さらに、最近の研究では、*COQ2* 変異を有していない患者においても、血中、脳脊髄液、剖検小脳において coenzyme Q10 の含量が有意に低下していることが報告されていることから（Mitsui J, et al. JAMA Neurol. 2016;73:977-80, Kasai T, et al. PLoS One. 2016;11:e0147574, Schottlaender LV, et al. PLoS One. 2016;11:e0149557, Barca E, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2016;75:663-72, Compta Y, Parkinsonism Relat Disord. 2018;46:16-23.）、本疾患の治療法として、coenzyme Q10 の補充が有効ではないかと考えられている。

これらの研究成果に基づいて、bioavailability が高いユビキノール(,（還元型の coenzyme Q10）の投与が多系統萎縮症の症状進行に対して治療効果があるかどうかを検証することを目的とした第 II 相医師主導治験を、１３施設が参加する多施設共同研究として立案し、平成３０年度に開始する予定である。

また第 II 相臨床試験の患者登録を支援すること、多系統萎縮症の自然歴を取得することを目的とした多系統萎縮症レジストリーを構築し、その運用を進めている。

第 II 相臨床試験において、主要評価項目として設定した unified multiple system atrophy rating scale（UMSARS）について、原著者の協力を得て、逆翻訳を含めて正式の日本語版を作成した。評価者間のばらつきを少なくするために評価がばらつきやすい項目に重点を置いて、トレーニングビデオを作成した。

出版物等

1. Tsuji S, Mitsui J. Letter re: A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology.* 2017 Mar 28;88(13):1296.
2. Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Ishiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, Tsuji S. Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations. *Cerebellum.* 2017 Jun; 16(3):664-672.
3. Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):505-512.
4. Writing group on behalf of the edaravone (mci-186) als 18 study group. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: Grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Oct;18(sup1): 40-48.
5. Writing group on behalf of the edaravone (mci-186) als 17 study group. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Oct;18(sup1):20-31.
6. Writing group on behalf of the edaravone (mci-186) als 19 study group. Open-label 24-week extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Oct;18(sup1):55-63.
7. Kimura M, Yabe I, Hama Y, Eguchi K, Ura S, Tsuzaka K, Tsuji S, Sasaki H. SCA42 mutation analysis in a case series of Japanese patients with spinocerebellar

ataxia. *J Hum Genet.* 2017 Sep;62(9):857-859.

8. Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. *J Neurol Sci.* 2017 Apr 15;375:424-429.
9. Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishiura H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, Ikeda Y, Tsuji S. Novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease. *Neurol Genet.* 2017 Feb 24;3(2):e138.
10. Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, Bannai T, Kawabe M, Ishiura H, Terao Y, Shimizu J, Murayama K, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Goto J. Slowly progressive d-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15; 372:6-10.
11. Ikeda T, Nakahara A, Nagano R, Utoyama M, Obara M, Moritake H, Uechi T, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Kenmochi N, Morishita S, Nishino I, Tsuji S, Nunoi H. TBCD may be a causal gene in progressive neurodegenerative encephalopathy with atypical infantile spinal muscular atrophy. *J Hum Genet.* 2017 Apr;62(4):473-480.
12. Kodama S, Mano T, Masuzawa A, Hirata Y, Nagasako Y, Mano K, Hamada M, Terao Y, Hayashi T, Ono M, Tsuji S. Tacrolimus-induced reversible cerebral vasoconstriction syndrome with delayed multi-segmental vasoconstriction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 May;26(5):e75-e77.
13. Yoshimura A, Yuan J.-H., Hashiguchi A, Hiramatsu Y, Ando M, Higuchi Y, Nakamura T, Okamoto Y, Matsumura K, Hamano T, Sawaura N, Shimatani Y, Kumada S, Okumura Y, Miyahara J, Yamaguchi Y, Kitamura S, Haginoya K, Mitsui J, Ishiura H, Tsuji S, Takashima H. Clinical and mutational spectrum of Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease caused by GDAP1 variants, *Clin Genet.* 2017 Sep;92(3): 274-280.
14. Eriguchi Y, Kuwabara H, Inai A, Kawakubo Y, Nishimura F, Kakiuchi C, Tochigi M, Ohashi J, Aoki N, Kato K, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Shimada T, Furukawa M, Umekage T, Sasaki T, Kasai K, Kano Y. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette Syndrome by exome sequencing. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017 Oct; 174(7):712-723.
15. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tsunoda T, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T. Structural Basis and Genotype-phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. *Diabetes.* 2017 Oct;66(10):2713-2723.
16. Ando M, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Hiramatsu Y, Yuan J, Higuchi Y, Mitsui J, Ishiura H, Umemura A, Maruyama K, Matsushige T, Morishita S, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima. Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. *J Peripher Nerv Syst.* 2017 Sep;22(3):191-199.
17. Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, Yuan J-H, Hiramatsu Y, Higuchi A, Hashiguchi a,

Mitsui J, Ishiura H, FukumuracS, Matsushima M, Ochi N, Tsugawa J, Morishita S, Tsuji S, Takashima H. Clinical and mutational spectrum of Charcot–Marie–Tooth disease type 2Z caused by MORC2 variants in Japan. ***Eur J Neurol.*** 2017 Oct; 24(10):1274-1282.

先進代謝病態学

特任准教授
岩部　美紀

沿革と組織の概要

先進代謝病態学講座は、糖尿病や関連する代謝疾患の根本的な病態を解明し、有効な発症予防法を開発することを目的として、平成 29 年に設置されました。

我が国で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」は合わせて、男性 28.5%、女性の 21.4%と推計されており、社会的にもこれらの病態の根本的な解明は､急務と考えられます。糖尿病は、膵臓から分泌されるインスリンの分泌量やその作用が不足するために、高血糖をきたす状態であり、ミトコンドリア糖尿病や脂肪萎縮性糖尿病などの希少疾患から common disease としての糖尿病まで包含されます。また、その発症には、遺伝的素因に加えて、過食、運動不足などの生活習慣の乱れや、加齢の影響により生じます。本講座では、糖尿病や関連する代謝疾患の根本的な病態を解明し、有効な発症予防法を開発するために、common disease としての糖尿病に加えて、希少疾患由来のヒト組織も幅広く研究の対象として、ゲノム、エピゲノム、メタボローム、メタゲノムなどのオミクス解析 iPS 細胞などの最新の技術を駆使しています。そして、明らかにされた成因や病態に基づき、診断・予防・治療法開発を行うことを目指しています。

本講座における研究の推進によって、糖尿病や関連代謝疾患の発症のメカニズムが明らかにされることが期待されます。また、希少疾患や iPS 細胞などを用いた病態の解明は、common disease としての糖尿病の病態の解明に還元されることが期待されます。解明された成因や病態メカニズムに基づいた画期的な診断法、予防法、および治療法を開発することにより、糖尿病の効果的な予防や治療の向上に貢献することを目指して、研究を推進しています。

教育

協力講座である糖尿病・代謝内科、腎臓・内分泌内科と密に連携し、大学院生を中心として、学術的感覚と社会感覚を備えた国際的な若手人材育成を行っています。学位論文指導、学会発表指導を通じて、大学院生の研究者としての科学的能力の向上につとめています。

また、臨床研究者育成プログラムにも積極的に参画しています。臨床研究者育成プログラムは、医学部学生および臨床研修医を対象に医学における臨床研究の重要性を知ってもらい、臨床研究者としての考え方の基礎を身につけることを主眼とするプログラムです。臨床研究個別プロジェクトコース Metabolism Research Course に所属しており、肥満 2 型糖尿病発症・増悪に関わる鍵分子の探索を研究テーマとして、設定・提案しています。メタボリックシンドローム、2 型糖尿病、肥満症や認知症、フレイル等の生活習慣病や加齢関連疾患は、遺伝素因と環境因子の相互作用によって発症・増悪することが知られていますが、未だ根本的な予防・治療法の確立に至っていません。ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・メ

タボローム等や臨床情報を統合的に解析して、鍵分子を探索することをプログラムの目的としています。

Metabolism Research Course においては、学部学生、研修医を幅広く、積極的に受け入れています。設定した研究テーマにとどまらず、興味ある研究が意欲的に推進できるよう、全面的にサポートしています。研究の成果は、国内外の学会での発表への挑戦の機会もあり、最終的に論文発表を行える基盤・環境を整えています。

研究

糖尿病は、遺伝的素因に加えて、過食、運動不足などの環境因子や、加齢の影響により生じます。また、糖尿病は、遺伝的な希少疾患から common disease としての糖尿病を含む幅広い疾患単位ですが、その病態は十分に解明されていません。

本講座では、糖尿病の発症に重要な役割を果たす、膵内分泌細胞、肝臓、脂肪組織、骨格筋、神経系、免疫系、腸管などの臓器に注目し、ゲノム、エピゲノム、メタボローム、メタゲノムなどのオミクス解析や iPS 細胞などの最新の技術、細胞や実験動物における遺伝子工学を駆使することにより、各臓器の生理的な機能制御とその破たんとしての病態の解析を行っています。

また、慢性疾患として加齢に伴う病態の進展や合併症の発症、ミトコンドリア糖尿病や脂肪萎縮性糖尿病など希少疾患も研究の対象としています。明らかにされた成因や病態に基づいた、画期的な診断法、予防法、および治療法の開発を行うことを目指して、研究を推進しています。

出版物等

1. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, Kadowaki T. Aging and homeostasis. Development of novel AdipoR-targeted drugs with exercise-mimicking and anti-aging properties. Clin Calcium. 27(7): 975-981, 2017
2. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Developing Exercise-mimicking Drugs toward Realization of Preemptive Medicine for Lifestyle-related Diseases. Clin Calcium. 28(1): 73-80, 2018
3. 【動脈・静脈疾患の基礎研究動向】「アディポネクチンと血管疾患」動脈・静脈の疾患（下）日本臨床 75 巻 5 号, 1068-1075, 2017
岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝

免疫細胞治療学

特任教授
垣見和宏
特任講師
松下博和

ホームページ http://immunoth.umin.jp/

沿革と組織の概要

「免疫細胞治療学講座」は、株式会社メディネットからの寄付により 心臓外科・呼吸器外科（高本眞一教授）を親講座として 2004 年 6 月に２２世紀医療センター内に開講した。当初より垣見和宏が特任准教授として着任し、がん治療における免疫細胞治療の役割を明確にすることを目的として、がんに対する免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施している。

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

2006 年 9 月から中央診療棟 2 の 9 階に設置された新しい施設を使用することが可能となり、2007 年 2 月から「がんに対する免疫細胞治療」の外来診療を開始した。施設の設計段階から、「ベンチからベッドサイドへ」の臨床研究を行うために必要な要素として、①基礎研究と前臨床研究を行う研究部門、②細胞調整部門、③がん患者の診療を行う外来診療部門の 3 つの部門を合わせたがんの免疫細胞治療専門講座を作り上げ、トランスレーショナルリサーチを実践するためのモデル講座として活動している。安全で信頼性の高い治療用細胞を供給するために、適切なハード面の構造設備基準に則った施設と、その取り扱いを規制するソフト面の基準に則った、一貫した品質保証システムの構築が不可欠である。免疫細胞治療に用いるために加工された細胞は、各患者本人の自己由来の細胞であるため、現行薬事法への適応は困難であるが、高い倫理観に基づいた自主的な取り組みで GMP に準拠して細胞を調整し、質の高い臨床研究を実施している。現在、倫理委員会で承認されたプロトコールに基づき、UMIN 臨床研究登録システムに登録し、東京大学医学部附属病院の各診療科と共同で臨床研究を実施している。2009 年度から肝胆膵外科（國土典宏教授）2010 年度から心臓外科（小野稔教授）2012 年度からは呼吸器外科（中島淳教授）の 3 つの講座を親講座として活動している。

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

当講座の研究内容は、癌に対する免疫細胞治療として、とくに

①腫瘍特異的な免疫応答の誘導法の開発

②γδ（ガンマデルタ）T 細胞を用いたがんに対する免疫細胞治療

③ペプチドワクチン・樹状細胞ワクチン治療に関する研究

④抗 CCR4 抗体+抗 PD-1 抗体併用治療など免疫制御分子を標的とした治療

免疫応答を詳細に解析するための

⑤免疫モニタリング

⑥ネオアンチゲン、免疫シグネチャー解析の開発

に関する研究を実施した。

今後の展望は、学内連携だけでなく、広く大学間、拠点病院間をつなぐがん免疫治療研究センターとしての活動を実現するために、理化学研究所、がん研有明病院、都立墨東病院、川崎医科大学、大阪大学、京都大学、名古屋市立大学、愛知医科大学、国立がん研究センター東病院、帝京大学、埼玉医科大学、関西医科大学との共同研究を進める。平成 29 年 10 月より、理化学研究所医科学イノベーションハブ推進プログラム、健康医療データ多層統合プラットフォーム推進グループの、がん免疫データ多層統合ユニットとして活動することになり、理化学研究所の AI チームと、東大を中心として、がん患者の臨床データをがん免疫の立場から解析することで、新しい疾患概念や、治療法の開発、また免疫チェックポイント阻害剤の有効性を予測するバイオマーカーの探索などを行う。東京大学のアカデミアにおける科学的な医学研究の裏付け、東大病院の学内外との連携による豊富な臨床症例に、産学連携として企業からのノウハウを導入して、がんに対する免疫治療という新しい医療の研究開発に取り組む。今後この領域を我が国において正しく発展させるための拠点として貢献していきたい。

出版物等

英文論文

1) Aoki T, Matsushita H, Hoshikawa M, Hasegawa K, Kokudo N, Kakimi K. Adjuvant combination therapy with gemcitabine and autologous γδ T-cell transfer in patients with curatively resected pancreatic cancer. Cytotherapy. 2017 Apr;19(4):473-485.

2) Karasaki T, Nagayama K, Kuwano H, Nitadori JI, Sato M, Anraku M, Hosoi A, Matsushita H, Morishita Y, Kashiwabara K, Takazawa M, Ohara O, Kakimi K, Nakajima J. An Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle: Towards Personalized Immunotherapy of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017 May; 12(5):791-803.

3) Ando K, Fujita H, Hosoi A, Ma L, Wakatsuki M, Seino KI, Kakimi K, Imai T, Shimokawa T, Nakano T. Intravenous dendritic cell administration enhances suppression of lung metastasis induced by carbon-ion irradiation. J Radiat Res. 2017 Jul 1;58(4):446-455

4) Matsushita H, Hasegawa K, Oda K, Yamamoto S, Nishijima A, Imai Y, Asada K, Ikeda Y, Karasaki T, Fujiwara K, Aburatani H, Kakimi K. The frequency of neoantigens per somatic mutation rater than overall mutational load or number of presicted neoantigens per se is a prognostic factor in ovarian clear cell carcinoma. OncoImmunology. 2017 Jul 14;6(8):e1338996.

5) Nagaoka K, Hosoi A, Iino T, Morishita Y, Matsushita H, Kakimi K. Dendritic cell vaccine induces antigen-specific CD8+Tcells that are metabolically distinct from those of peptide vaccine and is well-combined with PD-1 checkpoint blockade. Oncoimmunology. 2017 Nov 20; 7(3): e1395124.

6) Hoshikawa M, Aoki T, Matsushita H, Karasaki T, Hosoi A, Odaira K, Fujieda N,

Kobayashi Y, Kambara K, Ohara O, Arita J, Hasegawa K, Kakimi K, Kokudo N. NK cell and IFN signatures are positive prognostic biomarkers for resectable pancreatic cancer. Biochemical and Biophysical Research Communications 495(2018)2058-2065

7) Hosoi A, Takeda K, Nagaoka K, Iino T, Matsushita H, Ueha S, Aoki S, Matsushima K, Kubo M, Morikawa T, Kitaura K, Suzuki R, Kakimi K. Increased diversity with reduced “diversity evenness” of tumor infiltrating T-cells for the successful cancer immunotherapy. SCIENITIFIC REPORTS. 2018 Jan 18;8(1):1058.

和文論文

1) 唐崎隆弘、垣見和宏、がん免疫療法とネオアンチゲン、がん分子標的治療　第15巻、2号 page 72-76(2017年6月)

2) 浦川真哉、土岐祐一郎、小島隆嗣、鈴木進、石田高司、西川博嘉、垣見和宏、飯田真介、岡三喜男、中山睿一、上田龍三、和田尚、特集　免疫療法の進歩と問題点 Tregを標的としたがん免疫治療、腫瘍内科　第20巻第2号（2017年8月）

3) 長岡考治、垣見和宏、樹状細胞療法　第2回樹状細胞のin vivo ターゲッティング、がん免疫療法　Vol.1 No.2 Page49(2017.09)

4) 長岡考治、垣見和宏、樹状細胞療法　第3回樹状細胞ワクチン療法の効果に影響する因子、がん免疫療法　Vol.1 No.2 Page52-55(2017.09)

学会・講演会発表

国際学会

1) 2017/4/3, AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2017、Washington Convention Center, Hirokazu Matsushita, Kosei Hasegawa, Katsutoshi Oda, Shogo Yamamoto, Akira Nishijima, Yuichi Imai, Kayo Asada, Yuji Ikeda, Takahiro Karasaki, Keiichi Fujiwara, Hiroyuki Aburatani, Kazuhiro Kakimi, Neoantigen frequency as an independent prognostic factor in patients with clear ovarian carcinoma(CCOC)

2) 2017/4/4, AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2017、Washington Convention Center, Koji Nagaoka, Akihiro Hosoi,Tamaki Iino, Hirokazu Matsushita, Kazuhiro Kakimi, Advantage of dendrituc cells for the therapeutic cancer vaccine

3) 2017/6/23, The 36th sapporo Internatonal Cancer Symposium、Sapporo, Japan (Royton Sapporo), Kazuhiro Kakimi, An Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle

4) 2017/9/22, Cold Spring Harbor Asia conferences、Suzhou, China(Suzhou Dushu Lake Conference Center), Kazuhiro Kakimi, An immunogram for the cancer-immunity cycle-Towards personalized immunotherapy

5) 2017/10/13, JDDW (Japan Digestive Disease Week) 2017 FUKUOKA、Fukuoka, The Best Presenter Award in International Session, I. Wada, K. Odaira, K. Kakimi, Immunological analysis of the tumor infiltrating lymphocytes of the advanced gastric cancer

6) 2017/10/16, IASLC (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER) 18TH WORLD CONFERENCE ON LUNG CANCER 、Yokohama, Japan, T. Karasaki, K. Nagayama, K. Fukumoto, K. Kitano, J. Nitadori, M. Sato, M. Anraku, A. Hosoi, H. Matsushita, K. Kakimi, J. Nakajima, ASSESSMENT OF CANCER IMMUNITY STATUS IN EACH PATIENT USING IMMUNOGRAM

7) 2018/2/23, The 2nd workshop on Microscopic Simulation and Cell Experiments for Biological Systems, Kashiwa-shi, Chiba, JAPAN, K. Kakimi, Development of Cancer Immunotherapy

国内学会

1) 2017/4/29、第117回 日本外科学会定期学術集会、神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）、唐崎隆弘、長山和弘、中尾啓太、乾雅人、長野匡晃、川島光明、桧山紀子、桑野秀規、似鳥純一、佐藤雅昭、安樂真樹、松下博和、垣見和宏、中島淳、イムノグラムを用いた肺癌治療の最適化
2) 2017/5/18、第34回 日本呼吸器外科学会総会、福岡県福岡市（福岡国際会議場）、唐崎隆弘、長山和弘、垣見和宏、中島淳、Immunogramを用いた肺癌免疫治療の最適化
3) 2017/6/8、第54回薬剤学懇談会研究討論会（特別講演）、静岡県熱海市（新かどや）、垣見和宏、がん免疫治療におけるパラダイムシフト
4) 2017/6/15、第21回日本がん分子標的治療学会学術集会（シンポジウム）、福岡県福岡市（九州大学医学部百年講堂・同窓会館）、垣見和宏、がん免疫療法と免疫応答
5) 2017/6/29、第21回日本がん免疫学会総会、千葉県千葉市（幕張メッセ国際会議場）、小林由香利、大平公平、泉謙道、長岡考治、木村真之介、藤枝奈緒、神原佳織、細井亮宏、飯野環、高橋卓也、中川徹、松本明彦、佐藤悠佑、唐崎隆弘、松下博和、垣見和宏、腫瘍ライセート樹状細胞治療およびネオアンチゲンの同定
6) 2017/6/29、第21回日本がん免疫学会総会、千葉県千葉市（幕張メッセ国際会議場）、長岡考治、佐藤靖祥、飯野環、木村真之介、高橋卓也、細井亮宏、松下博和、垣見和宏、ネオアンチゲンワクチンの有効性の検討
7) 2017/6/29、第21回日本がん免疫学会総会、千葉県千葉市（幕張メッセ国際会議場）、根城尭英、松下博和、唐崎隆弘、相原功輝、野村昌志、高柳俊作、田中將太、永江玄太、山本尚吾、上田宏生、辰野健二、成田善考、永根基雄、西川亮、植木敬介、油谷浩幸、武笠晃丈、垣見和宏、齊藤延人、グリオーマ複数回手術症例のオミクス解析によるネオアンチゲンと免疫微小環境の経時変化の検討
8) 2017/6/29、第21回日本がん免疫学会総会、千葉県千葉市（幕張メッセ国際会議場）、細井亮宏、長岡考治、飯野環、竹田和由、北浦一孝、鈴木隆二、松下博和、垣見和宏、免疫制御にかかわる抗体治療による腫瘍内浸潤T細胞レパトアと抗腫瘍効果の比較
9) 2017/6/30、第21回日本がん免疫学会総会、千葉県千葉市（幕張メッセ国際会議場）、垣見和宏、免疫チェックポイント阻害剤がもたらしたパラダイムシフト
10) 2017/9/28、第76回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）、小林由香里、大平公平、泉謙道、細井亮宏、長岡考治、松下博和、垣見和宏、HLA-A*02トランスジェニマックマウスと健常人ドナーPBMCを用いたネオアンチゲン反応性T細胞の検出
11) 2017/9/28、第76回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）、長岡考治、佐藤靖祥、細井亮宏、松下博和、垣見和宏、ネオアンチゲンワクチンによる抗腫瘍免疫応答の誘導
12) 2017/9/28、第76回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）、長谷川幸清、松下博和、織田克利、山本尚吾、西島明、黒崎亮、浅田佳代、池田悠至、藤原恵一、油谷浩幸、垣見和宏、卵巣明細胞癌におけるネオアンチゲンと局所免疫プロファイル
13) 2017/9/28、第76回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）、根城尭英、松下博和、唐崎隆弘、野村昌志、永江玄太、成田善孝、永根基雄、西川亮、植木敬介、油谷浩幸、武笠晃丈、垣見和宏、グリオーマ複数回手術症例のオミクス解析によるネオアンチゲンと免疫微小環境の経時変化の検討
14) 2017/9/28、第76回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）、野村幸世、山本昌美、細井晃弘、長岡浩二、飯野環、松下博和、瀬戸泰之、垣見和宏、立松政衛、塚本徹哉C57BL/6マウス可移植マウス胃癌細胞株の樹立とFGFR4の腫瘍形成能、腹膜播種形成能に関わる検討
15) 2017/9/30、第76回日本癌学会学術総会（モーニングレクチャー）、神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）、垣見和宏、ネオアンチゲンを標的としたがん免疫治療
16) 2017/9/30、第76回日本癌学会学術総会、神奈

川県横浜市（パシフィコ横浜）、唐崎隆弘、福元健人、松下博和、長山和弘、中島淳、垣見和宏、イムノグラムを用いた個別化癌治療の最適化

17) 2017/9/30、第76回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）、上羽悟史、橋本真一、垣見和宏、伊藤哲、松島綱春、TCRシークエンスが明らかにする抗ＣＤ4抗体投与後の担がんマウスにおける腫瘍浸潤ＣＤ8陽性Ｔ細胞クローンの増幅

18) 2017/10/14、第58回 日本肺癌学会学術集会、神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）、唐崎隆弘、長山和弘、垣見和宏、中島淳、イムノグラムを用いたがん免疫微小環境の解析

19) 2017/10/22、第55回日本癌治療学会学術集会（学術セミナー）、神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）、垣見和宏、次世代シーケンサーを活用した抗腫瘍免疫応答の評価

20) 2017/10/28、第23回 国際個別化医療学会学術集会、東京都港区（品川フロントビル）、唐崎隆弘、網羅的遺伝子解析に基づく個別化がん免疫治療の開発

21) 2017/12/1、第30回 日本バイオセラピィ学会学術集会総会、岐阜県岐阜市（ホテルグランヴェール岐山）、垣見和宏、（教育講演）免疫チェックポイント分子によるがん免疫抑制機構

22) 2018/1/13、第52回 日本成人病（生活習慣病）学会学術集会（プレナリーレクチャー）、東京都千代田区（都市センターホテル）、垣見和宏、がん免疫治療とImmunometabolism

23) 2018/1/13、第52回 日本成人病（生活習慣病）学会学術集会、東京都千代田区（都市センターホテル）、神原佳織、大平公亮、藤枝奈緒、小林由香利、泉謙道、髙橋卓也、木村真之介、小林史弥、松下博和、垣見和宏、γδT細胞治療におけるTIM-3とGalectin-9の発現

24) 2018/1/13、第52回 日本成人病（生活習慣病）学会学術集会、東京都千代田区（都市センターホテル）、藤枝奈緒、大平公亮、小林由香利、神原佳織、泉謙道、髙橋卓也、木村真之介、小林史弥、松下博和、二見淳一郎、垣見和宏、がん免疫細胞治療（γδT細胞治療）におけるバイオマーカーの検索

25) 2018/1/13、第52回 日本成人病（生活習慣病）学会学術集会、東京都千代田区（都市センターホテル）、小林由香利、山田大介、久米春喜、転移性腎細胞癌におけるmTOR阻害剤の免疫モニタリング

26) 2018/1/13、第52回 日本成人病（生活習慣病）学会学術集会、東京都千代田区（都市センターホテル）、松下博和、長谷川幸清、垣見和宏、卵巣がんにおけるネオアンチゲンと腫瘍局所免疫プロファイル

27) 2018/1/14、第52回 日本成人病（生活習慣病）学会学術集会、東京都千代田区（都市センターホテル）、大平公亮、和田郁雄、八木浩一、瀬戸泰之、胃癌における免疫動態の解析

28) 2018/1/14、第52回 日本成人病（生活習慣病）学会学術集会、東京都千代田区（都市センターホテル）、佐藤靖祥、松下博和、垣見和宏、瀬戸泰之、進行食道癌に対するDCF療法と活性化自己γδT細胞治療の併用療法の第Ⅰ相試験

29) 2018/2/1、先端医療シーズ開発フォーラム2018新しい医療へのブレークスルー（口演）、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、垣見和宏、遺伝子変異産物を標的としたがん免疫治療法の開発

30) 2018/2/1、先端医療シーズ開発フォーラム2018新しい医療へのブレークスルー、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、長岡孝治、松下博和、垣見和宏、ネオアンチゲンを標的とした樹状細胞ワクチン治療

31) 2018/2/17、第15回 日本免疫治療学研究会 学術集会（シンポジウム・招待講演）、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、垣見和宏、次世代シーケンサーを用いた腫瘍内免疫応答の評価

32) 2018/2/17、第15回 日本免疫治療学研究会 学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、優秀演題賞（江川賞）受賞、長岡孝治、細井亮宏、飯野環、松下博和、垣見和宏、ペプチドがんワクチンに対する樹状細胞ワクチンの優位性

33) 2018/2/17、第15回 日本免疫治療学研究会 学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究セン

ター)、飯野環、細井亮宏、藤原光輝、松下博和、垣見和宏、W/O/W型微小エマルションを用いたペプチドがんワクチンの腫瘍特異的免疫応答の誘導

34) 2018/2/17、第15回 日本免疫治療学研究会 学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター)、細井亮宏、長岡孝治、飯野環、竹田和由、北浦一孝、鈴木隆二、松下博和、垣見和宏、腫瘍内浸潤Ｔ細胞の多様性の増加と均一性の低下

35) 2018/2/17、第15回 日本免疫治療学研究会 学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター)、小林由香利、細井亮宏、木村真之介、長岡孝治、飯野環、高橋卓也、藤枝奈緒、神原佳織、大平公亮、泉謙道、松下博和、垣見和宏、ネオアンチゲン反応性Ｔ細胞の検出

36) 2018/2/17、第15回 日本免疫治療学研究会 学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター)、神原佳織、大平公亮、藤枝奈緒、小林由香利、泉謙道、高橋卓也、木村真之介、小林史也、松下博和、垣見和宏、γδＴ細胞治療におけるTIM-3とGalectin-9の発現

37) 2018/2/17、第15回 日本免疫治療学研究会 学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター)、藤枝奈緒、杉本勝俊、竹内啓人、大平公亮、神原佳織、小林由香利、松下博和、垣見和宏、森安史典、糸井隆夫、肝がん局所療法における免疫応答－ラジオ波焼灼療法と不可逆電気穿孔法の比較

38) 2018/2/17、第15回 日本免疫治療学研究会 学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター)、藤枝奈緒、石井健太郎、糸井隆夫、大平公亮、神原佳織、小林由香利、松下博和、垣見和宏、後藤重則、森安史典、切除不能進行膵がんに対するゲムシタビン併用自己樹状細胞腫瘍内局注療法

39) 2018/2/17、第15回 日本免疫治療学研究会 学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター)、大平公亮、三浪圭太、藤枝奈緒、小林由香利、神原佳織、泉謙道、高橋卓也、木村真之介、松下博和、垣見和宏、ゾレドロン酸、デノスマブを投与した患者のγδＴ細胞の増殖

講演会・研究集会の主催

1) 第70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、川崎医科大学　呼吸器内科、大植 祥弘先生、「ヒト肺がんにおける免疫統合解析」平成29年9月1日(金)

2) 第71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、理化学研究所統合生命医科学研究センター、中川　英刀先生、「がんの全ゲノムシークエンスおよび免疫ゲノム解析：がんゲノム医療にむけて」平成30年2月2日(金)

3) 第72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、理化学研究所医科学イノベーションハブ推進プログラム、健康医療データAI予測推論開発ユニット　ユニットリーダー　川上英良先生、「機械学習・数理科学で疾患の多様性と個別性に迫る」平成30年2月26日(月)

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. Wakayama K, Shimamura M, Suzuki J, Watanabe R, Koriyama H, Akazawa H, Nakagami H, Mochizuki H, Isobe M, Morishita R. Angiotensin II peptide vaccine protects ischemic brain through reducing

oxidative stress. **Stroke**. 48(5):1362-1368, 2017.

2. Watanabe R, Suzuki J (corresponding author), Wakayama K, Maejima Y, Shimamura M, Koriyama H, Nakagami H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Morishita R, Komuro I, Isobe M. A peptide vaccine targeting angiotensin II attenuates the cardiac dysfunction induced by myocardial infarction. **Sci Rep**. 7:43920, 2017.
3. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito A, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki J, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and Compositional Alterations with Aging in the Gut Microbiota of Patients with Heart Failure. **PlosOne.** 12(3):e0174099, 2017.
4. Nagata N, Iwanari H, Kumagai H, Kusano-Arai O, Ikeda Y, Aritake K, Hamakubo T, Urade Y. Generation and characterization of an antagonistic monoclonal antibody against an extracellular domain of mouse DP2 (CRTH2/GPR44) receptors for prostaglandin D2. **PLoS One.** 2017 Apr 10;12(4):e0175452.
5. Takanashi M, Taira Y, Okazaki S, Takase S, Kimura T, Li CC, Xu PF, Noda A, Sakata I, Kumagai H, Ikeda Y, Iizuka Y, Yahagi N, Shimano H, Osuga JI, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H. Role of Hormone-sensitive Lipase in Leptin-Promoted Fat Loss and Glucose Lowering. **J Atheroscler Thromb**. 2017 Nov 1;24(11):1105-1116.
6. Aoyama N, Suzuki J (corresponding author), Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki A, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Detrimental effects of specific periodontopathic bacterial infection on tachyarrhythmia compared to bradyarrhythmia. **BMC Cardiovasc Disord**. 17(1): 267, 2017.
7. Aoyama N, Suzuki J (corresponding author), Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. Periodontitis deteriorates peripheral arterial disease in Japanese population via enhanced systemic inflammation. **Heart Vessels.** 32(11):1314-1319, 2017.
8. Aoyama N, Suzuki J, Sato H, Yoshida A, Shiheido Y, Izumi Y. Japanese workers with long leisure time have deteriorated periodontal condition: a cross-sectional study. **J Oral Biosci.** 59: 104–107, 2017.
9. Aoyama N, Suzuki J (corresponding author), Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Specific periodontopathic bacterial infection affects hypertension in male cardiovascular disease patients. **Heart Vessels.** 2017 Aug 12. doi: 10.1007/s00380-017-1042-z. [Epub ahead of print]
10. Aoyama N, Suzuki J (corresponding author), Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Associations among tooth loss, systemic inflammation and antibody titers to periodontal pathogens in Japanese cardiovascular disease patients. **J Periodontal Res**. 2017 Nov 15. doi: 10.1111/jre.12494. [Epub ahead of print]
11. Aoyama N, Suzuki J (corresponding author), Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Diabetes Mellitus Patients Lost Many Teeth among Japanese Cardiovascular Diseases Patients –A Cross-sectional Study. **Internal Med.** 2017 Nov 20. doi: 10.2169/internalmedicine.9578-17. [Epub ahead of print]

12. Kaneko M, Suzuki J (corresponding author), Aoyama N, Watanabe R, Yoshida A, Shiheido Y, Izumi Y, Isobe M. A critical role of toll-like receptor-2 in periodontal pathogen-induced myocardial fibrosis in pressure overloaded murine hearts. **Hypertens Res**. 40(2): 110-116, 2017.
13. Sato H, Suzuki J (corresponding author), Aoyama N, Watanabe R, Kaneko M, Shiheido Y, Yoshida Y, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Isobe M, Izumi Y. A periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* deteriorates isoproterenol-induced myocardial remodeling in mice. **Hypertens Res**. 40(1):35-40, 2017.
14. Srisuwantha R, Shiheido Y, Aoyama N, Sato H, Kure K, Laosrisin N, Izumi Y, Suzuki J. *Porphyromonas gingivalis* elevated high-mobility group box 1 levels after myocardial infarction in mice. **Int Heart J.**;58(5):762-768, 2017.
15. Hosomichi J, Kuma Y, Oishi S, Nagai H, Maeda H, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Kaneko S, Shitano C, Suzuki J, Yoshida K, Ono T. Intermittent hypoxia causes mandibular growth retardation and macro-glossia in growing rats. **Am J Orthod Dentofac Orthop.** 151(2): 363-371, 2017.
16. Yamaguchi H, Ishida Y, Hosomichi J, Suzuki J, Hatano K, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Kaneko S, Ono T. Ultrasound microbubble-mediated transfection of NF-κB decoy oligodeoxynucleotide into gingival tissues inhibits periodontitis in rats in vivo. **PlosOne** 12(11): e0186264.
17. Yamaguchi H, Ishida Y, Hosomichi J, Suzuki J, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Kaneko S, Ono T. New approach to transfect NF-kappaB decoy oligodeoxynucleotides into the periodontal tissue using ultrasound-microbubble method. **Int J Oral Sci.** 9(2): 80-86, 2017.
18. Hatano K, Ishida Y, Yamaguchi H, Hosomichi J, Suzuki J, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Shibutani N, Kaneko S, Ono T. The chemokine receptor type 4 antagonist, AMD3100, interrupts experimental tooth movement in rats. **Arch Oral Biol.** 11;86: 35-39, 2017.
19. Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, Takamura C, Yoshikawa S, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. **J Cardiol.** Sep;70(3):278-285, 2017.
20. Ueshima D, Ashikaga T, Yoshikawa S, Sasaoka T, Hatano Y, Kurihara K, Maejima Y, Isobe M. Effect of over-2-year dual antiplatelet therapy on the rate of major adverse cardiac and cerebral events for everolimus-eluting stent implantation: The landmark analysis from Tokyo-MD PCI registry. **J Cardiol.** Jun;69(6):815-822, 2017.
21. Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, Isobe M. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. **J Cardiol.** May;69(5):774-778, 2017.
22. Akimoto S, Suzuki J (corresponding author), Aoyama N, Ikeuchi R, Watanabe H, Tsujimoto H, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I. A novel bioabsorbable sheet which delivers NF-κB decoy oligonucleotide restrains abdominal aortic aneurysm development in rats. **Int Heart J.** in press
23. Aoyama N, Suzuki J (corresponding author), Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida Y, Shiheido Y, Sato H, Izumi Y, Isobe M. Increased oral Porphyromonas gingivalis prevalence in cardiovascular patients with uncontrolled diabetes mellitus. **Int Heart J.** in press

24. Ikeya K, Aoki J, Ikeda N, Ninomiya T, Tashiro T, Okamura T, Suzuki J (corresponding author). Use of a human-type communication robot to evaluate the categorized communicative ability of demented elderly people. **Geriatr Gerontol Int.** in press.

英文総説

1. Suzuki J (corresponding author), Sato H, Kaneko M, Yoshida A, Aoyama N, Akimoto S, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, IzumiY, Isobe M, Komuro I. Periodontitis and myocardial hypertrophy. **Hypertens Res**. 40(4):324-328, 2017.
2. Kamo T, Akazawa H, Suzuki J, Komuro I. Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart failure. **Korean Circ J**. 2017 Sep;47(5):663-669. doi: 10.4070/kcj. 2017.0028. Epub 2017 Aug 23.

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
浅羽研介、前田恵理子、三木聡一郎、渡邊綾、石田純一、小山雄広
特任研究員
野村行弘、竹永智美、村田仁樹

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診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（陽電子断層撮影）や超高磁場の MRI(磁気共鳴画像)、多列 CT、超音波検査やマンモグラフィーを導入している。

教　育

現在、コンピュータ画像診断学／予防医学講座としては学生の受け入れを行っていないが、放射線医学講座の大学院生や研修医などの学生教育に協力している。研究テーマとして CAD をはじめとする画像処理の研究、あるいは、検診データを

用いた疫学的研究を行う場合には積極的な支援を行っている。

研　究

1) 検診データベースの構築：

独自の検診システムを開発し、日常の検診業務の運営や検診データの入力に活用している。この検診システムは現在も改良を重ねている。検診で撮像された画像は病院の PACS に保存されている。研究目的に限って使用される医用画像は検診部門内に設置された独自の PACS に保存されている。

2) 画像処理ソフトウェア開発：

われわれは統合的ソフトウェア開発環境を構築した。このシステムは臨床サイドと研究サイドに分かれており、後者ではデータが匿名化されている。臨床サイドのシステムではソフトウェア開発のための症例登録と、開発されたソフトウェアの臨床応用が行われる。研究サイドではソフトウェアを開発するための典型症例の取出しと、集積された症例によるソフトウェアのテスト環境が整備されている。

3) ソフトウェアの臨床評価と応用、疫学的研究：

検診データベースに基づいた研究が他の様々な専門領域の研究者と共同で行われている。検診データのうち画像に関しては、開発されたソフトウェアを利用して解析されている。

出版物等

1. Nomura Y, Higaki T, Fujita M, Miki S, Awaya Y, Nakanishi T, Yoshikawa T, Hayashi N, Awai K. Effects of Iterative Reconstruction Algorithms on Computer-assisted Detection (CAD) Software for Lung Nodules in Ultra-low-dose CT for Lung Cancer Screening. Acad.Radiol. 2017 Feb;24(2):124-130.
2. Yasaka K, Furuta T, Kubo T, Maeda E, Katsura M, Sato J, Ohtomo K. Full and hybrid iterative reconstruction to reduce artifacts in abdominal CT for patients scanned without arm elevation. Acta Radiol. 2017 Sep;58(9):1085-1093.
3. Maeda E, Tomizawa N, Kanno S, Yasaka K, Kubo T, Ino K, Torigoe R, Ohtomo K. Subjective and objective evaluation of 10–30% dose reduced coronary artery phantom scans reconstructed with Forward projected model-based Iterative Reconstruction SoluTion (FIRST). Data in brief 2017;10:210-214.
4. Saitoh M, Dos Santos MR, Emami A, Ishida J, Ebner N, Valentova M, Bekfani T, Sandek A, Lainscak M, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Anorexia, functional capacity, and clinical outcome in patients with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). ESC.Heart Fail. 2017 Nov;4(4):448-457.
5. Ishida J, Konishi M, Saitoh M, Anker M, Anker SD, Springer J. Myostatin signaling is up-regulated in female patients with advanced heart failure. Int.J.Cardiol. 2017 Jul 1;238:37-42.
6. Ishida J, Saitoh M, Doehner W, von Haehling S, Anker M, Anker SD, Springer J. Animal models of cachexia and sarcopenia in chronic illness: Cardiac function, body composition changes and therapeutic results. Int.J. Cardiol. 2017 Jul 1;238:12-18.
7. Saitoh M, Ishida J, Doehner W, von Haehling S, Anker MS, Coats AJS, Anker SD, Springer J. Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure: Review update 2016. Int.J.Cardiol. 2017 Jul 1;238:5-11.
8. Hanaoka S, Nakano Y, Nemoto M, Nomura Y, Takenaga T, Miki S, Yoshikawa T, Hayashi N, Masutani Y, Shimizu A. Automatic detection of vertebral number abnormalities in body CT images. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery

2017 May;12(5):719-732.

9. Hanaoka S, Masutani Y, Nemoto M, Nomura Y, Miki S, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K, Shimizu A. Landmark-guided diffeomorphic demons algorithm and its application to automatic segmentation of the whole spine and pelvis in CT images. Int.J. Comput.Assist.Radiol.Surg. 2017 Mar;12(3): 413-430.
10. Kumamaru KK, Murayama S, Yamashita Y, Nojo T, Watanabe Y, Goto M, Maeda E, Echigo J, Soga S, Fujii S. Appropriate imaging utilization in Japan: a survey of accredited radiology training hospitals. Japanese journal of radiology 2017;35(11): 648-654.
11. Saitoh M, Ishida J, Ebner N, Anker SD, von Haehling S. Myostatin inhibitors as pharmacological treatment for muscle wasting and muscular dystrophy. JCSM Clinical Reports 2017;2(1).
12. Ishida J, Saitoh M, Springer J. Single - nucleotide polymorphisms in cachexia - related genes: Can they optimize the treatment of cancer cachexia? Journal of cachexia, sarcopenia and muscle 2017;8(3): 516-517.
13. Ishida J, Saitoh M, Springer J. Is cardiac wasting accompanied by skeletal muscle loss in breast cancer patients receiving anticancer treatment? Journal of cachexia, sarcopenia and muscle 2017;8(5):851-852.
14. Saitoh M, Ishida J, Springer J. Physical activity for the prevention and treatment of sarcopenic obesity. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle 2017;8(3):518-519.
15. Saitoh M, Ishida J, Springer J. Considering technique of assessment and method for normalizing skeletal muscle mass. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle 2017;8(5): 853-854.
16. Maeda E, Tomizawa N, Kanno S, Yasaka K, Kubo T, Ino K, Torigoe R, Ohtomo K. The feasibility of Forward-projected model-based Iterative Reconstruction SoluTion (FIRST) for coronary 320-row computed tomography angiography: A pilot study. J.Cardiovasc. Comput.Tomogr. 2017 Jan - Feb;11(1):40-45.
17. Nemoto M, Hayashi N, Hanaoka S, Nomura Y, Miki S, Yoshikawa T. Feasibility study of a generalized framework for developing computer-aided detection systems—a new paradigm. J.Digital Imaging 2017;30(5):629-639.
18. Nakao T, Hanaoka S, Nomura Y, Sato I, Nemoto M, Miki S, Maeda E, Yoshikawa T, Hayashi N, Abe O. Deep neural network - based computer - assisted detection of cerebral aneurysms in MR angiography. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2017.
19. Dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, Valentova M, Konishi M, Ishida J, Emami A, Springer J, Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). J.Am.Med.Dir. Assoc. 2017 Mar 1;18(3):240-245.
20. Hanaoka S, Shimizu A, Nemoto M, Nomura Y, Miki S, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K, Masutani Y. Automatic detection of over 100 anatomical landmarks in medical CT images: A framework with independent detectors and combinatorial optimization. Med.Image Anal. 2017 Jan;35:192-214.
21. Naganawa S, Yoshikawa T, Yasaka K, Maeda E, Hayashi N, Abe O. Role of delayed-time-point imaging during abdominal and pelvic cancer screening using FDG-PET/CT in the general population. Medicine (Baltimore) 2017 Nov;96(46):e8832.
22. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Yoshikawa T,

Ishigaki K, Matsubara S, Yamamoto N, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Hayashi N, Koike K. Prevalence of Pancreatic Cystic Lesions Is Associated With Diabetes Mellitus and Obesity: An Analysis of 5296 Individuals Who Underwent a Preventive Medical Examination. Pancreas 2017 Jul;46(6):801-805.

23. Shirota G, Maeda E, Namiki Y, Bari R, Ino K, Torigoe R, Abe O. Pediatric 320-row cardiac computed tomography using electrocardiogram-gated model-based full iterative reconstruction. Pediatr.Radiol. 2017; 47(11):1463-1470.

医療安全管理学（東京海上日動）

特任准教授
安樂真樹
特任助教
水木麻衣子
特任研究員
浅野由莉，原伸太郎
学術支援専門職員
小橋百合子
客員研究員
松浦知子，長川真治，勝井恵子，瀬川玲子

ホームページ http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/iryou_anzen.html
http://hcsm.m.u-tokyo.ac.jp/

沿革と組織の概要

医療安全管理学講座（Department of Health Care Safety Management）は 2005 年 12 月，東京海上日動火災保険会社の寄付により東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センターに開講した.

20 世紀の終わりころ，ブリストル小児病院事件やダナファーバー事件などの事件を契機として，多くの先進国で，医療事故や医事紛争に対する社会的関心が高まった．わが国では，1999 年を境として，医療事故や医事紛争に関するメディアの報道が激増し，医師法 21 条の警察届出を介して刑事事件化への危惧が高まる中で，いくつかの事件が捜査の対象となるとともに複数の無罪判決が出されるなど，医療への刑事手続の介入について，さまざまな議論と混乱が渦巻いている状況である.

一方，民事損害賠償をめぐる医事紛争については，永きにわたり，多数の紛争事案について，さまざまなチャンネルを通じて，訴訟になる前の説明や和解などの対応が行われてきている．このような努力にもかかわらず，民事医療訴訟新受件数は，1970 年ころ（新受件数年間約 100 件）から 2004 年（年間 1110 件）まで 10 年ごとに倍増するペースで増加を続けた. 2004 年以後新受件数は減少傾向を示しているが, 2017 年において新受件数 857 件，既済件数 782 件であり，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て、よりよい法的システムのあり方を考えるとともに，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や未来の医療を支える技術に関する研究を行なっている.

研究

従来の研究テーマである医療事故の防止に関する研究，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），2017 年からは日本医療研究開発機構委託研究として肺移植患者のための長期耐久型人工肺システムの開発を行っている. 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ている.

実践

当講座では, 研究活動における成果を踏まえて, 現場の課題の抽出，課題の検討，現場へのフィードバックと支援が継続的に行えるようなシステムの構築, 人材育成に関する取り組みを行っている。

また，患者教育や相談支援に関する教育，先端医療に関する啓発等，法律，医療，福祉，関連業界への講義、講演を行っている。特に，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

和論文・総説・その他

1. 原伸太郎. 人工肺(基礎) 人工臓器 46(3):152-154, 2017
2. 原伸太郎．リレー随筆　生体工学 55(6)274, 2017

学会・講演会発表　（国際学会，国内学会）

国際

1. Shintaro Hara, Takashi Isoyama, Terumi Yurimoto, Xin-Yang Li, Itsuro Saito, Masaki Anraku, Yusuke Abe, Development of the Sequential flow pump: Principle of the sequential pressurization and hemolysis results in secondary model. ASAIO, 2017. Chicago

国内

1. 安樂真樹.「肺移植プログラムの準備と開始～高難度手術導入の例として」．第 117 回日本外科学会定期学術集会．2017 年 4 月．パシフィコ横浜．横浜市
2. 安樂真樹．「画像支援」．第 34 回日本呼吸器外科学会．2017 年 5 月．福岡国際会議場．福岡市
3. 水木麻衣子.「在宅医療支援における薬剤師の活動～困っていませんか？服薬管理～！」日本老年看護学会ランチョンセミナー（エーザイ株式会社）．2017 年 6 月．愛知.
4. 原伸太郎　血圧センサーとして働く人工心臓用カニューレの基礎研究．第５５回人工臓器学会JSAO GRANT受賞者講演．2017年9月 東京
5. 原伸太郎　東京大学医用生体工学講座におけるシミュレーションを用いた研究開発事例．ANSYSDAY2017　2017年10月
6. 水木麻衣子.「医療の苦情相談対応における情報連携の現状」. 日本臨床医学リスクマネジメント学会．2017 年 5 月．東京.
7. 水木麻衣子.「非医療職による医療の苦情相談対応に必要な支援ツールの作成」第 76 回日本公衆衛生学会 2017 年 10 月．鹿児島.
8. 原伸太郎，磯山隆，安樂真樹，斎藤逸郎，阿部裕輔　小児用 ECMO を目指したシーケンシャルフローポンプの基礎研究. 第 55 回人工臓器学会 2017 年 9 月　東京
10. 浅野 由莉，水木 麻衣子，長川 真治.「医療安全支援センターにおける相談体制の実態について」．日本公衆衛生学会．2017．鹿児島.

11. 浅野 由莉, 水木 麻衣子, 児玉 安司, 安樂 真樹. 「医療安全支援センターにおける相談対応について」. 医療の質・安全学会. 2017. 千葉.

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
登録研究員
冨金原悟、菅波秀規、林行和
学術支援職員
寺田規美代、黒崎美雪

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、平成 19 年度 4 月に設立されました。平成 28 年度からは、4 期目に入り、AC メディカル株式会社、エイツーヘルスケア株式会社、FMD K&L Japan 株式会社、小野薬品工業株式会社、株式会社 CAC クロア、日本たばこ産業株式会社、日本メディア株式会社、メディデータ・ソリューションズ株式会社、ルミナリーメディカル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、試験の多様化・効率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研究者主導研究支援を行うことを目的として活動を行っております。

教　育

国内外の組織と連携し、臨床試験データ管理の研究と体系化を目指した教育の実践を行っています。国内においては、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・人材育成を行っています。平成 29 年度は、「臨床研究従事者に対する教育」－次世代のデータマネジャーやモニターをどう育成するか？-」というテーマで臨床研究方法論セミナーを企画し、80 名近くが受講されました。日本医療研究開発機構主催データマネージャー養成研修では、講師やファシリテーターとして、全国の国立大学病院の新人データマネジャーへの教育にも携わりました。また、当講座が事務局となって全国規模でデータマネジメントの研究に関するネットワークを展開しており、110 名以上の方にご登録いただいております。

海外においては、臨床データ管理の国際学会である、Society for Clinical Data Management

（SCDM）の Academia Task Force（ATF）の一員として、アカデミア・データマネジャーのグローバルネットワークの構築など、国際共同プロジェクトに参画しています。

東大病院においては、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 29 年度は 5 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、幅広い領域から依頼を受けております。

研　究

臨床試験データ管理学の研究として、Risk-Based Monitorning 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、臨床研究におけるモバイルヘルスの活用の検討などについて、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。

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ございます。さらに、他センターや他大学が主導している臨床研究についても、研究事務局や研究協力者として、積極的に研究支援を行っております。例としては、「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」、「モバイルヘルスを用いた Patient – generated health data の収集の実施可能性に関する研究」（東加奈子　東京医科大学病院薬剤部）などの臨床試験がございます。

最後に、東大病院臨床研究支援センターの生物統計統計・データ管理部門の一員として、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。

これまでの本邦における臨床試験データ管理は、「なぜ、データ管理が必要なのか？」や「どういう人材が必要なのか？」といった本質が論じられることはなく、臨床試験において臨床データが集まった後のテクニカルな入力ミスや変換ミスをなくすことに主眼が置かれ続けてきた感は否めません。しかしながら、これらは臨床データ管理学の役割のあくまで一部分にしか過ぎません。臨床試験実施中の進捗状況やデータを直接眺められるのはまぎれもなくデータ管理担当者であり、その判断により試験をコントロール可能な重要な役割を担っています。従って、これからの臨床データ管理担当者は、自分の専門領域を軸としながらも、IT・統計学・疫学・医学研究者ともコミュニケーションが取れ、臨床試験実施中のデータプロジェクトマネージングができる人材が必要となってきていると考えます。

一方で、特に本邦において「臨床データ管理」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。臨床試験を取り巻く規制についても、最近では疫学と臨床試験の倫理指針の統合、Good Cliical Practice の改訂（ICH E6-R2）、臨床試験法の成立があり、また、今後は臨床試験の一般指針（IHC E8）の刷新が予定されており、大きな変革の時期を迎えております。

この状況を打開するためにも、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. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, Nashimoto A, Yabusaki H, Imano M, Imamoto H, Kodera Y, Uenosono Y, Amagai K, Kadowaki S, Miwa H, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Miyaji T, and Kitayama J, for the Japan Intraperitoneal Chemotherapy Study Group. Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial. J Clin Oncol 2018 (in press)
2. Kawaguchi T, Azuma K, Sano M, Kim S, Kawahara Y, Sano Y, Shimodaira T, Ishibashi K, Miyaji T, Basch E, Yamaguchi T. The Japanese version of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE): The psychometric validation and discordance between clinician and patient assessments of adverse events. Journal of Patient-Reported Outcomes. 2018;2:2.
3. Ishiyama K, Sato T, Yamaguchi T, Taguma Y: Efficacy of low-density lipoprotein apheresis combined with corticosteroids for cholesterol crystal embolism. Clinical and Experimental Nephrology 21(2): 228-235, 2017.
4. Nakane T, Nakamae H, Yamaguchi T, Kurosawa S, Okamura A, Hidaka M, Fuji S, Kohno A, Saito T, Aoyama Y, Hatanaka K, Katayama Y, Yakushijin K, Matsui T, Yamamori M, Takami A, Hino M, Fukuda T. Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. International Journal of Hematology 105(4): 485-496, 2017.
5. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M, Oda E, Matsubayashi D, Ota K, Kobayashi M, Matsushita Y, Kaburagi J, Ibusuki K, Takita A, Iwashita M, Yamaguchi T: Usefulness of a healthcare database for epidemiological research in atrial fibrillation. Journal of Cardiology 70(2): 169-179, 2017.
6. Watanabe T, Yamaguchi T, Tsunoda H, Kaoku S, Tohno E, Yasuda H, Ban K, Hirokaga K, Tanaka K, Umemoto T, Okuno T, Fujimoto Y, Nakatani S, Ito J, Ueno E: Ultrasound Image Classification of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Analysis of 705 DCIS Lesions. Ultrasound in Medicine and Biology 43(5): 918-925, 2017.
7. Nakamura M, Yamada N, Oda E, Matsubayashi D, Ota K, Kobayashi M, Matsushita Y, Kaburagi J, Ibusuki K, Takita A, Iwashita M, Yamaguchi T: Predictors of venous thromboembolism recurrence and the bleeding events identified using a Japanese healthcare database. Journal of Cardiology 70(2): 155-162, 2017.
8. Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, Yamaguchi T, Kashihara K, Tsuboi Y, Nomoto M, Hattori N, Watanabe H, Saiki H; J-FIRST group: Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. Parkinsonism and Related Disorders 38: 54-60, 2017.
9. Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Owatari S, Miyagi T, Taguchi J, Choi I, Otsuka E, Nakachi S,

Yamamoto H, Kurosawa S, Tobinai K, Fukuda T: Development of a modified prognostic index for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation. Haematologica 102(7): 1258-1265, 2017.

10. Hatano Y, Aoyama M, Morita T, Yamaguchi T, Maeda I, Kizawa Y, Tsuneto S, Shima Y, Miyashita M: The relationship between cancer patients' place of death and bereaved caregivers' mental health status. Psychooncology 26(11): 1959-1964, 2017.
11. Fuji T, Akagi M, Abe Y, Oda E, Matsubayashi D, Ota K, Kobayashi M, Matsushita Y, Kaburagi J, Ibusuki K, Takita A, Iwashita M, Yamaguchi T: Incidence of venous thromboembolism and bleeding events in patients with lower extremity orthopedic surgery: a retrospective analysis of a Japanese healthcare database. Journal of Orthopaedic Surgery and Research 12(1): 55, 2017.
12. Kunimatsu-Sanuki S, Iwase A, Araie M, Aoki Y, Hara T, Fukuchi T, Udagawa S, Ohkubo S, Sugiyama K, Matsumoto C, Nakazawa T, Yamaguchi T, Ono H: The role of specific visual subfields in collisions with oncoming cars during simulated driving in patients with advanced glaucoma. British Journal of Ophthalmology 101(7): 896-901, 2017.
13. Yamaguchi T, Maeda I, Hatano Y, Mori M, Shima Y, Tsuneto S, Kizawa Y, Morita T, Yamaguchi T, Aoyama M, Miyashita M: Effects of End-of-Life Discussions on the Mental Health of Bereaved Family Members and Quality of Patient Death and Care. Journal of Pain and Symptom Management 54(1): 17-26, 2017.
14. Kako J, Morita T, Yamaguchi T, Sekimoto A, Kobayashi M, Kinoshita H, Ogawa A, Zenda S, Uchitomi Y, Inoguchi H, Matsushima E: Evaluation of the Appropriate Washout Period Following Fan Therapy for Dyspnea in Patients With Advanced Cancer: A Pilot Study. American Journal of Hospice and Palliative Care 2017 Jan 1:1049909117707905. doi: 10.1177/1049909117707905. [Epub ahead of print]
15. Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Kohno A, Miyamura K, Umemoto Y, Teshima T, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y: Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation 23(10): 1749-1758, 2017.
16. Shimada S, Saito H, Kawasaki Y, Yamashita S, Adachi H, Kakoi N, Namima T, Sato M, Kyan A, Mitsuzuka K, Ito A, Yamaguchi T, Arai Y: Clinical predictors of the estimated glomerular filtration rate 1 year after radical nephrectomy in Japanese patients. Investigative and Clinical Urology 58(4): 228-234, 2017.
17. Okuyama J, Funakoshi S, Tomita H, Yamaguchi T, Matsuoka H: School-Based Interventions Aimed at the Prevention and Treatment of Adolescents Affected by the 2011 Great East Japan Earthquake: A Three-Year Longitudinal Study. Tohoku Journal of Experimental Medicine 242(3): 203-213, 2017.
18. Kanno T, Nakamura K, Ishiyama K, Yamada Y, Shirato M, Niwano Y, Kayaba C, Ikeda K, Takagi A, Yamaguchi T, Sasaki K: Adjunctive antimicrobial chemotherapy based on hydrogen peroxide photolysis for non-surgical treatment of moderate to severe periodontitis: a randomized controlled trial. Scientific Reports 7(1): 12247, 2017.

19. Fujimura T, Hidaka T, Kambayashi Y, Furudate S, Kakizaki A, Tono H, Tsukada A, Haga T, Hashimoto A, Morimoto R, Yamaguchi T, Takano T, Aiba S: Phase I study of nivolumab combined with IFN-β for patients with advanced melanoma. Oncotarget 8(41): 71181-71187, 2017.
20. Kido R, Akizawa T, Fukagawa M, Onishi Y, Yamaguchi T, Fukuhara S: Interactive Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers or Their Combination on Survival of Hemodialysis Patients. American Journal of Nephrology 46(6): 439-447, 2017.
21. Yasaka M, Koretsune Y, Yamashita T, Oda E, Matsubayashi D, Ota K, Kobayashi M, Matsushita Y, Kaburagi J, Ibusuki K, Takita A, Iwashita M, Yamaguchi T: Recurrent Stroke and Bleeding Events after Acute Cardioembolic Stroke-Analysis Using Japanese Healthcare Database from Acute-Care Institutions. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2017 Dec 12. pii: S1052-3057(17)30606-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.002. [Epub ahead of print]
22. Miyaji T, Iioka Y, Kuroda Y, Yamamoto D, Iwase S, Goto Y, Tsuboi M, Odagiri H, Tsubota Y, Kawaguchi T, Sakata N, Basch E, Yamaguchi T. Japanese translation and linguistic validation of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Journal of Patient-Reported Outcomes. 2017; 1:8.
23. Matsuoka H, Ishiki H, Iwase S, Koyama A, Kawaguchi T, Kizawa Y, Morita T, Matsuda Y, Miyaji T, Ariyoshi K, Yamaguchi T. Study protocol for a multi-institutional, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase III trial investigating additive efficacy of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids: the DIRECT study. BMJ Open 2017;7:e017280.
24. Tantsyura V, Mitchel J, Kim YJ, Miyaji T, Yamaguchi T, McCanless Dunn. Risk-Based Approaches to Data Management and Data Quality: Double Standards or Is It Just Common Sense and Intelligence Taking Over?. Data Basics. 2017; 23: 1

和論文

1. 山口拓洋, 川口崇、宮路天平. 患者自己評価で有害事象を測定するルール開発. 週刊 医学会新聞. 第 3263 号 (3) (2018 年 3 月 5 日)
2. 山口拓洋, 川口崇、宮路天平. Patient Reported Outcomes (PRO) と PRO-CTCAE について. ファルマシア 2018; 54(3) 231-235
3. 山口拓洋, 宮路天平. Explanatory or Pragmatic?. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2017;45(s2) s66-7
4. 山口拓洋, 宮路天平. データマネジャー等の臨床研究支援者の教育育成プログラムの紹介. 臨床医薬 34(2): 96 -99 2018.
5. 筒泉 直樹, 長尾 典明, 小林 典子, 長坂 律子, 森 泰治, 栃木 彩恵子, 田村 祐子, 宮路天平, 山口 拓洋, 成田 智恵, 鶴丸 雅子, 松原 未貴. Special Report: ACRP 2017 Meeting & Expo. Clinical Research Professionals (クリニカルリサーチ・プロフェッショナルズ) No.64 (2018 年 03 月 13 日)

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

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る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、以降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、HeartMate II、Jarvik 2000 の 3 機種が使用可能であり、患者の体格・臨床症状・全身状態を鑑みてデバイスを適時使い分けている。また、デバイス選択方法や最適な患者選択、最適な治療時期を検討しながら決定している。さらに、自己心機能が改善する事によるデバイスの離脱も積極的に行っており、これを推進する治療戦略を検討している。

②協力病院における補助人工心臓治療

東大病院における移植の発展のためには、心臓移植待機症例の長期補助人工心臓治療は極めて重要である。現時点では移植症例の 90％以上が補助人工心臓ブリッジ（BTT）症例であり、ブリッジ期間は平均 950 日におよぶ。平成 23 年 3 月までは大部分のブリッジ症例に用いている保険償還可能な東洋紡補助人工心臓は体外設置型であり、移植まで入院治療を要した。しかし、平成 23 年 4 月以後、EVAHEART、DuraHeart、HeartMate II、Jarvik 2000 による BTT を積極的に行い在宅治療に移行することで、ニプロ補助人工心臓による長期入院は減少しつつある。

3. 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 を超える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。東大病院も他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際的な内容としている。

研究

重症心不全治療開発講座の主たる研究目的は、本邦における末期的重症心不全症例に対して心臓移植や機械的補助循環（LVAD 等）による治療戦略を研究し推進することである。本邦においては末期的心不全の究極的治療法である心臓移植が極

端なドナー心不足により 1997 年の臓器移植法成立後も極めて少なく年間平均 10 例以下のレベルに留まっていた。それ故、補助人工心臓（VAD）を用いた長期心不全治療は 2 年以上に亘る心臓移植へのブリッジ治療として不可欠である。しかしながら現時点では体外設置型補助人工心臓である東洋紡 VAD のみが市販製品として心臓移植のブリッジに保険償還可能な VAD である。それ故、VAD 装着症例は心臓移植に到達するか死亡するまで入院していなければならない。過去 20 年間、欧米先進国では植込型補助人工心臓が開発され、今日では標準的なブリッジデバイスとなっている。2002 年以後欧米では、植込型補助人工心臓の適応は心臓移植へのブリッジから心臓移植を受け皿としない長期在宅治療（Destination Therapy=DT）に拡大されてきている。心臓移植が極端に限られている日本だからこそ、重症心不全治療戦略に植込型補助人工心臓の導入が不可欠である。これまで、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（DuraHeart は平成 29 年 3 月までで販売中止）、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、原著）

英文論文

1. Kubota K, Soma K, Uehara M, Inaba T, Saito A, Takeda N, Hatano M, Morita H, Inuzuka R, Hirata Y, Yao A, Komuro I. Combined Surgical and Medical Therapy for Candida Prosthetic Endocarditis in a Patient with Repaired Tetralogy of Fallot. Int Heart J. 2018 (In press)
2. Minatsuki S, Kiyosue A, Saito A, Maki H, Hatano M, Komuro I. Effectiveness of Nitroglycerin in Managing Subacute Lung Bleeding Induced by Balloon Pulmonary Angioplasty. Int Heart J. 2018 (In press)
3. Sato T, Hatano M, Iwasaki Y, Maki H, Saito A, Minatsuki S, Inaba T, Amiya E, Fujio K, Watanabe M, Yamamoto K, Komuro I. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients undergoing evaluation for pulmonary arterial hypertension. PLoS One. 2018; 13(5):e0197297
4. Asano Y, Jinnin M, Kawaguchi Y, Kuwana M, Goto D, Sato S, Takehara K, Hatano M, Fujimoto M, Mugii N, Ihn H. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis. J Dermatol. 2018;45(6): 633-691.
5. Yonenaga A, Hasumi E, Fujiu K, Ushiku A, Hatano M, Ando J, Morita H, Watanabe M, Komuro I. Prognostic Improvement of Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis (ANEM) Through a Rapid Pathological Diagnosis and Appropriate Therapy. Int Heart J. 2018;59(3):641-646.
6. Taya M, Amiya E, Hatano M, Maki H, Nitta D, Saito A, Tsuji M, Hosoya Y, Minatsuki S, Nakayama A, Fujiwara T, Konishi Y, Yokota K, Watanabe M, Morita H, Haga N, Komuro I. High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle

power among in-hospital patients with advanced heart failure. Heart Vessels. 2018; 33(7):760-761.

7. Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT, Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakanishi T, Sakata Y, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. Sci Rep. 2018;8(1):1998.
8. Saito A, Amiya E, Hatano M, Hosoya Y, Maki H, Nitta D, Minatsuki S, Watanabe M, Komuro I. Newly developed atrial fibrillation progresses to a more severe INTERMACS score in a patient with advanced heart failure due to dilated cardiomyopathy. Clin Case Rep. 2017;5(12):2028-2033.
9. Numata G, Kodera S, Kiriyama H, Nakayama A, Amiya E, Kiyosue A, Hatano M, Takimoto E, Watanabe M, Komuro I. Usefulness of central venous saturation as a predictor of thiamine deficiency in critically ill patients: a case report. J Intensive Care. 2017;5:61
10. Adachi Y, Kinoshita O, Hatano M, Shintani Y, Naito N, Kimura M, Nawata K, Nitta D, Maki H, Ueda K, Amiya E, Takimoto E, Komuro I, Ono M. Successful bridge to recovery in fulminant myocarditis using a biventricular assist device: a case report. J Med Case Rep. 2017;11(1):295.
11. Tsuji M, Amiya E, Hatano M, Komuro I. Dilated cardiomyopathy complicated with visceral heterotaxy. Eur Heart J. 2018;39(1): 73.
12. Numata G, Amiya E, Kojima T, Fujiu K, Hatano M, Watanabe M, Komuro I. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Ebstein's Anomaly. Int Heart J. 2017;58(5): 816-819.
13. Minatsuki S, Hatano M, Maki H, Ando J, Komuro I. The Structure of a Chronic Total Occlusion and Its Safe Treatment in a Patient with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Int Heart J. 2017; 58(5):824-827.
14. Kato NP, Okada I, Kagami Y, Endo M, Hatano M, Ono M, Jaarsma T, Kinugawa K. Quality of life of family caregivers of patients with a left ventricular assist device in Japan. J Cardiol. 2018;71(1):81-87.
15. Kimura M, Nawata K, Kinoshita O, Yamauchi H, Hoshino Y, Hatano M, Amiya E, Kashiwa K, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Ono M. Readmissions after continuous flow left ventricular assist device implantation. J Artif Organs. 2017;20(4):311-317.
16. Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan PH Registry (JAPHR) Network. Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Circ J. 2017 Dec;82(1):275-282.
17. Kiriyama H, Amiya E, Hatano M, Hosoya Y, Maki H, Nitta D, Saito A, Shiraishi Y, Minatsuki S, Sato T, Murakami H, Uehara M, Manaka K, Makita N, Watanabe M, Komuro I. Rapid Improvement of thyroid storm-related hemodynamic collapse by aggressive anti-thyroid therapy including steroid pulse: A case report. Medicine (Baltimore). 2017.
18. Hara H, Takeda N, Morita H, Hatano M, Amiya E, Maki H, Minatsuki S, Taki M, Shiraishi Y, Fujiwara T, Maemura S, Komuro I. Three novel *BMPR2* mutations associated with advanced pulmonary arterial hypertension. Hum Genome Var. 2017.

19. Tanabe N, Ikeda S, Tahara N, Fukuda K, Hatano M, Ito H, Nakayama T, Anzai T, Hashimoto A, Inoue T, Kajinami K, Kihara Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Murohara T, Okazaki O, Sakai S, Satoh T, Takeda Y, Takeishi Y, Taniguchi M, Watanabe H, Yamamoto T, Yamauchi-Takihara K, Yoshioka K, Sasayama S. Efficacy and Safety of an Orally Administered Selective Prostacyclin Receptor Agonist, Selexipag, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Circ J. 2017 (In Press)
20. Yamaguchi J, Tanaka T, Saito H, Nomura S, Aburatani H, Waki H, Kadowaki T, Nangaku M. Echinomycin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells in a HIF-independent manner. Sci Rep. 7: 6516. 2017.
21. Higo T, Naito AT, Sumida T, Shibamoto M, Okada K, Nomura S, Nakagawa A, Yamaguchi T, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Ito M, Hikoso S, Akazawa H, Lee JK, Shiojima I, McKinnon PJ, Sakata Y, Komuro I. DNA single-strand break-induced DNA damage response causes heart failure. Nat Commun. 8: 15104.
22. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. PLoS One. 2017.

リピドミクス社会連携講座

特任教授
清水孝雄、小田吉哉
特任准教授
徳舛富由樹
特任助教
徳岡涼美

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

沿革と組織の概要

リピドミクス講座は、株式会社島津製作所と小野薬品工業株式会社の出資により、平成 23 年 4 月に設置された社会連携講座です［設立時の協力講座：生化学・分子生物学講座 細胞情報学教室（清水孝雄 教授）・国際保健学専攻 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、徳舛富由樹 特任准教授が、平成 30 年 5 月には、小田吉哉　特任教授が着任しました。この他、客員研究員（2 名)、研究補佐（2 名)、大学院生（1 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なっています。

脂質メディエーターの高感度一斉定量解析技術の開発と応用

プロスタグランジンやロイコトリエンなどのエイコサノイド（アラキドン酸代謝物）に代表される脂肪酸系の生理活性脂質、血小板活性化因子（PAF）に代表されるリゾリン脂質系生理活性脂質など、多数の脂質メディエーターが疾患や生理に関わる分子として注目されています。疾患等のメカニズムの研究において、既知の脂質メディエーター群の包括的定量解析は仮説に基づかない発見的手法として有効であると同時に、脂質メディエーター群の量的なバランス「定量的脂質メディエータープロファイル」が、病態を特徴づけるパラメータとして有用です。私たちはこれまで

LC-MS 法による脂質メディエーターの高感度一斉定量法を独自に開発してきましたが、さらに高感度に、より多くの成分を、より短時間で一斉定量解析することにより、大規模臨床検体解析やハイスループットスクリーニングに対応可能な技術として確立することを目指しています。

脂質バイオマーカー探索法の開発と応用

LC-MS 法による未知の生理活性脂質や脂質バイオマーカー探索においては、クロマトグラフィー手法による脂質分離と、質量分析計による検出～同定解析（MS^n解析、精密質量分析、等）を高度に融合させる必要があります。分析装置メーカーとの協働により、脂質のクロマトグラフィー分離の抱える問題点（多数の分離困難な脂質が存在）の解決をはかると同時に、LC-MS における検体間の差分解析および特徴抽出技術の開発、データベースとリンクした測定システムの構築を目指しています。

臨床検体からの脂質解析基盤技術の開発と応用

血液、尿、便、バイオプシー試料などのヒト臨床検体を対象としたリピドミクス解析は、動物実験と比べて個人差によるデータのばらつきが大きく、試料の採取・保存の条件が必ずしもリピドミクス解析に最適化されていないことが問題です。我々は、リピドミクス解析に供する臨床試料の取り扱い技術を開発し、実用性の高いリピドミクス解析手法の創出に取り組んでいます。

脂質代謝解析法の開発

シンプルなリピドミクス解析により膨大な脂質プロファイルデータが得られますが、それだけでは脂質代謝経路（パスウェイ）の状態を知るには不十分です。代謝流量（生成・分解の速度）の変化が必ずしも代謝物の静的な量に反映されないためです。この問題を解決するために、安定同位体を用いたメタボリックラベリング法を細胞や個体のリピドミクス解析に応用するための技術基盤の開発に取り組んでいます。

マウス疾患モデルを用いた脂質バイオマーカー／脂質メディエーター探索

生活習慣病を含む各種疾患のマウスモデルの解析に最新のリピドミクス技術を応用して、脂質バイオマーカー探索を行います。各種遺伝子欠損マウス、遺伝子導入マウスを用いた比較解析も併せて実施することで、重要な脂質マーカー、脂質メディエーター、および脂質代謝プロファイルの発見を目指しています。

新規脂質メディエーター代謝経路の探索

これまで、脂質メディエーターの代謝は、産生酵素や分解酵素の研究により主要な経路が明らかにされていますが、生体内には、組織や細胞種に特異的な脂質メディエーター代謝経路が存在する可能性があります。実際、私たちは、遺伝子欠損マウスの解析から従来の知見とは異なる新たな脂質メディエーターの産生経路の存在を示唆するデータを得ています。培養細胞や動物モデルに対し、新たなリピドミクス技術を用いることで、新規脂質代謝経路の存在とその意義を明らかにします。

熱帯熱マラリアの脂質プロファイルとエネルギーリサイクリング機構の解析

マラリアは毎年 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イオイメージング、生物物理学的解析を組み合わせ、生化学的に解明することが困難な寄生虫タンパク質輸送に関わる膜システムの形成機構と膜物性、それらに依存する寄生虫タンパク質の分子局在のバイオロジー、そして様々な環境（ヒトや蚊の体内）を行き来する寄生虫のエネルギー再利用メカニズムを解明します。

出版物等

1. Tabe S, Hikiji H, Ariyoshi W, Hashidate-Yoshida T, Shindou H, Shimizu T, Okinaga T, Seta Y, Tominaga K, Nishihara T. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 4 is involved in chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. Sci Rep, 7, 16701(2017)
2. Kimura H, Suzuki M, Konno S, Shindou H, Shimizu T, Nagase T, Miyazaki T, Nishimura M. Orchestrating role of apoptosis inhibitor of macrophage in the resolution of acute lung injury. J Immunol, 199, 3870-3882 (2017)
3. Iizuka-Hishikawa Y, Hishikawa D, Sasaki J, Takubo K, Goto M, Nagata K, Nakanishi H, Shindou H, Okamura T, Ito C, Toshimori K, Sasaki T, Shimizu T. Lysophosphatidic acid acyltransferase 3 tunes the membrane status of germ cells by incorporating docosahexaenoic acid during spermatogenesis. J Biol Chem, 292, 12065-12076 (2017)
4. Shindou H, Koso H, Sasaki J, Nakanishi H, Sagara H, Nakagawa MK, Takahashi Y, Hishikawa D, Iizuka-Hishikawa Y, Tokumasu F, Noguchi H, Watanabe S, Sasaki T, Shimizu T. Docosahexaenoic acid preserves visual function by maintaining correct disc morphology in retinal photoreceptor cells. J Biol Chem, 292, 12054-12064 (2017)
5. Takeda T, Komiya Y, Koga T, Ishida T, Ishii Y, Kikuta Y, Nakaya M, Kurose H, Yokomizo T, Shimizu T, Uchi H, Furue M, Yamada H. Dioxin-induced increase in leukotriene B4 biosynthesis through the aryl hydrocarbon receptor and its relevance to hepatotoxicity owing to neutrophil infiltration. J Biol Chem, 292. 10586-10599 (2017)
6. Shindou H, Shiraishi S, Tokuoka MS, Takahashi Y, Harayama T, Abe T, Bando K, Miyano K, Kita Y, Uezono Y, Shimizu T. Relief from neuropathic pain by blocking of platelet-activating factor-pain loop. FASEB J, 31, 2973-2980 (2017)
7. Shimura M, Shindou H, Szyrwiel L, Tokuoka SM, Hamano F, Matsuyama S, Okamoto M, Matsunaga A, Kita Y, Ishizaka Y., Yamauchi K, Kohmura Y, Lobinski R, Shimizu I, Shimizu T. Imaging of intracellular fatty acids by scanning X-ray fluorescence microscopy. FASEB J. 30 4149-4158 (2016) Epub.
8. 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)
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 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)

13. 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)
14. Chagas AC, McPhie P, San H, Narum D, Reiter K, Tokumasu F, Brayner FA, Alves LC, Ribeiro JM, Calvo E. Simplagrin, a platelet aggregation inhibitor from Simulium nigrimanum salivary glands specifically binds to the Von Willebrand factor receptor in collagen and inhibits carotid thrombus formation in vivo. PLoS Negl. Trop. Dis., 8, e2947 (2014)
15. 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)
16. Yoshioka W, Kawaguchi T, Fujisawa N, Aida-Yasuoka K, Shimizu T, Matsumura F, Tohyama C. Predominant role of cytosolic phospholipase A2α in dioxin-induced neonatal hydronephrosis in mice. Sci. Rep., 4, 4042 (2014)
17. 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)
18. 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)
19. Morimoto R, Shindou H, Tarui M, Shimizu T. Rapid production of platelet-activating factor is induced by protein kinase Cα-mediated phosphorylation of lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 protein. J. Biol. Chem., 289, 15566-15576 (2014)
20. 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)

音声病態分析学講座

特任准教授
徳野慎一
特任助教
中村光晃

ホームページ http://www.univ.tokyo/

沿革と組織の概要

音声病態分析学講座は、マツダ株式会とＭＫＩ（三井情報）株式会社の出資により、平成26年9月に社会連携講座として設置された［設立時の協力講座：生体管理医学講座 救急医学（矢作直樹 教授）］。平成29年9月からはマツダ株式会とＰＳＴ株式会社からの出資により運営されている。［協力講座：生体管理医学講座 麻酔科学（山田芳嗣 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。

教員構成は、徳野慎一 特任准教授（平成26年9月着任）、光吉俊二 特任講師（平成26年12月～平成29年8月）、中村光晃 特任助教（平成29年9月着任）および特任研究員1名と客員研究員2名である。

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。

研究

音声には言語成分のような随意的な成分と主として自律神経由来の不随意な成分が含まれる。この不随意成分をパターン化し評価することで話者の感情を認識する音声感情認識技術は既に確立されている。本講座では、この技術をさらに発展させた音声から心の健康度（うつ傾向・躁傾向）を計測する音声病態分析技術の医学的妥当性の評価と社会実装に向けた研究を行っている。また、この技術をさらに発展させ他の疾患への応用を試みている。

■ 音声によるうつ度評価の医学的検証と社会実装に向けた研究

1) 健常者と患者の音声比較

現在のところ、2週間程度の長期の音声を取ることで、患者と健常者の声をほぼ識別することが可能となった。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

社会実装研究として、ボランティアによる長期利用の前向き研究を実施中。

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実施中。

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実施中である。

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中である。

■ 音声病態分析技術のストレス・うつ病以外への応用

出資企業であるＰＳＴ株式と共同研究を実施中である。

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) その他の疾患への応用

現在、精神疾患（大うつ病、双極性障害)、神経疾患（パーキンソン病)、認知症（含；アルツハイマー病)、口腔外科疾患（舌癒着症）などについて、研究を実施中である。

■ 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。

出版物等

1. Tokuno S. Pathophysiological Voice Analysis for Diagnosis and Monitoring of Depression. In: Yong-Ku Kim, editors. Understanding Depression. Volume 2. Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. Singapore: Springer; 2018. p. 83-95.
2. Shinohara S, Omiya Y, Hagiwara N, et al. Case Studies of Utilization of the Mind Monitoring System (MIMOSYS) Using Voice and Its Future Prospects. ESMSJ (Econophysics, Sociophysics & other Multidisciplinary Sciences Journal). 2017; 7(1):7-12.
3. Higuchi M, Yamamoto I, Omiya Y, et al. Mitsuyoshi S, Tokuno S. Measurement of Stress Level to Prevent Post-Traumatic Stress Disorder Developed by Identifying Dead Bodies. ESMSJ (Econophysics, Sociophysics & other Multidisciplinary Sciences Journal). 2017;7(1):13-18.
4. Hagiwara N, Omiya Y, Shinohara S, et al. Difference in Voice Analysis Result by Pre and Post Processing of Telephone Line. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2017;Jul: 242-245.
5. Shinohara S, Omiya Y, Nakamura M, et al. Multilingual evaluation of voice disability index using pitch rate. Advances in Science Technology and Engineering Systems Journal. 2017;2(3):765-772.
6. Hagiwara N, Omiya Y, Shinohara S, et al. Validity of Mind Monitoring System as a Mental Health Indicator using Voice. Advances in Science, Technology and Engineering Systems Journal. 2017;2(3):338-344.
7. Mitsuyoshi S, Nakamura M, Omiya Y, et al. Mental status assessment of disaster relief personnel by vocal affect display based on voice emotion recognition. Disaster and Military Medicine, 2017;3(1):4.

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
特任助教
阿部麻里
客員研究員
田邊秀憲

ホームページ http://ant.m.u-tokyo.ac.jp/index.html

沿革と組織の概要

本講座は患者に「我慢させない療養生活」を実現し人々の健康を早期に取り戻すために、臨床現場を基軸とし、高度な看護技術を創生する学問領域を発展させることを目的に、東京大学大学院医学系研究科社会連携講座として2012年12月に開設された。

看護技術発展における課題として、大学で行う研究と臨床現場で行われている看護技術との乖離があげられる。つまり、大学では研究を通して看護の発展に寄与する方策を持っていても、病院から離れているためにそれを還元することや臨床のニーズを把握することが困難な場合がある。一方で病院では、新しい技術の創生が、看護師の経験に依存する傾向があり、科学的プロセスを経た開発は極めて限定されてきた。看護師が臨床で業務をこなしながら研究ができるような、人材の育成や支援体制は十分といえない点も挙げられる。

これらの課題を解決し、さらなる看護技術の進化をめざし、テルモ株式会社の協力のもと、老年看護学／創傷看護学分野、看護部、糖尿病・代謝内科を協力講座とする社会連携講座が、病院内に設置された。病院の看護部、診療科、大学院看護学専攻が協力してチーム医療・研究を推進する、日本の新たな研究基盤のモデルを構築する。そして実践の場のニーズにあった、新しい看護をスピーディーに世界に発信することを目指して取り組む。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、阿部麻里特任助教、田邊秀憲客員研究員（テルモ株式会社）である。

また、平成29年4月に東京大学大学院医学系研究科附属グローバルナーシングリサーチセンター（Global Nursing Research Center: GNRC）が開設された。本講座教員はGNRCのケアイノベーション創生部門、クリニカルナーシングテクノロジー分野を兼担し、異分野融合型イノベーティブ看護学研究の推進、およびケアイノベーションを先導できる若手看護学研究者育成に貢献した。

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（健康支援実習、老年看護学特論Ⅰ、創傷看護学特論Ⅰ）。

平成 29 年度の博士論文の実績は以下の通りである（1 題）。

“Interventional study by bundle care to reduce mechanical irritation for prevention of peripheral intravenous catheter failure”

GNRC が主催する博士研究員、研究者を対象としたセミナーの看護トランスレーショナルリサーチについての講義を担当した（看護理工学入門セミナー、ハンズオンセミナー）。

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。臨床現場のニーズを把握し、病態生理に基づくメカニズム解明を進め、看護技術や医療機器を開発し臨床現場に還元していくという、看護トランスレーショナルリサーチを推進している。東京大学医学部附属病院看護部との共同研究により、輸液療法における点滴トラブルの実態調査をベースとして、点滴トラブルの予防を目指したエビデンスに基づく看護技術への介入研究、また、早期発見を目指した感温フィルムの開発、実装に向けての人を対象とした臨床研究へと進めている。

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、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。

以下、本講座で平成 29 年度に実施された主な研究テーマを挙げる。

- 点滴トラブルのメカニズムの解明
- 点滴トラブルを予防する静脈留置カテーテルの開発
- 血管外漏出の早期発見を目指した感温フィルムの評価
- 超音波検査装置を用いた静脈カテーテル留置技術向上のプログラム開発

その他、協力講座の専門領域の研究テーマである車椅子アスリートの褥瘡に関する研究を行った。

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 26 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会 最優秀会長賞（2017 年 6 月）。パクリタキセル・カルボプラチン療法における末梢点滴刺入部の皮下組織の特徴。

出版物等

1. Sakurai S, Hanafusa N, Kato H, Iizaka S, Murayama R, Nangaku M. Questionnaire Survey on Nutritional Supplement Therapy and Exercise Training at Hemodialysis Facilities in Japan, Renal Replacement Therapy, 2017; 3:60, https://doi.org/10.1186/s41100-017-0137-4
2. Matsui Y, Murayama R, Tanabe H, Oe M, Motoo Y, Wagatsuma T, Michibuchi M, Kinoshita S, Sakai K, Konya C, Sugama J, Sanada H. Evaluation of the Predictive Validity of Thermography in Identifying Extravasation With Intravenous Chemotherapy Infusions. Journal of Infusion Nursing. 2017; 40(6): 367-374.
3. Abe M, Oe M, Murayama R, Takahashi M, Zushi Y, Tanabe H, Takamoto I, Suzuki R, Yamauchi T, Kadowaki T, Komiyama C, Sanada H. Development of an Automatic

Puncturing and Sampling System for a Self-Monitoring Blood Glucose Device. Diabetes Technology & Therapeutics. 2017; 19(11): 651-659.
4. Takahashi T, Murayama R, Oe M, Nakagami G, Tanabe H, Yabunaka K, Arai R, Komiyama C, Uchida M, Sanada H. Is thrombus with subcutaneous edema detected by ultrasonography related to short peripheral catheter failure? Journal of Infusion Nursing. 2017; 40(5): 313-322.
5. Murayama R, Uchida M, Oe M, Takahashi T, Oya M, Komiyama C, Sanada H. Removal of peripheral intravenous catheters due to catheter failures among adult patients. Journal of Infusion Nursing. 2017; 40(4): 224-231.
6. Oya M, Murayama R, Oe M, Yabunaka K, Tanabe H, Takahashi T, Matsui Y, Otomo E, Komiyama C, Sanada H. Continuous thermographic observation may predict extravasation in chemotherapy-treated patients. European Journal of Oncology Nursing. 2017; 28: 56-61.
7. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. Availability of two self-administered diet history questionnaires for pregnant Japanese women: A validation study using 24-hour urinary markers, Journal of Epidemiology. 2017; 27(4): 172-179.
8. 井上文, 保坂嘉成, 村山陵子, 田邊秀憲, 大江真琴, 内田美保, 小見山智恵子, 真田弘美. 看護師の末梢静脈路確保における留置針刺入・輸液ルート接続時の主観的体験. 看護理工学会誌. 2017; 4(1): 67-72.
9. 小林康司, 池田真理, 村山陵子, 大江真琴, 相馬光代, 鳩宿あゆみ, 小見山智恵子, 真田弘美. 看護師の視点からとらえた輸液療法が患者の療養生活行動を妨げるプロセス. 看護理工学会誌. 2017; 4 (1): 39-48.
10. 大江真琴, 濱谷雅子, 野口博史, 大場美穂, 竹原君江, 大橋優美子, 植木浩二郎, 門脇孝, 森武俊, 真田弘美. 糖尿病患者における足部胼胝の要因：カルテ調査による検討. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌. 2017; 20 (4): 426-433.

ヘルスサービスリサーチ講座

特任准教授
城　大祐
特任助教
道端伸明

ホームページ　http://webpark1902.sakura.ne.jp/wp/

沿革と組織の概要

ヘルスサービスリサーチ講座は、超高齢社会における持続可能な医療の実現に向けて、臨床医学・疫学・医療経済等の学際領域であるヘルスサービスリサーチを発展させるとともに、ヘルスサービスリサーチに関わる研究者やアナリストの人材育成を目的として、株式会社ツムラの出資により社会連携講座として平成 28 年 4 月に開設された。協力講座は、臨床疫学・経済学講座（康永秀生教授）と呼吸器内科学（長瀬隆英教授）である。

設立時の構成教員は、城　大祐　特任准教授（平成 28 年 4 月着任）、道端伸明　特任助教（平成 28 年 4 月着任）、笹渕裕介　特任助教（平成 28 年 4 月着任）の 3 名である。平成 29 年の構成教員は、城と道端の 2 名であった。

教育

ヘルスサービスリサーチ講座では、協力講座の臨床疫学・経済学講座にて行われる公共健康医学専攻学生の講義や指導のサポートを行った。また、協力講座の呼吸器内科学の学部学生の系統講義の一部を担っている。

・公共健康医学専攻学生の講義（臨床疫学・経済学演習）のサポート；城、笹渕、道端
・公共健康医学専攻学生の指導；城、笹渕、道端
・東京大学医学系研究科大学院生（呼吸器内科学、呼吸器外科学）の指導：城、笹渕、道端
・医学部系統講義：「間質性肺疾患と膠原病肺」；城

研究

ヘルスサービスリサーチとは、疾患の疫学や医療技術の効果等に関する臨床疫学研究から、医療サービスの構造・プロセス・アウトカム分析、医療の質評価、医療経済分析、医療サービス資源配分や財政分析に至るまでを幅広くカバーする学際的領域である。本講座は大規模データベースを用いて以下の研究課題に取り組んでいる。

(1)呼吸器疾患を中心とした各種疾病の臨床疫学研究
(2)西洋医学・漢方医学を含めた多くの要素技術に関する効果分析、医療経済分析
(3)超高齢化による人口動態変動と医療サービス必要量に関する分析
(4)医療従事者、医療施設・設備等の医療サービス資源の効率的配分に関する分析

具体的には、以下に示すような研究をおこない論文報告した。

1)増悪入院した慢性閉塞性肺疾患患者の在院死亡リスクを予測するためのノモグラムの作成

COPD 患者はしばしば増悪を起こし、入院治療を必要とすることもあり死亡率の増加にも関連し

ている。これまでに COPD 増悪による死亡率については報告されてきたが、個々の在院死亡率を予測するには情報が限られていた。そのため、本研究では日本の入院患者データベースを用いて入院時の患者背景から在院死亡率を予測するノモグラムを作成することを目的とした。

COPD 増悪によって入院し 2010 年 7 月から 2013 年 3 月の間に退院した患者を後ろ向きに解析した。ロジスティック回帰分析によって在院死亡率に関連する因子を検証し、それらの因子を用いて在院死亡率を予測するノモグラムを作成した。

解析対象者は 3,064 人、在院死亡者は 209 人（在院死亡率 6.8%）だった。高い死亡率は高齢、男性、BMI が低いこと、意識障害、呼吸困難症状の強さ、機械的人工呼吸の使用歴、肺炎を併発していること、喘息を併発していないことと関与していた。これらの因子を用いて在院死亡率を予測するノモグラムを作成した。Concordance index は 0.775 であり、Bootstrap 法を用いて Internal validation を行い calibration plots を作成したところ、予測される在院死亡率とよく一致していた。

COPD 増悪によって入院した患者の在院死亡率を予測するノモグラムを作成した。このノモグラムは臨床医がより良い治療を行う助けとなり、また、患者及びその家族に適切な情報を伝えるために役立つと考える。

2)気管支喘息発作にて入院した患者の予後予測ノモグラムの検討（文献 52）

気管支喘息発作は救急外来受診や入院を要し、時に致死的な疾患である。しかし入院を要する気管支喘息発作の予後を予測する因子の知見は限られており、入院患者の予後を予測する方法は現在までに知られていない。そこで我々は本邦の入院患者データベースを用いて、気管支喘息発作にて入院した患者の臨床的特徴と入院中死亡に関連する因子を調査し、入院中死亡を予測するノモグラムを作成した。

本邦の DPC データベースを用いて 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までに気管支喘息発作にて入院した患者のデータを後ろ向きに収集した。患者背景を調査し、Cox 比例ハザード解析を用いて全ての原因の入院中死亡に関連する因子を検討した。

総患者数は 19,684 人、平均年齢は 58.8 歳(標準偏差 19.7 歳)、入院日数の平均値は 8 日（四分位範囲 5-12 日）、入院中死亡は 118 名（0.6%）であった。高い入院中死亡率に関連する因子は高齢、男性、意識低下、肺炎および心不全の併存であった。これらの入院時の変数を使用してノモグラムを作成した。結果に基づいた calibration plot は妥当であり、このノモグラムにより入院中死亡の確率を予測可能と言えた。

今回我々が作成したノモグラムにより、気管支喘息発作にて入院した患者個人の入院中死亡が予測可能であった。

3)小細胞肺がん、とくにリンパ節転移症例の最適な術後の治療戦略は明らかでない。我々はリンパ節転移を伴う術後小細胞肺がんに対する化学療法と化学放射線療法を比較した。

DPC データベースを用いて、2010 年 7 月から 2015 年 3 月までの N1 と N2 リンパ節転移のある小細胞肺がん症例を抽出した。年齢、性別、併存疾患、手術時の TNM 分類、手術法、化学療法薬剤、入院中の放射線治療、退院状況を検討した。Cox 回帰分析を用いて、化学療法と放射線化学療法の無再発生存期間を比較した。

無増悪生存期間の中央値は、化学療法群（n=489）と放射線化学療法群（n=75）でそれぞれ、1,146 日（95%信頼区間 885-1407）と 873 日（95%信頼区間 464-1,282）であった。患者背景で調整したのちには 2 つの治療法に差はみられなかった（ハザード比 1.29、 95%信頼区間 0.91-1.84）。

N1、N2 リンパ節転移を伴う小細胞肺がん患者において化学療法と放射線化学療法とで無再発生

存期間に有意な差を認めなかった。無作為盲検試験が必要と考えられた。

引き続き、大規模データベースを用いた様々分析を進めている。

出版物等

1. Okubo Y, Michihata N, Uda K, Morisaki N, Miyairi I, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Dose-response relationship between weight status and clinical outcomes in pediatric influenza-related respiratory infections. Pediatr Pulmonol. 2018;53(2):218-23.
2. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Uda K, Miyairi I, Ogawa Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Recent trends in practice patterns and impact of corticosteroid use on pediatric Mycoplasma pneumoniae-related respiratory infections. Respir Investig. 2018;56(2):158-65.
3. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Miyairi I, Urayama KY, Yasunaga H. Recent patterns in antibiotic use for children with group A streptococcal infections in Japan. J Glob Antimicrob Resist. 2018;13:55-9.
4. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Hangai M, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Recent trends in practice patterns and comparisons between immunoglobulin and corticosteroid in pediatric immune thrombocytopenia. Int J Hematol. 2018;107(1):75-82.
5. Koizumi C, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-Hospital Mortality for Hepatic Portal Venous Gas: Analysis of 1590 Patients Using a Japanese National Inpatient Database. World J Surg. 2018;42(3):816-22.
6. Hiyama N, Sasabuchi Y, Jo T, Hirata T, Osuga Y, Nakajima J, Yasunaga H. The three peaks in age distribution of females with pneumothorax: a nationwide database study in Japan. Eur J Cardiothorac Surg. 2018.
7. Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Yamauchi Y, Matsui H, Hasegawa W, Takeshima H, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T. Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy for small cell lung cancer with lymph node metastasis: a retrospective observational study with use of a national database in Japan. BMC Cancer. 2017;17(1):613.
8. Sakamoto Y, Yamauchi Y, Yasunaga H, Takeshima H, Hasegawa W, Jo T, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Development of a nomogram for predicting in-hospital mortality of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1605-11.
9. Ono S, Ono Y, Michihata N, Sasabuchi Y, Yasunaga H. Effect of Pokemon GO on incidence of fatal traffic injuries: a population-based quasi-experimental study using the national traffic collisions database in Japan. Inj Prev. 2017.
10. Okubo Y, Michihata N, Yoshida K, Morisaki N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Impact of pediatric obesity on acute asthma exacerbation in Japan. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(8):763-7.
11. Matsui H, Jo T, Fushimi K, Yasunaga H. Outcomes after early and delayed rehabilitation for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide retrospective cohort study in Japan. Respir Res. 2017;18(1):68.
12. Jo T, Yasunaga H, Sasabuchi Y, Michihata N, Morita K, Yamauchi Y, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Association between dementia and discharge status in patients

hospitalized with pneumonia. BMC Pulm Med. 2017;17(1):128.
13. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Takeshima H, Sakamoto Y, Jo T, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Prognostic nomogram for inpatients with asthma exacerbation. BMC Pulm Med. 2017;17(1):108.

社会連携講座
スキンケアサイエンス

特任准教授
峰松健夫
特任講師
玉井奈緒

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

沿革と組織の概要

社会連携講座スキンケアサイエンスは、サラヤ株式会社の協力を得て、平成 29 年 2 月 1 日に開講された教室である。老化や疾患等の影響により機能が低下した脆弱な皮膚に対し、生理学的な状態を評価し、改善する看護技術の開発を目的とし、看護学研究における生物学的基礎研究に積極的に取り組んでいる。

平成 29 年度構成員は、特任准教授 1、特任講師 1 である。

教育

学部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。担当した講義は以下のとおりである。

「看護学概論 2」（1–2 年次 A セメスター）
「老年看護学」（3 年次 A2 ターム）
「老年看護学Ⅱ」（4 年次 S1 ターム）
「老年看護学実習」（4 年次 S2 ターム）

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。担当した講義は以下のとおりである。

「老年看護学特論Ⅰ」（S1 ターム）
「創傷看護学特論Ⅰ」（S2 ターム）

また研究指導として、老年看護学/創傷看護学分野の大学院生の研究について、演習・実習を通して指導協力を行った。

平成 29 年度の修士論文の実績は以下の通りである（1 題）。

“Prediction of healing in Category I pressure ulcers by skin blotting with a lymphangiogenesis marker, vascular endothelial growth factor C: A pilot study”

研究

当研究室では、我々が日常的に直接見て触ることのできる臓器である皮膚から見た、健康を守るための看護ケアを中心に研究を行っている。特に、看護理工学の考えに基づき、臨床上の課題を抽出し、そのメカニズムを基礎的に検討し、明らかになった問題に介入するための機器開発ならびに評価を行うという一連のトランスレーショナル・リサーチに取り組んでいる。

また、特任准教授は医学系研究科附属グローバルナーシングリサーチセンター ケアイノベーション創成部門 バイオロジカルナーシング分野を兼任し、看護学研究における分子生物学的アプローチの方法論の確立と普及に努めている。

医学系研究科附属グローバルナーシングリサーチセンターが主催する看護理工学入門セミナーでは､特に臨床の看護現場で直面する課題に対して、包括的思考に加えて、分析的思考に基づく生理学や分子生物学的な手法および臨床での応用について、学内外の多くの看護学研究者、臨床看護師に教授した。さらに本入門セミナー受講者のうち、希望者に対して、看護理工学ハンズオンセミナーを行い、質的スケッチ技法や分子生物学的実験方法の具体的な手法の実践指導を行った。

本講座で平成 29 年度に実施された主な研究テーマを以下に挙げる。中でも、創面ブロッティング法を用いた創傷アセスメント技術は、サラヤ株式会社と共同して取り組んでおり、平成 30 年度の実用化に向けて、具体的な製品仕様を検討している状況である。また、車椅子アスリートの褥瘡ケアの取り組みを通して、東京 2020 パラリンピックへの貢献も行っている。

・スキンブロッティング法を用いた低侵襲スキンアセスメント技術の開発
　皮膚バリア機能の評価
　足白癬の同定
　脱水症の同定
・創面ブロッティング法を用いた創傷アセスメント技術の開発と実用化に向けた取り組み
　褥瘡治癒の予測
　バイオフィルムの同定
・スカルプケアサイエンスに関する研究
　男性型脱毛症の早期発見と予防
　抗癌剤性脱毛症の頭皮生理機能の変化
　医療用ウィッグの効果検証
・車椅子アスリートの褥瘡ケアに関する研究
　車椅子アスリートの皮膚の実態
　競技中の体圧変化と皮膚変化の関連
・皮膚再生医療に関する研究
　表皮微細構造を再生する足場素材の開発

また、創傷看護学の分野で世界的な権威である Curtin University（オーストラリア）の Keryln Carville 教授との国際的共同研究として、スキンテアの予測・予防法の開発に取り組んでいる。

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 26 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会　学術論文優秀賞
Hori N, Tamai N, Noguchi H, Nakagami G, Sugama J, Mori T, Sanada H. Development and assessment of air mattress with independent air cell pressure control responsive to interface pressure distribution.日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌, 20 巻 3 号：300-309, 2016.

・The Best Presentation Award. 21st East Asian Forum of Nursing Scholars & 11th International Nursing Conferences
Sari WD, Minematsu T, Yoshida M, Sanada H. Skin blotting as a measure of albumin and nerve growth factor ß can predict presence pruritus among elderly population. Seoul (Korea), 2018/1/11-12.

出版物等

1. Uehata Y, Yoshida M, Yabunaka K, Minematsu T, Tamai N, Sugama J, Sanada H. Relationship of skin hardness of the temporal region to nutritional status. Journal of Nursing Science and Engineering. 2017;4(1): 49-57.
2. Nakagami G, Schultz G, Gibson DJ, Phillips P, Kitamura A, Minematsu T, Miyagaki T, Hayashi A, Sasaki S, Sugama J, Sanada H. Biofilm detection by wound blotting can predict slough development in pressure ulcers: a retrospective observational study. Wound Repair and Regeneration. 2017;25(1): 131-8.
3. Tamai N, Minematsu T, Tsunokuni S, Aso K, Higashimura S, Nakagami G, Sanada H.

Detection of albumin using skin blotting as a measure of skin barrier function. Journal of Nursing Science and Engineering. 2017;4(2): 116-20.

4. Nozawa K, Tamai N, Minemtsu T, Kitamura A, Saegusa M, Amaike K, Sanada H. Situation of occurrence and morphological characteristics of peressure ulcers among inpatients with mental illness. Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence Management. 2017;21(1):10-24.
5. Minematsu T, Nakagami G, Mugita Y, Tamai N, Sanada H. Development of a distribution analysis method for metalloproteinase activity by combining wound blotting and zymography techniques: A pilot study in mice. Journal of Nursing Science and Engineering. 2018;5(1):58-64.
6. Takahashi T, Murayama R, Tanabe H, Tamai N, Yabunaka K, Sanada H. Observational study at the time of peripheral venous catheter placement using the ultra-sonography and qualitative sketching method. Journal of Nursing Science and Engineering. 2018;5(1):2-11.

イメージング看護学

特任准教授
藪中幸一
特任講師
吉田美香子
特任助教
松本勝
共同研究員
半田真弓、苅部樹彦

ホームページ /http://www.imagingnursing.m.u-tokyo.ac.jp/index.html

沿革と組織の概要

本講座は患者に「安全安心で快適な療養生活」の実現を目指して、イメージング技術を基盤とする看護ケアの実態調査、看護技術の提案、評価までのトランスレーショナルリサーチを実践し、ケアシステムの開発と臨床現場への適用を目的に、東京大学大学院医学系研究科社会連携講座として 2017 年 4 月に開設された。

具体的には、(1)看護ケアをサポートする超音波技術支援システムの開発(2)診療の補助のためのイメージング技術を用いた遠隔サポートシステムの開発(3)看護における新たなイメージング手法によるイノベーション技術開発を予定している。

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、富士フイルム株式会社の協力のもと、老年看護学／創傷看護学分野を協力講座とする社会連携講座が設置された。これは世界に類を見ない超高齢社会を先導する日本の看護学において、臨床現場に立脚したイメージング看護技術を確立し、いち早く世界に発信することを目指して取り組む。

講座構成員は、藪中幸一特任准教授、吉田美香子特任講師、松本勝特任助教、半田真弓・苅部樹彦共同研究員（富士フイルム株式会社）である。また、特任准教授は医学系研究科附属グローバルナーシングリサーチセンター ケアイノベーション創成部門 ビジュアライズナーシング分野を兼任し、看護学研究におけるイメージング看護技術の確立と普及に努めている。

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（創傷看護学特論 I、保健学実習）。

平成 29 年度の修士論文の実績は以下の通りである（1 題）。

“ Fecal distribution changes using colorectal ultrasonography in elderly patients with physical and cognitive impairment at long-term care facilities: A longitudinal observational study.”

医学系研究科附属グローバルナーシングリサーチセンターが主催する看護理工学入門セミナー

では、特に臨床の看護現場で直面する課題に対して、イメージング看護技術を学内外の多くの看護学研究者、臨床看護師に教授した。さらには、本入門セミナー受講者の中で、ハンズオンセミナーを希望する者に対して、看護に有益な超音波技術の実践指導を行った。

外部向けの啓発講義・演習では、福岡県看護協会・京都橘大学　看護教育研修センター・静岡県立静岡がんセンターで行われた皮膚・排泄ケア認定看護師教育課程の講義を担当した。日本看護協会・看護研修学校では認定看護師教育課程の講義をおこなった。また、ノッテンガム大学で行われたサマースクールで講義を担当した。

研究

本講座では、超音波技術を用いた看護アセスメント技術の開発を行い、臨床の現場に直結するイメージング看護学の研究を推進することにある。そのために、超軽量、高画質、広帯域な周波数による汎用型携帯型超音波装置を開発する。さらに、画像解析による看護アセスメントコーチングソフトを開発し、特別な技術を要することなく看護師のアセスメント支援を実施している。

具体的には、日本医療研究開発機構の研究で研究開発課題名“アドバンスドな看護技術を導入した在宅・施設療養者の「食べること」「排便すること」を支える多職種連携システムの構築”において下記の研究を実施した。

1）摂食嚥下を支える在宅・介護施設—病院間多職種連携システムの開発と評価
2）排便を支える在宅・介護施設—病院間多職種連携システムの開発と評価

その他には、超音波装置を使用した排尿自立支援ソフトの開発、超音波装置を使用した深部褥瘡の評価を実施した。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超音波セミナーを企画した。

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 5 回看護理工学会 奨励賞（2017 年 10 月）. 意識障害のある寝たきり高齢者における 24 時間の睡眠評価とバイタルサインズのモニタリング.

・第 5 回看護理工学会 奨励賞（2017 年 10 月）. New quantitative indicators of evaluating the skin care regimen for older adults with dry skin by using the digital image analysis.

・第 26 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会　会長賞（2017 年 6 月）.パクリタキセル・カルボプラチン療法における末梢点滴刺入部の皮下組織の特徴.

出版物等

1. Yabunaka K, Matsumoto M, Yoshida M, Tanaka S, Miura Y, Tsutaoka T, H, a M, Nakagami G, Sugama J, Sanada H. Assessment of rectal feces storage condition by a point-of-care pocket-size ultrasound device for healthy adult subjects: a preliminary study. Drug Discoveries and Therapeutics. 2018;12(1): 42-6.
2. Miura Y, Nakagami G, Yabunaka K, Tohara H, Noguchi H, Mori T, Sanada H. A Randomized Controlled Trial to Investigate the Effectiveness of the Prevention of Aspiration Pneumonia Using Recommendations for Swallowing Care Guided by Ultrasound Examination. Healthcare. 6(1), 15, 2018.
3. Komagata K, Yabunaka K, Nakagami G, Ikeda M, Takehara K, Takemura Y, Sanada H. Confirming the placement of nasogastric tubes by hand-carried ultrasonography device. Journal of Nursing Science and Engineering. 5 (1): 52-57, 2018.
4. Matsumoto M, Ogai K, Aoki M, Urai T, Yokogawa M, Tawara M, Kobayashi M, Minematsu T, Sanada H, Sugama J. Changes

in dermal structure and skin oxidative stress in overweight and obese Japanese males after weight loss: a longitudinal observation study. Skin Research and Technology. 24(3):407-416, 2018.

5. Matsumoto M, Ogai K, Ohashi R, Tanaka K, Aoki M, Kobayashi M, Sugama J. Influences of different methods of cleaning agent removal on the effectiveness of skin dirt removal. Journal of Nursing Science and Engineering. 5(1):22-30, 2018.
6. Ogai K, Matsumoto M, Dai M, Aoki M, Kobayashi M, Maeba H, Uchide K, Sugama J. Comparative study on high-frequency ultrasonography and histological structure of the skin: Relationship between collagen/ elastin content and echogenicity, Journal of Nursing Science and Engineering. 5(1):65-73, 2018.
7. Ogai K, Matsumoto M, Aoki M, Ota R, Hashimoto K, Wada R, Kobayashi M, Sugama J. Wash or wipe? A comparative study of skin physiological changes between water washing and wiping after skin cleaning. Skin Res Technol. 23(4):519-524, 2017.
8. Takahashi T, Murayama R, Oe M, Nakagami G, Tanabe H, Yabunaka K, Arai R, Komiyama C, Uchida M, Sanada H. Is thrombus with subcutaneous edema detected by ultrasonography related to short peripheral catheter failure? a prospective observational study. J Infus Nurs. 40(5):313-322, 2017.
9. Iuchi T, Kobayashi M, Tsuchiya S, Ohno N, Dai M, Matsumoto M, Ogai K, Sato A, Sawazaki T, Miyati T, Tanaka S, Sugama J. Objective assessment of leg edema using ultrasonography with a gel pad. PLoS One. 2017 Aug 9;12(8):e0182042.
10. Yatake H, Sawai Y, Nishi T, Nakano Y, Nishimae A, Katsuda T, Yabunaka K, Takeda Y, Inaji H. Accuracy assessment methods of tissue marker clip placement after 11-gauge vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: comparison of measurements using direct and conventional methods. Breast Cancer. 24(4): 593-600, 2017.
11. Yoshida M, Igawa Y, Higashimura S, Suzuki M, Niimi A, Sanada H. Translation and reliability and validity testing of a Japanese version of the Intermittent Self-Catheterization Questionnaire among disposable and reusable catheter users. Neurourol Urodyn. 36(5):1356-1362, 2017.
12. Uehata Y, Yoshida M, Yabunaka K, Minematsu T, Sugama J, Sanada H. Relationship of skin hardness of the temporal region to nutritional status. Journal of Nursing Science Engineering. 4(1): 49-57, 2017.
13. 松本勝, 田中志保, 藪中幸一, 吉田美香子, 蔦岡拓也, 半田真弓, 仲上豪二朗, 三浦由佳, 須釜淳子, 岡田晋吾, 太田秀樹, 真田弘美. 超音波検査法による直腸貯留便の性状と量の評価を試みた高齢患者の 3 例. 日本老年医学会雑誌. In press. 2018
14. 高橋 聡明, 村山 陵子, 田邊 秀憲, 玉井 奈緒, 藪中 幸一, 真田 弘美. 超音波検査とスケッチ技法を用いた末梢静脈カテーテル留置時の観察研究. 看護理工学会. 5(1): 2-11, 2018.
15. 浦井珠恵, 松本勝, 井内映美, 小林正和, 西村誠次, 須釜淳子. エアマットレス使用時の枕のあて方が上肢・胸部の筋の硬さと自覚症状に及ぼす影響. Journal of Wellness and Health Care. 42 (2): 151-158, 2017.
16. 正源寺美穂, 池永康規, 小西あけみ, 湯野智香子, 中田晴美, 新多寿, 西野昭夫, 吉田美香子. 脳卒中患者に対する急性期病院から回復期リハビリテーション病棟への継続的排尿自立支援の効果. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌. 21(4):304-312, 2017.
17. 青木未来, 光村実香, 松本勝, 須釜淳子. ウ

ォーキング教室を介した地域密着型健康増進活動の取り組み－ 活動の振り返りと今後の支援の在り方－, 看護実践学会誌. 30(1): 56-65, 2017.

認知症先進予防治療学講座

特任准教授
橋本唯史
特任助教
井原涼子

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

沿革と組織の概要

認知症先進予防治療学講座は、小林製薬株式会社の出資により、平成29年7月に設置された社会連携講座です。協力講座を神経病理学分野（岩坪威教授）とし、設置時の教員構成は、橋本唯史特任准教授、井原涼子特任助教の2名でスタートし、小林製薬より伊澤大介博士が共同研究員として参加されました。

超高齢化社会を迎えた現代、アルツハイマー病をはじめとする高齢者認知症の克服は、人類喫緊の課題ですが、未だ認知症のメカニズムに即した治療薬はなく、解決の目処は立っていません。認知症先進予防治療学講座では、認知症の分子レベルの病態解明と臨床評価法の開発を並行して進めることにより、認知症の新規予防・治療標的を同定し、薬剤や機能性食品による認知症の予防・進行遅延法の確立を目指しています。さらに、本講座では、認知症の基礎・臨床研究に関する教育を行い、社会啓発の推進を図ることも目的としています。

教育

平成29年度、認知症先進予防治療学講座では、神経病理学分野（岩坪威教授）と協力のもと、同分野に在籍する 2 名の医学系博士課程大学院生、1名の薬学系修士課程大学院生、及び1名のMD研究者育成プログラムに在籍する医学部生に対して研究指導を行いました。また、東京大学ライフイノベーション・リーディング大学院「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」の学内実習として、1名の工学系修士課程大学院生に対し、実習指導を行いました。さらに、臨床研究面では、主に医学生および研修医を対象とする臨床研究者育成プログラムにおいて「アルツハイマー病の臨床研究」のテーマで講義を行いました。

研究

アルツハイマー病の脳では、広汎な神経細胞死に加えて、アミロイドβタンパク質（以下Aβ）がアミロイド線維となって蓄積した、老人斑と呼ばれる病理学的構造物が出現することが特徴です。これまでに、アルツハイマー病の発症メカニズムに関して、Aβがその原因であると考える「アミロイド仮説」が広く支持されていますが、Aβが神経細胞死を導く詳細な分子メカニズムは明らかになっていません。近年、ヒトでのアミロイド PET イメージング技術の進歩により、脳内においてAβ病理の進行と症状発現の間に時間的なギャップが存在することが明らかとなりましたが、Aβ蓄積の病理過程がどのようなメカニズムで神経細胞死を招来し、アルツハイマー病の発症に至るのかは未

だ明らかではありません。このため、アルツハイマー病発症の予防法、あるいは進行を遅延する方法が確立されるには至っていません。そこで、認知症先進予防治療学講座では、発症メカニズムに基づいた認知症予防法創出のため、以下の４つのテーマについて研究を進めています。

① Aβの脳内ダイナミクスに関わる分子機構の解明
② apolipoprotein E（apoE）がアルツハイマー病発症に与える影響の解明と apoE を標的としたアルツハイマー病予防法の開発
③ 三次元培養を利用した新規アルツハイマー病モデル実験系の構築と脳内 Aβ代謝を標的としたアルツハイマー病予防法の開発
④ アルツハイマー病の臨床･認知機能データの解析

① Aβの脳内ダイナミクスに関わる分子機構の解明

アルツハイマー病発症の鍵分子である Aβは、神経細胞に発現する Aβ前駆体タンパク質（Aβ precursor protein、以下 APP）から、β-secretase、次いでγ-secretase による切断を受けて「産生」され、細胞外へ「放出」されます。放出された Aβは速やかに「クリアランス」を受け分解、あるいは脳外へ排出されますが、何らかの理由でクリアランスを免れた Aβは「凝集」を開始し、アミロイド線維を形成して老人斑として「蓄積」します。このように「産生」、「放出」、「クリアランス」、「凝集」、「蓄積」などの素過程からなる Aβの脳内ダイナミクスがどのような分子機構によって担われているか明らかにすることは、アルツハイマー病発症機序を解明し、その予防・治療法を開発する上で肝要です。しかし、脳内の Aβ濃度はピコモルレベルと極めて微量であるため、各過程を解析するには鋭敏な測定技術が必要となります。

そこで私たちは、神経病理学分野と協力して、Aβの脳内ダイナミクスを評価する最新の実験系を取り入れ、その分子機構の検討に着手しました。1,000 kDa カットオフの微小透析膜をマウス脳海馬に埋め込み、脳間質液を回収して、その Aβ濃度を経時的に測定する *in vivo* 微小透析膜法により、Aβの産生とクリアランスを *in vivo* レベルで測定することが可能です（Yamamoto K, *et al.*, *Cell Rep.*, 2015）。また、予め Aβの凝集核を脳内に接種し、その後に形成される Aβ蓄積を評価する *in vivo* seeding 実験系（Hori Y, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2015）も利用可能です。本年はこれらの実験系を用い、加齢と共に脳内に Aβ蓄積を呈するアルツハイマー病モデルである APP トランスジェニックマウス（以下 APP tg マウス）脳を解析し、200 kDa 以上の高分子量 Aβオリゴマーに Aβ蓄積誘導能が存在することを明らかにしました（Hashimoto T, *Soc for Neuroscience meeting 2017*）。今後さらに、Aβ蓄積や毒性発揮に関わる Aβ分子種を明らかにすると共に、Aβの脳内ダイナミクスに関与する分子機構の解明を進めます。

② apolipoprotein E（apoE）がアルツハイマー病発症に与える影響の解明と apoE を標的としたアルツハイマー病予防法の開発

apoE は中枢神経系では主にアストロサイトで産生され、脳内の脂質輸送を担うタンパク質です。ヒト *APOE* 遺伝子には *ε2*, *ε3*, *ε4* の 3 つの遺伝多型が存在することが知られており、それらがコードする apoE2、apoE3、apoE4 の 3 種のアイソフォームは apoE2（112Cys, 158Cys）、apoE3（112Cys, 158Arg）、apoE4（112Arg, 158Arg）と 112 位と 158 位のアミノ酸が異なっています。この中で、本邦では *APOE ε4* のアレル頻度は健常人において約 8%であるが、アルツハイマー病患者では、約 31%と著しく高値を示すことが分か

り、*APOE ε4* は、アルツハイマー病発症の強力な遺伝的危険因子であると考えられるに至りました。しかし、これまでに apoE4 がどのようなメカニズムによってアルツハイマー病の発症リスクを上昇させているかは不明であり、apoE を標的としたアルツハイマー病予防・治療法は存在しませんでした。

そこで私たちは、ヒト apoE2、apoE3、apoE4 をそれぞれ発現するノックインマウス（以下 apoE KI マウス）を APP tg マウスと交配し、ヒト apoE が Aβの脳内ダイナミクス、それぞれの過程において、どのようにアイソフォーム特異的に作用するかを明らかにしようとしています。そして、脳内で apoE が Aβに及ぼす作用を修飾する方法を開発し、アルツハイマー病発症の予防への応用を目指します。本年は、APP tg マウスと比較して、ヒト apoE3 KI / APP tg マウス脳では、Aβ蓄積が有意に減少することを見出しました。一方、*in vivo* 微小透析膜法を用いて脳間質液中の Aβ濃度を測定したところ、APP tg マウスとヒト apoE3 KI / APP tg マウス間に差異がみられないことを明らかにしました。

また、私たちは apoE と Aβの相互作用に注目し、bi-molecular complementation assay 法によって apoE と Aβの結合を簡便に、かつ特異的に測定する実験系を樹立してきました。そこで、本実験系を利用し、apoE と Aβの相互作用に介入することにより、アルツハイマー病の発症を抑制する新たなアルツハイマー病予防薬の開発を行うことを計画しています。

③ 三次元培養を利用した新規アルツハイマー病モデル実験系の構築と脳内 Aβ代謝を標的としたアルツハイマー病予防法の開発

これまで、アルツハイマー病の Aβ病理を解析するモデル実験系として、APP tg マウスを用いて Aβ蓄積を評価する *in vivo* レベルの解析や、*in vitro* で合成 Aβの凝集を測定する実験系が用いられてきましたが、培養細胞系で Aβの凝集・蓄積を評価可能な実験系はありませんでした。そこで私たちは、マトリゲルを用いた立体培養系を利用し、ヒト由来神経幹細胞 ReNcell-VM を神経細胞に分化させ、三次元培養系を樹立することにしました。本実験系では、マトリゲル中に Aβ蓄積が生じ、さらにヒト神経細胞に対する Aβ蓄積依存的な障害性が観察されると期待されます。さらに、本実験系を用い、Aβ産生や、Aβ蓄積を標的とした認知症治療薬の開発を目指します。

④ アルツハイマー病の臨床・認知機能データの解析

私たちは、臨床的には正常であるがバイオマーカーでアミロイド蓄積が示される、前臨床期アルツハイマー病（プレクリニカル AD）に着目し、Japanese ADNI（J-ADNI）研究によって得られたデータの解析を行っています。プレクリニカル AD に相当する高齢者は、正常高齢者と比して、MMSE や論理的記憶といった認知機能検査の学習効果を欠くことを見出しました。米国 ADNI 研究のデータも用いて、認知機能低下に関する国際比較の検討も進めています。

出版物等

1. Mano T, Nagata K, Nonaka T, Tarutani A, Imamura T, Hashimoto T, Bannai T, Koshi-Mano K, Tsuchida T, Ohtomo R, Takahashi-Fujigasaki J, Yamashita S, Ohyagi Y, Yamasaki R, Tsuji S, Tamaoka A, Ikeuchi T, Saido TC, Iwatsubo T, Ushijima T, Murayama S, Hasegawa M, Iwata A. Neuron-specific methylome analysis reveals epigenetic regulation and tau-related dysfunction of BRCA1 in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Nov 7;114(45):E9645-E9654.

2. Arbel-Ornath M, Hudry E, Boivin JR, Hashimoto T, Takeda S, Kuchibhotla, KV, Hou S, Lattarulo CR, Belcher AM, Shakerdge M, Trujillo PB, Muzikansky A, Betensky RA, Hyman BT, Bacskai, BJ. Soluble oligomeric amyloid-β induces calcium dyshomeostasis that precedes synapse loss in the living mouse brain. Mol Neurodegen. 2017 Mar 21;12(1):27.
3. Ihara R. Current clinical assessment scales and cognitive tests in global clinical studies on Alzheimer's disease. Brain Nerve. 2017 Jul;69(7):781-787.
4. Shimada H, Shoji M, Ikeuchi T, Suzuki K, Senda M, Ishii K, Matsuda H, Iwata A, Ihara R, Iwatsubo T, Mutoh K, Nakazawa E, Sekijima Y, Mori E, Ikeda M, Ikeda M, Kawakatsu S, Nakanishi A, Hashimoto M, Nunomura A, Matsubara E, Fukui M, Shirato T, Hirai K, Sakamoto M, Fujii H, Mori H. DIAN/DIAN-J/DIAN-TU. Brain Nerve. 2017 Ful;69(7):701-709.

健康空間情報学

特任准教授
脇　嘉代
特任助教
藤生　克仁

ホームページ　http://uhi.umin.jp

沿革と組織の概要

本講座は、時間的・空間的に分散して取得管理された電子的な健康・医療データを、携帯電話や無線 LAN 端末といったモバイル情報機器と、携帯電話などの情報ネットワークとによって仮想的に統合できる新しい健康情報空間を構築し、その実証実験を行うことを使命とする。医療提供者側に対しては、特に医療機関において診療時間内という限られた時空間でのみではなく、いつでもどこからでも施設内と同様の情報環境にアクセスできる仮想情報空間を提供することを目指し、その医学的効果を検証する。また患者や保健サービス利用者には、どこからでも自身の医療・健康情報を携帯電話や無線 LAN 端末を用いて仮想的に持ち運びできるような環境を提供する。こうした情報環境は、救急時などに確かな病歴・処方情報を医療機関に提示でき、リスクに対して自身を守る大きな価値を持つものと考えられ、このような実証研究の延長として将来的には、医療もしくは保健サービス提供者と、その利用者（患者等）の双方が、同時に物理的に医療機関にいなければ医療ができないという時間的・空間的制約を取り除く将来の診療の在り方そのものへの検討を行うことも目指す。モバイル ICT および周辺機器環境開発を軸とし、これを応用し疫学・情報工学・臨床工学専門家の協力による臨床医学的検証を行う。

研究

(1) 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・糖尿病の可能性を否定できない人は平成 19 年をピークに減少しているが、依然として約 2,000 万人が該当すると推計される（平成 28 年国民健康・栄養調査）。治療が必要と考えられる糖尿病患者の約 23％が治療を受けておらず、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 mHealth 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。当講座では、安全性を重視し半自動応答により医療者の負担を軽減した糖尿病診療支援システム DialBetics（ダイアルベティックス）を開発し先端的な mHealth の樹立を目指している。これまでの研究により、安全性ならびに医学的効果を明らかにし、利用意向についても調査した。

29 年度は前年度に実施したイタリアとの共同研究の結果を論文投稿した。また、DialBetics の機能に AI 技術を取り入れることを念頭に置いた、糖尿病患者を対象としたアンケート調査を実施した。更に、DialBetics と尿中ナトカリ計を組み合わせて食物繊維摂取量の推定に有用か検討するために、秤量法による食事調査を 3 か月間実施した。結果の解析を行い、日本糖尿病学会にて発表を行った。

(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 を用いたスマホアプリ GlucoNote（グルコノート）による臨床研究を 27 年度末より開始した。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。研究開始後 1 年間の参加者は 522 名であり、利用を継続できた場合は体重減少などの効果が期待できるデータの収集が出来た。結果の解析を行い、日本糖尿病学会にて発表を行った。

(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、29 年度にかけて臨床試験を開始し、約 15,000 名の被検者を集め、その 1.9%に新規の不整脈を検出し、また本アプリの使用により優位に生活習慣の改善が認められ、現在論文として投稿準備中である。

(4) 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った。結果 100 名の被検者に 2 名の新規心房細動を認め、長期の心電図モニタリングにより心房細動を検出できることを証明した。この結果は、現在論文として投稿準備中である。

(5) 血糖値と呼気アセトン濃度の相関関係の検証

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。28 年度より、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。これまでに糖尿病患者 120 名を対象に呼気アセトンを測定、同一対象者での変動についても検証した。特許申請の準備中である。

(6) 特定保健指導対象者に対する DialBetics の有効性の検討

企業（4 社）における特定保健指導対象者に対し、DialBeticsLite を使用した臨床試験を実施した。引き続き糖尿病患者との違いや有効性を検討する予定である。また、東大病院として DialBeticsLite を用いた企業における特定保健指導を実用化させた。結果の解析を行い、日本糖尿病学会にて発表を行った。

(7) 調剤薬局利用者における服薬・健康管理ならびに PHR の利用意向調査

DialBetics に未実装の服薬管理について、調剤薬局の利用者（高血圧、脂質異常症、糖尿病のいずれかを治療中の患者）を対象とした服薬・健康管理状況と PHR の利用意向調査を行い、PHR に服薬管理情報が必要か、また、利用者がどのような項目を PHR として管理したいか等を明らかに

するための調査を行った。3717 名の対象者のうち 2307 名（62.1%）から有効回答を得た。結果の解析を行い、医療情報学会にて発表を行った。

今後はこれまでの成果を発展させ、AI などの技術も取り入れた療養指導の実現に向けて研究活動に取り組む。

出版物等

英文論文　（原著）

1) Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I, A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation and cellular communication, *Nature Medicine*, 2017, doi:10.1038/nm.4326
2) Matsuda J, Fujiu K, Roh S, Tajima M, Maki H, Kojima T, Ushiku T, Nawata K, Takeda N, Watanabe M, Akazawa H, Komuro I. Cardiac sarcoidosis diagnosed by incidental lymph node biopsy. *Int Heart J*. 2017;58:140-143
3) Numata G, Amiya E, Kojima T, Fujiu K, Hatano M, Watanabe M, Komuro I. Cardiac resynchronization therapy in patients with ebstein's anomaly: a case report. *Int Heart J*, 2017
4) Nakayama Y, Fujiu K., Can Anti-inflammatory Therapy Prevent Atrial Fibrillation in Myocardial Infarction Patients?, *Int Heart J*. 2018;59(1):3-5.
5) Matsubara T, Fujiu K, Correlation between nutritional state and prognosis of heart failure, with a focus on the immune system, *Int Heart J*. 2018, in press
6) Kojima T; Fujiu K, Fukuma N, Matsunaga H, Oshima T; Matsuda J; Matsubara T; Shimizu Y; Oguri G; Hasumi E; Morita H; Komuro I, Periprocedural Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation without Discontinuation of a Vitamin K Antagonist and DOACs, *Circ J*, 2018, in press
7) Makimoto H, Shimizu K, Fujiu K, Lin T, Oshima T, Amiya E, Yamagata K, Kojima T, Daimon M, Nagatomo R, Waki K, Meyer C, Komuro I, Effect of Sympatholytic Therapy on Circadian Cardiac Autonomic Activity in Non-diabetic Chronic Kidney Disease, *Int Heart J*, in press
8) Iwazaki K, Kojima T, Murasawa T, Yokota J, Tanimoto H, Hasumi E, Cho K, Fujiu K, Komuro I, A case of a cardiac resynchronization therapy-defibrillator exhibiting a lower and alternately variable basic rate, *Int Heart J*, in press
9) Yonenaga A, Hasumi E, Fujiu K, Ushiku A, Hosoya Y, Hatano M, Ando J, Morita H, Watanabe M, Komuro I, Prognostic improvement of acute necrotizing eosinophilic myocarditis (ANEM) through a rapid pathological diagnosis and appropriate therapy, *Int Heart J*, in press.

医療品質評価学

特任教授
宮田　裕章
特任准教授
縄田　寛
特任講師
隈丸　拓
特任助教
一原　直昭
特任研究員
山本 博之，福地 絵梨子，香坂　俊，野川　裕記，藤田　卓仙，遠藤　英樹
学術支援専門職員
藤村 知恵子
学術支援職員（講座秘書）
中村　貴代

ホームページ　http://hqa.umin.jp/

沿革と組織の概要

医療品質評価学講座は東京大学大学院医学系研究科 22 世紀医療センターに設置されている寄付講座です。当講座は東京大学医学部附属病院心臓外科・呼吸器外科を協力講座として、2006 年 4 月に発足しました。また、2009 年より同大大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学講座が、2010 年より同大大学院医学系研究科小児外科学講座が協力講座として加わりました。2012 年からは臨床疫学・経済学講座に代わり同大大学院医学系研究科保健社会行動学分野が加わり、現在では心臓外科および保健社会行動学分野の 2 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。

医療の目的は、「患者に対してより良いサービス」を提供することであり、良質なサービスを提供するための医療提供体制の構築や臨床現場の取り組みにおいて、「医療の質向上」の視点が重要視されている。Institute of Medicine が 21 世紀の医療改革にむけて、「患者中心主義」を主軸の 1 つとして提示したように、今後の医療においては患者の価値を中心に考えることがますます重要となります。医療品質評価学講座では、「医療の質向上」というコンセプトを主軸に、臨床現場のスタッフの方々との連携の下で研究・実践活動を行っています。具体的には、以下のような活動を展開しています。

a. 医療・社会に関わる各専門領域において臨床現場が理解・納得できる指標の同定、継続的に情報を活用するための基盤構築
b. 「医療の質」を定義・測定・評価するための枠組みの設定、評価指標の検討

c. 臨床現場が理解・納得して改善に活用するためのベンチマーキング、患者の治療後の予後推定機能の開発（術後の合併症発症率・死亡率等のフィードバック）
d. 専門医分野別に測定された治療提供体制や診療過程、治療成績のデータに基づく、継続的な医療水準評価
e. 専門医分野別のアウトカムに対するリスクモデルの開発
f. 臨床データベースを基盤とした共同研究（外科専門医制度との連携、心臓外科領域における欧米・アジア諸国との連携、臨床データベースを活用した多施設臨床研究(各種投薬や手術手技、医療機器の評価)

研究

「医療の質の向上」を考える上では，まず各専門領域における「医療の質」自体を適切に定義し、評価を行うことが必要とされます。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、ベンチマーキング手法によって質が向上することは、医療だけでなく製造業や教育などさまざまな分野で広く実証されています。しかしながら、最近まで日本には、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。2010 年 4 月には日本外科学会と関連する 10 学会の連携のもとで、一般社団法人 National Clinical Database（通称 NCD）が設立されました。2011 年 1 月 1 日の手術・治療症例から登録が開始され、2017 年 3 月の段階で約 4800 施設が参加しています。初年度 (2011 年) の登録症例数は約 120 万症例に上り、毎年 130 万以上の症例の登録を経て現時点で 650 万以上の症例が登録されています。2012 年からは NCD データに基づいた外科専門医の認定制度が開始され、さらに、内科領域との連携も活発化しています。専門医制度と連結しながら広範な診療科領域が連携する医療の質向上の取り組みである NCD の活動は、国内外でも前例がない非常に先進的な活動です。

また、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。当講座では、設立当時より、心臓外科領域の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、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、冠動脈バイパス術・弁膜症手術・胸部大血管手術の 3 分野において精緻なリスクモデルを作成しました（JapanSCORE)。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を、消化器外科領域や、乳癌領域など、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を実施し、現場へフィードバック可能な機能として開発・実装に取り組んでいます。2016 年には、新たに乳腺外科領域において、これまでの手術リスクモデルと異

なる、治療プロセスの評価を行うプロセス型フィードバックを開始しました。このような医療の質に関わる情報は、医療提供者が術前カンファレンスで活用するだけではなく、インフォームドコンセントなどで利用されることにより、患者にとってもよりよく治療を理解するために有用となっています。

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

■ 英文論文

1. Takahashi A, Kumamaru H, Tomotaki A, Matsumura G, Fukuchi E, Hirata Y, Murakami A, Hashimoto H, Ono M, Miyata H. Verification of Data Accuracy in Japan Congenital Cardiovascular Surgery Database Including Its Postprocedural Complication Reports. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 9(2):150-156 2018 Mar
2. Miyata H, Mori M, Kokudo N, Gotoh M, Konno H, Wakabayashi G, Matsubara H, Watanabe T, Ono M, Hashimoto H, Yamamoto H, Kumamaru H, Kohsaka S, Iwanaka T. Association between institutional procedural preference and in-hospital outcomes in laparoscopic surgeries; Insights from a retrospective cohort analysis of a nationwide surgical database in Japan. PLoS One. 13(3) 2018 Mar 5
3. Kodera Y, Yoshida K, Kumamaru H, Kakeji Y, Hiki N, Etoh T, Honda M, Miyata H, Yamashita Y, Seto Y, Kitano S, Konno H. Introducing laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer in general practice: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan. Gastric Cancer. [Epub ahead of print]2018 Feb 9.
4. Numasawa Y, Ueda I, Sawano M, Kuno T, Kodaira M, Noma S, Suzuki M, Miyata H, Fukuda K, Kohsaka S. Relation of Baseline Hemoglobin Level to In-Hospital Outcomes in Patients Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (from a Japanese Multicenter Registry). Am J Cardiol. 121(6) 695-702 2018 Mar 15.
5. Saito A, Hirahara N, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Correction to: Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2013 and 2014: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery database 3. Coronary artery bypass surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 66(3):182-183. 2018 Mar
6. Miyairi T, Miyata H, Chiba K, Nishimaki H, Ogawa Y, Motomura N, Takamoto S; Japan Adult Cardiovascular Database Organization. Influence of Timing After Thoracic Endovascular Aortic Repair for Acute Type B Aortic Dissection. Ann Thorac Surg. [Epub ahead of print]2017 Dec 23.
7. Etoh T, Honda M, Kumamaru H, Miyata H, Yoshida K, Kodera Y, Kakeji Y, Inomata M, Konno H, Seto Y, Kitano S, Hiki N. Morbidity and mortality from a propensity score-matched, prospective cohort study of laparoscopic versus open total gastrectomy for gastric cancer: data from a nationwide

web-based database. Surg Endosc.[Epub ahead of print]2017 Dec 7
8. Nakano K, Hirahara N, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2013 and 2014: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 4. Valvular heart surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 66(1):13-18, 2018 Jan [Epub 2017 Nov 13.]
9. Saito A, Hirahara N, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2013 and 2014: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database 3. Coronary artery bypass surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 66(1):8-12, 2018 Jan; [Epub 2017 Nov 13.]
10. Hirata Y, Hirahara N, Murakami A, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Current status of cardiovascular surgery in Japan 2013 and 2014: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 2: Congenital heart surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 66(1):4-7. 2018 Jan; [Epub 2017 Nov 13.]
11. Takamoto S, Motomura N, Miyata H, Tsukihara H. Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2013 and 2014: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database (JCVSD). 1: Mission and history of JCVSD. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 66(1):1-3 2018 Jan; [Epub 2017 Nov 13.]
12. Kikuchi H, Miyata H, Konno H, Kamiya K, Tomotaki A, Gotoh M, Wakabayashi G, Mori M. Development and external validation of preoperative risk models for operative morbidities after total gastrectomy using a Japanese web-based nationwide registry. Gastric Cancer. 20(6):987-997. 2017 Nov.
13. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, Sawano M, Ueda I, Maekawa Y, Fukuda K, Jones PG, Cohen DJ, Zhao Z, Spertus JA, Smolderen KG. Prognostic Impact of Subsequent Acute Coronary Syndrome and Unplanned Revascularization on Long-Term Mortality After an Index Percutaneous Coronary Intervention: A Report From a Japanese Multicenter Registry. J Am Heart Assoc. 6(11). 2017 Oct 27.
14. Nomura S, Sakamoto H, Glenn S, Tsugawa Y, Abe SK, Rahman MM, Brown JC, Ezoe S, Fitzmaurice C, Inokuchi T, Kassebaum NJ, Kawakami N, Kita Y, Kondo N, Lim SS, Maruyama S, Miyata H, Mooney MD, Naghavi M, Onoda T, Ota E, Otake Y, et al.Population health and regional variations of disease burden in Japan, 1990-2015: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 390(10101):1521-1538. 2017 Sep 23.
15. Hirata Y, Miyata H, Hirahara N, Murakami A, Kado H, Sakamoto K, Sano S, Takamoto S. Long-Term Results of Bilateral Pulmonary Artery Banding Versus Primary Norwood Procedure. Pediatr Cardiol. 39(1):111-119 2018 Jan. [Epub 2017 Sep 21]
16. Kodashima S, Tanaka K, Matsuda K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kato M, Kida M, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Ryozawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, et al. First progress report on the Japan Endoscopy Database project. Dig Endosc. 30(1):20-28 2018 Jan [Epub 2017 Sep 8.]
17. Hiki N, Honda M, Etoh T, Yoshida K, Kodera Y, Kakeji Y, Kumamaru H, Miyata H, Yamashita Y, Inomata M, Konno H, Seto Y, Kitano S. Higher incidence of pancreatic fistula in laparoscopic gastrectomy. Real-world evidence from a nationwide prospective cohort study. Gastric Cancer. 21(1):162-170. 2018 Jan, [Epub 2017 Sep 8]
18. Shimizu H, Hirahara N, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Current status of

cardiovascular surgery in Japan, 2013 and 2014: a report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database 5. Thoracic aortic surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 65(12):671-678 2017 Dec [Epub 2017 Sep 5.]

19. Kawamoto S, Miyata H, Motomura N, Tanemoto K, Takamoto S, Saiki Y. Surgical Outcomes of Isolated Coronary Artery By-pass Grafting for Acute Coronary Syndrome-Based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. Circ J. 82(1):123-130. 2017 Dec 25 [Epub 2017 Sep 1.]
20. Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan PH Registry (JAPHR) Network. Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Circ J. 82(1):275-282. 2017 Dec 25, [Epub 2017 Jul 26.]
21. Endo S, Ikeda N, Kondo T, Nakajima J, Kondo H, Yokoi K, Chida M, Sato M, Toyooka S, Yoshida K, Okada Y, Sato Y, Okada M, Okumura M, Chihara K, Fukuchi E, Miyata H. Model of lung cancer surgery risk derived from a Japanese nationwide web-based database of 78 594 patients during 2014-2015. Eur J Cardiothorac Surg. 52(6):1182-1189. 2017 Dec 1; [Epub 2017 Jul 21.]
22. Kimura M, Nawata K, Kinoshita O, Yamauchi H, Hoshino Y, Hatano M, Amiya E, Kashiwa K, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Ono M. Readmissions after continuous flow left ventricular assist device implantation. J Artif Organs. 20(4):311-317. 2017 Dec.
23. Kohsaka S, Murata T, Izumi N, Katada J, Wang F, Terayama Y. Bleeding risk of apixaban, dabigatran, and low-dose rivaroxaban compared with warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: a propensity matched analysis of administrative claims data. Curr Med Res Opin. 33(11):1955-1963. 2017 Nov.
24. Adachi Y, Kinoshita O, Hatano M, Shintani Y, Naito N, Kimura M, Nawata K, Nitta D, Maki H, Ueda K, Amiya E, Takimoto E, Komuro I, Ono M. Successful bridge to recovery in fulminant myocarditis using a biventricular assist device: a case report. J Med Case Rep. 11(1):295. 2017 Oct 24.
25. Nakatani T, Sase K, Oshiyama H, Akiyama M, Horie M, Nawata K, Nishinaka T, Tanoue Y, Toda K, Tozawa M, Yamazaki S, Yanase M, Ohtsu H, Ishida M, Hiramatsu A, Ishii K, Kitamura S; J-MACS investigators. Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First report. J Heart Lung Transplant. 36(10):1087-1096. 2017 Oct.
26. Kumamaru KK, Sano Y, Kumamaru H, Hori M, Takamura T, Irie R, Suzuki M, Hagiwara A, Kamagata K, Nakanishi A, Aoki S. Radiologist involvement is associated with reduced use of MRI in the acute period of low back pain in a non-elderly population. Eur Radiol. 2017 Oct 23. [Epub ahead of print]
27. Nakachi T, Kohsaka S, Yamane M, Muramatsu T, Okamura A, Kashima Y, Matsuno S, Sakurada M, Kijima M, Tanabe M, Habara M. Impact of Hemodialysis on Procedural Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion: Insights From the Japanese Multicenter Registry. J Am Heart Assoc. 6(10). pii: e006431. 2017 Oct 11.
28. Matsushita K, Harada K, Miyazaki T, Miyamoto T, Kohsaka S, Iida K, Tanimoto S, Yagawa M, Shiraishi Y, Yoshino H, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. Effect of Heart Failure Secondary to Ischemic Cardiomyopathy on Body Weight and Blood Pressure. Am J Cardiol. 120(9):1589-1594. 2017 Nov 1

29. Mizuno A, Miyashita M, Hayashi A, Kawai F, Niwa K, Utsunomiya A, Kohsaka S, Kohno T, Yamamoto T, Takayama M, Anzai T. Potential palliative care quality indicators in heart disease patients: A review of the literature. J Cardiol. 70(4):335-341. 2017 Oct.
30. Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, Harada K, Miyazaki T, Miyamoto T, Iida K, Tanimoto S, Yagawa M, Takei M, Nagatomo Y, Hosoda T, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M; Tokyo CCU Network Scientific Committee. Impact of Triggering Events on Outcomes of Acute Heart Failure. Am J Med. 2017 Sep 20. [Epub ahead of print]
31. Hoashi T, Hirahara N, Murakami A, Hirata Y, Ichikawa H, Kobayashi J, Takamoto S. Current Surgical Outcomes of Congenital Heart Surgery for Patients With Down Syndrome in Japan. Circ J. 82(2):403-408. 2018 Jan 25. [Epub 2017 Sep 12]
32. Kohno T, Kohsaka S, Takei Y, Fukuda K, Ozaki Y, Yamashina A. Time Trend in Interest and Satisfaction Towards Clinical Training and Academic Activities Among Early-Career Cardiologists The Japanese Circulation Society Post-Graduate Training Survey. Circ J. 2017 Sep 7. [Epub ahead of print]
33. Saito Y, Yamamoto H, Nakajima H, Takahashi O, Komatsu Y. Incidence of and risk factors for newly diagnosed hyperkalemia after hospital discharge in non-dialysis-dependent CKD patients treated with RAS inhibitors. PLoS One. 12(9): e0184402. 2017 Sep 6.
34. Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Mizuno A, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Author's reply: Assessment of current use of guideline-based medical therapy in elderly patients with heart failure. Int J Cardiol. 242:35:00 2017 Sep 1.
35. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, Otsuka T, Kohsaka S, Tada N, Yamanaka F, Naganuma T, Araki M, Shirai S, Mizutani K, Tabata M, Ueno H, Takagi K, Higashimori A, Watanabe Y, Hayashida K. Impact of frailty markers on outcomes after transcatheter aortic valve replacement: insights from a Japanese multicenter registry. Ann Cardiothorac Surg. 6(5):532-537. 2017 Sep.
36. Inohara T, Kimura T, Ueda I, Ikemura N, Tanimoto K, Nishiyama N, Aizawa Y, Nishiyama T, Katsumata Y, Fukuda K, Takatsuki S, Kohsaka S. Effect of Compliance to Updated AHA/ACC Performance and Quality Measures Among Patients With Atrial Fibrillation on Outcome (from Japanese Multicenter Registry). Am J Cardiol. 120(4):595-600. 2017 Aug 15.
37. Sawano M, Kohsaka S, Abe T, Inohara T, Maekawa Y, Ueda I, Sueyoshi K, Suzuki M, Noma S, Numasawa Y, Miyata H, Fukuda K, Smolderen KG, Spertus JA. Patterns of statin non-prescription in patients with established coronary artery disease: A report from a contemporary multicenter Japanese PCI registry. PLoS One. 12(8) 2017 Aug 17.
38. Aizawa Y, Takatsuki S, Nishiyama T, Kimura T, Kohsaka S, Kaneko Y, Inden Y, Takahashi N, Nagase S, Aizawa Y, Fukuda K. Tachycardia-Induced J-Wave Changes in Patients With and Without Idiopathic Ventricular Fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 10(7).2017 Jul
39. Ono T, Kohsaka S, Takatsuki S, Fukuda K, Suzuki M. Inconsistent Dosing of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: Differences Between the United States and Japan. J Am Coll Cardiol. 70(1):118. 2017 Jul 4. Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Izumi Y, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Inohara T, Fukuda K, Yoshikawa T; West

Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Current use of guideline-based medical therapy in elderly patients admitted with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on event-free survival. Int J Cardiol. 235:162-168. 2017 May 15.

40. Takeuchi H, Miyata H, Ozawa S, Udagawa H, Osugi H, Matsubara H, Konno H, Seto Y, Kitagawa Y. Comparison of Short-Term Outcomes Between Open and Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer Using a Nationwide Database in Japan. Ann Surg Oncol. 24(7):1821-1827. 2017 Jul.
41. Ueki C, Miyata H, Motomura N, Sakaguchi G, Akimoto T, Takamoto S. Previous Percutaneous Coronary Intervention Does Not Increase Adverse Events After Coronary Artery Bypass Surgery. Ann Thorac Surg. 104(1):56-61. 2017 Jul.
42. Watanabe T, Miyata H, Konno H, Kawai K, Ishihara S, Sunami E, Hirahara N, Wakabayashi G, Gotoh M, Mori M. Prediction model for complications after low anterior resection based on data from 33,411 Japanese patients included in the National Clinical Database. Surgery. 161(6):1597-1608. 2017 Jun.
43. Yagawa M, Nagatomo Y, Izumi Y, Mahara K, Tomoike H, Shiraishi Y, Kohno T, Mizuno A, Goda A, Kohsaka S, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure (WET-HF) Registry Collaborative Group. Effect of Obesity on the Prognostic Impact of Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ J. 81(7):966-973. 2017 Jun 23
44. Katsumata Y, Sano F, Abe T, Tamura T, Fujisawa T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Ueda I, Homma K, Suzuki M, Okuda S, Maekawa Y, Kobayashi E, Hori S, Sasaki J, Fukuda K, Sano M. The Effects of Hydrogen Gas Inhalation on Adverse Left Ventricular Remodeling After Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevated Myocardial Infarction- First Pilot Study in Humans. Circ J. 81(7):940-947. 2017 Jun 23.
45. Hirota Y, Sawano M, Numasawa Y, Ueda I, Noma S, Suzuki M, Hayashida K, Yuasa S, Maekawa Y, Kohsaka S, Fukuda K. Characteristics and in-hospital outcomes in young patients presenting with acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention. Cardiovasc Interv Ther. 2017 Jun 5. [Epub ahead of print]
46. Oshima T, Hara H, Takeda N, Hasumi E, Kuroda Y, Taniguchi G, Inuzuka R, Nawata K, Morita H, Komuro I. A novel mutation of NFIX causes Sotos-like syndrome (Malan syndrome) complicated with thoracic aortic aneurysm and dissection. Hum Genome Var. 4:17022. 2017 Jun 1.
47. Ikemura N, Sawano M, Shiraishi Y, Ueda I, Miyata H, Numasawa Y, Noma S, Suzuki M, Momiyama Y, Inohara T, Hayashida K, Yuasa S, Maekawa Y, Fukuda K, Kohsaka S. Barriers Associated With Door-to-Balloon Delay in Contemporary Japanese Practice. Circ J. 81(6):815-822. 2017 May 25.
48. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, Tsuchikane E, Suzuki T, Otsuka T, Kohsaka S, Tada N, Yamanaka F, Naganuma T, Araki M, Shirai S, Watanabe Y, Hayashida K; OCEAN-TAVI Investigators. Impact of the Clinical Frailty Scale on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. Circulation. 135(21):2013-2024. 2017 May 23.
49. Takai H, Miyata H, Motomura N, Sasaki K, Kunihara T, Takamoto S. Comparison of early outcomes of surgical ablation procedures for atrial fibrillation concomitant to non-mitral cardiac surgery: a Japan Adult Cardiovascular Surgery Database study. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017 May 23. [Epub

ahead of print]
50. Inohara T, Kohsaka S, Yamaji K, Amano T, Fujii K, Oda H, Uemura S, Kadota K, Miyata H, Nakamura M; J-PCI Registry Investigators. Impact of Institutional and Operator Volume on Short-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention: A Report From the Japanese Nationwide Registry. JACC Cardiovasc Interv. 10(9):918-927. 2017 May 8.
51. Aoki S, Miyata H, Konno H, Gotoh M, Motoi F, Kumamaru H, Wakabayashi G, Kakeji Y, Mori M, Seto Y, Unno M. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 24(5):243-251. 2017 May.
52. Numasawa Y, Sawano M, Miyata H, Ueda I, Noma S, Suzuki M, Kuno T, Kodaira M, Maekawa Y, Fukuda K, Kohsaka S. Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention of Acute Coronary Syndrome Complicated With Cardiopulmonary Arrest (from a Japanese Multicenter Registry). Am J Cardiol. 119(8):1173-1178. 2017 Apr 15.
53. Miyahara S, Miyata H, Motomura N, Takamoto S, Okita Y; Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Clinical significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing elective total arch replacement: analysis based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. Eur J Cardiothorac Surg. 51(4):761-766. 2017 Apr 1.

■ 総説（和文）

1. 永井 利幸, 西原 崇創, 水野 篤, 田中 寿一, 山根 崇史, 香坂 俊　循環器セミナー 実況中継 The Reality of Drug Prescription: the great debates from CADET (第 2 回) 循環器関連薬剤(2)ループ利尿薬じゃだめなの? 心不全急性期治療(後編)　レジデントノート 19(12), 2173-2178　2017 Nov.
2. 永井 利幸, 西原 崇創, 水野 篤, 田中 寿一, 山根 崇史, 香坂 俊　循環器セミナー 実況中継 The Reality of Drug Prescription: the great debates from CADET (第 1 回) 循環器関連薬剤(1)Simple is the best!? 心不全急性期治療(前編)　レジデントノート 19(10), 1818-1824　2017 Oct.
3. 斎藤 優樹, 山本 博之, 小松 康宏　RAS 阻害薬処方 CKD 患者における退院後の新規高 K 血症発症率とリスク因子の検討　日本腎臓学会誌　59(3) 365-365　2017 Apr.
4. 坂口 俊文, 常喜 信彦, 大矢 昌樹, 根木 重雄, 重松 隆, 安藤 亮一, 池田 雅人, 稲熊 大城, 小岩 文彦, 小松 康広, 山本 博之, 篠田 俊雄, 高山 東仁, 矢野 卓郎, 田村 渉　腎臓専門医長期受診と透析導入時の長期入院のリスク　日本腎臓学会誌 59(3) 323-323 2017 Apr.
5. 高橋 新, 宮田 裕章, 光冨 徹哉「高額医薬品と医療経済」臨床データベースを活用した免疫チェックポイント阻害薬の実態把握に向けた展望　日本病院薬剤師会雑誌 53(4), 395-398 2017 Apr.

【 公募科学研究費補助金による研究 】

厚生労働省科学研究費補助金

１．地域医療基盤開発推進研究
研究テーマ：NCD を活用した医療提供体制の構築に関する研究
期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究代表者

２．地域医療基盤開発推進研究
研究テーマ名：医療安全支援センターにおける業務の評価及び質の向上に関する研究
期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究分担者

３．がん対策推進総合研究事業
研究テーマ名：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
期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究分担者
4．がん対策推進総合研究事業
研究テーマ名：がんの医療提供体制および医療品質の国際比較：高齢者がん医療の質向上に向けた医療体制の整備
期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究分担者
5．難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
研究テーマ名：疾患予後と医療の質の改善を目的とした多領域横断的な難治性肺高血圧症症例登録研究
期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究分担者

日本医療研究開発機構研究費

1．臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業
研究テーマ名：既存の診療情報と一体的に運用可能な症例登録システムの構築とアウトカム指標等の分析・利活用に関する研究
期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究分担者
2．臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業
研究テーマ名：医療の質向上を目的とした臨床データベースの共通プラとフォームの構築
期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究分担者
3．移植医療技術開発研究分野
研究テーマ名：臓器移植における抗体関連型拒絶反応の検討／心臓移植における抗体型拒絶反応の検討
4．臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業
研究テーマ：SS-MIX２を基礎とした大規模診療データの収集と利活用に関する研究
期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究分担者

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）

1．基盤研究（C）
研究テーマ名：先天性心臓外科手術の全国的データベース解析及びフィードバックシステムの構築
期間：平成29年4月1日～平成31年3月31日
参加形態：研究代表者
2．基盤研究（B）
研究テーマ名：冠動脈疾患の診療適格化：循環器領域での Precision Medicine の実践
期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究分担者
3．基盤研究（B）
研究テーマ名：全国乳癌登録ビッグデータによるがん治療の均てん化と予後予測ツールの開発
期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究分担者
4．若手（B）
研究テーマ名：医療機器レジストリーを用いた使用成績調査：有害事象報告のあり方の研究
期間：平成28年4月1日～平成30年3月31日
参加形態：研究代表者
5．基盤研究（C）
研究テーマ：心拍動下冠動脈バイパス術の長期成績：日本心臓血管外科手術データベースを用いた検討

【 共同研究・受託研究 】

1．名称：一般社団法人 National Clinical Database
研究テーマ：ＮＣＤを用いた医療の質向上と資源利用の最適化に関する研究
研究期間：平成29年4月1日～平成34年3月31日
参加形態：共同研究
2．ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社　メディカルカンパニー
研究テーマ：医療品質評価
研究期間：平成29年10月17日～平成34年3月31日
参加形態：共同研究
3．ニプロ株式会社
研究テーマ：心臓血管外科関連の臨床研究・ヘルスサービスリサーチの手法論開発
研究期間：平成30年1月17日～平成34年3月31日
参加形態：共同研究

附 属 病 院

敷地・建物

敷地総面積は、113,853 ㎡、建物総面積は、259,862 ㎡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 723 名、看護師･医療技術職員 1,729 名、事務職員等 203 名の計 2,655 名（平成 29 年 4 月 1 日現在）である。

運営体制は、病院諮問機関としての病院運営審議会（総長指名 3 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 11 名から構成）を置き、病院の運営に対する意見を外部からも取り入れ、病院運営に反映させている。

病院執行部は、病院長、副院長、病院長補佐、事務部長、看護部長、その他病院長が必要と認める者で病院運営審議会での承認を得た者により構成され、病院運営に関する最終的な意思決定を行っている。また、診療科（部）長は病院長指名とし、任期 1 年を設定し、適宜、病院体制の見直しが可能となるようにしている。さらに、各診療科（部）の運営は、診療運営組織（入院診療運営部、外来診療運営部、中央診療運営部）と運営支援組織の指導下に入り、各診療科（部）は病院全体の機能と調和しながら、それぞれの役割を果たしている。なお、運営支援組織は、人事部、医療評価・安全部、教育・研修部、企画経営部、研究支援部で構成されている。

平成 29 年度には高難度新規医療技術評価部、未承認新規医薬品等評価部（4 月）、小児・新生児集中治療部（7 月）をそれぞれ設置した。

また、皮膚科・皮膚光線レーザー科、眼科・視覚矯正科、耳鼻咽喉科・聴覚音声外科、顎口腔外科・歯科矯正歯科をそれぞれ皮膚科、眼科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、口腔顎顔面外科・矯正歯科に改称した。

診療実績

平成 29 年度の入院延患者数は 358,923 名、1 日平均 983 名、外来延患者数は 698,780 名、1 日平均 2,864 名であった。

平均在院日数は、一般病棟で 12.9 日、新入院患者数は 26,588 人であった。

手術件数 11,017 件、厚生労働省の先進医療承認件数は 13 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 16,133 名をはじめ、小児・周産期の分野においては、分娩件数 1,212 件であった。

臨床検査件数は、8,296,244 件、うち血液学的検査 1,323,040 件、生化学的検査 5,175,447 件、内分泌学的検査 328,791 件、免疫学的検査 564,075 件、微生物学的検査 104,042 件、生理機能検査 121,094 件、採血・採液等検査 236,135 件であった。

放射線検査・治療患者数は 304,026 名、うち X 線 CT 検査 50,454 件、MRI 検査 19,797 件であった。

平成 29 年度中の死亡患者数は 281 名、うち病

理解剖を行ったものは47件、剖検率は16.73％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 12、社会連携講座 3）・1 プロジェクト（平成 29 年 7 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−I 期が完成し、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 29 年度には新しい入院棟「入院棟 B」がオープンし、既存の入院棟 B にあった病棟の移転が完了した。入院棟 A と合わせて診療機能が一段と強化され、超急性期から予防医学まで、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
矢冨　裕
准教授
池田　均
講師
蔵野　信、大門雅夫、高井大哉、湯本真人
助教
佐藤雅哉、中尾倫子、西川真子、安本篤史
技師長
曽根伸治

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・准教授が併任）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（現在の中央診療棟 1）に検体検査部門が移った。昭和 63 年 10 月検査部の機構を改め、新たに検体管理部門、緊急検査室、微量物質分析検査室が設置された。昭和 63 年 11 月 1 日より各科共通の外部委託検査の窓口が検査部となり、これらの検査結果も検査部内の検査結果と同様にデータベースに貯えられ、オンライン検索できるようになった。

また、医療の 24 時間態勢に臨み、平成元年（1989 年）3 月から時間外及び休祝日検査体制を試行し、同年 6 月より宿日直業務が開始された。次いで平成 4・5 年度の両年に亘り総合検体検査システムが導入されることになり検体自動搬送検査システムが構築稼働し、検査オーダリングと検査結果報告の迅速化が実現した。また平成 5 年 10 月から外来患者の採血を主として検査部技師が担当し、平成 6 年（1994）7 月 1 日から遺伝子検査室を開設した。平成 8 年（1996 年）10 月 1 日から生理検査総合受付（24）が開設した。平成 8 年（1996 年）各科配属の技師が中央化され、検査部・輸血部・病理部に所属する臨床検査技師系職員は技師長のもとに一元化され一体となって運営されるようになった。平成 10 年（1998 年）に総合検体検査搬送システムが更新されることになり、平成 11 年（1999 年）10 月に同システムは完成し稼働した。更新に際して一般検査室と採血室にも搬送システムが導入された。平成 11 年（1999 年）4 月より輸血部・検査部の技師による輸血検査の宿日直業務を開始した。

平成 13 年（2001 年）4 月、細菌検査室が感染制御部のもとに移され、検査部・輸血部・病理部・感染制御部の四部は、それぞれ独立した組織ではあるが、技師人事なども含め、お互いに連携をとりながら一体となって運営されることになった。平成 13 年 4 月に本院と分院が組織的に統合され、実質的には 7 月より分院の職員が加わった。同年 4 月消化器内科に技師を 2 名派遣し腹部超音波検査を開始した。同年 9 月 22 日、新入院棟が完成し、それに伴い各科から検査部への検体搬送は、中型搬送システムを用いて行われることとなり、また緊急検査室へはエアーシューターが使われることとなった。分院との統合により検体数が増加した。さらに病棟に常駐して検査を実施するため病棟検査部門を新設し、平成 14 年（2002 年）12 月より 2 名の病棟検査技師を配置した。平成 15 年（2003 年）4 月からは 3 名に増員した。国立大学病院検査部門の人事交流が開始され、平成 14 年度（2002 年）は東大と筑波大・山梨大との間で、平成 15 年度（2003 年）は東大と筑波大・東京医科歯科大との間で技師を 1 名ずつ 1 年間入れ換え配置し、交流を実施した。平成 15 年 7 月から病棟採血血管システムが稼動し、検査部で入院患者の翌日分の採血・採尿管を準備して病棟へ配信するサービスを開始した。

平成 16 年（2004 年）4 月、国立大学の法人化に伴い、人事院規則から労働基準法に準拠することになった。公務員は非公務員となり、従来の当直は夜勤として位置づけられ、教員の講師以上は裁量労働制になるなど、労働形態が大きく変化した。また病院の独立採算制推進により、検査においても従来にも増して検査の適正化、医療経済の観点からの効率化が求められるようになった。さらに平成 16 年度からスタートした研修の必修化と、特定機能病院における DPC の導入によってもさまざまな影響が出現している。2005 年 4 月、東大病院検査部は創立 50 周年を迎えた。1955 年に設立された東大病院検査部が歩んできたこの半世紀は、そのまま我が国の臨床検査の歴史でもあった。東大病院検査部も牽引役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、以後の全国大学病院検査部門の先駆けとなった。

2006 年 11 月、検査部生理検査部門が新しい中央診療棟 2 へ移転した。これまで、旧診療棟に分散していた生理検査室は、有機的に統合されることとなった。この長年の念願が達成できるとともに、以下の拡充・新設がなされた。1）Vascular Board 支援のための無侵襲血管検査の拡充（頚動脈・下肢血管エコー、ABPI/CAVI）、2）腹部エコー検査中央化、3）生理機能検査の依頼状・結果報告の電子化、4）光トポグラフィー、磁気刺激（CMCT）検査の開始、5）He 併用フローボリュム曲線（アイソフロー）検査の開始

2007 年 1 月、検査部検体検査部門が、ISO 15189「臨床検査室-品質と能力に関する特定要求事項」の認定を受けた。本規格は、臨床検査室の質の向上と認定のための国際基準を提供する目的で作成されたもので、国際的に臨床検査室の認定基準として広く受け入れられているものである。東大検査部は、本規格の品質マネジメントシステムにより、臨床検査室としてのさらなる質の向上を目指すとともに、臨床検査のグローバルな標準化や検査データの共有化に寄与したいと考えており、現在も本 ISO 規格の更新を継続している。

診療

東大病院の中央診療部門の 1 つとして、院内の臨床検査業務を担当している。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質の高い業務拡大を展開している。

緊急検査室は常時オープンしており、夜間・休日は宿日直者を配置して対処している。

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担当している。

・教育

教員は、臨床検査医学の講義（系統講義、臨床統合講義）を担当するほか、M4 のクリニカルクラークシップ教育に携わっている。各部署ごとに勉強会やカンファレンスを開いており、検査部全体としては症例検討会を適宜開催し、学会前には予行を行っている。臨床各科のカンファランスにも出席して研讃を積んでいる。当検査部では、多くの大学、検査技術学校の学生の臨地実習を引き受けており、主任技師が中心となって実習指導を行っている。また時に、諸外国や JICA から研修実習の依頼があり協力している。

・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下、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
- 肝臓病の新たなバイオマーカーの発見
- AI、臨床検査関連データマイニング
- 遺伝子検査
- 還元型・酸化型アルブミン測定系の開発研究：臨床検査への応用
- 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. Aikawa, S., Kano, K., Inoue, A., Wang, J., Saigusa, D., Nagamatsu, T., Hirota, Y., Fujii, T., Tsuchiya, S., Taketomi, Y., Sugimoto, Y., Murakami, M., Arita, M., Kurano, M., Ikeda, H., Yatomi, Y., Chun, J., and Aoki, J. Autotaxin-lysophosphatidic acid-LPA3 signaling at the embryo-epithelial boundary controls decidualization pathways. *EMBO J.* 36: 2146-2160, 2017.
2. Baba, H., Kurano, M., Nishida, T., Hatta, H., Hokao, R., and Tsuneyama, K. Facilitatory effect of insulin treatment on hepatocellular carcinoma development in diabetes. *BMC Res. Notes.* 10(1):478, 2017.
3. Chu-Su, Y., Shukuya, K., Yokoyama, T., Lin, W.C., Chiang, C.K., and Lin, C.W. Enhancing the Detection of Dysmorphic Red Blood Cells and Renal Tubular Epithelial Cells with a Modified Urinalysis Protocol. *Sci Rep.* 7: 40521, 2017.
4. Daikoku, T. and Yumoto, M. Single, but not dual, attention facilitates statistical learning of two concurrent auditory sequences. *Sci Rep.* 7: 10108, 2017.
5. Daikoku, T., Yatomi, Y., and Yumoto, M. Statistical learning of an auditory sequence and reorganization of acquired knowledge: A time course of word segmentation and ordering. *Neuropsychologia.* 95: 1-10, 2017.
6. Emoto, S., Kurano, M., Kano, K., Matsusaki, K., Yamashita, H., Nishikawa, M., Igarashi, K., Ikeda, H., Aoki, J., Kitayama, J., and Yatomi, Y. Analysis of glycero-lysophospholipids in gastric cancerous ascites. *J. Lipid Res.* 58: 763-771, 2017.
7. Endo, M., Soroida, Y., Sato, M., Kobayashi, T., Hikita, H., Sato, M., Gotoh, H., Iwai, T., , Sone, S., Sasano, T., Sumi, Y., Koike, K. Yatomi, Y., and Ikeda, H. Ultrasound evaluation of liver stiffness: accuracy of ultrasound imaging for the prediction of liver cirrhosis as evaluated using a liver stiffness measurement. *J. Med. Dent. Sci.* 64: 27-34, 2017.
8. Hassan, A., Dohi, T., Miyauchi, K., Ogita, M., Kurano, M., Ohkawa, R., Nakamura, K., Tamura, H., Isoda, K., Okazaki, S., Yatomi, Y., and Daida, H. Prognostic impact of homocysteine levels and homocysteine thiolactonase activity on long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Cardiol.* 69: 830-835, 2017.
9. Jiang, Y., Lei, C., Yasumoto, A., Kobayashi, H., Aisaka, Y., Ito, T., Guo, B., Nitta, N., Kutsuna, N., Ozeki, Y., Nakagawa, A., Yatomi, Y., and Goda K. Label-free detection of aggregated platelets in blood by machine-learning-aided optofluidic time-stretch microscopy. *Lab. Chip.* 17: 2426-2434, 2017.
10. Kawata, T., Daimon, M., Kimura, K., Nakao, T., Lee, S.L., Hirokawa, M., Kato, T.S., Watanabe, M., Yatomi, Y., and Komuro, I. Echocardiographic assessment of right ventricular function in routine practice: Which parameters are useful to predict one-year outcome in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy? *J. Cardiol.* 70: 316-322, 2017.
11. Kawata, T., Daimon, M., Lee, S.L., Kimura, K., Sawada, N., Chiang, S.J., Mahara, K., Okubo, T., Nakao, T., Hirokawa, M., Xu, B., Kato, T.S., Watanabe, M., Yatomi, Y., and Komuro, I. Reconsideration of Inferior Vena Cava Parameters for Estimating Right Atrial Pressure in an East Asian Population – Comparative Simultaneous Ultrasound-

Catheterization Study. *Circ J.* 81:346-352, 2017.

12. Komeno, Y., Uchida, N., Sato, Y., Uryu, H., Iwata, Y., Masuda, A., Iihara, K., Yatomi, Y., Taniguchi, S., and Ryu, T. Bosutinib as the fourth-line therapy for a patient with T315I-positive lymphoid blastic phase chronic myeloid leukemia. *Oncology Letters* 13: 4285-4289, 2017.
13. Kurano, M., Nishikawa, M., Kuma, H., Jona, M., and Yatomi, Y. Involvement of Band3 in the efflux of sphingosine 1-phosphate from erythrocytes. *PLoS One* 12: e0177543, 2017.
14. Kurano, M., Hara, M., Ikeda, H., Tsukamoto, K., and Yatomi, Y. Involvement of Cholesteryl Ester Transfer Protein in the Shift of Sphingosine 1-Phosphate Among Lipoproteins and in the Modulation of its Functions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 37: 506-514, 2017.
15. Kurano, M., Kano, K., Dohi, T., Matsumoto, H., Igarashi, K., Nishikawa, M., Ohkawa, R., Ikeda, H., Miyauchi, K., Daida, H., Aoki, J., and Yatomi, Y. Different Origins of Lysophospholipid Mediators between Coronary and Peripheral Arteries in Acute Coronary Syndrome. *J. Lipid Res.* 58: 433-442, 2017.
16. Maeda, S., Nakamura, T., Harada, H., Tachibana, Y., Aritake, K., Shimosawa, T., Yatomi, Y., and Murata, T. Prostaglandin D_2 metabolite in urine is an index of food allergy. *Sci. Rep.* 7: 17687, 2017.
17. Masudo, R., Yasukawa, K., Nojiri, T., Yoshikawa, N., Shimosaka, H., Sone, S., Oike, Y., Ugawa, A., Yamazaki, T., Shimokado, K., Yatomi, Y., and Ikeda, H. Evaluation of human nonmercaptalbumin as a marker for oxidative stress and its association with various parameters in blood. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 61: 79-84, 2017.
18. Matsuda, K., Taoka, K., Jona, M., Masuda, A., Arai, S., Nakamura, F., Yatomi, Y., and Kurokawa, M. Clinical features of hematological disorders with increased large granular lymphocytes (LGLs): a retrospective study. *Ann. Hematol.* 96: 2113-2115, 2017.
19. Mori, E., Kurano, M., Tobita, A., Shimosaka, H., and Yatomi, Y. Existence of a squamous cell carcinoma antigen-immunoglobulin complex causes a deviation between squamous cell carcinoma antigen concentrations determined using two different immunoassays: first report of squamous cell carcinoma antigen coupling with immunoglobulin A. *Ann. Clin. Biochem.* 54: 655-663, 2017.
20. Sakatani, T., Maemura, K., Hiyama, N., Amano, Y., Watanabe, K., Kage, H., Fukayama, M., Nakajima, J., Yatomi, Y., Nagase, T., and Takai, D. High expression of IRE1 in lung adenocarcinoma is associated with a lower rate of recurrence. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 47: 543-550, 2017.
21. Sato, M., Tateishi, R., Yasunaga, H., Horiguchi, H., Matsui, H., Yoshida, H., Fushimi, K., and Koike K. The ADOPT-LC score: a novel predictive index of in-hospital mortality of cirrhotic patients following surgical procedures, based on a national survey. *Hepatol. Res.* 47: E35-E43, 2017.
22. Sato, M., Tateishi, R., Yasunaga, H., Matsui, H., Fushimi, K., Ikeda, H., Yatomi, Y., and Koike, K. Association between hospital volume and in-hospital mortality following radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *BJS Open* 1:50-54, 2017.
23. Sato, M., Tateishi, R., Yasunaga, H., Matsui, H., Horiguchi, H., Fushimi, K., and Koike K. Mortality and hemorrhagic complications associated with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma in patients on hemodialysis for end-stage renal

disease: a nationwide survey. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 32: 1873-1878, 2017.

24. Takahashi, C., Kurano, M., Nishikawa, M., Kano, K., Dohi, T,. Miyauchi, K., Daida, H., Shimizu, T., Aoki, J., and Yatomi, Y. Vehicle-dependent Effects of Sphingosine 1-phosphate on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression. *J. Atheroscler Thromb.* 24: 954-969, 2017.
25. Yamaguchi, H., Satoh, Y., Ishigami, H., Kurihara, M., Yatomi, Y., and Kitayama, J.Peritoneal Lavage CEA mRNA Levels Predict Conversion Gastrectomy Outcomes after Induction Chemotherapy with Intraperitoneal Paclitaxel in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* 24: 3345–3352, 2017.
26. Yasumoto, A., Ishiura, R., Narushima, M., and Yatomi, Y. Successful treatment with dabigatran f xr consumptive coagulopathy associated with extensive vascular mal-formations. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 28: 670-674, 2017.
27. Yasumoto, A., Tokuoka, S.M., Kita, Y., Shimizu, T., and Yatomi, Y. Multiplex quantitative analysis of eicosanoid mediators in human plasma and serum: Possible introduction into clinical testing. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 1068-1069: 98-104, 2017.
28. Watanabe, S., Ogasawara, T., Tamura, Y., Saito, T., Ikeda, T., Suzuki, N., Shimosawa, T., Shibata, S., Chung, U.I., Nangaku, M., and Uchida, S. Targeting gene expression to specific cells of kidney tubules in vivo, using adenoviral promoter fragments. *PLoS One.* 12: e0168638, 2017.

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

福島亮治（非常勤）

助教

齋藤祐平、村越智（材料管理部）

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

はじめに

手術部では手術の医療面をあつかう手術医学をとおして周術期の教育、研究、診療活動を行っている。手術部の現在の職員は、部長、副部長、講師、助教各1名、看護師長1名、主任副師長3名、副師長3名、看護職員83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10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稼働が始まった。さらに2015年6月からは午後の手術室の効率的運用を目指して「午後オンコール枠」の運用を開始した。

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 件、2016 年度 11,161 件、2017 年度 11,014 と増加傾向にある。

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。

周術期の患者ケアを充実させるため、2014 年からは、麻酔科術前コンサルト外来にくわえて、手術部の 3 階部分を利用した周術期管理外来を開始している。

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、周術期の栄養管理ついても講義を行っている。外科系診療科のベットサイド教育が開始される前に手術前手洗い法、ガウンテクニック、周術期感染防止法などについての実習指導も行っている。

1999 年 6 月より術野の動画を LAN 経由で、各診療科へリアルタイムで配信している。1997 年 2 月からは、術中写真、標本写真などの静止画像も配信可能となり、それらは教育にも役立てている。

新研修医の教育として、毎年 5 月に無菌操作、消毒・滅菌法、感染防止法、手術時手洗い法、ガウンテクニック、周術期感染防止法について講義を行い、手術時手洗い法について指導している。さらに、先進的な機器が手術部に導入された時には、医療機器管理部と協力して、関連診療科の医師、看護師を対象に講習会を開催し、医療機器管理部の協力のもと、正しい機器の取扱法を周知徹底している。

看護職員の教育は、手術室認定看護師を中心として、新規入職者を対象として 3 年間のカリキュラムを作成し、手術介助の基本、無菌操作、滅菌法、消毒法、感染防止法などをマンツーマン方式で教育している。

看護学生への教育としては、手術介助の基本ならびに無菌操作、滅菌法、消毒法、感染防止法、手術室の建築学、周術期栄養管理などについて講義を行っている。

臨床工学技士および臨床工学技士専門学校生には各種手術用 ME 機器、特に体外循環法，手術用電気メス・レーザー機器、手術室電気安全工学などについての講義と実習を支援している。また、

手術用 ME 機器は，マニュアルを作成し、看護職員を対象に安全な使用方法を周知徹底している。

その他の手術部メディカルスタッフの教育としては、手術部で使用される医療材料やこれらの在庫管理をとおして手術部内の医療経済についての情報を共有している。さらに医療機器の故障・破損についても保守点検情報を共有して医療安全を推進している。

研　究

「手術医学」に関する次の課題について研究を行っている。

(1) 手術部内のリスク管理
(2) 手術質の効率的運用
(3) コンピュータによる術中患者監視装置開発
(4) ロボット支援手術の運用支援
(5) 手術部における職員の効率配置
(6) 顕微鏡、内視鏡を用いた手術の支援
(7) 内視鏡外科用手術器機の保守・管理の効率化
(8) 術中映像・画像の高度画像処理、共有化
(9) 標識による手術器具や医療材料の個別管理
(10) 洗浄・消毒、滅菌法の徹底と周術期感染制御
(11) 手術室の空調管理、環境工学
(12) 手術用 ME 器機の保守・管理
(13) 周術期の栄養管理
(14) その他

おわりに

手術手技および手術を取り巻く技術の急速な進歩により手術はますます、高度化、複雑化、長時間化している。それにともない、手術に用いられる医療機器や医療材料も急速に進歩している。このような大きな変化のなかで、手術室を安全、かつ効率的に運用し、手術患者へ提供する医療サービスの質を向上することは、今後の手術部の重要な役割となっている。

出版物等

1. Ri M, Fukatsu K, Miyakuni T, Yanagawa M, Murakoshi S, Yasuhara H, Seto Y. Influences of Vagotomy on Gut Ischemia-Reperfusion Injury in Mice. Shock. 2017 May;47(5):646-652.
2. Saito Y, Yasuhara H, Murakoshi S, Komatsu T, Fukatsu K, Uetera Y. Challenging residual contamination of instruments for robotic surgery in Japan. Infect Control Hosp Epidemiol 2017 Feb; 38(2):143-146
3. Saito Y, Yasuhara H, Murakoshi S, Komatsu T, Fukatsu K, Uetera Y. Priority of Patient Safety Associated With Robotic Surgical Instruments-Response to Landenberg et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017 Jul;38(7):879-880.
4. Saito Y, Yasuhara H, Murakoshi S, Komatsu T, Fukatsu K, Uetera Y. Concerns associated with cleaning robotic surgical instruments -Response to Wallace et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017 Aug; 38(8):1014-5.

放射線部

教授（部長）
阿部 修
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，阿部教授（部長）が平成 28 年 10 月に着任した。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，白木尚技師長以下診療放射線技師 75 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）が稼動している。平成 24 年度より，読影負担軽減と均霑化を進める試みとし，高機能読影システムの試験的導入を進めている。

診　療

1）放射線診断部門

業務内容：　単純 X 線撮影（骨・胸腹部・頭部・小児・乳腺・骨盤計測），各種造影検査（消化管・尿路），手術室撮影，救急外来，病室出張（ポータブル）撮影，歯科口腔撮影，骨塩定量，CT，MRI，血管造影・interventional radiology（IVR），画像解析・画像処理（3D 画像作成等）

大部分は中央診療棟 1 の 1 階にある放射線診断部門で施行され，一部は中央診療棟 2 の MRI 室・手術室・救急部や 2，3 の診療科でも行われている。いずれの検査においても撮影件数は増加傾向にあり，特に CT および MRI の件数が飛躍的に増加している。CT は 6 台のマルチスライス CT 装置（320 列×1 台，160 列×1 台，64 列 CT×2 台，80 列×2 台）MRI は 7 台（3T MRI×5 台，1.5T MRI×2 台）で検査に対応している。また，

血管撮影は 6 台（ハイブリットアンギオ装置 1 台：手術部を含む）で検査に対応している。

平成 29 年度は，X 線透視装置 2 台および CT 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（11C,13N,15O,18F）で標識したトレーサを用いる PET 検査が血流・代謝の評価やレセプターイメージング，脳内アミロイド蓄積量の有無の評価等に利用されている。また，中央診療棟 2 の開設に伴い，PET-CT 装置の導入およびサイクロトロンの増設が行われた。平成 21 年度からは，放射性同位元素を用いた骨転移除痛療法や悪性リンパ腫に対する放射免疫療法が行われている。平成 23 年度に GMP 基準のホットラボ室が備えられた。

3）放射線治療部門

業務内容： 深部放射線治療，ガンマナイフ治療，密封小線源治療，永久挿入治療，RI 内用療法

中央診療棟 2 の地下 3 階で業務を施行している。また入院棟 A9 階には RI 内用療法用の専用病室を完備している。放射線治療部門では，リニアック 3 台，イリジウム小線源治療装置，前立腺癌永久挿入小線源装置，頭部定位放射線照射用ガンマナイフ，治療計画専用 CT 撮影装置，治療計画装置等を用い放射線治療を行っている。全てのリニアックには位置照合のための CT 撮影機能が装備されており，精度の高いイメージガイド下放射線治療が可能となっている。また，平成 26 年度にリニアック 1 台の更新が行われ，Tomotherapy が導入された。これはヘリカル式強度変調放射線治療専用装置であり，前立腺，頭頸部，全身照射，全身皮膚照射等の高精度放射線治療が実施されている。また，平成 24 年度より医療安全の観点から導入された治療 RIS は，がん治療の総合管理システムの構築を目指し運用を進めている。
平成 30 年 2 月にガンマナイフ装置が更新された。

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　（平成２９年度実績）

項目	入院（人）	外来（人）	合計（人）
一般（単純）	86191	82827	169018
一般（透視）	4477	1280	5757
血管造影検査	3536	0	3536
X線CT検査	17314	33140	50454
MRI検査	5244	14553	19797
骨塩定量	453	3024	3477
核医学検査			
SPECT	624	741	1365
全身シンチグラム	167	371	538
部分（静態）シンチグラム	21	52	73
部分（動態）シンチグラム	48	83	131
PET	0	0	0
PET/CT	899	1184	2083
センチネルリンパ節シンチグラフィー	141	10	151
放射線治療			
高エネルギー放射線治療（体外照射IMRT含む）件数	4619	8762	13381
ガンマナイフ定位放射線治療	120	0	120
直線加速器定位放射線治療（人数）	42	227	269
IMRT（人数）	105	137	242
全身照射	20	0	20
腔内照射高線量率イリジウム	3	35	38
腔内照射　その他	0	0	0
組織内照射高線量率イリジウム	0	0	0
非密封線源内用療法（甲状腺がん）	44	0	44
内用療法（機能亢進症）	9	0	9
固形がん骨転移（疼痛緩和）	0	0	0
画像誘導放射線治療（IGRT）加算	3314	5308	8622
治療計画	327	432	759

薬剤部

教授

鈴木洋史

講師

高田龍平、本間雅

助教

雨宮貴洋、池淵祐樹、大野能之、苅谷嘉顕、黛　知子、山梨義英

ホームページ　http://plaza.umin.ac.jp/~todaiyak/

沿革と組織の概要

薬剤部の 2018 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 8 名、薬学部生 5 名である。

診療

薬剤部は以下の 6 部門に分類される。

1）情報・研究部門

医療従事者からの医薬品に関する質疑に対する薬品情報の提供、入院患者への薬剤管理指導業務等の支援を行っている。また、薬事委員会で薬剤の採用・削除の審議を行うための資料作成、および定期的に「DI ニュース」などを作製、刊行している。

2）調剤部門

適正使用に基づいた全ての処方せんの鑑査の後に調剤が行われる。患者に対して窓口、あるいは個室にて医薬品の適正使用のための情報提供を行っている。調剤に際しては効率化を目的にコンピュータを導入したオーダリングシステムおよびこれらとリンクした自動分包機、注射薬に関しては自動調剤機、バーコードラベルプリンターが導入されている。

3）製剤部門

注射剤、点眼剤、消毒剤等の無菌製剤ならびに錠剤、カプセル剤、軟膏剤、坐剤等の一般製剤、入院患者および在宅療養患者のための中心静脈栄養（IVH）輸液の調製を行っている。また、抗悪性腫瘍剤の注射薬の調製を、処方鑑査支援システム（各診療科から提出されたプロトコル、患者情報、調剤済み処方せんをデータベース化）を利用した厳重な処方鑑査の上で行っている。さらに、高度先進医療をサポートするため、必須であるが市販されていない製剤の開発および患者個別の特殊製剤の開発、それらの物理的特性試験および含有量均一性試験、安定性などの品質管理試験を行い、品質保証された薬剤の安定供給を行っている。

4）薬務・薬品管理部門

薬務室は病院採用医薬品（院内、院外採用）の定期的見直し、薬剤部内の購入物品等の帳票の処理、薬剤業務の諸統計資料作成、薬事委員会事務ならびに部内外との連絡調整などの事務的な事項の処理を行っている。薬品管理室は院内取扱い医薬品 2,508 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 ICU 部門に常駐し、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 18 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（2017 年度）

院内採用薬品		2,508 品目
処方せん枚数 or 件数		
外来		405,355 枚
（院外	：	341,090 枚）
（院内	：	64,265 枚）
外来化学療法	：	13,315 枚
入院	：	232,080 枚
注射	：	178,297 枚
IVH	：	2,432 件
化学療法	：	10,013 件
TDM 件数		16,312 件
薬剤管理指導件数		17,997 件

教育

医学部附属病院薬剤部では､本学医学部医学科、医学部健康総合科学科、および薬学部の学生の医療薬学関連の教育を担当するとともに、独自の薬剤師卒後研修制度を主宰している（2009 年度までは一年間、2010 年度以降は半年間）。

医学部医学科学生の教育としては「病因・病理学」の選択講義を担当し、薬物療法に関する基盤知識、特に臨床的に重要な薬物動態学的および薬力学的な考え方を教育している。また 5・6 年次に医学部臨床実習の一部として、3 日間の臨床薬剤学実習を実施し、適正な処方設計とそのリスクマネジメントなど薬物療法を実践するために必須な知識を教育している。医学部健康総合科学科学生に対しては、必須講義「薬理学・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、2 年次に「医療薬学」（必修）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、協力講座（臨床薬物動態学講座）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を多数受け入れ、活発な研究活動を進めている。

病院薬剤部の担う薬剤師教育の重要性は、平成 18 年度より開始した薬学部 6 年制教育への移行により、ますます高まっている。薬剤部ではこれまでに入職前の薬剤師に対し独自の薬剤師卒後研修制度を行なってきた歴史がある。従来の 一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 29 年度には、研修生 13 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、薬物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。薬物、標的分子を取り巻く他の多種分子がどのように組み上がって全体を構成し、どこに位置して機能し、全体としてどのように動作しているのかを明らかにする必要があり、これはすなわち生命活動を「システムとして理解」することに対応する。

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・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) Ando H, Hatakeyama H, Sato H, Hisaka A, Suzuki H. Determinants of intestinal availability for P-glycoprotein substrate drugs estimated by extensive simulation with mathematical absorption models. ***J Pharm Sci.*** 2017;106:2771-79.

(2) Hashimoto H, Saito M, Kanda N, Yamamoto T, Mieno M, Hatakeyama S. Dose-dependent effect of daptomycin on the artificial prolongation of prothrombin time in coagulation abnormalities: *In vitro* verification. ***BMC Pharmacol Toxicol.*** 2017;18:74.

(3) Higashino T, Takada T, Nakaoka H, Toyoda Y, Stiburkova B, Miyata H, Ikebuchi Y, Nakashima H, Shimizu S, Kawaguchi M, Sakiyama M, Nakayama A, Akashi A, Tanahashi Y, Kawamura Y, Nakamura T, Wakai K, Okada R, Yamamoto K, Hosomichi K, Hosoya T, Ichida K, Ooyama H, Suzuki H, Inoue I, Merriman TR, Shinomiya N, Matsuo

H. Multiple common and rare variants of *ABCG2* cause gout. ***RMD Open.*** 2017;3: e000464.

(4) Kusunoki T, Nakagawa H, Tsukamoto M, Toyoda Y, Kamiya K, Okada H, Hara S, Hatakeyama K, Furukawa M, Ikeda K. Earwax phenotype related to a risk factor of middle ear cholesteatoma. ***M J Otol.*** 2017; 1:003.

(5) Nakayama A, Nakaoka H, Yamamoto K, Sakiyama M, Shaukat A, Toyoda Y, Okada Y, Kamatani Y, Nakamura T, Takada T, Inoue K, Yasujima T, Yuasa H, Shirahama Y, Nakashima H, Shimizu S, Higashino T, Kawamura Y, Ogata H, Kawaguchi M, Ohkawa Y, Danjoh I, Tokumasu A, Ooyama K, Ito T, Kondo T, Wakai K, Stiburkova B, Pavelka K, Stamp LK, Dalbeth N, Eurogout C, Sakurai Y, Suzuki H, Hosoyamada M, Fujimori S, Yokoo T, Hosoya T, Inoue I, Takahashi A, Kubo M, Ooyama H, Shimizu T, Ichida K, Shinomiya N, Merriman TR, Matsuo H, Eurogout C. GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. ***Ann Rheum Dis.*** 2017;76: 869-77.

(6) Ogawa M, Yamanashi Y, Takada T, Abe K, Kobayashi S. Effect of luteolin on the expression of intestinal cholesterol transporters. ***Journal of Functional Foods.*** 2017; 36:274-79.

(7) Oriyama T, Yamamoto T, Yanagihara Y, Nara K, Abe T, Nakajima K, Aoyama T, Suzuki H. Evaluation of the permeation of anti-neoplastic agents through medical gloves of varying materials and thickness and with varying surface treatments. ***J Pharm Health Care Sci.*** 2017;3:13.

(8) Saito M, Hatakeyama S, Hashimoto H, Suzuki T, Jubishi D, Kaneko M, Kume Y, Yamamoto T, Suzuki H, Yotsuyanagi H. Dose-dependent artificial prolongation of prothrombin time by interaction between daptomycin and test reagents in patients receiving warfarin: A prospective *in vivo* clinical study. ***Ann Clin Microbiol Antimicrob.*** 2017;16:27.

(9) Toyoda Y, Kashikura K, Soga T, Tagawa YI. Metabolomics of an *in vitro* liver model containing primary hepatocytes assembling around an endothelial cell network: Comparative study on the metabolic stability and the effect of acetaminophen treatment. ***J Toxicol Sci.*** 2017;42:445-54.

(10) Toyoda Y, Takada T, Gomi T, Nakagawa H, Ishikawa T, Suzuki H. Clinical and molecular evidence of ABCC11 protein expression in axillary apocrine glands of patients with axillary osmidrosis. ***Int J Mol Sci.*** 2017;18.

(11) Toyoda Y, Takada T, Suzuki H. Spontaneous production of glutathione-conjugated forms of 1,2-dichloropropane: Comparative study on metabolic activation processes of dihaloalkanes associated with occupational cholangiocarcinoma. ***Oxid Med Cell Longev.*** 2017;2017:9736836.

(12) Yamamoto H, Takada T, Yamanashi Y, Ogura M, Masuo Y, Harada-Shiba M, Suzuki H. VLDL/LDL acts as a drug carrier and regulates the transport and metabolism of drugs in the body. ***Sci Rep.*** 2017;7:633.

(13) Yamamoto T, Furihata K, Hisaka A, Moritoyo T, Ogoe K, Kusayama S, Motohashi K, Mori A, Iwatsubo T, Suzuki H. Notable drug-drug interaction between etizolam and itraconazole in poor metabolizers of cytochrome P450 2C19. ***J Clin Pharmacol.*** 2017;57:1491-99.

(14) Yamanashi Y, Takada T, Kurauchi R, Tanaka Y, Komine T, Suzuki H. Transporters for the intestinal absorption of cholesterol, vitamin E, and vitamin K. ***J Atheroscler Thromb.*** 2017;24:347-59.

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、唐沢康暉、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診療を目的として中央診療部に運動療法室が開設されたことに由来する。その後 1966 年に水治療法室、作業療法室等を増設整備してリハビリテーション・センターと改称、さらに 1970 年からリハビリテーション部と改称された。1984 年に専任部長職（教授）が設置されたが、正式名称は理学療法部のままであった。リハビリテーションは患者の生命の延長だけでなく生活の充実を重視するようになった近代の保健医療サービスの流れに中で誕生した診療部門である。20 世紀半ばに主として米国より導入されたが、わが国独自の医療環境によりニーズの急速な拡大にもかかわらず、普及が遅れた。厚生労働省によりリハビリテーション科が標榜科名として認可されたのは 1996 年のことである。

本学においてはようやく大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能医学講座内にリハビリテーション医学分野が設置された 2001 年度に病院理学療法部もリハビリテーション部への名称変更が文部科学省により認められた。しかし、教員の配置は配慮されないまま今日に至っている。したがって、大学院のスタッフは教授 1 名のみで、大学院生数名が在籍する。

部の名称変更に伴い、関連職種を統合し、診療部としての整備が行われた。関連して 2002 年度から精神科デイホスピタル部門（DH）がリハビリテーション部の所属となった。現在のスタッフとして、医師部門は教授 1 名、講師 1 名、助教 3 名、特任臨床医 2 名である。メディカルスタッフについては、理学療法部門はかつて整形外科に所属していた職員を合わせて理学療法士 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。

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。

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、経過を追跡したりする。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

ーション診療に関わる保険診療システムは大きく変わり、疾患別リハビリテーションの体制となった。この中で東大病院リハビリテーション部は、脳血管疾患等リハビリテーション料、運動器リハビリテーション料、呼吸器リハビリテーション料の施設基準認可を受け、更に 2007 年 11 月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。2010 年度にはがん患者リハビリテーションの施設基準も取得している。

年間の新患数は入院・外来合わせて約 4,000 人で、入院患者の約 25～30％に相当する 250～300 人程度を常時担当し、リハビリテーション診療を行っている。外来通院でのリハビリテーション診療対象は 1 日約 30 人である。入院患者へのサービスのニーズ拡大に対応することを優先するため、外来通院患者数の比率は減少傾向にある。臨床各科からの依頼に応じて入院患者の診療を行うのが主であり、ほぼ全科から依頼がある。診療件数の多い主な診療科は、整形外科、精神科、循環器内科、心臓外科、神経内科、脳神経外科、小児科などである。

近年の東大病院の対象患者の特徴は、重症疾患が多く、安静臥床による運動障害が目立つことである。悪性腫瘍を有する患者も増加し、全体の約 20％に達している。肢体不自由だけでなく、呼吸・循環など全身の医学的管理と運動量コントロールを必要とする例が大半を占める。訓練開始時にはリハビリテーション部の訓練室まで来られない患者も多く、各セラピストが病棟に出張して訓練する例が増加している。毎朝、前日の新患患者のプレゼンテーションを行い、毎週木曜の午前中に、過去 1 週間の入院新患患者の回診を教授以下の医師により行っている。

精神疾患のリハビリテーション診療については、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。

教　育

卒前教育はＭ２への系統講義、Ｍ４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、リハビリテーション医学総論、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医学・医療をテーマとして年間 7 単位行っている。臨床実習は各グループに対して水曜から金曜までの 3 日間行っている。この必修の臨床実習に加えて、数名の希望者に対して専門病床を有する外部機関（国立療養所東京病院、JR 東京総合病院、東京都リハビリテーション病院、荏原病院）の協力により、4 週間のエレクティブ・クリニカルクラークシップを実施している。さらに、メディカルスタッフの学生教育として、年間 20 名以上の長期臨床実習生を受け入れ指導を行っている。

医師卒後臨床教育としては、全国に先駆けてリハビリテーション部を発足させた当時は他大学からの研修希望者を多く受け入れていたが、近年は私学を中心として他大学にリハビリテーション医学講座が増えてきたこともあり、入局者は一時減少していた。しかし 2012 年度以降、増加傾向にある。初期研修は、卒後初期 2 年間の臨床研修義

務化に伴い、2 年目のローテート研修医十数名を受け入れ指導している。後期研修希望者に対しては、いくつかの協力施設との連携により研修プログラムを設定し、臨床医として学会専門医の取得を目標とした教育を行っている。

2001 年度に、大学院にリハビリテーション医学分野が設置されたことから、正式に大学院生を受け入れている。2006 年にはリハビリテーション医学に初めて研究室が設置され、大学院生に対する教育体制を整えている。

研　究

リハビリテーション部が新中央診療棟 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、2017 年現在進行中の研究を幾つか挙げる。

1) 三次元動作解析を用いた運動器疾患研究
2) 感覚障害と運動コントロールの関係に関する研究
3) 骨系統疾患のリハビリテーション、長期予後に関する研究
4) 先天性四肢形成不全の病態、治療に関する研究
5) DPC データを用いたリハビリテーション効果に関する研究

出版物等

(1) Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis. 12(1): 110, 2017

(2) Endoh S, Yamana H, Nakahara Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Haga N: Risk factors for in-hospital mortality and reamputation following lower limb amputation. Progress in Rehabilitation Medicine 2: 20170015, 2017

(3) Hiraoka T, Palmer JB, Brodsky MB, Yoda M, Inokuchi H, Tsubahara A: Food transit duration is associated with the number of stage II transport cycles when eating solid food. Arch Oral Biol: 81; 186-191, 2017

(4) Ishikawa Y, An Q, Nakagawa J, Oka H, Yasui T, Tojima M, Inokuchi H, Haga N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H: Gait analysis of patients with knee osteoarthritis by using elevation angle: Confirmation of the planar law and analysis of angular difference in the approximate plane. Advanced Robotics 31: 68-79, 2017

(5) Kaneoka A, Pisegna JM, Saito H, Lo M, Felling K, Haga N, LaValley MP, Langmore SE: A systematic review and meta-analysis of pneumonia associated with thin liquid versus thickened liquid intake in patients who aspirate. Clin Rehabil 31(8): 1116-1125, 2017

(6) Kaneoka A, Pisegna JM, Inokuchi H, Ueha R, Goto T, Stepp C, Nito T, LaValley MP, Haga N, Langmore SE: Relationship between laryngeal sensory deficits, aspiration and pneumonia in patients with dysphagia. Dysphagia, Epub ahead of print, 2017

(7) Kojima T, Ishikawa H, Tanaka S, Haga N, Nishida K、Yukioka M, Hashimoto J, Miyahara H, Niki Y, Kimura T, Oda H, Asai S, Funahashi K, Kojima M, Ishiguro N: Characteristics of functional impairment in patients with long-standing rheumatoid

arthritis based on range of motion of joints: Baseline data from a multicenter prospective observational cohort study to evaluate the effectiveness of joint surgery in the treat-to-target era. Mod Rheumatol, Epub ahead of print, 2017

(8) Kojima T, Ishikawa H, Tanaka S, Haga N, Nishida K、Yukioka M, Hashimoto J, Miyahara H, Niki Y, Kimura T, Oda H, Asai S, Funahashi K, Kojima M, Ishiguro N: Validation and reliability of the Timed Up and Go test for measuring objective functional impairment in patients with long-standing rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Int J Rheum Dis, Epub ahead of print, 2017

(9) Mano H, Fujiwara S, Haga N: Adaptive behaviour and motor skills in children with upper limb deficiency. Prosthet Orthot Int, Epub ahead of print, 2017

(10) Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N: The longitudinal study of activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. Disabil Rehabil, Epub ahead of print, 2017

(11) Pisegna JM, Kaneoka A, Leonard R, Langmore SE: Rethinking residue: Determining the perceptual continuum of residue on FEES to enable better measurement. Dysphagia, Epub ahead of print, 2017

(12) Sawada R, Shinoda Y, Niimi A, Nakagawa T, Ikegami M, Kobayashi H, Homma Y, Haga N, Tanaka S: Multiple acrometastases in a patient with renal pelvic urothelial cancer. Case Rep Urol, Epub ahead of print, 2017

(13) Togo H, Rokicki J, Yoshinaga K, Hisatsune T, Matsuda H, Haga N, Hanakawa T: Effects of field-map distortion correction on resting state functional connectivity MRI. Front Neurosci, 11: 656, eCollection 2017

(14) Tsuda Y, Nakagawa T, Shinoda Y, Kanatani A, Kawai T, Taguchi S, Yamada Y, Sawada R, Kume H, Homma Y, Tanaka S, Kawano H: Skeletal-related events and prognosis in urothelial cancer patients with bone metastasis. Int J Clin Oncol 22(3): 548-553, 2017

(15) Uehara K, Ogura K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Kobayashi E, Tanzawa Y, Yonemoto T, Kawano H, Kawai A: Reliability and validity of the musculoskeletal tumor society scoring system for the upper extremity in Japanese patients. Clin Orthop Relat Res 475(9): 2253-2259, 2017

材料管理部

部長
深柄和彦
副部長
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、手術器械を始めとするリユース品の再生処理（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。必要な器材なしには医療の実践は不可能であり、安全な器材なしには感染制御の土台が崩れ、再生処理なしには膨大なコストを要する。病院運営の根幹を担っているという責任感のもとスタッフは業務にあたっている。

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廃止した。更に平成 10 年（1998）には 4 槽式トンネル型自動洗浄機（ウォッシャーディスインフェクター）を導入し洗浄効率が格段に向上した。

平成 13 年（2001）4 月には、組織再編に伴い、材料部及びその一部門であったME部門が部に昇格し、医療機器・材料管理部と改組された。（ME部門は、国立大学附属病院の中で、初めて正式に認められた。）

平成 17 年（2005）材料管理部と医療機器管理部とに分離し、現在に至っている。

業務内容

自動洗浄機は、4 槽型ウォッシャーディスインフェクター2 台、2 槽型 2 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 29 年度には、手術部分のコンテナ作成数が 29419 点、外来・病棟分の回収コンテナ数が 14157 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 29 年度実施実績は 5949 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。

院内の感染対策ラウンドにもスタッフが加わり、器材の正しい管理に力を尽くしている。

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）、村越副部長（講師）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、残留たんぱく質、ATP レベル測定等で、その効果を判定している。また、器材の適正な流通数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. Saito Y, Yasuhara H, Murakoshi S, Komatsu T, Fukatsu K, Uetera Y. Concerns Associated With Cleaning Robotic Surgical Instruments-Response to Wallace. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017 Aug;38(8): 1014-1015.
2. Shimizu N, Hatao F, Fukatsu K, Aikou S, Yamagata Y, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Seto Y. Results of a nationwide questionnaire-based survey on nutrition management following gastric cancer resection in Japan. Surg Today. 2017 Dec; 47(12):1460-1468.
3. Saito Y, Yasuhara H, Murakoshi S, Komatsu T, Fukatsu K, Uetera Y. Priority of Patient Safety Associated With Robotic Surgical Instruments-Response to Landenberg et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017 Jul; 38(7):879-880.
4. Hatao F, Chen KY, Wu JM, Wang MY, Aikou S, Onoyama H, Shimizu N, Fukatsu K, Seto Y, Lin MT. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. Langenbecks Arch Surg. 2017 Mar;402(2):203-211.
5. Ri M, Fukatsu K, Miyakuni T, Yanagawa M, Murakoshi S, Yasuhara H, Seto Y. Influences of Vagotomy on Gut Ischemia-Reperfusion Injury in Mice. Shock. 2017 May;47(5):646-652.
6. Saito Y, Yasuhara H, Murakoshi S, Komatsu T, Fukatsu K, Uetera Y. Challenging Residual Contamination of Instruments for Robotic Surgery in Japan. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017 Feb;38(2):143-146.

病理部・病理診断科

部長

牛久哲男（准教授）＊

副部長

佐々木毅（地域連携推進・遠隔病理診断センター長）

教授

深山正久＊

准教授

森川鉄平＊

講師

牛久綾（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）

助教

堂本裕加子、阿部浩幸（特任講師（病院））、山内直子＊、田中麻理子＊、
種井善一、田中淳、日向宗利（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」）

医員

市村香代子
近藤篤史、村田翔平（専門研修医）

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（http://genome-project.jp/）。病理組織検体バンキングのための基礎研究とともに、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、森川准教授、教室国田助教）。平成 28 年度末からゲノム医療研究プロジェクトとして、がんのクリニカルシーケンシングの実装に向け「臨床ゲノムカンファランス」を行っている（研究代表間野博行教授）（牛久准教授、牛久綾講師）。年度末に東大病院が、がんゲノム医療中核拠点病院に選定され、来年度から先進医療

として実際の診療に取り入れられる予定である。

平成 28 年度末から日本病理学会による「AI 等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像（P-WSI）の収集基盤整備と病理支援システム開発」に協力し、人工知能による病理診断補助システムの開発を目指して whole slide image を含めた症例登録を行った。また、放射線科、脳外科と共に院内で画像登録を行う際の問題点について検討を行った。

診療（病理診断・病理解剖）

平成 29 年度は、組織 16,719 件、細胞診 16,301 件、迅速診断 924 件、迅速細胞診 408 件、院内病理解剖 47 例（病理解剖率 16.7%）、受託病理解剖 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（牛久綾講師、日向宗利助教）、肝臓・胆膵（山内、田中麻里子助教）、肝転移（阿部病院講師）、泌尿器（森川准教授）、婦人科（池村講師、堂本病院講師）、乳腺（池村講師、佐々木准教授）、整形外科（牛久准教授、田中淳助教）。生検について臨床各科と定期的にカンファランスを行っている臓器は、腎臓（堂本病院講師、日向助教）、皮膚（田中麻里子助教）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る。また、報告書、スライドのレビューを全例について行い、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・スキャナーを用い、すべての生検標本をデジタル情報として保存し、診断時に参照できるようにしている。

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、また毎月 1 回、2 症例について病院 CPC を実施している。

教　育

M2 を対象に系統病理学講義、実習を行っている。クリニカルクラークシップ（CC）は M4 を対象に行っている。エレクティヴ・クラークシップでは、4 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、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 29 年度には 9 名の研修医（延べ 34 ヶ月）を病理部に受け入れた。新専門医制度のもと平成 29 年より開始された東京大学医学部病理専門研修プログラムとして，専攻医 2 名を受け入れた。

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（人体病理学：文献 32）。厚生労働科学研究費「病理デジタル画像・人工知能技術を用いた、病理画像認識による術中迅速・ダブルチェック・希少がん等病理診断支援ツールの開発（代表佐々木）」の実施、ならびに「Deep Learning 技術を用いた腎生検病理画像の自動分類による病理診断の効率化と診断補助に関する研究（代表大江和彦教授）」への協力など、人工知能を活用した病理診断補助システム開発を進めている。

病理解剖を補助する手段として、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、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（堂本・阿部病院講師）（人体病理学：文献 25, 31）。

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。肝胆膵外科、上部消化管外科の in vivo

imaging などを取り入れた技術開発に協力している（人体病理学：文献 19）。

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。

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, Nozawa H, Tanaka J, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Ushiku T, Ishihara S, Takano T, Fukayama M, Watanabe T. Giant leiomyosarcoma of the rectum with lymph node metastasis: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep. 2017, 34, 27-31.

(2) Arakawa S, Kage H, Chino H, Hinata M, Hayashi A, Toya T, Noguchi S, Ushiku T, Yamauchi Y, Kurokawa M, Fukayama M, Nagase T. Reversion of serum VZV-IgG antibody preceding disseminated visceral varicella zoster after hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol. 2017, 96(3), 529-30.

(3) Hana T, Tanaka S, Nakatomi H, Shojima M, Fukumoto S, Ikemura M, Saito N. Definitive surgical treatment of osteomalacia induced by skull base tumor and determination of the half-life of serum fibroblast growth factor 23. Endocr. J. 2017, 64(10), 1033-1039.

(4) Inui M, Nitadori JI, Tajima S, Yoshioka T, Hiyama N, Watadani T, Shinozaki-Ushiku A, Nagayama K, Anraku M, Sato M, Fukayama M, Nakajima J. Mediastinal seminoma associated with multilocular thymic cyst. Surg Case Rep. 2017, 3(1), 7.

(5) Kaneko M, Kawai K, Murono K, Nishikawa T, Sasaki K, Otani K, Yasuda K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Ishihara S, Hayashi A, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Watanabe T. Giant gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix: A case report. Mol Clin Oncol. 2017, 7(3), 399-403.

(6) Kitahara H, Nawata K, Kinoshita O, Itoda Y, Shintani Y, Fukayama M, Ono M. Implantation of a Left Ventricular Assist Device for Danon Cardiomyopathy. Ann Thorac Surg. 2017, 103(1), e39-e41

(7) Maki H, Aoki T, Ishizawa T, Tanaka M, Sakatani T, Beck Y, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N. Intraductal papillary neoplasm originating from an anomalous bile duct. Clin J Gastroenterol. 2017, 10(2), 174-8.

(8) Matsuki R, Okuda K, Mitani A, Yamauchi Y, Tanaka G, Kume H, Homma Y, Hinata M, Hayashi A, Shibahara J, Fukayama M, Nagase T. A case of delayed exacerbation of interstitial lung disease after discontinuation of temsirolimus. Respir Med Case Rep. 2017, 22, 158-63.

(9) Mizuno H, Koya J, Fujioka Y, Ibaraki T, Nakamura F, Hayashi A, Shinozaki-Ushiku A, Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N, Fukuyama M, Kurokawa M. Extranodal NK/T cell lymphoma in a living donor liver transplant recipient. Ann Hematol. 2017, 96(6), 1051-2.

(10) Murono K, Ishihara S, Kawai K, Kaneko M, Sasaki K, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Hayashi A, Ushiku T, Fukayama M, Watanabe T. Non-occlusive mesenteric ischemia localized in the transverse colon: a case report. Surg Case Rep. 2017, 3(1), 23.

(11) Sasaki K, Ishihara S, Hata K, Kiyomatsu T, Nozawa H, Kawai K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Kaneko M, Murono K, Abe H, Morikawa T, Watanabe T. Radiation-associated colon cancer: A case report. Mol Clin Oncol 2017, 6(6), 817-820.

(12) Shintani-Domoto Y, Shinozaki-Ushiku A, Okuma H, Kurokawa M, Fukayama M. Laminar crystal deposition in large vessels

in a patient with crystalglobulinemia. Pathol Int. 2017, 67(5), 269-72.

(13) Shiratori H, Nishikawa T, Shintani Y, Murono K, Sasaki K, Yasuda K, Otani K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Ishihara S, Fukayama M, Watanabe T. Perforation of jejunal diverticulum with ectopic pancreas. Clin J Gastroenterol. 2017, 10(2), 137-141.

(14) Sonoda H, Kawai K, Yamaguchi H, Murono K, Kaneko M, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Yasuda K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Ishihara S, Aikou S, Yamashita H, Ushiku T, Seto Y, Fukayama M, Watanabe T. Lymphogenous metastasis to the transverse colon that originated from signet-ring cell gastric cancer: A case report and review of the literature. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017, 41(6), e81-6.

(15) Takumida H, Yakabe M, Mori H, Shibasaki K, Umeda-Kameyama Y, Urano T, Mano T, Hayashi A, Ikemura M, Ogawa S, Akishita M. Case of a 78-year-old woman with a neuronal intranuclear inclusion disease. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(12), 2623-5.

(16) Terada Y, Sato M, Abe H, Kuwano H, Nagayama K, Nitadori JI, Anraku M, Nakajima J. Squamous cell carcinoma of the lung showing a ground glass nodule on high-resolution computed tomography associated with pneumoconiosis: a case report. Surg Case Rep. 2017, 3(1), 107.

(17) Tsukui D, Kanda H, Shinozaki-Ushiku A, Tateishi S, Takeshima Y, Nagafuchi Y, Sasaki O, Iwasaki Y, Harada H, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Kubo K, Fujio K, Nakamura F, Kurokawa M, Fukayama M, Yamamoto K. Polymorphic lympho-proliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis are associated with a better clinical outcome. Mod Rheumatol. 2017, 23, 1-5.

角膜移植部

部長・准教授
臼井　智彦

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：臼井智彦）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である角膜クロスリンキングを行う円錐角膜外来は毎週水曜（午後）に行われている。平成 29 年の角膜移植は 72 件であった。従来の全層角膜移植に加えて、角膜移植の最も多い適応疾患である水疱性角膜症に対しては、角膜内皮移植を導入し、良好な結果を得ている。移植提供眼は保存期間内に可能な限り速やかに移植手術を行う必要があるため、原則として臨時（救急）手術として行っている。

角膜移植部の活動として、附属病院での角膜移植手術の実施以外に、各地のアイバンクの協力のもとに提供眼の摘出、医学的検査、移植眼を必要としている他の医療機関への眼球の再送があげられる。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）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

角膜移植部では角膜内皮移植の術後成績についての臨床研究、角膜クロスリンキングの術後成績についての臨床研究、前眼部 OCT を用いた角膜のバイオメトリーに関する臨床研究をおこなっており、また角膜血管新生や遺伝性角膜疾患に対する核酸医薬の点眼製剤の開発、遺伝性角膜疾患に対する遺伝子治療の開発、人工角膜の開発、コンタクトレンズによる疾患の治療法の開発なども行われている。

出版物等

1: Taketani Y, Kitamoto K, Sakisaka T, Kimakura M, Toyono T, Yamagami S, Amano S, Kuroda M, Moore T, Usui T, Ouchi Y. Repair of the TGFBI gene in human corneal keratocytes derived from a granular corneal dystrophy patient via CRISPR/Cas9-induced homology-directed repair. Sci Rep. 2017 Dec 1;7(1):16713.

2: Aixinjueluo W, Usui T, Miyai T, Toyono T, Sakisaka T, Yamagami S. Accelerated transepithelial corneal cross-linking for progressive keratoconus: a prospective study of 12 months. Br J Ophthalmol. 2017 Sep;101(9):1244-1249.

3: Kim EC, Toyono T, Berlinicke CA, Zack DJ, Jurkunas U, Usui T, Jun AS. Screening and Characterization of Drugs That Protect Corneal Endothelial Cells Against Unfolded Protein Response and Oxidative Stress. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Feb 1;58(2):892-900.

4: Benischke AS, Vasanth S, Miyai T, Katikireddy KR, White T, Chen Y, Halilovic A, Price M, Price F Jr, Liton PB, Jurkunas UV. Activation of mitophagy leads to decline in Mfn2 and loss of mitochondrial mass in Fuchs endothelial corneal dystrophy. Sci Rep. 2017 Jul 27;7(1):6656.

無菌治療部

部長

黒川峰夫

講師

樋渡光輝

助教

遠山和博、牧宏彰

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。2018年1月に入院棟B8階に移転し、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2017年末まで約1000例の造血幹細胞移植を行ってきました。尚、1996年に骨髄移植財団認定施設、1998年に国際間骨髄移植認定施設、2000年にHLAミスマッチ骨髄移植認定施設となっています。2017年には自家造血幹細胞移植が17件，同種造血幹細胞移植（臍帯血移植を含む）が26件実施されました。このうち、小児患者に対する移植は8件（同種造血幹細胞移植）でした。成人患者（あるいはドナー）については血液・腫瘍内科が、小児患者（あるいはドナー）については小児科（血液腫瘍グループ）が担当科となり、両科・グループが緊密に無菌治療部スタッフと連携をとりながら診療にあたっています。また、末梢血幹細胞採取に関しては輸血部スタッフと、骨髄採取に関しては手術部スタッフと、放射線照射には放射線科スタッフとの連携が重要であり、その他無菌集中治療に関係する各診療科・診療部との緊密な協力のもとに運営されています。

自家・同種造血幹細胞移植
（骨髄・末梢血幹細胞、臍帯血）

自家造血幹細胞移植は化学療法後の骨髄回復期に患者様の末梢血または骨髄から造血幹細胞を採取凍結し、改めて大量化学療法・放射線療法をした後に、造血幹細胞を輸注する治療法です。さらに、他人の造血幹細胞を大量化学療法・放射線療法後に移植する同種移植も患者様の病態に応じて積極的に行っています。もととなる造血幹細胞としては血縁者・骨髄バンク・臍帯血などあらゆる種類のものから患者様の状態とご希望に基づいて最適なものを選択し使用します。

高齢者移植

同種造血幹細胞移植は、疾患の治癒まで期待で

きる非常に有効な治療法でありますが、大量化学療法・放射線療法などの治療に関連した副作用、合併症により、高齢者においてはその適応が制限されています。しかし近年、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植（ミニ移植）の確立や、支持療法の進歩に伴い、高齢者に対する移植適応は拡大しています。無菌治療部においては、倫理委員会の承認を得て、55-60 歳以上の高齢者に対する同種造血幹細胞移植を積極的に行っており、疾患予後の改善を目指しています。

教育

無菌治療部のスタッフは、M2 を対象とする血液内科学系統講義、M3 を対象とするクリニカルクラークシップといった学生教育においても、血液・腫瘍内科および小児科・血液腫瘍グループのメンバーと共同して取り組んでいます。

研究

新しい造血幹細胞移植法開発を目指した臨床的および基礎的研究に重点を置いています。造血幹細胞の生成・維持機構の解明、造血器腫瘍発症機構の研究を行っています。さらにはリプログラミング技術を用いた造血器腫瘍細胞の iPS 細胞化の研究を行っています。また、特に小児領域では、乳児白血病、神経芽細胞腫や横紋筋肉腫などの固形腫瘍の発症機構の研究に注力しています。

出版物等

1. Hiwatari M, Seki M, Akahoshi S, Yoshida K, Miyano S, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Ogawa S, Takita J. Molecular studies reveal MLL-MLLT10/AF10 and ARID5B-MLL gene fusions displaced in a case of infantile acute lymphoblastic leukemia with complex karyotype. Oncol Lett. 2017; 14:2295-2299.
2. Yanada M, Yano S, Kanamori H, Gotoh M, Emi N, Watakabe K, Kurokawa M, Nishikawa A, Mori T, Tomita N, Murata M, Hashimoto H, Henzan H, Kanda Y, Sawa M, Kohno A, Atsuta Y, Ichinohe T, Takami A. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission: outcomes before and after the introduction of arsenic trioxide. Leuk Lymphoma. 2017; 58:1061-1067.
3. Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, Tanaka J, Ohashi K, Fukuda T, Hidaka M, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Onizuka M, Ozawa Y, Eto T, Kurokawa M, Kahata K, Uchida N, Atsuta Y, Mizuta S, Kako S. Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. Am J Hematol. 2018; 93:47-57.
4. Uryu K, Nishimura R, Kataoka K, Sato Y, Nakazawa A, Suzuki H, Yoshida K, Seki M, Hiwatari M, Isobe T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Koh K, Hanada R, Oka A, Hayashi Y, Ohira M, Kamijo T, Nagase H, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Ogawa S, Takita J. Identification of the genetic and clinical characteristics of neuroblastomas using genome-wide analysis. Oncotarget. 2017; 8: 107513-107529.
5. Watanabe K, Kato M, Ishimaru T, Hiwatari M, Suzuki T, Minosaki Y, Takita J, Fujishiro J, Oka A. Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017; 28:646-649.

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約 2 万件の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。

表 1. 光学医療診療部検査件数の年次推移

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
上部内視鏡	9822	10682	10556	10963	11376	11840	11740	11874	11944	11490
下部内視鏡	4679	4996	5152	5208	5688	6000	6043	6394	6814	5921
気管支鏡	165	226	255	197	196	169	218	228	362	350
超音波内視鏡	402	518	551	630	698	763	766	882	1084	1023
小腸内視鏡	133	181	181	282	282	375	396	310	86	304
耳鼻咽喉科	63	75	70	108	823	128	102	105	125	114
婦人科	256	307	361	378	365	404	327	295	417	430
合計	15520	16566	17256	17764	18688	19679	19592	20088	20832	19632

出版物等

(1) Fujishiro M, Yoshida S, Matsuda R, Narita A, Yamashita H, Seto Y. Updated evidence on endoscopic resection of early gastric cancer from Japan. Gastric Cancer. 2017 Mar; 20(Suppl 1):39-44.

(2) Maeda M, Nakajima T, Oda I, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Asada K, Yokoi C, Ando T, Yoshida T, Nanjo S, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M, Ushijima T. High impact of methylation accumulation on metachronous gastric cancer: 5-year follow-up of a multicentre prospective cohort study. Gut. 2017 Sep;66(9):1721-1723.

(3) Niimi K, Ishibashi R, Mitsui T, Aikou S, Kodashima S, Yamashita H, Yamamichi N, Hirata Y, Fujishiro M, Seto Y, Koike K. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal tumor. Ann Transl Med. 2017 Apr;5(8):187.

(4) Sakaguchi Y, Tsuji Y, Fujishiro M, Kataoka Y, Saito I, Shichijo S, Minatsuki C, Asada-Hirayama I, Yamaguchi D, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Koike K. Evaluation of endoscopic submucosal dissection using a new endosurgical knife DN-D2718B: a first clinical feasibility study. Endosc Int Open. 2017 Jul;5(7):E670-E674.

(5) Yamada A, Niikura R, Maki K, Nakamura M, Watabe H, Fujishiro M, Oka S, Fujimori S, Nakajima A, Ohmiya N, Matsumoto T, Tanaka S, Koike K, Sakamoto C. Proton pump inhibitor therapy did not increase the prevalence of small-bowel injury: A propensity-matched analysis. PLoS One. 2017 Aug 3;12(8):e0182586.

(6) Yamaguchi D, Kodashima S, Fujishiro M, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Tsuji Y, Asada-Hirayama I, Sakaguchi Y, Shichijo S, Minatsuki C, Yamamichi N, Koike K. Evaluation of image-enhanced endoscopic technology using advanced diagnostic endoscopy for the detection of early gastric cancer: a pilot study. Endosc Int Open 2017; 05(09): E825-E833.

(7) Ono S, Myojo M, Harada H, Tsuji K, Murakami D, Suehiro S, Doyama H, Ando J, Saito I, Fujishiro M, Komuro I, Koike K. Is it possible to perform gastric endoscopic submucosal dissection without discontinuation of a single antiplatelet of thienopyridine derivatives? Endosc Int Open 2017; 05: E943–E949.

(8) Niikura R, Hirata Y, Suzuki N, Yamada A, Hayakawa Y, Suzuki H, Yamamoto S, Nakata R, Komatsu J, Okamoto M, Kodaira M, Shinozaki T, Fujishiro M, Watanabe T, Koike K. Colonoscopy reduces colorectal cancer mortality: A multicenter, long-term, colonoscopy-based cohort study. PLoS One. 2017 Sep 28;12(9):e0185294.

(9) Mizutani H, Ono S, Ohki D, Takeuchi C, Yakabi S, Kataoka Y, Saito I, Sakaguchi Y, Minatsuki C, Tsuji Y, Niimi K, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Recent Development of Techniques and Devices in Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. Clin Endosc. 2017 Nov;50(6):562-568.

(10) Yamamoto S, Ikeda M, Fujimoto F, Okamoto K, Wakabayashi Y, Sato T, Tatsuno K, Kaburaki T, Yoshida S, Okugawa S, Koike K, Moriya K. Bilateral Candida endophthalmitis accompanying Candida lusitaniae bloodstream infection: A case report. J Infect Chemother. 2018 Feb;24(2): 147-149.

(11) Toyoshima O, Tanikawa C, Yamamoto R, Watanabe H, Yamashita H, Sakitani K, Yoshida S, Kubo M, Matsuo K, Ito H, Koike K, Seto Y, Matsuda K. Decrease in *PSCA* expression caused by *Helicobacter pylori* infection may promote progression to severe

gastritis. Oncotarget. 2017 Dec 14;9(3):3936-3945.

(12) Ota Y, Yamada A, Kobayashi Y, Niikura R, Shimpoh T, Narita A, Yoshida S, Suzuki N, Watabe H, Hirata Y, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T, Koike K. Diagnostic capability of colon capsule endoscopy for advanced colorectal cancer: A pilot study. Dig Endosc. 2017 Sep;29(6):695-701.

(13) Takahara N, Isayama H, Nakai Y, Yoshida S, Saito T, Mizuno S, Yagioka H, Kogure H, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Tada M, Koike K. A Novel Partially Covered Self-Expandable Metallic Stent with Proximal Flare in Patients with Malignant Gastric Outlet Obstruction. Gut Liver. 2017 Jul 15;11(4):481-488.

(14) Nakada A, Niikura R, Yamada A, Yoshida S, Hirata Y, Koike K. The incidence of post-colonoscopy colorectal cancer: a retrospective long-term cohort study using a colonoscopy database. Int J Colorectal Dis. 2017 Jun; 32(6):839-845.

(15) Toyoshima O, Hata K, Yoshida S, Arita M. New-generation chromoendoscopy may increase confidence in the DISCARD2 study. Gut. 2017 Oct 11. pii: gutjnl-2017-314999. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314999. [Epub ahead of print] No abstract available.

(16) Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, Gonoi W, Abe H, Okura N, Yoshida S, Sakamoto Y, Hasegawa K, Fukayama M, Kokudo N. Clinical Impact of Preoperative Chemo-therapy on Microscopic Cancer Spread Surrounding Colorectal Liver Metastases. Ann Surg Oncol. 2017 Aug;24(8):2326-2333.

(17) Shimpoh T, Hirata Y, Ihara S, Suzuki N, Kinoshita H, Hayakawa Y, Ota Y, Narita A, Yoshida S, Yamada A, Koike K. Prevalence of *pks*-positive *Escherichia coli* in Japanese patients with or without colorectal cancer. Gut Pathog. 2017 Jun 12;9:35.

(18) Nishizawa T, Suzuki H, Fujimoto A, Kinoshita H, Yoshida S, Isomura Y, Toyoshima A, Kanai T, Yahagi N, Toyoshima O. Effects of patient age and choice of antisecretory agent on success of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. J Clin Biochem Nutr. 2017 May;60(3):208-210.

(19) Toyoshima O, Yamaji Y, Yoshida S, Matsumoto S, Yamashita H, Kanazawa T, Hata K. Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication. Surg Endosc. 2017 May;31(5): 2140-2148.

(20) Nishizawa T, Suzuki H, Sakitani K, Yamashita H, Yoshida S, Hata K, Kanazawa T, Fujiwara N, Kanai T, Yahagi N, Toyoshima O. Family history is an independent risk factor for the progression of gastric atrophy among patients with *Helicobacter pylori* infection. United European Gastroenterol J. 2017 Feb;5(1): 32-36.

血液浄化療法部

教授
南学正臣
講師
松本明彦
浜崎敬文
特任臨床医
山下徹志
一色玲

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

沿革と組織の概要

本部門は本院中央診療施設の一つとして平成12年に設置，稼働するようになったもので，東京大学医学部附属病院としては比較的新しい部門の一つである。従来，腎不全は各科でそれぞれ対応してきたが，このような対応は設備・人的資源の面から非効率的であるため，関係各科の連携を企図して設立された。

平成18年12月より中央診療棟2での診療を新たに開始し，現在の血液浄化療法室では圧コントロール可能な個室1床を含む12床を稼働している。当院の特殊性にフルに対応したシステムを開発し，血液透析のみならず，血漿交換療法，免疫吸着療法等の浄化療法を網羅的に実施する過程で，機器情報・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との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での持続的血液濾過透析，血漿交換等の機器情報・生体情報についても，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の急性腎障害症例等へ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・固形臓器移植（肝移植や腎移植など）前後の血漿交換，免疫吸着療法，血球成分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。国際的にはAKIN（Acute Kidney Injury Network），ADQI（Acute Dialysis Quality Initiative）に参加している。

教育

卒前教育はM2の系統講義等を行っており，内容は，急性腎障害及び急性腎不全の病態の理解と重症度分類や鑑別診断の運用である。急性腎障害は，我が国で年間約100万症例が高齢者を中心に発症していると推定され，慢性腎臓病化しやすいため，近年注目を集めている。BSLは血液浄化療

法部としては行っていないが，腎臓・内分泌内科での教育における腎不全治療に関しての内容を分担している。卒後研修教育では，後期研修の希望者を中心に透析治療の基本的考え方から，日々行われている持続的血液濾過療法, 血漿交換, DFPP, LCAP，GCAP などの特殊治療における病態の把握と処方の決め方を実践的に教えており，これらをアフェレシス療法ポケットマニュアル（第二版）・CRRT ポケットマニュアルの 2 部構成にマニュアル化した。中国の基幹病院・大学病院からのニーズに応えるべく中文化も完了した。また，救急部・集中治療部との合同で臨床研究者育成プログラムに Critical care nephrology コースを推進している。

研究

当院の特殊性を生かして，肝移植後に血漿交換療法を行った症例における予後を決める因子の解明を移植外科の協力の下に行った。また, 救急部・集中治療部や他施設と連携しながら，ICU における急性腎障害や CRRT 症例における，バイオマーカーを中心とした予後予測因子の同定を行っている。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。Cardio-renal-anemia syndrome は進行性腎障害における臨床的なトピックスのひとつであるが，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, 急性腎障害の病態解明, 急性腎障害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. Matsuura R, Srisawat N, Claure-Del Granado R, Doi K, Yoshida T, Nangaku M, Noiri E. Use of the Renal Angina Index in Determining Acute Kidney Injury. ***Kidney Int Rep.*** 3, 677-683 (2018)
2. Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Yoshimoto K, Isshiki R, Mayumi K, Yamashita T, Hamasaki Y, Nangaku M, Noiri E, Morimura N, Doi K. Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. ***Ann Intensive Care.*** 8, 8 (2018)
3. Komaru Y, Inokuchi R, Ueda Y, Nangaku M, Doi K. Use of the anion gap and intermittent hemodialysis following continuous hemodiafiltration in extremely high dose acute-on-chronic lithium poisoning: A case report. ***Hemodial Int.*** 22, E15-E18 (2018)
4. Iwagami M, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Noiri E, Nangaku M, Doi K. Impact of end-stage renal disease on hospital outcomes among patients admitted to intensive care units: A retrospective matched-pair cohort study. ***Nephrology (Carlton).*** 22, 617-623 (2017)
5. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Potential Survival Benefit of Polymyxin B Hemoperfusion in Septic Shock Patients on Continuous Renal Replacement Therapy: A Propensity-Matched Analysis. ***Blood Purif.*** 42, 9-17 (2016)
6. Isshiki R, Asada T, Sato D, Sumida M, Hamasaki Y, Inokuchi R, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E, Doi K. Association of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin With Long-Term Renal Outcomes in ICU

Survivors: A Retrospective Observational Cohort Study. *Shock.* 46, 44-51 (2016)
7. Mayumi K, Yamashita T, Hamasaki Y, Noiri E, Nangaku M, Yahagi N, Doi K. IMPACT OF CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY INTENSITY ON SEPTIC ACUTE KIDNEY INJURY. *Shock.* 45, 133-138 (2016)
8. Hasegawa S, Kato H, Hamasaki Y, Koiwa T, Nangaku M. Positron emission tomography in the diagnosis of cyst infections. *Kidney Int.* 91, 759 (2017)
9. 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.* 89, 374-385 (2016)
10. 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).* 21, 693-699 (2016)
11. 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)
12. 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)
13. 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)
14. 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)
15. 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)
16. Hanafusa N, Torato T, Katagiri D, Usui T, Matsumoto A, Noiri E, Nangauku M. Deep vein puncture under ultrasonographic guidance-an alternative approach for vascular access of apheresis therapies. *J Clin Apher.* 30, 380-381 (2015)
17. 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)

地域医療連携部

教授（部長）
笠井清登（兼任）
准教授
住谷昌彦（兼任）
講師
長野宏一郎
助教
稲島司

ホームページ http://www.h.u-tokyo.ac.jp/organization/introduce/index.html

沿革と組織の概要

1997 年 4 月に退院支援専門部署として「医療社会福祉部」が医学部附属病院内に設置され、2000 年 4 月全国国立大学で初めて正式に認可されました。2005 年 4 月に紹介患者の外来受診の支援を開始し、部署の名称を「地域医療連携部」に改めました。

診療

「受診支援（紹介・前方支援）」地域医療機関から紹介された患者の外来受診を前方連携として支援しています。受診予約、受診手続き、資料作成・送付、返書などの諸手続を行っています。現在、一般初診の外来枠の他、専門外来枠、医師個人枠の受付も行っています。

「退院支援（逆紹介・後方連携）」退院が困難な入院患者の地域への円滑な移行を支援しています。医療依存度の高い重症、難病の患者が多く、在宅では往診医や訪問看護の調整、転院では一般床やホスピス（緩和ケア病棟）への支援が増加しています。

「在宅療養支援（在宅支援外来）」外来に通院している患者の在宅療養を支援するために、2003 年 1 月より在宅支援外来を開設しています。在宅サービスの導入や調整、また、在学が困難になった際の転院先や入所先を紹介しています。

「外来学紹介の機能強化」当院と地域医療機関の役割分担を明確化し、また、地域医療機関と連携して高度急性期医療を提供することに取組み、外来患者の逆紹介率は 80%以上を維持しています。

教育

院外から社会福祉士履修コース学生を受入れ、教育活動に従事しています。

研究

・高度急性期病院における退院支援数の適正数の把握、
・重症、難病患者の就労支援についての研究、等に取り組んでいます。

臨床研究支援センター

教授（センター長）
山崎　力
准教授（副センター長、P1 ユニット長）
坂中　千恵
特任講師（副センター長）
上田　哲也
助教
高田　宗典
上村　夕香理
特任助教
岸　暁子
川原　拓也
小栗　岳
澁谷　美穂子（平成 29 年 4 月より）
上田　恵子　（平成 29 年 7 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、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た。さらに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、新規医療技術のエビデンス確立研究、トランスレーショナルリサーチ等と支援する臨床研究が多様化した。その多様化に対応し、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」を設置した。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、「生物統計部門」と「データ管理部門」、「安全性情報部門」、「オペレーション部門」、「モニタリング部門」を設置した。

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、平成 24 年 5 月に 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 ㎡、13 床）と組織（P1 ユニット）を開設した。

これにより、臨床研究支援センターは、治験と治験以外の臨床研究を同一組織で支援し、臨床研究から治験へのシームレスな支援が可能な組織となった。

平成 27 年 4 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」に準拠した規則・手順書の改訂を行い、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として、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。次に審査支援と申請・実施支援を切り分け透明性を確保することを目的に、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。さらに、病院長のガバナンス体制として、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を設置し、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、臨床研究支援センターと医療評価・安全部との連携による安全性管理体制の基盤強化等の臨床研究に対する一元管理体制が評価され、平成 28 年 3 月に臨床研究中核病院の承認を得た。臨床研究中核病院として日本で第 1 例目となる患者申出療養対応を実施し、規則改定により中央 IRB として一括審査を可能とするなど継続して臨床研究中核病院としての役割を果たしている。

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専門委員会を設置し、臨床研究支援センターがその申請支援と東大病院案件の事務局機能を担うこととなった。

また、臨床研究支援センターが幅広く関与する機能の強化を目指し、平成 27 年度に、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を設置した。平成 29 年度は、サイト管理ユニットの治験薬・安全性情報管理部門の安全性情報と中央管理ユニットの安全性情報を統合して新たに安全性情報部門としてユニット外に設置し、サイト管理ユニットに残る部門は名称を試験薬管理部門とした。さらにコンサルテーション部門もユニット外に移設した。平成 29 年度には、中央管理ユニット内に薬事戦略部門を新設した。

臨床研究支援センターでは、ガバナンス体制及び機能強化を目指し、一元管理担当、先進医療担当を新設し、臨床研究ガバナンス部と共同して適正な研究実施を管理している。また平成 30 年 4 月から施行される臨床研究法に対応するための体制、運用などを検討している。

平成 30 年 3 月現在の構成員は、教員は 10 名（教授 1 名、准教授 1 名、特任講師 1 名、助教 2 名、特任助教 5 名）、サイト管理ユニット配属の専任職員は 23 名（薬剤師 9 名、看護師 6 名、臨床検査技師 3 名、臨床心理士 2 名、学術支援専門職員 1 名、事務員（派遣）2 名）、中央管理ユニット配属の専任の職員は 21 名（特任専門員 1 名、薬剤師 6 名、臨床検査技師 5 名、学術支援職員 4 名、事務員（派遣）5 名）、安全性情報部門には薬剤師 3 名(うち 2 名は兼務)、事務員（派遣）1 名、P1 ユニット配属の職員は 23 名（看護師 13 名、臨床検査技師 8 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、治験審査委員会の事務局業務を含め、申請前の相談から、実施の支援、試験の終了まで幅広い支援業務を行っている。

＜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介入等研究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し、更に平成 30 年より未承認新規医薬品等評価委員会に移行。）。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、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、情報不足のために治験審査委員会で再審査となることはほぼ無くなった。

治験審査委員会事務局業務として、平成 29 年度治験については、新規申請 35 件、平成 28 年度からの継続申請 65 件、一部変更申請 396 件、重篤有害事象・安全性情報報告 910 件、終了・中止・中断報告 31 件、モニタリング・監査結果報告 91 件であった。介入等研究については、新規申請件数は 23 件、一部変更申請 171 件、重篤有害事象・安全性情報報告 61 件、終了・中止・中断報告 75 件であった。

治験の新規申請に先立って行うプロトコール説明会は平成 29 年度にはのべ 17 回、自主臨床試験の申請前に行うコンサルテーションはのべ 26 回、ガイダンスは 58 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 29 年度医薬品治験 96 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 42 件、未承認薬の臨床使用 7 件、再生医療製品 4 件であった。処方枚数は、治験・製造販売後臨床試験 993 件、自主臨床試験等 462 件であった。多施設共同試験の中央試験薬管理も 2 試験で担当し 34 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。

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 年度より医師主導型臨床研究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、医師主導型臨床研究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。平成 29 年度からは、当院が主施設で実施する先進医療 B の臨床試験について支援を開始した。担当する年間のべ被験者数は、29 年度 4466 人であった。モニタリングおよび監査応対のべ件数は、平成 29 年度 911 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。

また、患者相談・臨床倫理センター、がん相談支援センター、地域医療連携部、医事課等と連携を図りながら、当院で実施中の治験や臨床研究に参加中もしくは参加を希望している患者もしくはその家族等からの相談対応を行っており、平成 29 年度の相談件数は 213 件であった。

＜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、成 23 年度に開始された厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点整備事業などを活用して体制整備を行ってきた。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、ガイドライン作成を目指す研究等（検証研究）とそれ以外（探索研究）に分類し、検証研究については中央管理ユニットでが全面的に支援することにした。探索研究については、モニタリングとデータ管理を各診療科で実施することになったため、それを中央管理ユニットが管理監督する QC 体制を開始した。平成 29 年度までの支援対象プロジェクトは累計 46 件である。内訳は医師主導治験 14 件（自施設 10 件）、先進医療 B 6 件などである。また他施設支援は 9 件（うち医師主導治験 4 件）である。主要な成果の一つに小児用補助人工心臓がある。これは、平成 24 年 2 月に医師主導治験が開始され、平成 26 年 11 月に製造販売承認申請が行われて平成 27 年 6 月 18 日に承認を受けた。

＜安全性情報部門＞

試験が安全に実施されるよう、重篤な有害事象報告の管理や安全性情報の報告支援などを行っている。

＜PI 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 29 年度は、前年度から実施している自閉スペクトラム症薬の第Ⅰ相医師主導治験（単回投与、反復投与）を実施した。また、アルツハイマー病治療薬の患者対象第Ⅰ相国際共同治験、アルツハイマー病患者・軽度認知障害対象の自主臨床観察試験、呼吸器系希少難病治療薬の第Ⅰ相医師主導治験、生物学的同等性試験、平成 28 年 9 月より開始された健常高齢成人を対象としたアルツハイマー病治療薬の第Ⅲ相国際共同治験を実施中である。

＜大学病院臨床試験アライアンス＞

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。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 26 年 4 月より第 2 期の事業として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。

アライアンスの活動の一環として東京大学が担当し、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、研究者によるカスタム化が容易なシステムである。平成 30 年 3 月現在、241 試験の臨床試験が本システムを使用して稼働中である。現在、クラウド化を検討し、アライアンス会員校以外の研究者への利用拡大を進めている。

また、「系統的臨床研究者・専門家の生涯学習研修」カリキュラム（CREDITS）を臨床研究支援センター内の教育・研修部門と共同で平成 27 年度より策定した。現在、アライアンス会員校外の利用拡大を進めている。

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。

＜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事務局（東京大学内）が支援している。

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（前述）を共有することを検討した。平成 28 年に国立大学附属病院長会議より各大学へ情報提供を行った。

医師主導臨床研究のフィジビリティー調査システムを構築し、国立大学附属病院の臨床研究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、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。現在、臨床研究法対応の契約書雛形を作成し、大学病院に提供準備を行っている。

各大学が実施したユニークな取り組みを冊子にまとめ、また、HP に掲載し情報を共有した。

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。平成 29 年度より新たに医学部医学科のM2系統講義「臨床研究」を担当している。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5400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私立大学病院臨床研究（治験）コーディネーター養成研修を平成 22 年度から東大病院主催で開催しており、29年度は6月に5日間の実習を開催し、98（東大5名）名が参加した。また、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、臨床研究者養成講習会（東大のみ全 6 回）、モニタリング講習会（全 5 回）、臨床研究レクチャーシリーズ（全4回）を開催し、それぞれのべ195（東大168名）名、79（東大24名）名、400（東大156名）名が参加した。国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の医療技術実用化総合促進事業の一環として平成 29 年度より東京大学医学部附属病院主催で平成29 年度臨床研究・治験従事者研修会（東大で1日研修（各期定員30名）2回：1期：25（東大4名）名、2期：30（東大7名）名参加）、シンガポール国立大学との人材育成ワークショップ（2日間：のべ75名参加）を開催した。

また平成 28 年度から国内で不足する医療現場の生物統計家を育成するため国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）により病院内に生物統計情報学講座が設置され、さらに平成 30 年度開始の修士コースも学際情報学府に設置されることとなり、臨床研究支援センターはその実習の現場として体制を整えている。

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 28 年度の学会等研究発表は 30 件、うち筆頭演者は 26 件であった：国際学会 3 件（髙田、小出）、日本臨床薬理学会 6 件（渡部、吉本、羽賀、和田、影山、筋野）、CRC と臨床試験のあり方を考える会議 1 件（渡部）、日本臨床試験学会 5 件（髙田、田中、上村、川原、本間）、DIA 日本年会 1 件（影山）等であった。

投稿論文等出版物については、16 報（英文論文 12 報、和文論文 4 報）であった。

出版物

1. Sugawara K, Yamashita H, Uemura Y, Mitsui T, Yagi K, Nishida M, Aikou S, Mori K, Nomura S, Seto Y. Numeric pathologic lymph node classification shows prognostic superiority to topographic pN classification in esophageal squamous cell carcinoma. Surgery. 162(4):846-856, 2017
2. Nakagawa T, Komemushi Y, Kawai T, Otsuka M, Miyakawa J, Uemura Y, Kanatani A, Taguchi S, Naito A, Suzuki M, Nishimatsu H, Hirano Y, Tanaka Y, Matsumoto A, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara F, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Efficacy of post-nephroureterectomy cisplatin-based adjuvant chemotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional retrospective study. World Journal of Urology. 35(10): 1569-75, 2017
3. Miura M, Shirai S, Uemura Y, Jinnouchi H, Morinaga T, Isotani A, Watanabe S, Hayashi M, Kamioka N, Nagasawa A, Kakumoto K, Seo K, Arai Y, Hanyu M, Ando K. Early safety and efficacy of transcatheter aortic valve implantation for Asian nonagenarians (from KMH Registry). International Heart Journal. 58(6): 900-7, 2017
4. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, Masuda N, Aogi K, Ohno S, Iwata H, Mukai H, Uemura Y, Ohashi Y. Comparison of AC-taxane vs. AC-free regimen and Paclitaxel vs. Docetaxel in Node-Positive Breast Cancer Patients -Final Results of the N-SAS BC (National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer) 02 Trial, a Randomized Comparative Phase 3 Study. Cancer. 123(5): 759-68, 2017
5. Tsuruya K, Uemura Y, Hirakata H, Kitazono T, Tsubakihara Y, Suzuki M, Ohashi Y. Association between responsiveness to methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and renal survival in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease: a pooled analysis of individual patient-level data from clinical trials. Nephrology. 22(10):769-775, 2017
6. Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, Miyakawa N, Gorai I, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Ohta H, Mori S, Hagino H, Hosoi T, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H, Shiraki M. Comparison of concurrent treatment with vitamin K2 and

risedronate compared with treatment with risedronate alone in patients with osteoporosis: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03. J Bone Miner Metab. 25(4): 385-95, 2017

7. Nakagawa T, Taguchi S, Uemura Y, Kanatani A, Ikeda M, Matsumoto A, Yoshida K, Kawai T, Nagata M, Komemushi Y, Suzuki M, Enomoto Y, Nishimatsu H, Ishikawa A, Nagase Y, Kondo Y, Tanaka Y, Okaneya T, Hirano Y, Minowada S, Shinohara M, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Nomogram for Predicting Survival of Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder after Radical Cystectomy. Urologic Oncology. 35(7): 457. e-15-457, 2017
8. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Nakayama A, Fujiwara T, Taya M, Oguri G, Hyodo K, Takayama N, Takano N, Mashiko T, Uemura Y, Komuro I. An exploratory study on the efficacy and safety of a BCAA preparation used in combination with cardiac rehabilitation for patients with chronic heart failure. BMC Cardiovasc Disord. 27;17(1):205, 2017
9. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Nakayama A, Fujiwara T, Taya M, Oguri G, Hyodo K, Takayama N, Takano N, Mashiko T, Uemura Y, Komuro I. An exploratory study on the efficacy and safety of a BCAA preparation used in combination with cardiac rehabilitation for patients with chronic heart failure. BMC Cardiovascular Disorders. 27;17(1):205, 2017
10. Kishi A, Uchida I, Koide D, Imamura K. Japanese Initiative for Education in Pharmaceutical Medicine and Clinical Research Training. J Med Dev Sci. 3(1);1-10, 2017
11. Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Kawahara T, Osumi S, Hozumi Y, Sagara Y, Ohashi Y, Mukai H. Cost-effectiveness analysis on the introduction of S-1 therapy to first-line metastatic breast cancer treatment: results from the randomized phase III SELECT BC trial. BMC Cancer. 17(1):773, 2017
12. Kawahara T, Fukuda M, Oba K, Sakamoto J, Buyse M. Meta-analysis of randomized clinical trials in the era of individual patient data sharing. International Journal of Clinical Oncology. 23(3):403-409, 2017
13. 坂中千恵. 抗体医薬の創薬から承認まで. YAKUGAKU ZASSHI. 137(7), 817-822, 2017
14. 上村夕香理, 田中司朗. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学 ：代表的な手法とその結果の解釈 －第 6 回. 生存時間解析. The Journal of Japan Osteoporosis Society 3(2): 147-51, 2017
15. 田中司朗, 上村夕香理. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学 —代表的な手法とその結果の解釈—第 7 回代替エンドポイント. The Journal of Japan Osteoporosis Society 3(3):267-72, 2017
16. 上村夕香理, 田中司朗. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学 ：代表的な手法とその結果の解釈 －第 8 回. 平均因果効果と intention to treat 解析. The Journal of Japan Osteoporosis Society. 3(4): 361-5, 2017

企画情報運営部

教授

大江和彦

講師

田中勝弥、新秀直、河添悦昌、横田慎一郎（特任講師（病院））

助教

笠井暁史、井田有亮、毛利王海、土井俊祐

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

沿革と組織の概要

企画情報運営部は、東京大学医学部附属病院が医療制度のさまざまな変革や大学病院組織の変革の動きに対して戦略的かつ迅速に対応するとともに医療情報を最大限活用した運営を行うため、2002年度まで中央医療情報部、新病院整備企画室（院内措置）、経営改善企画室（院内措置）、医事課、管理課などに分散していた病院運営支援部門を統合し、2003年（平成15年）4月に新設された。前身である中央医療情報部は、1975年、東京大学医学部附属病院に院内措置として設置された情報処理部をその前身としている。1983年、文部省（当時）により正式に東京大学医学部附属病院の中央診療施設のひとつとして中央医療情報部が設置された。同時に大学院第一基礎医学として博士課程の学生の受け入れが可能となりました。初代教授、中央医療情報部長は日本の医療情報学を確立した開原成允（故人）であり現在は二代目である。1997年には中央医療情報部に所属していた教授1と助教授1が大学院重点化に伴い大学院を本務とするようになり、2003年に前述したように企画情報運営部となった。

企画情報運営部では、これまで中央医療情報部が行ってきたオーダリングシステムを中核とする病院情報システムの調達、開発、導入、運用を行っていくことに加えて、電子カルテシステムの導入などにより診療情報の電子化を進めていきます。さらに病院全体での戦略的な情報管理・分析を行い、それにもとづいた運営支援を行うとともに、中長期計画の立案とその実行支援、企画調整をも任務としている。

具体的には

1）オーダリングシステムと電子カルテシステムの導入による診療データの電子化管理
2）診療データと経営データを含めた病院情報の一元化をすること
3）一元管理された病院情報の活用による病院運営分析、及びそれに基づいた経営企画案及び経営戦略案の策定を病院執行部の諮問を受けて提示すること
4）病院執行部が決定した運営方針に基づいた施設整備計画案、物品の調達案などの策定をすること
5）診療スタッフが安全で質の高い医療を、ゆとりをもって実践できる環境づくり、及びそのために必要な部門間意見調整と運営支援を行うこと

などの業務を行っている。

以上の業務を円滑に行うため、企画情報運営部は「医療情報管理部門」と「企画調整部門」の２つで構成されている。

■「医療情報管理部門」の職務とスタッフ

・電子カルテシステムなど病院情報管理システム
・運用・管理・開発指導・運用監督
・情報化に関わる院内教育
・プライバシー保護教育等
・各種病院情報管理システムの運用に関する日常管理業務全般
・各種病院情報管理システムの仕様見直しに関する業務
・経営分析に関する各種資料・データ収集
・各種病院情報管理システムの運用に関する事務業務全般

担当：大江和彦教授（部長、H29 年度は途中から病歴管理部長とパブリックリレーションセンター長を兼務)、田中勝弥講師（副部長)、河添悦昌講師、横田慎一郎特任講師(病院)、笠井暁史助教、井田有亮助教、土井俊祐助教、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)、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、2017 年度（2017/12/28-2018/01/04）にシステム更新を行い、1994 年来継続して使用し発展的に改良と更新を続けてきた独自のオーダシステムと電子カルテシステムの使用を終了し、富士通社製 EgMAING-GX シリーズのパッケージシステムに更新した。全面的なシステム更新でありデータ移行等で困難な面もあって、更新当初は大きく運用が混乱したが、数ヶ月かけて収束し稼働した。

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 MID-NET の協力機関として事業に参画してきたが、平成 30 年度から本格運用が開始され、正式に運用の事業受託を開始した。

また 2014 年度から稼働している国立大学病院災害時医療データバックアップシステムは引き続き当部が主幹世話部門として 2017 年度も継続して運用している。

2017 年度途中から文科省経営のできる医療人材育成事業が開始され、当部教員が運営委員会に参加して同事業の推進をサポートしている。

教育･研究・出版物等

社会医学専攻医療情報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 47 万名、月間 WWW アクセス件数 1 億 2000 万ページビューに達しており、世界最大規模のアカデミック医学情報センターに発展している。そのサービスは、研究・教育・診療・病院業務等にまたがり、下記のように非常に多岐に及んでいる。

〇研究　http://www.umin.ac.jp/research
AC - 学会情報
ELBIS - 医療・生物学系電子図書館
FIND - 各種助成等公募情報
INDICE - インターネット医学研究データセンター
ROCOLS - 教職員・学生公募情報
CTR - 臨床試験登録システム
ICDR　-　症例データレポジトリ

〇教育　http://www.umin.ac.jp/education/
SUPERCOURSE　- オンライン講義集
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

〇診療　http://www.umin.ac.jp/uhosp/
中毒データベース
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

〇総合
(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

長谷川潔

臓器移植医療部は、平成 15 年 4 月より、中央施設の一つとして、活動を開始している。欧米においては、肝臓、腎臓、心臓、肺、膵臓、小腸などの移植医療は、一般的な治療法として広く受け入れらており、年間 20,000 例を越える移植が行われている。一方、本邦では平成 9 年 10 月臓器移植法が施行され、国家的プロジェクトとして、臓器の分配機関、臓器提供施設、臓器移植実施施設などの体系的な基幹整備の枠組みが構築された。平成 22 年度の臓器移植法改正後、脳死ドナーからの移植数は一定の増加をみたものの、年間 80 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 29 年（2017）12 月までに 583 例，また脳死肝移植を 26 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 10 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 29 年（2017）12 月現在 95 例の脳死移植を行い 88 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 95 例中 86 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、生体肺移植を 1 例、脳死肺移植を 6 例行った。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。現在、東大病院臓器移植医療シンポジウムを年 2 回開催している。

References (2017)

1. Yang PC, Akamatsu N, Hasegawa K, et al. Twenty years of Milan criteria: how far do we go. Hepatobiliary Surg Nutr. 2016;5(6):488.
2. Gupta R, Togashi J, Akamatsu N, et al. Impact of incidental/misdiagnosed intra-hepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular cholangiocarcinoma on the outcomes of liver transplantation: an institutional case series and literature review. Surg Today. 2017;47(8):908.
3. Ikegami T, Ueda Y, Akamatsu N, et al. Asunaprevir and daclatasvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation: A Japanese multicenter experience. Clin Transplant. 2017;31(11).
4. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Okura N, et al. Influence of outflow-obstructed liver volume and venous communication development: A three-dimensional volume study in living donors. Liver Transpl. 2017;23(12):1531.
5. Lim C, Shinkawa H, Hasegawa K, et al. Salvage liver transplantation or repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: An intent-to-treat analysis. Liver Transpl. 2017;23(12):1553.
6. Masuda K, Kaneko J, Kawaguchi Y, et al. Diagnostic accuracy of indocyanine green fluorescence imaging and multidetector row computed tomography for identifying hepatocellular carcinoma with liver explant correlation. Hepatol Res. 2017;47(12):1299.
7. Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, et al. Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience. J Gastroenterol. 2017;52(8):986.
8. Mizuno H, Koya J, Fujioka Y, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma in a living donor liver transplant recipient. Ann Hematol. 2017;96(6):1051.
9. Kikuchi R, Mizuta K, Urahashi T, et al.: Development of the Japanese Version of the PedsQL™ Transplant Module. Pediatr Int. 2017 Jan; 59(1): 80-88.
10. Kodama S, Mano T, Masuzawa A, et al.: Tacrolimus-Induced Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome with Delayed Multi-Segmental Vasoconstriction. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2017; 26 (5), May 2017, e75–e77.
11. Fukushima N, Ono M, Saiki Y, et al.: Registry Report on Heart Transplantation in Japan (June 2016). Circ J. 2017 Feb 24; 81(3): 298-303

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　惠子、鈴木　智史、升田　紫
水野　由子（生物統計情報学講座）
上田　和孝（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附属病院における新中央診療棟（中央診療棟2）開設を機に、平成19年1月1日、検診部を中央診療部門の中に組織。病院規則改正。以下、同年1月9日、検診部設立ワーキング・グループを設置。4月1日、検診部運営委員会を設置。5月31日まで開業準備。6月4日～、試験開業（院内向け）を行った。7月より本開業となり、一般向けサービスを開始した。

検診部設立の理念は以下にまとめられる。(1)各種検診や予防的介入の有効性・有用性を科学的に証明する。(2)膨大な検査データおよび健康関連情報を統合し、より質の高いdisease managementのモデルを開発する。(3)上記のことを通じて、より質の高い予防医学・健康増進医学を推進し、もって国民衛生の向上に寄与する。(4)上記のことを実践できる人材を養成する。

管理機構としては病院長に直属する部長が全体を統括する。なお、検診部はユビキタス予防医学講座が運営を支援している。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6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、老年病科）の支援から成り立っている。

検診部スタッフは医師が10名（うち7名が専任、3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8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10のオプションを提供している。1)心血管ドック、2)脳血管ドック、3)もの忘れ検診、4)大腸がん検

診、5)子宮がん検診、6)乳がん検診、7)肺がん検診、8)腫瘍マーカー検診、9)胃がんリスク検診、10)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。一人あたり充分な時間を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 3 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（無料のコンサルテーション）にも応じている。

教　育

平成 29 年度より、医学部 5、6 年生に対する臨床実習「検診学実習」を開始した。予防医学に関連する講義に続き、検診部内で行っている検査見学・受診者への医師からの結果説明の見学を通して、予防医学の実践に触れる他、接遇についても学ぶ機会となっている。また、関連寄付講座である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 29 年度（平成 29 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日）の受診者総数は 7529 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 2,798 人、心血管ドック 526 人、脳血管ドック 646 人、もの忘れ検診 72 人、大腸がん検診 307 人、子宮がん検診 551 人、乳がん検診 670 人、肺がん検診 577 人、腫瘍マーカー検診 1135 人、胃がんリスク検診 199 人、口腔歯科検診 41 人、上部消化管内視鏡後日実施 10 人であった。

精密検査および治療目的で院内各科あるいは他院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 29 年度の紹介状発行数は院内あてに 771 通、院外あてに 29 通であった。

広報活動も積極的に行っており、平成 29 年度内のパンフレット配布部数は 15,000 部であった。また、ポスターも作製し、院内および東京大学学内に広く貼付した。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. Tagami M., Hirano T., Yamazaki T., Shiba T.; RESERCH Study Group. Effect of ezetimibe add-on therapy over 52 weeks extension analysis of prospective randomized trial (RESEARCH study) in type 2 diabetes subjects. Lipid Health Dis. 16(1):122,2017
2. Tokushige A., Ueda S., Tomiyama H., Ohishi M., Kohro T., Higashi Y., Takase B., Suzuki T., Ishizu T., Yamazaki T., Furumoto T., Kario K., Inoue T., Koba S., Takemoto Y., Hano T., Sata M., Ishibashi Y., Node K., Maemura K., Ohya Y., Furukawa T., Ito H., Yamashina A. Association Between Waist-to-Height Ratio and Endothelial Dysfunction in Patients

With Morbidity -A Report From the FMD-J Study. Circ J.2017 *Epub ahead of print*.

3. Matsumoto L., Suzuki K., Mizuno Y., Ohike Y., Ozeki A., Ono S., Takanashi M., Sawaki D., Suzuki T., Yamazaki T., Tsuji S., Iwata A. Association of subclinial carotid atherosclerosis with immediate memory and other cognitive functions. Geriatr Gerontol Int. 2017 *Epub ahead of print*.
4. Maruhashi T., Soga J., Fujimura N., Idei N., Mikami S., Iwamoto Y., Iwamoto A., Kajikawa M., Matsumoto T., Oda N., Kishimoto S., Matsui S., Hashimoto H., Aibara Y., Yusoff FBM., Hidaka T., Kihara Y., Chayama K., Noma K., Nakashima A., Goto C., Tomiyama H., Takase B., Kohro T., Suzuki T., Ishizu T., Ueda S., Yamazaki T., Furumoto T., Kario K., Inoue T., Koba S., Watanabe K., Takemoto Y., Hano T., Sata M., Ishibashi Y., Node K., Maemura K., Ohya Y., Furukawa T., Ito H., Ikeda H., Yamashina A., Higashi Y. Endothelial Function Is Impaired in Patients Receiving Antihypertensive Drug Treatment Regardless of Blood Pressure Level: FMD-J Study (Flow-Mediated Dilation Japan). Hypertension. 70(4):790-7,2017
5. Masudo R., Yasukawa K., Nojiri T., Shimosaka H., Sone S., Oike Y., Ugawa A., Yamazaki T., Shimokado K., Yatomi Y., Ikeda H. Evaluation of human nonmercaptalbumin as a marker for oxidative stress and its association with various parameters in blood. J Clin Biochem Nutr. 61(2):79-84,2017
6. Niimi K, Ishibashi R, Mitsui T, Aikou S, Kodashima S, Yamashita H, Yamamichi N, Hirata Y, Fujishiro M, Seto Y, Koike K. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal tumor. Ann Transl Med. 2017 Apr;5(8):187. doi: 10.21037/atm.2017.03.35. Review.
7. Sato H, Suzuki JI, Aoyama N, Watanabe R, Kaneko M, Shiheido Y, Yoshida A, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Isobe M, Izumi Y.: A Periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis deteriorates Isoproterenol-Induced myocardial remodeling in mice. Hypertens Res.40(1):35-40, 2017
8. Suzuki JI, Sato H, Kaneko M, Yoshida A, Aoyama N, Akimoto S, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I.: Periodontitis and myocardial hypertrophy. Hypertens Res. 40(4):324-28, 2017
9. Watanabe R, Suzuki JI, Wakayama K, Maejima Y, Shimamura M, Koriyama H, Nakagami H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Morishita R, Komuro I, Isobe M.: A peptide vaccine targeting angiotensin II attenuates the cardiac dysfunction induced by myocardial infarction. Sci Rep. doi:10.1038/srep43920, 2017
10. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. PLoS One.12(3):e0174099, 2017
11. Nagata N, Iwanari H, Kumagai H, Kusano-Arai O, Ikeda Y, Aritake K, Hamakubo T, Urade Y.: Generation and characterization of an antagonistic monoclonal antibody against an extracellular domain of mouse DP2 (CRTH2/GPR44) receptors for prostaglandin D2. PLoS One. 12(4):e0175452, 2017
12. Takanashi M, Taira Y, Okazaki S, Takase S, Kimura T, Li CC, Xu PF, Noda A, Sakata I, Kumagai H, Ikeda Y, Iizuka Y, Yahagi N, Shimano H, Osuga JI, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H. Role of Hormone-sensitive Lipase in Leptin-Promoted Fat Loss and Glucose Lowering. J Atheroscler Thromb.

doi:10.5551/jat.39552, 2017
13. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. Periodontitis deteriorates peripheral arterial disease in Japanese population via enhanced systemic inflammation. Heart Vessels. doi:10.1007/s00380-017-1003-6, 2017
14. Aoyama N, Suzuki JI, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Specific periodontopathic bacterial infection affects hypertension in male cardiovascular disease patients. Heart Vessels. doi:10.1007/s00380-017-1042-z, 2017
15. Lu Q, Schnitzler GR, Vallaster CS, Ueda K, Erdkamp S, Briggs CE, Iyer LK, Jaffe IZ, Karas RH. Unliganded estrogen receptor alpha regulates vascular cell function and gene expression. Mol Cell Endocrinol. 442:12-23,2017
16. Lee SC, Daimon M, Di Tullio MR, Homma S, Hasegawa T, Chiou SH, Nakao T, Hirokawa M, Mizuno Y, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I. Beneficial effect of body weight control on left ventricular diastolic function in the general population: an analysis of longitudinal data from a health check-up clinic. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 19(2):136-142, 2018

和文論文

1. 小倉奈々、葛山晴子、関本真理子、堀江亜由美、堀川さとこ、永松明美、山田奈央子、渡部歌織、山崎力: Six Sigma の手法を用いた原資料の分類・保管の品質向上の取り組み 薬理と治療 45(5)698-701,2017
2. 山崎力："臨床研究中核病院"として、臨床研究をシームレスに支援 地域包括新時代 No.2 22-23,2017

書籍

1. 小出大介、山崎力：5-1 治療学総論 1)薬物療法 内科学 第 11 版 144-146,2017
2. 李政哲、山崎力：7-7 虚血性心疾患 6)虚血性心疾患の疫学. 内科学 第 11 版 553-556, 2017
3. 新美 惠子、三ツ井 崇司、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 LECS 関連手技. 消化器内視鏡 29(2): 267-272, 2017
4. 新美 惠子、 藤城 光弘、小池 和彦. 知っておきたいア・ラ・カルト 消化管間質腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor(GIST). medical practice 34(4)：688-691, 2017

国内学会

(1) 日本臨床試験学会第 8 回学術集会総会 IN 大阪(大阪:1 月 27-28 日)
・唐澤志穂、大澤厚、原沢舞、吉清舞香、永松明美、山田奈央子、渡部歌織、田中基嗣、岸曉子、上田哲也、増子寿久、門田佳子、赤沢学、山崎力:東京大学医学部附属病院における治験を除く特定臨床研究の説明文書・同意文書作成の手引き書改善への取り組み
・野川聖子、林英明、唐澤志穂、渡辺史子、和田育江、恩田麻加、田中基嗣、岸曉子、上田哲也、小出大介、山崎力:臨床研究中の重篤有害事象報告支援のためのシステム整備

(2) 自分で守る健康社会シンポジウム 2017(東京:1 月 31 日)
・山崎力:健康リスクの見える化

(3) －国際共同臨床研究推進拠点始動－臨床研究のグローバル化に向けて(東京:3 月 4 日)
・座長山崎力、水野正明:国際共同臨床研究推進拠点から取り組みについて

(4) 第 81 回日本循環器学会学術集会(石川:3 月 17-19 日)
・座長山崎力、泉知里:Late Breaking Clinical Trials 2

(5) 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会(愛知:5 月 18-20 日)

・山田祐一郎、中村二郎、植木浩二郎、谷澤幸生、綿田裕孝、下村伊一郎、西村理明、山崎力、門脇孝:大規模臨床研究 J-BRAND Registry：第 4 回中間報告

(6) 第 53 回日本循環器病予防学会学術集会(京都:6 月 16-17 日)
・演者山崎力:スタチン全盛時代の脂質異常症への治療介入

(7) 第 27 回日本心臓核医学会総会・学術大会(東京:6 月 16-17 日)
・演者山崎力:今こそ求められる臨床研究リテラシー

(8) Molecular Cardiovascular Metabolic Conference 2017(兵庫:9 月 1-2 日)
・座長山崎力:当番世話人特別企画　遺伝子治療

(9) 第 65 回日本心臓病学会学術集会(大阪:9 月 29 日-10 月 1 日)
・山崎力:臨床研究における発表バイアスと COI

(10) 第 21 回日本心不全学会学術集会(秋田:10 月 11-12 日)
・座長山崎力:循環器領域の疫学研究の進め方

(11) ME-BYO サミット神奈川 2017 in 箱根(神奈川:10 月 20-21 日)
・パネリスト山崎力: ME-BYO の可視化と科学的エビデンス

(12) 第 40 回日本高血圧学会総会(愛媛:10 月 20-22 日)
・荒川基記、田中建次、大峡惇嵩、安野伸浩、野口雄一、田中政彦、山崎力、日高慎二:市中病院を対象とした高血圧治療薬の使用実態と治療実績に関する研究

(13) 浜松医科大学医学部 4 年生特別講義（静岡:10 月 24 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

(14) 第 54 回日本臨床分子医学会学術集会(4 月 14-15 日：東京)
Motozawa Y., Ikeda Y., Kumagai H., Nakata R., Kido Z., Komuro I.: Screening for intracellular mechanisms of ligand-dependent GPCR endocytosis using a chemical biology approach.

(15) 58 回日本人間ドック学会学術大会(2017 年 8 月 24 日～25 日、大宮)
古川佳子、横山郁夫、松尾容子、水野由子、内野悠一、林田済、銭谷幹夫、天野隆弘、当センターで新たに診断された心房細動症例についての検討

ティッシュ・エンジニアリング部

部長・教授

高戸　毅（6 月まで)、星　和人（7 月から）

副部長

星　和人（6 月まで)、疋田温彦（7 月から）

特任准教授

疋田温彦、松本卓巳

特任教員

浅輪幸世、古村　眞、矢野文子

ホームページ　http://square.umin.ac.jp/t-e/

沿革と組織の概要

東京大学医学部附属病院において、平成 13 年 10 月に特殊診療部としてティッシュ・エンジニアリング部が設立され、入院棟 B 8 階に約 800 ㎡の完備した研究室が設置された。ティッシュ・エンジニアリング部は、骨・軟骨再生医療寄付講座（イーライリリー株式会社)、血管再生医療寄付講座（第一製薬株式会社)、先端腎臓・再生医学寄付講座（善仁会)、軟骨・骨再生医療寄付講座（富士ソフト株式会社)、造血再生医療プロジェクト、角膜再生プロジェクト、小児再生医療研究室の 4 つの寄付講座および 3 つのプロジェクトとから構成され、各方面の優秀な人材を国内外から招聘した。各講座には 1 名の特任准教授と 1−2 名の特任教員が配置され、多くの大学院生とともに研究を遂行している。今後数年以内の臨床応用を目標とし、トランスレーショナル・リサーチの拠点として機能すべく研究を行っている。

現在、国家的プロジェクトとして認識されている再生医療の実現には、企業とのタイアップと技術移転、開発技術の特許化、GMP レベルでの治療用材料の生産、安全性の評価研究、治験のための組織化などが必要とされている。産学官連携が強く求められるとともにベンチャーカンパニーの設立・運営も必須とさえ言われており、まさに国レベルでの取り組みが必要と思われる。広くティッシュ・エンジニアリング技術あるいは再生医療が発展することにより、内科、外科を問わず、すべての領域の治療や創薬に大いに寄与することが期待される。

2001 年 10 月　東京大学医学部附属病院に特殊診療科としてティッシュ・エンジニアリング部が設立
2002 年 6 月　HOYA ヘルスケア(株)の寄付により角膜組織再生医療寄付講座が設立
2002 年 7 月　第一製薬(株)の寄付により血管再生医療寄付講座が設立
2002 年 7 月　武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座が設立
2002 年 9 月　麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座が設立
2002 年 11 月　持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座が設立
2002 年 11 月　メニコン(株)の寄付によりメニコ

ン軟骨・骨再生医療寄付講座が設立
2003 年 3 月　入院棟 B8 階に細胞プロセシングセンター部研究室開設
2005 年 6 月　アムニオテック(株)（後、アルブラスト(株)に社名変更）の寄付により角膜組織再生医療寄付講座（アルブラスト）更新
2005 年 7 月　武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座更新
2005 年 9 月　麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座更新
2005 年 11 月　持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新
2005 年 11 月　富士ソフト ABC(株)の寄付により、メニコン軟骨・骨再生医療寄付講座から富士ソフト ABC 軟骨・骨再生医療寄付講座へ更新
2007 年 1 月　小児外科学講座が母体となり、小児再生医療研究室が設立
2007 年 7 月　日本イーライリリー(株)の寄付により、骨・軟骨再生医療寄付講座更新
2008 年 11 月　持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新
2012 年 3 月　医療法人善仁会の寄付により先端腎臓・再生医学寄付講座が設立
2016 年 4 月　分子ライフイノベーション棟 4 階に移転し、名称を細胞プロセシング・バンキングセンターに変更
2017 年 11 月　軟骨・骨再生医療寄付講座よりセル＆ティッシュ・エンジニアリング寄付講座へと名称変更

研究

骨・軟骨再生に関しては、骨・軟骨分化を簡便・正確・非侵襲的に検出するシステムの開発、骨・軟骨分化に必要十分なシグナルの決定、骨・軟骨の細胞シート培養法の開発、血管新生をともなう骨誘導法の開発、骨・軟骨誘導薬のスクリーニング、非ウイルス性遺伝子導入法の開発、バイオマテリアルの三次元精密造形、再生骨・軟骨の作製と移植を目標としている。これらを達成するために、骨軟骨生物学・発生学・幹細胞生物学・再生医学・バイオマテリアル工学の研究を行っている。

腎臓再生研究に関しては、ヒト iPS 細胞の epigenetics レベルでの違いに注目し、腎臓構成細胞へ分化する最適なヒト iPS 細胞の樹立を試み、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。

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」を行った。

小児再生医療研究室においては、気道の組織再生研究を行っており、臨牀研究の為の基盤技術を開発している。また、気管軟化症に対するサイトカイン療法の臨床研究を行うための基礎研究を行っている。

ヒト ES 細胞を使った基礎研究活動

また、より先の将来への応用を睨んでヒト胚性幹（ES）細胞の基礎研究を進めるため、腎臓再生医療寄付講座において京都大学再生医科学研究所

からヒト ES 細胞の分与を受けている。

臨床研究

研究成果として特に注目すべき点は、基盤研究の結果として、臨床研究が開始されていることである。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」を行った。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. Makii Y, Asaka M, Setogawa S, Fujiki S, Hosaka Y, Yano F, Oka H, Tanaka S, Fukui N, Yanagihara D, and Saito T. Alteration of gait parameters in a mouse model of surgically-induced knee osteoarthritis. ***J Orthop Surg (Hong Kong)*** (in press).
2. Goto H, Nishio M, To Y, Oishi T, Miyachi Y, Maehama T, Nishina H, Akiyama H, Mak TW, Makii Y, Saito T, Yasoda A, Tsumaki N, and Suzuki A. Loss of Mob1a/b in mice results in chondrodysplasia due to YAP1/TAZ-TEADs-dependent repression of SOX9. ***Development*** (in press).
3. Oichi T, Taniguchi Y, Soma K, Chang SH, Yano F, Tanaka S, and Saito T. A mouse intervertebral disc degeneration model by surgically-induced instability. ***Spine (Phila Pa 1976)*** 2017 Oct 9. doi: 10.1097/BRS.0000000000002427 [Epub ahead of print].
4. Huang KC, Yano F, Murahashi Y, Takano S, Kitaura Y, Chang SH, Soma K, Ueng S, Tanaka S, Ishihara K, Okamura Y, Moro T, and Saito T. Sandwich-type PLLA-nanosheets loaded with BMP-2 induce bone regeneration in critical-sized mouse calvarial defects. ***Acta Biomaterialia*** 59:12-20, 2017. doi: 10.1016/j.actbio.2017.06. 041.
5. Saito T, and Tanaka S. Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF-kappaB. ***Arthritis Res Ther*** 19:94, 2017. doi: 10.1186/s13075-017-1296-y.
6. Kawata M, Taniguchi Y, Mori D, Yano F, Ohba S, Chung UI, Shimogori T, Mills SS, Tanaka S, and Saito T. Different regulation of limb development by p63 transcript variants. ***PLOS One*** 12:e0174122, 2017. doi: 10.1371/journal.pone. 0174122.
7. Watanabe S, Ogasawara T, Tamura Y, Saito T, Ikeda T, Suzuki N, Shimosawa T, Shibata T, Chung UI, Nangaku M, and Uchida S. Targeting gene expression to specific cells of kidney tubules *in vivo*, using adenoviral promoter fragments. ***PLOS One*** 12:e0168638, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0168638.
8. Taniguchi Y, Kawata M, Chang SH, Mori D, Okada K, Kobayashi H, Sugita S, Hosaka Y, Inui H, Taketomi S, Yano F, Ikeda T, Akiyama H, Mills AA, Chung UI, Tanaka S, Kawaguchi H, and Saito T. Regulation of chondrocyte survival in mouse articular cartilage by p63. ***Arthritis Rheumatol*** 69: 598-609, 2017. doi: 10.1002/art.39976.
9. Matsumoto T, Nakamura I, Juji T, and Ito K. Severe pes planovalgus successfully treated

in a patient with mutilating rheumatoid arthritis using a new surgical approach involving medial malleolar resection and medial displacement of the talus: A case report. *Mod Rheumatol* 27(6):1083-1088, 2017.

10. Chang SH, Matsumoto T, Naito M, and Tanaka S. Stenosing tenosynovitis of the flexor hallucis longus tendon associated with the plantar capsular accessory ossicle at the interphalangeal joint of the great toe. *Case Rep Orthop* 2017:2146762, 2017.
11. Ikegami M, Matsumoto T, Chang SH, Kobayashi H, Shinoda Y, and Tanaka S. Anterior impingement syndrome of the ankle caused by osteoid osteoma in the talar neck treated with arthroscopy and 3D C-arm-based imaging. *Case Rep Orthop* 2017: 2171627, 2017.
12. Matsumoto T, Nishino J, Izawa N, Naito M, Hirose J, Tanaka S, Yasui T, Saisho K, and Tohma S. Recent trends in treatment, outcomes, and incidence of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis: An observational cohort study using the National Database of Rheumatic Diseases in Japan from 2004 to 2014. *J Rheumatol* 44(11):1575-1582, 2017.
13. Naito M, Matsumoto T, Chang SH, Ikegami M, Hirose J, and Tanaka S. Recalcitrant lateral premalleolar bursitis of the ankle associated with lateral ankle instability. *Case Rep Orthop* 2017:4854812, 2017.
14. Riedl M, Glisson RR, Matsumoto T, Hofstaetter SG, and Easley ME. Torsional stiffness after subtalar arthrodesis using second generation headless compression screws: Biomechanical comparison of 2-screw and 3-screw fixation. *Clin Biomech* 45:32-37, 2017.
15. Komura M, Komura H, Komuro H, Ikebukuro K, Hikita A, Hoshi K, and Takato T. Tracheal cartilage growth by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor. *J Pediatr Surg* 2017 Feb; 52(2):235-238. doi: 10.1016/j.jpedsurg. 2016.11.011.
16. Hikita A, Chung UI, Hoshi K, and Takato T. Bone regenerative medicine in oral and maxillofacial region using a 3D printer. *Tissue Eng Part A* 2017 Jun; 23(11-12):515-521. doi: 10.1089/ten.TEA.2016.0543.
17. Yonenaga K, Nishizawa S, Nakagawa T, Fujihara Y, Asawa Y, Hikita A, Takato T, and Hoshi K. Optimal conditions of collagenase treatment for isolation of articular chondrocytes from aged human tissues. *Regenerative Therapy* 2017 Jun ; 6: 9-14.
18. Horie N, Hikita A, Nishizawa S, Uto S, Takato T, and Hoshi K. Impairment of the transition from proliferative stage to prehypertrophic stage in chondrogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells harboring the causative mutation of achondroplasia in fibroblast growth factor receptor 3. *Regenerative Therapy* 2017 Jun; 6:15-20.
19. Ishibashi M, Hikita A, Fujihara Y, Takato T, and Hoshi K. Human auricular chondrocytes with high proliferation rate show high production of cartilage matrix. *Regenerative Therapy* 2017 Jun; 6:21-28.
20. Hoshi K, Fujihara Y, Saijo H, Asawa Y, Nishizawa S, Kanazawa S, Uto S, Inaki R, Matsuyama M, Sakamoto T, Watanabe M, Sugiyama M, Yonenaga K, Hikita A, and Takato T. Implant-type tissue-engineered cartilage for secondary correction of cleft lip-nose patients: An exploratory first-in-human trial. *J Clin Trials* 2017; 7:315.
21. Hoshi K, Fujihara Y, Saijo H, Kurabayashi K, Suenaga H, Asawa Y, Nishizawa S, Kanazawa S, Uto S, Inaki R, Matsuyama M, Sakamoto T, Watanabe M, Sugiyama M, Yonenaga K, Hikita A, and Takato T.

Three-dimensional changes of noses after transplantation of implant-type tissue-engineered cartilage for secondary correction of cleft lip-nose patients. ***Regenerative Therapy*** 2017; 7:72-79.

22. Ohno M, Fuchimoto Y, Hsu HC, Higuchi M, Komura M, Yamaoka T, Umezawa A, Enosawa S, and Kuroda T. Airway recon-struction using decellularized tracheal allografts in a porcine model. ***Pediatr Surg Int*** 2017 Oct; 33(10):1065-1071. doi: 10.1007/s00383-017-4138-8. Epub 2017 Aug 17.

臨床研究ガバナンス部

部長・特任教授
森豊隆志
助教
上田恵子（2016 年 5 月～2017 年 7 月）

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。2017 年 12 月に組織改変が行われ、企画・戦略推進室となった。

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。2017 年 12 月に組織改変が行われ、臨床研究公正推進室となった。

監査信頼性保証室は、(1) 臨床試験・研究の監査の実施、(2) 臨床試験・研究の信頼性に関わる指導と助言、(3) 監査結果および信頼性に関する定期的状況分析と病院長への報告、本院の信頼性確保の体制構築に関する提案、(4) 規制当局による適合性調査等への対応支援および結果の一元管理、(5) 外部監査機関に業務を委託した場合の一元管理、(6) 本院に対する外部機関による監査結果の一元管理、(7) 調査および監査の指摘事項への是正措置・予防措置の対応状況の確認、(8) 信頼性に関わる法規制情報の収集、問題事例等の分析、教育の提供、(9) 橋渡し拠点間ネットワーク監査ワーキング事務局に関する業務を行う。

2018 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）2 名）である。臨床研究者教育研修室の職員は 1 名。監査信頼性保証

室の職員は、室長 1 名（特任専門員)、職員 3 名（特任専門員、特任専門職員、学術専門職員各 1 名)、派遣 4 名（監査専門派遣 1 名、監査補助 1 名、事務 2 名)、8 名体制となっている。

診療・業務

TR 戦略・推進室は、2017 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維持対応（業務報告、医療監視)、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
2）TR 推進業務：橋渡し研究戦略的推進プログラム対応
3）その他：研究論文発表活動調査、先端医療シーズ開発フォーラム 2018 開催（事務局）

監査・信頼性保証室は、2015 年 4 月に新設され、3 年目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東大内については、多施設医師主導治験 2 試験について 3 件、多施設臨床研究 3 試験について 6 件、合計 9 件の監査を実施した。②他大学病院から受託の多施設医師主導治験について 1 件の監査を実施した。③その他、東大内の医師主導試験と臨床研究、他大学から受託の臨床研究について受託しており、今期は監査計画上実施していない試験や準備中（実施計画書作成支援、監査手順書・計画書作成支援している試験）のものが複数ある。④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。
3）一元管理：監査について、当室が関わっていないが東大に対して臨床研究・医師主導治験に関する監査結果等も当室が情報を収集し、一元管理を推進している。また、医薬品等の申請後に実施される規制当局による適合性調査（GCP 実地調査）を過去に受けてきているが、その結果通知書等を前年に臨床研究支援センターより当室に移管されたが、それ以降、東大病院に対して行われた GCP 実地調査の結果等の一元管理を行っている。
4）アドバイザリー等：中央管理ユニット、サイト管理ユニット等からの信頼性に関わる種々の相談を受けアドバイスを行い、アドバイザリーログとして記録を室内で管理している。
5）橋渡し事業：2017 年 6 月に「橋渡し研究戦略的プログラム：拠点間ネットワーク監査ワーキンググループの取り組み」の事務局として東大が採択された。10 拠点からの監査担当者（1-3 名）から構成される監査ワーキングを立ち上げ、第 1 回 WG（12 月 1 日）を開催し、監査担当者教育研修(3 月 14 日)を実施し、3 つのテーマ、①監査担当者教育、②監査に関する課題収集と検討、③監査のあり方について、サブワーキング会議（3 月 13 日）を開催した。
6）その他の活動：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 研究会へ参加した。④日本臨床試験学会の臨床研究法対応ワーキングに参加し、「臨床研究法の手引き」を作成した。

出版物等

1. Yamamoto T., Furihata K., Hisaka A., Moritoyo T., Ogoe K., Kusayama S., Motohashi K., Mori A., Iwatsubo T., Suzuki H. Notable Drug-Drug Interaction Between

Etizolam and Itraconazole in Poor Metabolizers of Cytochrome P450 2C19. J. Clin. Pharmacol.57:1491-1499, 2017

2. 森豊隆志. Research Integrity を実現するために―アカデミアとしてのガバナンス. 薬理と治療　9:1416-1419, 2017

こころの発達診療部

准教授

金生由紀子

助教

江里口陽介、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、2017 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 6 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スペクトラム症（autism spectrum disorder: ASD）、注意欠如・多動症（attention- deficit/ hyperactivity disorder: ADHD）、学習障害（learning disabilities: LD）、知的能力障害（intellectual disability: ID）、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、2016 年度とほぼ同じであった。ASD、ADHD、チック症が新来患者の大部分を占めていることも 2016 年度と変わりなかった。年齢別では、小学生年代が 105 名、中学生年代が 30 名であり、両

者を合わせると過半数に達していた。幼児は 73 名であり、2016 年から微増しており、早期診断・早期介入へのニーズに対応していることを反映していた。

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、発達的観点を重視して一人一人の患者に合わせて行っている。多くの場合に、心理相談では、(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、早期療育の重要性が高まってきたことに対応して、3 歳代までの幼児を対象とした個別療育が、毎週約 10 回で 4 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、小児新患見学または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。

2017 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 2017 年 7 月に開催し、約 200 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続けている。特に、早期介入（子どもの療育に加えて、親支援も含む）の検討を深めている。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関する多施設共同の RCT のデータの解析も行っている。

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。一般の幼児におけるチック及び関連行動の調査、チックの客観的な計測も行っている。

・神経心理

ASD、ADHD、トゥレット症候群を対象とした神経心理学的研究が行われて、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クエンス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. Eriguchi Y, Kuwabara H, Inai A, Kawakubo Y, Nishimura F, Kakiuchi C, Tochigi M, Ohashi J, Aoki N, Kato K, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Shimada T, Furukawa M, Umekage T, Sasaki T, Kasai K, Kano Y. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2017; 174(7): 712-723.
2. Owada K, Kojima M, Yassin W, Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kano Y, Yamasue H. Computer-analyzed facial expression as a surrogate marker for autism spectrum social core symptoms. PLoS One. 2018; 13(1): e0190442.
3. Yoshikawa A, Nishimura F, Inai A, Eriguchi Y, Nishioka M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Kasai K, Kakiuchi C. Novel rare variations in genes that regulate developmental change in N-methyl-d-aspartate receptor in patients with schizophrenia. Hum Genome Var. 2018; 5: 17056.
4. Yoshikawa A, Nishimura F, Inai A, Eriguchi Y, Nishioka M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Ohashi Y, Iwamoto K, Kasai K, Kakiuchi C. Mutations of the glycine cleavage system genes possibly affect the negative symptoms of schizophrenia through metabolomic profile changes. Psychiatry Clin Neurosci. 2018 ; 72(3):168-179.
5. 金生由紀子. チック・トゥレット症候群の基礎的理解と治療. 特別支援教育研究. 2017; 719: 2-6.
6. 金生由紀子. チック・トゥレット症の広がり. こころの科学. 2017; 194: 14-17.
7. 野中舞子, 金生由紀子. チック・トゥレット症

の治療・支援②認知行動療法. こころの科学. 2017; 194: 55-60.
8. 濱本優, 金生由紀子. チック・トゥレット症の治療・支援③薬物療法. こころの科学. 2017; 194: 61-67.
9. 濱本優, 金生由紀子. Touertte 症に対する薬物療法のエビデンスと治療ガイドライン. 臨床精神薬理. 2017; 20(6): 665-670.
10. 松田なつみ, 金生由紀子. 身体をゆする・頭を打ちつける・チック・トゥレット症など一身体を動かすクセ. 児童心理. 2017; 臨時増刊 1048: 58-67.
11. 金生由紀子. トゥレット症候群を中心とする慢性チック症の子供たちを支える. 特別支援教育. 2017; 69: 46-49.
12. 濱田純子. ガイダンス　小児コンサルテーション・リエゾン. 小児の精神と神経. 2017; 57: 120-122.
13. 藤枝由美子, 江口聡. これからの生活臨床. 医学のあゆみ. 2017; 261(10): 1023-1028.
14. 黒田美保. アセスメントなき支援計画からの脱却: 発達障害のエビデンス・ベースト・プラクティスのために. アスペハート. 2017; 15(3): 4-8.
15. 黒田美保. 自閉スペクトラム症のアセスメント. 児童心理学の進歩. 2017; 56: 209-234.
16. 黒田美保. ペアレント・トレーニングの前提としてのペアレント・プログラムの重要性. チャイルドヘルス. 2017; 20(6): 418-421.

緩和ケア診療部

部長

住谷昌彦　（准教授）

副部長

金井良晃　（特任講師）

ホームページ　http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/pailiative/

沿革と組織の概要

2008 年度における日本のがんによる死亡者数は 34 万人を超えており、死因の第 1 位を占めています。このような背景により、わが国では 1984 年度から「対がん 10 カ年総合戦略」、1994 年度には「がん克服新 10 カ年戦略」、2004 年度には「第 3 次対がん 10 カ年総合戦略」が策定され、実施されてきました。さらに、2006 年 6 月に「がん対策基本法」が成立、日本のがん対策の基本方針を定める法律が策定されております。

これらのがん対策のなかで、緩和ケアは重要な位置を占めており、がん対策基本法では「自宅や施設においても、適切な医療や緩和ケアを受けることができる体制の整備を進めること」と、がん医療における緩和ケアが重要視されていることが示されています。さらに 2012 年にはがん対策推進基本計画が見直され、「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」を重点課題とし、癌治療の中での緩和ケアの位置づけはますます重要なものとなっております。

東大病院緩和ケア診療部では、緩和ケアチームを中心として、単に身体症状のコントロールだけでなく、こころのケアや社会的なサポートも同時に行い、患者さんの QOL（Quality of life）を総合的に高めることを目的として活動を行っています。また、医学部生などの教育や緩和医療学研究の拠点ともなっています。

2003 年に中央診療部門の一部として発足した緩和ケア診療部は、2013 年度に 10 周年を迎えました。院内外のがん緩和ケアへのニーズの高まりに応じて、当診療部の人員も医師、看護師、臨床心理士ともに順次増員されて参りました。2014 年度からは疼痛医学を専門とする専任の准教授が部長に就任し、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、患者さんとご家族に対する全人的な側面からのサポートを行うことが可能となっております。

これまで、緩和ケアチームではのべ 5,000 件以上の新規依頼を受けており、2016 年度には新規依頼数 900 件以上を達成後、2017 年度にもその件数を増やし、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いれており、がん拠点病院の指定要件にもなる「緩和ケア講習会」の開催も年 2 回行っております。また、がんプロフェッショナル基盤養成プランからも緩和ケアの研修を受け入れております。

2）教育課程

研修医配置及び研修内容

・ 研修医は全て緩和ケアチームに配属されます。緩和ケアチームの病棟および外来診療にチームの一員として参加し、基本的な緩和ケアの理論および実践について習得します。
・ 4 ヶ月および 8 ヶ月コースでは、担当患者の緩和ケアの診療計画を立て、病棟主治医、病棟スタッフらと担当患者の緩和ケアについて議論し、診療計画を実施して行きます。
・ 週に一度の Research meeting を行い、緩和ケアにおける介入試験、質問紙調査などを推進しております。

研修内容と到達目標

・ 病棟診療（コンサルテーションでの診療患者は 1 日約 40-50 名）：消化器がんなどわが国で頻度の高い疾患について、一般病棟で提供できる身体症状のコントロール、精神症状のコントロールの概要を習得。全人的ケア、家族ケアおよび地域連携についての概要も習得します。
・ 症例データベース登録：東大病院において緩和ケアチームが診療する患者は終末期であることが多く、日々状態が変わっていくことも珍しくありません。このように身体的に精神的に変化する患者さんに対して、提供された緩和ケアの内容は、簡潔かつ明瞭にデータベースに入力されなければなりません。臨床研究とも直結する緩和ケアのデータ管理の概要を習得します。

・ コミュニケーション・スキル：臨床医は患者を診るすべての過程で頻回に「悪い知らせ」を伝えなければなりません。がんの診断、進行、予後についての正確な情報を患者に伝えることは、臨床医にとって非常に困難でストレスの多い仕事といえます。臨床医は、「悪い知らせ」と「患者の希望や期待」とのバランスを取らなければならない一方で、治療が上手く行かなかったときに、患者の喪失感や悲嘆に対処する必要があります。緩和ケア診療部では、コミュニケーション・スキルによって患者さんとご家族の心理的援助を行うべく、サイコオンコロジー学会によって推奨されるコミュニケーション・プロトコールを積極的に実践しています。

教育に関する行事

・ 初期研修医に対する集中講義、以下の講義がスタッフにより行われます。
  - 疼痛コントロール
  - せん妄コントロール
  - ガイドラインの紹介と使用方法
  - 緩和ケア薬物療法の基本
  - 日本人のスピリチュアル・ケア
  - がん患者の心理社会的サポート
  - キャンサーサバイバーシップ

臨床研修スケジュール

・ カンファレンス：月～金（毎日）9:00-10:00
・ 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 4 名)、がん専門看護師 1 名と緩和ケア認定看護師 1 名、薬剤師 2 名、研修医 1-2 名、臨床心理士 1 名からなる診療チーム（緩和ケアチーム）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. Matsuishi Y, Hoshino H, Shimojo N, Enomoto Y, Kido T, Jesmin S, Sumitani M, Inoue Y. Development of the Japanese version of the Preschool Confusion Assessment Method for the ICU (psCAM-ICU). *Acute Medicine & Surgery 2017; 5: 102-5*
2. Abe H, Sumitani M, Matsubayashi Y, Tsuchida R, Oshima Y, Takeshita K, Yamada Y. Validation of pain severity assessment using the painDETECT questionnaire. *Int J Anesthesiol Pain Med 2017; 3: 1-5*
3. Inoue R, Sumitani M, Ogata T, Chikuda H,

Matsubara T, Kato S, Shimojo N, Uchida K, Yamada Y. Direct evidence of central nervous system axonal damage in patients with postoperative delirium: a preliminary study of pNF-H as a promising serum biomarker. *Neuroscience Letters 2017; 653: 39-44*

4. Ichinose A, Sano Y, Osumi M, Sumitani M, Kumagaya S, Kuniyoshi Y. Somatosensory feedback to the cheek during virtual visual feedback therapy enhances pain alleviation for phantom arms. *Neurorehabilitation & Neural Repair 2017; 31: 717-25*
5. Oka, H, Matsudaira K, Fujii T, Kikuchi N, Haga Y, Sawada T, Katsuhira J, Yoshimoto T, Kawamata K, Tonosu J, Sumitani M, Kasahara S, Tanaka S. Estimated risk for chronic pain determined using the generic StarT Back 5-item screening tool. *J Pain Res 2017; 10: 461-7*
6. Kogure T, Sumitani M, Ikegami K, Abe H, Hozumi J, Inoue R, Kawahara K, Yamada Y. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, can attenuate gabapentinoid-induced somnolence in patients with neuropathic pain: a retrospective chart review. *J Pain Palliat Care Pharmacother 2017; 31: 4-9*
7. Osumi H, Sumitani M, Kumagaya S, Morioka S. Optimal control of reaching is disturbed in complex regional pain syndrome (CRPS): a single-case study. *J Pain Res 2017; 10: 167-73*
8. Osumi M, Ichinose A, Sumitani M, Wake N, Sano Y, Yozu A, Kumagaya S, Kuniyoshi Y, Morioka S. Restoring movement representtation and alleviating phantom limb pain through neurorehabilitation with a virtual reality system. *Eur J Pain 2017; 21: 140-7*
9. Kogure T, Sumitani M, Abe H, Hozumi J, Inoue R, Mietani K, Kawahara K, Yamada Y. Ischemic ulcer pain is both nociceptive and neuropathic pain based on a discriminant function analysis using the McGill Pain Questionnaire. *J Pain Palliat Care Pharmacol 2017; 31: 98-104*
10. Osumi M, Sumitani M, Abe H, Otake Y, Kumagaya S, Morioka S. Kinematic evaluation for impairment of skilled hand function in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Hand Ther 2017; 14: S0894-1130(16)30238-1*
11. Isomura T, Sumitani M, Matsudaira K, Kawaguchi M, Inoue R, Hozumi J, Tanaka T, Oshima H, Mori K, Takemoto S, Inui H, Tahara K, Yamagami R, Hayakawa K. Development of the Japanese version of the Leeds Assessment of the Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS-J): Diagnostic Utility in a clinical setting. *Pain Prac 2017; 17: 800-7*

(And, 17 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。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、仕事・就労など、療養上の問題が発生してきます。社会的な悩み事に対する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. がん治療中の外見変化に関する相談

脱毛や、肌の色素沈着など、がん治療に伴う見た目の変化に対し、ウィッグやカバーメイクなどの相談支援を行います。

5. 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ないが、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. 【乳がんへのアプローチ】乳がんの診断と治療(解説/特集) 分田 貴子 医道の日本 (0287-6760)76 巻 8 号 Page62-67(2017.08)
2. Development of appearance care services at the University of Tokyo hospital 東大病院における外見ケアサービスの発展 分田 貴子、野村 幸世, 柘植 美恵, 三浦 恵美子, 安田 恵美, 春木 ひかる, 菊地 武夫, 竹田 あづさ 第 55 回日本癌治療学会学術集会 (2017.10)

臨床ゲノム情報部門

部長・教授
門脇　孝

組　織

ゲノム医学およびその基礎となる臨床疫学調査といった要請に重点的に対応するため、2003 年に発足した組織である。本部門は、臨床疫学のデータ収集と管理を確立して、近年発展しているゲノム研究の結果を適切かつ効果的に臨床応用に結び付けるための機能を担っている。さらにゲノム・疫学統計に関する研修や教育にも貢献している。本部門は、教授 1 が置かれ、糖尿病、腎臓病、循環器、疫学等の専門家が参加して構成されている。

活　動

理化学研究所と共同で、日本人における 2 型糖尿病、冠動脈疾患、腎機能障害、閉塞性動脈硬化症（ASO）について疾患感受性遺伝子の同定を実施してきた。現在、 2 型糖尿病感受性遺伝子について、糖尿病症例約 36,000 例、コントロールには 155,000 例以上のサンプルを用い、約 50 万個の一塩基変異の情報を用い、1000 ゲノムプロジェクト phase3 をレファレンスパネルとしてインピュテーションを行い、全ゲノム関連解析を実施している。欧米人と比較して日本人においてアレル頻度が高く、インスリン分泌に関与する遺伝子のアミノ酸変異を伴う変異を同定した。全ゲノム関連解析により同定された遺伝子のパスウェイ解析にて、2 型糖尿病として人種に共通なパスウェイと、日本人に特異的なパスウェイが見出された。これらの結果から、日本人に特徴的な 2 型糖尿病の原因が明らかにできたと考えられる。また、糖尿病合併症感受性遺伝子について、腎症は 1 領域、網膜症は 2 領域が関連を認めている。

2 型糖尿病患者の全ゲノムシークエンスについて、理化学研究所とバイオバンクジャパンと協力して実施し、シークエンスデータの解析を進めている。バイオバンクジャパンの糖尿病重症化・合併症(糖尿病腎症、糖尿病網膜症)の症例群と対照群を選定して、ゲノムワイド関連解析による遺伝因子、環境因子の同定を進めている。罰則付き機械学習等のバイオインフォマティクスアルゴリズムや公共オミックスデータベースを活用した、糖尿病合併症や重症化の予測手法の開発に着手した。

4 名の著明なインスリン抵抗性を有する患者を対象としてインスリン受容体遺伝子の変異について解析した[1)]。また、オンラインデータベースの情報も利用して、最重症臨床病型の Donohue 症候群において変異が集積する遺伝子領域が fibronectin type III domain（FnIII）であることを明らかとした。さらに、FnIII に存在する変異について、培養細胞を用いた機能解析を行い、プロレセプターのプロセシング障害の原因となることを明らかとした。また、FnIII の変異について、in silico の解析により、立体構造の疎水性コアと蛋白の安定性へ大きく関与することが予測されることから、FnIII の機能的重要性が強く示唆された。本研究で得られた知見は、高度のインスリン抵抗性が発症する分子メカニズムの解明や早期診断のために有用と考えられる。

心血管疾患の領域としては、冠動脈狭窄や心筋

梗塞など動脈硬化性疾患に重点をおいている。臨床的に役立てるために、実臨床において得られる臨床データベースと遺伝因子のデータを蓄積して解析することが重要と考えられる。これらのデータの活用により、動脈硬化性疾患やその治療効果についての遺伝因子の詳細が明らかになることが期待される。

院内外の複数の科と連携して、生活習慣病の extreme phenotype を示す症例について、若年発症成人型糖尿病や脂肪萎縮症などについて遺伝素因について、次世代シークエンサーを用いたパネル解析を実施し、遺伝や重症化の予測や対応について明らかにした。

References

1. Suzuki K, Akiyama M, Ishigaki K, Kanai M, Hosoe J, Shojima N, Hozawa A, Kadota A, Kuriki K, Naito M, Tannno K, Ishigaki Y, Hirata M, Matsuda K, Iwata N, Ikeda M, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Ikegawa S, Maeda S, Murakami Y, Wakai K, Tsugane S, Sasaki M, Yamamoto M, Okada Y, Kubo M, Kamatani Y, Horikoshi M, Yamauchi T, Kadowaki T. Identification of 28 novel susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. Nat Genet. in revision
2. Zhao W, Rasheed A, Tikkanen E, Lee JJ, Butterworth AS, Howson JMM, Assimes TL, Chowdhury R, Orho-Melander M, Damrauer S, Small A, Asma S, Imamura M, Yamauch T, Chambers JC, Chen P, Sapkota BR, Shah N, Jabeen S, Surendran P, Lu Y, Zhang W, Imran A, Abbas S, Majeed F, Trindade K, Qamar N, Mallick NH, Yaqoob Z, Saghir T, Rizvi SNH, Memon A, Rasheed SZ, Memon FU, Mehmood K, Ahmed N, Qureshi IH, Tanveer-Us-Salam, Iqbal W, Malik U, Mehra N, Kuo JZ, Sheu WH, Guo X, Hsiung CA, Juang JJ, Taylor KD, Hung YJ, Lee WJ, Quertermous T, Lee IT, Hsu CC, Bottinger EP, Ralhan S, Teo YY, Wang TD, Alam DS, Di Angelantonio E, Epstein S, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Young R; CHD Exome+ Consortium, Benn M, Frikke-Schmidt R, Kamstrup PR; EPIC-CVD Consortium; EPIC-Interact Consortium; Michigan Biobank, Jukema JW, Sattar N, Smit R, Chung RH, Liang KW, Anand S, Sanghera DK, Ripatti S, Loos RJF, Kooner JS, Tai ES, Rotter JI, Chen YI, Frossard P, Maeda S, Kadowaki T, Reilly M, Pare G, Melander O, Salomaa V, Rader DJ, Danesh J, Voight BF, Saleheen D. Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease. Nat Genet. 2017 Oct;49(10):1450-1457.
3. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tsunoda T, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T. Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. Diabetes. 2017 Oct;66(10):2713-2723.
4. Yamaguchi J, Tanaka T, Saito H, Nomura S, Aburatani H, Waki H, Kadowaki T, Nangaku M. Echinomycin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells in a HIF-independent manner. Sci Rep. 2017 Jul 26; 7(1):6516.
5. Sasaki M, Sasako T, Kubota N, Sakurai Y, Takamoto I, Kubota T, Inagi R, Seki G, Goto M, Ueki K, Nangaku M, Jomori T, Kadowaki T. Dual Regulation of Gluconeogenesis by Insulin and Glucose in the Proximal Tubules of the Kidney. Diabetes. 2017 Sep;66(9):2339-2350.
6. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi

T, Kadowaki T. Weekly Versus Daily Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Therapy for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2018 Apr; 41(4):e52-e55.

ゲノム診療部

部門長・教授
南学　正臣

ゲノム医療に関連する広範・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 年に臨床ゲノム診療部として発足した。2017 年改組によりゲノム診療部となりより一層，多くの診療科・部門との連携が図られるようになった。遺伝病・難病部門，がん部門、とそれぞれの専門性を生かしつつ，領域にとらわれない連携したゲノム医療の実践に取り組んでいる。責任者として教授１（併任）が置かれ、内科、外科、小児科、産婦人科、検査部、病理部などの医師だけでなく看護部や企画情報運営部、認定遺伝カウンセラーなどが参加している。本診療部は、附属病院におけるゲノム医療の中核をなすとともに、臨床遺伝専門医制度の教育研修実施としての役割も担っている。

診療

外来棟２階内科外来ブースエリアに専用診察室（200 番診察室）を設けて、遺伝性疾患部門とがん部門として、多くの診療科とも協力して、臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリング（完全予約制）を行っている。また、他科からの確定診断のためのゲノム解析などのコンサルトへの対応も行っている。

検討会（毎月第１月曜日）にて、遺伝カウンセリングを行った全例について検討している。

活動

遺伝医療における遺伝カウンセリングの実施，確定診断のためのゲノム解析の支援も行っている。また、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。2018 年にがんゲノム医療中核拠点病院に指定され、がんゲノム医療実装（先進医療 B:がん遺伝子パネル検査「Todai OncoPanel」の臨床性能試験等）のための院内整備並びにがんゲノム医療連携病院との体制整備も行なっている。八栗遺伝学の診療への応用については，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、イリノテカン、タクロリムスについての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。患者が希望した場合に、遺伝学的検査が実施できるよう検査項目の充実並びにリスク低減手術や確定診断後のフォローアップ体制の構築も進めている。

出版物など

1. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tsunoda T, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T. Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. ***Diabetes.*** 2017 Oct;66(10):2713-2723.

2. Sato NS, Maekawa R, Ishiura H, Mitsui J, Naruse H, Tokushige SI, Sugie K, Tate G, Shimizu J, Goto J, Tsuji S, Shiio Y. Partial duplication of DHH causes minifascicular neuropathy: A novel mutation detection of DHH. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017 May 22;4(6):415-421.
3. Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. *J Neurol Sci.* 2017 Apr 15;375:424-429.
4. Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishiura H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, Ikeda Y, Tsuji S. Novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease. *Neurol Genet.* 2017 Feb 24;3(2):e138.
5. Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, Bannai T, Kawabe M, Ishiura H, Terao Y, Shimizu J, Murayama K, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Goto J. Slowly progressive d-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:6-10.

ゲノム医学研究支援センター

部門長・教授
南学　正臣

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，Pacific Biosciences Sequel　1 台，Oxford Nanopore MinION システム，MiSeq　1 台，Droplet Digital PCR，サンプル処理を自動化するロボット，さらに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

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先進ゲノム支援や，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，シャルコー・マリー・トゥース病 2A2A，2K，2Z，脊髄症変性症 42 型，巣状糸球体硬化症 9 型の臨床遺伝学的検討，トゥレット症候群の関連遺伝子候補の発見，大脳病変を伴う脊髄性筋萎縮症の原因遺伝子 TBCD の発見の報告を行った。また，5 件の症例報告を行った。

出版物等

1. Ando M, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Hiramatsu Y, Yuan J, Higuchi Y, Mitsui J, Ishiura H, Umemura A, Maruyama K, Matsushige T, Morishita S, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H. Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. *J Peripher Nerv Syst.* 2017 Sep;22(3):191-199.
2. Yoshimura A, Yuan J.-H., Hashiguchi A, Hiramatsu Y, Ando M, Higuchi Y, Nakamura T, Okamoto Y, Matsumura K, Hamano T, Sawaura N, Shimatani Y, Kumada S, Okumura Y, Miyahara J, Yamaguchi Y, Kitamura S, Haginoya K, Mitsui J, Ishiura H, Tsuji S, Takashima H. Clinical and mutational spectrum of Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease caused by GDAP1 variants. *Clin Genet.* 2017 Sep;92(3):274-280.
3. Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, Yuan J-H, Hiramatsu Y, Higuchi A, Hashiguchi a, Mitsui J, Ishiura H, FukumuracS, Matsushima M, Ochi N, Tsugawa J, Morishita S, Tsuji S and Takashima H. Clinical and mutational spectrum of Charcot–Marie–Tooth disease type 2Z caused by MORC2 variants in Japan. *Eur J Neurol.* 2017 Oct;24(10):1274-1282.

4. Kimura M, Yabe I, Hama Y, Eguchi K, Ura S, Tsuzaka K, Tsuji S, Sasaki H. SCA42 mutation analysis in a case series of Japanese patients with spinocerebellar ataxia. *J Hum Genet.* 2017 Sep;62(9):857-859.
5. Udagawa T, Jo T, Yanagihara T, Shimizu A, Mitsui J, Tsuji S, Morishita S, Onai R, Miura K, Kanda S, Kajiho Y, Tsurumi H, Oka A, Hattori M, Harita Y. Altered expression of Crb2 in podocytes expands a variation of CRB2 mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017 May;32(5):801-809.
6. Eriguchi Y, Kuwabara H, Inai A, Kawakubo Y, Nishimura F, Kakiuchi C, Tochigi M, Ohashi J, Aoki N, Kato K, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Shimada T, Furukawa M, Umekage T, Sasaki T, Kasai K, Kano Y. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017 Oct;174(7):712-723.
7. Ikeda T, Nakahara A, Nagano R, Utoyama M, Obara M, Moritake H, Uechi T, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Kenmochi N, Morishita S, Nishino I, Tsuji S, Nunoi H. TBCD may be a causal gene in progressive neurodegenerative encephalopathy with atypical infantile spinal muscular atrophy. *J Hum Genet.* 2017 Apr;62(4):473-480.
8. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tsunoda T, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T. Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. *Diabetes.* 2017 Oct;66(10):2713-2723.
9. Sato NS, Maekawa R, Ishiura H, Mitsui J, Naruse H, Tokushige SI, Sugie K, Tate G, Shimizu J, Goto J, Tsuji S, Shiio Y. Partial duplication of DHH causes minifascicular neuropathy: A novel mutation detection of DHH. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017 May 22;4(6):415-421.
10. Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. *J Neurol Sci.* 2017 Apr 15;375:424-429.
11. Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishiura H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, Ikeda Y, Tsuji S. Novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease. *Neurol Genet.* 2017 Feb 24;3(2):e138.
12. Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, Bannai T, Kawabe M, Ishiura H, Terao Y, Shimizu J, Murayama K, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Goto J. Slowly progressive d-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:6-10.

医工連携部

ホームページ　http://plaza.umin.ac.jp/~ikourenk/

医工連携部紹介

先端生命科学を応用した新規技術開発が 21 世紀における重要課題となっている。次世代新医療技術開発に向けて、臨床の現場である東京大学医学部附属病院で、医学と工学を横断的に融合した新しい研究教育を行うことを目的として医工連携部が設立された。病院診療科と東京大学の工学系研究者とで共同提案されたプロジェクトであること、研究室の設備・運営費用は使用者負担とすること、医工連携部への参加期間は原則 3 年とし、継続の可否は医工連携部運営委員会で審査することという基本事項に基づいて公募されたプロジェクト 19 件が、現在も管理研究棟 1 階と地下 1 階にある医工連携研究室で活発な活動を続けている。

参加ユニット

医学部附属病院

循環器内科、糖尿病・代謝内科、大腸肛門外科、血管外科、肝胆膵・人工臓器移植外科、心臓外科、呼吸器外科、脳神経外科、泌尿器科・男性科、整形外科・脊椎外科、顎口腔外科・歯科矯正歯科、放射線科、ティッシュ・エンジニアリング部、臨床疫学研究システム学講座、骨・軟骨再生医療講座、軟骨・骨再生医療講座、免疫細胞治療学（メディネット）講座、関節機能再建学講座

工学系・薬学系研究科

工学系研究科（化学システム工学専攻、機械工学専攻、機械工学専攻流体工学研究室、精密工学専攻医用精密工学研究室、システム量子工学専攻、原子力国際専攻、化学生命工学、マテリアル工学専攻）、医療福祉工学開発評価研究センター、情報理工学系研究科（知能機械情報学専攻）、新領域創成科学研究科（バイオメカニクス分野）、薬学系研究科薬品代謝化学教室、医学系研究科疾患生命工学センター（再生医療工学部門、臨床医工学部門）、原子力工学研究施設、先端科学研究センター、生産技術研究所

沿革と組織の概要

2002 年 6 月　東京大学医学部附属病院の特殊診療部として医工連携部の設立が病院運営会議で承認される。

2002 年 9 月　病院の関連する診療科の中から選定された委員で医工連携部運営委員会が組織され、医工連携部への参加の基本原則（前記）が決定される。

2002 年 10 月　医工連携プロジェクトの公募開始。18 件の応募があり、審査の結果承認される。プロジェクトの代表からなる医工連携部利用者連絡会議が組織され、管理研究棟の地下と 1 階のスペース 554.4 ㎡に研究室の配置を決める。

2003 年 5 月　医工連携部工事完成。工事費用は参加グループが分担する。

2003 年 5 月 22 日　第一回医工連携研究会開催。研究活動開始。

2004 年 9 月 3 日　第二回医工連携研究会開催。

2005 年 9 月 13 日　第三回医工連携研究会開催。

2006 年 12 月 21 日　第四回医工連携研究会開催。（第三回先端医療開発研究クラスター、第二

回疾患生命工学センター、第二回 22 世紀医療センターとの合同シンポジウム）
2007 年 12 月 13 日　第五回医工連携研究会開催。
2009 年 12 月 3 日　第六回医工連携研究会開催。
2011 年 2 月 2 日　第七回医工連携研究会開催。
2011 年 12 月 17 日　第八回医工連携研究会開催。（第七回 22 世紀医療センター、第四回 ティッシュ・エンジニアリング部シンポジウムとの合同シンポジウム）
2013 年 1 月 25 日　東京大学先端医療シーズ開発フォーラム｛東京大学先端医療開発部門（22 世紀医療センター、医工連携部、ティッシュ・エンジニアリング部、臨床研究支援センター、臨床研究ガバナンス部、トランスレーショナル・リサーチセンター、ゲノム医学センター、早期・探索開発推進室／TR 戦略・推進室）による共同主催）。
2014 年 1 月 24 日　東京大学先端医療開発フォーラム（同・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（同・共同主催）。
2016 年 2 月 2 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（同・共同主催）。
2017 年 2 月 2 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（同・共同主催）。
2018 年 2 月 1 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（同・共同主催）。

研究ユニット

・高精度定位放射線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、動画予測を改良することで、より正常組織被曝量が低減できる高精度の追尾型放射線治療の構築を目標とする。

・脳神経外科手術用微細ロボティックシステムの開発

医学部附属病院 脳神経外科
大学院工学系研究科 機械工学専攻 光石研究室

脳神経外科手術を対象として、微細ロボティックシステムの研究開発を行う。ロボットによる微細血管の吻合や顕微鏡画像処理による手術タスク自動認識を研究する。

・体外超音波砕石装置の開発

医学部泌尿器科学講座
工学部機械工学専攻流体工学研究室

腎臓結石の非侵襲な破砕を目指し，強力集束超音波（HIFU）によって発生するキャビテーション気泡を利用した新たな結石破砕手法を開発する。

・診療プロセスのリスク低減支援システムの開発

工学部化学システム工学
予防医学センター

ゲノム情報を含む生物学的情報と臨床情報の統合に関する研究・教育。循環器疾患に関するデータベースの構築と活用、テーラーメード医療の確立。プロテオミクスによる薬剤ターゲットの選定と創薬。代謝疾患、循環器疾患の転写制御の解明と転写因子をターゲットとした創薬。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。

・高精度骨強度 3 次元定量診断システムの開発

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。関節リウマチ 患者にテリパラチドを新規に投与し、投与効果を骨代謝マーカー、骨密度、CT（computed tomography）を用いた有限要素解析による予測骨折荷重を使用し、経時的・定量的に評価。結果をもとに腰椎骨密度、予測骨折荷重を上昇する因子を検討し、薬剤効果を効果的に反映するかを検討。

・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との併用効果の増強をめざす。このために、中性子捕捉剤であるボロンおよびガドリニウム化合物を腫瘍選択的に送達するドラッグデリバリーシステムの構築を進めている。

・新しい生体分子シグナルの高感度検出法と画像化の開発とその臨床応用

薬学系研究科薬品代謝化学教室

医学部附属病院循環器内科

化学に基づいた生体物質の可視化プローブの開発。螢光プローブや MRI 造影剤を用いた動脈硬化巣や虚血部位の画像化ならびに体外診断

・肝癒着動物モデルを用いた腹膜癒着防止材料の開発

医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科

生産技術研究所

医学系研究科疾患生命工学センター

工学系研究科化学システム工学専攻

工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

肝癌に対する肝切除は再発時の治療として再手術の機会が多い。再手術においては、肝臓と他の臓器や腹膜との癒着は、剥離に多大な時間を要する上に、術中リスクを向上させる。このため初回手術時に癒着を回避することは大きな課題である。このために癒着防止材の開発、材料の適用法及びこれを検証するモデルの開発が強く望まれる。ところが肝癒着モデルは確立したものがなく、またこれを防止する材料は未だ開発されていないのが現状である。我々医学部肝胆膵・人工臓器移植外科と疾患生命工学センター医療材料機器・工学部門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。

・ナノバイオテクノロジーと発生工学の融合による生活習慣病の新規治療法の開発

医学系研究科循環器内科

医学系研究科糖尿病代謝内科

疾患生命工学センター

生活習慣病の病因・病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目標としている。この目的のため本拠点では、

ナノ粒子を用いた遺伝子導入の系を用いる医工連携を行う。新規生活習慣病モデル動物作製技術の開発と遺伝子治療への応用。脂肪組織由来液性因子（アディポカイン）がメタボリックシンドローム（代謝症候群）の病態形成に及ぼす影響とそのメカニズムの解明。サルコペニアの分子メカニズムの解明。

・細胞増殖・分化を促進する Scaffold とメカニカルストレスを利用した骨・軟骨再生法の開発

医学部整形外科学教室
医学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

・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
医学系研究科骨・軟骨再生医療寄付講座
医学部整形外科学教室
医学部顎口腔外科学教室
大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター臨床医工学部門
医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部

非ウイルス性遺伝子導入法の開発。非ウィルス性 siRNA 導入法の開発。安全性と実用性に優れた再生軟骨、再生骨の作出。現実的な生産体制と品質管理法の確立。臨床治験の推進と日常診療への導入。骨・軟骨分化を簡便・正確・非侵襲的に検出するシステムの開発。骨・軟骨分化に必要十分なシグナルの決定。血管新生をともなう骨誘導法の開発。骨・軟骨細胞シート培養法の開発。骨・軟骨誘導薬のスクリーニング

・高分子ミセル型ナノ・パーティクルを用いた新しい血管疾患治療システムの開発

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。

・腹部大動脈瘤・腸骨動脈瘤術後の臀筋跛行患者における運動療法の介入研究

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血管外科学分野

腹部大動脈瘤・腸骨動脈瘤患者に対して低侵襲なステントグラフト内挿・内腸骨動脈コイル塞栓術を行い、術後臀筋跛行が出現した場合に運動療法の介入を行う。モーションキャプチャを用いて運動療法前後の歩行時の動きを生体力学的に解析

し、腎筋跛行改善の機序や最適な運動療法の確立を目的とする。

・活性酸素、NO 検出プローブを用いた腎障害、血管障害進展機序における酸化ストレス、NO の役割の解明を目指した研究

医学系研究科内科学専攻循環器内科学分野
薬学系研究科薬品代謝化学教室

酸化ストレス、NO は腎機能障害や血管障害においてそれぞれ、障害因子、保護因子として重要な役割を演じていることが明らかになってきている。しかしながら、その不安性などから、臓器はもとより、細胞においてもその正確な検出は困難な状況である。腎臓障害モデル及び血管障害モデル動物及び細胞を用いて活性酸素、および NO の正確な検出法の開発を目指す。

研究業績（2017 年）

1. Nawa K, Haga A, Nomoto A, Sarmiento R A, Shiraishi K, Yamashita H, Nakagawa K: Evaluation of a commercial automatic treatment planning system for prostate cancers. Medical Dosimetry 2017; 42(3): 203-209
2. Haga A, Takahashi W, Aoki S, Nawa K, Yamashita H, Abe O, Nakagawa K: Classification of early stage non-small cell lung cancers on computed tomographic images into histological types using radiomic features: interobserver delineation variability analysis. Radiological Physics and Technology 2018; 11(1): 27-35
3. Aoki S, Yamashita H, Haga A, Nawa K, Imae T, Takahashi W, Abe O, and Nakagawa K: Flattening filter-free technique in volumetric modulated arc therapy for lung stereotactic body radiotherapy: A clinical comparison with the flattening filter technique. Oncology Letters. 2018; 15(3): 3928–3936
4. Kurose Y, Nakazawa A, Harada K, Nakatomi H, Saito N, Morita A, Watanabe E, Sugita N, Mitsuishi M: Blood vessel recognition with microscopic image toward robotic autonomous anastomosis. IJCARS 2017;12 (Suppl.1): S118-119.
5. Ueda H, Suzuki R, Nakazawa A, Kurose Y, Marinho MM, Shono N, Nakatomi H, Saito N, Watanabe E, Morita A, Harada K, Sugita N, Mitsuishi M: Toward autonomous collision avoidance for robotic neurosurgery in deep and narrow spaces in the brain. Procedia CIRP 2017; 65C: 110-114.
6. 原田 香奈子, 新井 史人, 光石 衛, 斉藤 延人, 医工連携を加速するバイオニックヒューマノイド. 日本機械学会誌 2017 年 9 月号; 120(1186): 24-26.
7. Tatsuya Fujii, Norihiro Koizumi, Atsushi Kayasuga, Dongjun Lee, Hiroyuki Tsukihara, Hiroyuki Fukuda, Kiyoshi Yoshinaka, Takashi Azuma, Hideyo Miyazaki, Naohiko Sugita, Kazushi Numata, Yukio Honma, Yoichiro Matsumoto, Mamoru Mitsuishi, "Servoing performance enhancement by respiratory organ motion prediction model for non-invasive ultrasound theragnostic system," Journal of Robotics and Mechatronics (JRM), Vol.29, No.2, pp.434-446, 2017.
8. 小泉憲裕, 徐 俊浩, 李 得熙, 栢菅 篤, 近藤 亮祐, 冨田恭平, 細井泉澄, 西山 悠, 月原 弘之, 宮嵜 英世, 福田浩之, 沼田 和司, 葭仲 潔, 東 隆, 杉田直彦, 本間之夫, 松本洋一郎,

光石 衛 , "医療・バイオは新しいデジタルだ－医デジ化による超高精度な超音波診断・治療の実現－," 特集：超音波診断・治療支援システム開発の最先端, Jpn J Med Ultrasonics, Vol.45, No.2, pp.173-182 (DOI: 10.3179/jjmu.JJMU.R.125).

9. 栗原 聡, 長井 隆行, 小泉 憲裕, 内海 彰, 坂本 真樹, 久野美和子, 人工知能と社会: 2025年の未来予想, オーム社, ISBN-13: 978-4274221811, 2018.2.15.
10. Matsumoto L, Suzuki K, Mizuno Y, Ohike Y, Ozeki A, Ono S, Takanashi M, Sawaki D, Suzuki T, Yamazaki T, Tsuji S, Iwata A: Association of subclinial carotid atherosclerosis with immediate memory and other cognitive functions. Geriatr Gerontol Int. 2018; 18(1):65-71.
11. Masudo R, Yasukawa K, Nojiri T, Yoshikawa N, Shimosaka H, Sone S, Oike Y, Ugawa A, Yamazaki T, Shimokado K, Yatomi Y, Ikeda H：Evaluation of human nonmercaptalbumin as a marker for oxidative stress and its association with various parameters in blood. J Clin Biochem Nutr. 2017; 61(2):79-84.
12. Tomiyama H, Ishizu T, Kohro T, Matsumoto C, Higashi Y, Takase B, Suzuki T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Yamashina A : Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. Int J Cardiol. 2018 15; 253:161-166.
13. Lee SC, Daimon M, Di Tullio MR, Homma S, Hasegawa T, Chiou SH, Nakao T, Hirokawa M, Mizuno Y, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I: Beneficial effect of body weight control on left ventricular diastolic function in the general population: an analysis of longitudinal data from a health check-up clinic. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018 19(2):136-142.
14. Niimi K, Ishibashi R, Mitsui T, Aikou S, Kodashima S, Yamashita H, Yamamichi N, Hirata Y, Fujishiro M, Seto Y, Koike K：Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal tumor. Ann Transl Med. 2017 Apr; 5(8):187.
15. Mitsui T, Yamashita H, Aikou S, Niimi K, Fujishiro M, Seto Y: Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery for gastrointestinal stromal tumor. Transl Gastroenterol Hepatol. 2018 16; 3:17.
16. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M: Detrimental effects of specific Periodontopathic bacterial infection on tachyarrhythmia compared to bradyarrhythmia. BMC Cardiovasc Disord. 2017 17; 17(1):267.
17. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Izumi Y, Isobe M: Periodontitis deteriorates peripheral arterial disease in Japanese population via enhanced systemic inflammation. Heart Vessels. 2017; 32(11):1314-1319.
18. Takanashi M, Taira Y, Okazaki S, Takase S, Kimura T, Li CC, Xu PF, Noda A, Sakata I,

Kumagai H, Ikeda Y, Iizuka Y, Yahagi N, Shimano H, Osuga JI, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H: Role of Hormone-sensitive Lipase in Leptin-Promoted Fat Loss and Glucose Lowering. J Atheroscler Thromb. 2017 1; 24(11):1105-1116.

19. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro: Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. PLoS One. 2017 22; 12(3):e0174099.
20. 小倉奈々、葛山晴子、関本真理子、堀江亜由美、堀川さとこ、永松明美、山田奈央子、渡部歌織、山崎力：Six Sigma の手法を用いた原資料の分類・保管の品質向上の取り組み 薬理と治療 45: 698-701.2017
21. Huang KC, Yano F, Murahashi Y, Takano S, Kitaura Y, Chang SH, Soma K, Ueng SWN, Tanaka S, Ishihara K, Okamura Y, Moro T, Saito T: Sandwich-type PLLA-nanosheets loaded with BMP-2 induce bone regeneration in critical-sized mouse calvarial defects. Acta Biomater 2017, 59:12-20
22. Saito T, Tanaka S: Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF-κB. Arthritis Res Ther 2017, 19(1):94
23. Taniguchi Y, Kawata M, Ho Chang S, Mori D, Okada K, Kobayashi H, Sugita S, Hosaka Y, Inui H, Taketomi S, Yano F, Ikeda T, Akiyama H, Mills AA, Chung UI, Tanaka S, Kawaguchi H, Saito T: Regulation of Chondrocyte Survival in Mouse Articular Cartilage by p63. Arthritis Rheum 2017,69(3):598-609
24. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: A hydrated phospholipid polymer-grafted layer prevents lipid-related oxidative degradation of cross-linked polyethylene. Biomaterials 2017,112:122-132
25. Tanaka S: RANKL-Independent Osteoclastogenesis: A Long-Standing Controversy. J Bone Miner Res 2017,32(3):431-433
26. Oka H, Matsudaira K, Fujii T, Kikuchi N, Haga Y, Sawada T, Katsuhira J, Yoshimoto T, Kawamata K, Tonosu J, Sumitani M, Kasahara S, Tanaka S: Estimated risk for chronic pain determined using the generic STarT Back 5-item screening tool. J Pain Res 2017,10:461-467
27. Kawata M, Taniguchi Y, Mori D, Yano F, Ohba S, Chung UI, Shimogori T, Mills AA, Tanaka S, Saito T: Different regulation of limb development by p63 transcript variants. PLoS One 2017,12(3):e0174122
28. Mi P, Yanagie H, Dewi N, Yen HC, Liu X, Suzuki M, Sakurai Y, Ono K, Takahashi H, Cabral H, Kataoka K, Nishiyama N: . Block copolymer-boron cluster conjugate for effective boron neutron capture therapy of solid tumors, J Control Release. 2017 Mar 21;254:1-9. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.03.036.
29. Hironobu Yanagie, Syushi Higashi, Ichiro Ikushima, Koji Seguchi, Ryuji Mizumachi, Yuji Murata, Yasuyuki Morishita, Atsuko Shinohara, Shoji Mikado, Nakahiro Yasuda, Mitsuteru Fujihara, Yuriko Sakurai, Kikue Mouri, Masashi Yanagawa, Tomoya Iizuka,

Minoru Suzuki, Yosinori Sakurai, Shin-ichiro Masunaga, Hiroki Tanaka, Takehisa Matsukawa, Kazuhito Yokoyama, Novriana Dewi, Koichi Ogura, Yasumasa Nonaka, Hirotaka Sugiyama, Tetsuya Kajiyama, Sho Yui, Ryohei Nishimura, Koji Ono, Sinichi Takamoto, Jun Nakajima, Minoru Ono, Masazumi Eriguchi, Kenichiro Hasumi, and Hiroyuki Takahashi: Selective Enhancement of Boron Accumulation in Tumours with Intra-arterial Administration of Boron-Entrapped Water-in-Oil-in-Water Emulsion as a Novel Boron Carrier in VX-2 Rabbit Hepatic Cancer Model for Neutron Capture Therapy, British Journal of Radiology, 2017 Apr 13:20170004. doi: 10.1259/bjr.20170004. [Epub ahead of print], PMID: 28406315.

30. Miyata Y, Ishizawa T, Kamiya M, Yamashita S, Hasegawa K, Ushiku A, Shibahara J, Fukayama M, Urano Y, Kokudo N: Intraoperative imaging of hepatic cancers using γ-glutamyltranspeptidase-specific fluorophore enabling real-time identification and estimation of recurrence. Sci Rep. 2017; 7, 3542.
31. Sasaki M, Sasako T, Kubota N, Sakurai Y, Takamoto I, Kubota T, Inagi R, Seki G, Goto M, Ueki K, Nangaku M, Jomori T, Kadowaki T1: Dual Regulation of Gluconeogenesis by Insulin and Glucose in the Proximal Tubules of the Kidney. Diabetes 2017; 66: 2339-2350.
32. Nawaz A, Aminuddin A, Kado T, Takikawa A, Yamamoto S, Tsuneyama K, Igarashi Y, Ikutani M, Nishida Y, Nagai Y, Takatsu K, Imura J, Sasahara M, Okazaki Y, Ueki K, Okamura T, Tokuyama K, Ando A, Matsumoto M, Mori H, Nakagawa T, Kobayashi N, Saeki K, Usui I, Fujisaka S, Tobe K: CD206+ M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors. Nat Commun 2017; 8: 286.
33. Oshima H, Tanaka S, Takatori Y, Tanaka T, Ishikura H, Moro T: Clinical and radiographic outcomes of total hip arthroplasty with a specific liner in small Asian patients: Influence of patient-related, implant-related, and surgical factors on femoral head penetration. J Arthroplasty 2017; 32: 3065-3070.
34. Moro T, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K, Oda H, Kim YT, Umeyama T, Fukatani E, Ito H, Kyomoto M, Oshima H, Tanaka T, Kawaguchi H, Nakamura K: Clinical safety and wear resistance of the biocompatible phospholipid polymer-grafted highly cross-linked polyethylene liner. J Orthop Res 2017; 35(9): 2007-2016.
35. Watanabe K, Moro T, Kyomoto M, Saiga K, Taketomi S, Kadono Y, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: The effects of presence of a backside screw hole on biotribological behavior of phospholipid polymer-grafted cross-linked polyethylene. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2018; 106(2): 610-618.
36. Yamane S, Kyomoto M, Moro T, Hashimoto M, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Wear resistance of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted carbon fiber reinforced poly(ether ether ketone) liners against metal and ceramic femoral heads. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2018;

106(3):1028-1037.

37. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Hashimoto M, Tanaka S, Ishihara K: A phospholipid polymer graft layer affords high resistance for wear and oxidation under load bearing conditions. J Mechan Behav Biomed Mater 2018; 79: 203-212.
38. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Hashimoto M, Tanaka S, Ishihara K: A hydrated phospholipid polymer gel-like layer for increased durability of orthopedic bearing surfaces. Langmuir (in press).
39. Kyomoto M, Shoyama Y, Saiga K, Moro T, Ishihara K: Reducing fretting-initiated crevice corrosion in hip simulator tests using a zirconia-toughened alumina femoral head. J Biomed Mater Res B Appl Biomater (in press).
40. Tanaka T, Moro T, Takatori Y, Oshima H, Ito H, Sugita N, Mitsuishi M, Tanaka S: Evaluation of the three-dimensional bony coverage before and after rotational acetabular osteotomy. Int Orthop (in press).

災害医療マネジメント部

教授

森村　尚登

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。その後、平成 27 年 1 月に危機管理担当副病院長の岩中督教授が第 2 代部長として着任。平成 27 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。平成 29 年 4 月に森村尚登教授が第 4 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 年度より政府総合防災訓練・大規模地震時医療活動訓練に毎年参加している。

教育

学内外の教育活動として、英国 ALSG (Advanced Life Support Group) 公認の MIMMS (Major Incident Medical Management and Support) コースを定期開催し、災害時にも機能できる医療人のリーダーシップ育成に寄与している。その他、日本集団災害医学会 MCLS コース、日本救急医学会 JATEC コース等の開催協力を行っている。

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を主催し、災害時の救急医療体制の確立に関して協力を行っている。

出版物等

1. 森村尚登: “2015 年パリ同時多発テロ事件における救急医療対応の実際” 日本外傷学会雑誌 31; 1: 56-62. 2017
2. 森村尚登: “パリ同時多発テロ事件における医療対応の実際” 日本臨床外科学会雑誌 77; 306. 2016
3. 森村尚登, 問田千晶, 安部猛, 竹内一郎, 服部潤, 服部響子, 高橋耕平, 本多英喜, 内山宗人, 松田潔, 中川儀英, 浅利靖: “地域災害医療計画策定のための新たな災害医療需給均衡指標(災害医療リスクリソース比)の導入” Japanese Journal of Disaster Medicine 21; 1: 10-17. 2016
4. 問田千晶, 六車崇, 中村京太, 春成伸之, 松崎昇一, 松本順, 土井智喜, 森村尚登: “災害医療と集中治療 災害時の事業継続計画を含めた小児集中治療体制の課題” 日本集中治療医学会雑誌 22; 3. 2016
5. 服部潤, 服部響子, 問田千晶, 竹内一郎, 高橋耕平, 安部猛, 松田潔, 中川儀英, 森村尚登, 浅利靖: “災害医療リスクリソース比(RRR)を用いた首都直下地震で想定される熱傷患者の検討” Japanese Journal of Disaster Medicine 20; 3: 561. 2016
6. 高橋耕平, 森村尚登, 問田千晶, 安部猛, 浅利靖, 竹内一郎, 服部潤, 服部響子, 本多英喜, 内山宗人, 松田潔, 中川儀英: “クラッシュ症候群に対する災害拠点病院ごとの災害医療リスクリソース比の検討” Japanese Journal of Disaster Medicine 20; 3: 561. 2016
7. 服部響子, 服部潤, 竹内一郎, 問田千晶, 安部猛, 高橋耕平, 内山宗人, 本多英喜, 松田潔, 中川儀英, 浅利靖, 森村尚登: “これからの災害医学 災害時における周産期医療需要均衡(リスクリソース比)に関する検討” Japanese Journal of Disaster Medicine 20; 3: 461. 2016
8. 森村尚登, 問田千晶, 高橋耕平, 内山宗人, 本多英喜, 服部響子, 服部潤, 竹内一郎, 安部猛, 松田潔, 中川儀英, 浅利靖: “これからの災害医学 被災地域内災害拠点病院の医療需給均衡の定量化指標(RRR)に基づく支援必要量の算出と支援優先度の類型化” Japanese Journal of Disaster Medicine 20; 3: 460. 2016
9. 森村尚登: “パリ同時多発テロ事件におけるパリ公立病院連合(APHP)と SAMU の対応” 日本臨床救急医学会雑誌 19; 2: 205. 2016

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開設されました。現在は、専任部長（准教授）と、専任副部長（講師）、特任専門職員２名の計４名で活動を行っております。

今後の課題と活動

東大病院では、多くの高度な手術や先端的な治療を実施しています。これらの医療技術を海外の患者に積極的に提供する体制を整えることが国際診療部の重要な役割の一つです。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、今まで以上に診療科が海外からの患者に対して高度医療の提供に専念できる環境を整えることを目指します。

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ＮＳＴとした院内活動を開始。病棟ごとに医師、管理栄養士、

看護師のＮＳＴ担当を配置し必要に応じて他職種（薬剤師、検査技師、理学療法士等）も加わり週1回病棟ミーティングを実施。2010年栄養サポートチーム加算新設により栄養サポートチーム委員会が新設された。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）と講師と 2 名の医師を迎え、NST 活動とともに栄養管理・教育・研究体制が整備され、戦略的人員配置によって5名の管理栄養士（常勤）が新たに配属となった。また、P1ユニット開設に伴う治験食提供業務の増大に対し2015年3月に管理栄養士1名（特定有期）が増員となった。

2016年10月ニュークックチルシステム導入に向けた準備を開始。2017 年 6 月厨房機能を入院棟A1階（主厨房）・地下3階（洗浄、調乳）へ移転し、患者食提供を開始。仮設厨房の制約に合わせた専用献立に変更し運用。2018 年 1 月新厨房へ移転し2月よりニュークックチルシステムを開始し、献立も変更した。

診療

糖尿病・慢性腎臓病・脂質異常症・肥満症などの代謝疾患や胃癌術後食・肝胆膵疾患食・心臓疾患食など周術期の栄養指導や母親教室などを積極的に実施している。

2016 年度の実績では、入院栄養指導 2,574 件/年（うち 288 件非加算）、外来栄養指導 5,628 件/年（うち 213 件非加算）を実施。集団栄養指導では、外来糖尿病教室 152 件/年、ベストウエイト教室では、139 件/年、母親教室 142 名であった。

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は週1回実施し、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 月より週2回に指導枠を増設。2016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、栄養障害低リスク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構築。2 次スクリーニング後に栄養障害高リスク群と判定された患者は、病棟NSTの対象となる。2015年4月より1次スクリーニングに「小児用」「妊婦用」を追加した。2017 年 1 月システム改定により給食管理システム（ニュートリメイト Ver.9.0）と栄養指導システム Ver9.0 が更新された。入院棟A・B各フロアーに臨床業務用の移動端末が設置され病棟業務の効率性を向上した。2017年度は、8,485名の栄養介入をおこなった。

教育

管理栄養士の臨地実習生の受け入れを実施。養成校 7 大学より 2017 年度は 48 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 4～5 期（5 日/週/期）と実施。参加者は、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の専従または専任の資格を取得することを目的とした研修生を対象に実施している。2017 年度は、15 名/年（管理栄養士 2 名、薬剤師 4 名、看護師 8 名、理学療法士 1 名）であった。2017 年度よりクリニカルクラークシップ M4 医学生実習を開始。2 日間の実習に 105 名が参加した。

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。10 月、「病態栄養治療部マニュアル 2015-2016 年度版」発刊。2016 年 12 月東京大学医科学研究所附属病院栄養管理室と交換研修を開始。同月、「病態栄養治療部ポケットマニュアル 2016-2017 年度版」発刊。2018 年 3 月、「病態栄養治療部マニュアル 2017-2018 年度版」発刊。

研究

① 肝胆膵外科との共同研究

・研究課題「ICG_{R15} 以上の肝硬変合併肝癌患者および肝移植レシピエントにおける分岐鎖アミノ酸製剤の周術期投与の単独試験による周術期栄養状態改善の検討」

・研究課題「膵頭十二指腸切除術患者における在宅経腸栄養導入による退院後合併症率改善を検討する探索研究」

出版物等：平成 29 年度実績

≪論文≫

1. Asano T, N Kubota, Koizumi N, Itani K, Miyake T, Yuhashi K, Liao H, Mitsuishi M, Takeishi S, Takahashi T, Ohnishi S, Sasaki S, Sakuma I, Kadowaki T: Novel and simple ultrasonographic methods for estimating the abdominal viseceral fat area. Int. J. Endocrinol. vol. 2017, Article ID 8796069, 12 pages, 2017
2. Kubota T, Kubota N, Kadowaki T: Imbalanced insulin actions in obesity and type 2 diabetes: Key mouse models of insulin signaling pathway. Cell Metabolism 25(4): 797-810, 2017
3. Marangoni RG, Masui Y, Fang F, Korman B, Lord G, Lee J, Lakota K, Wei J, Scherer PE, Otvos L, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Asano Y, Sato S, Tourtellotte WG, Varga J: Adiponectin is an endogenous anti-fibrotic mediator and therapeutic target. Sci. Rep. 7(1):4397, 2017
4. Masamoto Y, Arai S, Sato T, Kubota N, Takamoto I, Kadowaki T, Kurokawa M: Adiponectin enhances quiescence exit of murine hematopoietic stem cells and hematopoietic recovery through mTORC1 potentiation. Stem Cells 35:1835-1848, 2017
5. Sakurai Y, Kubota N, Takamoto I, Obata A, Iwamoto M, Hayashi T, Aihara M, Kubota T, Nishihara H, Kadowaki T: Role of insulin receptor substrates in the progression of hepatocellular carcinoma. Sci Rep. 2017 Jul 14;7(1):5387.
6. Sasaki M, Sasako T, Kubota N, Sakurai Y, Takamoto I, Kubota T, Inagi R,Seki G, Goto M, Ueki K, Nangaku M, Jomori T, Kadowaki T: Dual regulation of gluconeogenesis by insulin and glucose in the proximal tubules of the kidney. Diabetes 66(9): 2339-2350, September 2017.
7. Suyama S, Lei W, Kubota N, Kadowaki T,

Yada T: Adiponectin at physiological level glucose-independently enhances inhibitory postsynaptic current onto NPY neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. Neuropeptides 2017, in press Mar 22. pii: S0143-4179(17)30006-9. doi: 10.1016/j.npep. 2017.03.003. [Epub ahead of print]

8. Nakatsuka T, Tateishi K, Kudo Y, Yamamoto K, Nakagawa H, Fujiwara H, Takahashi R, Miyabayashi K, Asaoka Y, Tanaka Y, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Kato M, Sakai J, Tachibana M, Aburatani H, Shinkai Y, Koike K. Impact of histone demethylase KDM3A-dependent AP-1 transactivity on hepato-tumorigenesis induced by PI3K activation. Oncogene. 36(45):6262-6271, 2017.
9. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Yoshikawa T, Ishigaki K, Matsubara S, Yamamoto N, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Hayashi N, Koike K. Prevalence of Pancreatic Cystic Lesions Is Associated With Diabetes Mellitus and Obesity: An Analysis of 5296 Individuals Who Underwent a Preventive Medical Examination. Pancreas. 46(6):801-805, 2017.
10. Nakagawa H, Suzuki N, Hirata Y, Hikiba Y, Hayakawa Y, Kinoshita H, Ihara S, Uchino K, Nishikawa Y, Ijichi H, Otsuka M, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Tateishi K, Koike K. Biliary epithelial injury-induced regenerative response by IL-33 promotes cholangiocarcinogenesis from peribiliary glands. Proc Natl Acad Sci U S A. 114(19):E3806-E3815, 2017.

≪学会発表等≫

1. 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：「糖代謝調節におけるマクロファージの Irs2 の役割の解明」第 90 回日本内分泌学会学術総会, 2017.4
2. 桜井賛孝、窪田直人、高本偉碩、門脇孝：「肝癌におけるインスリン受容体基質(Irs)の役割」, 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 2017.4
3. 相原允一、窪田直人、窪田哲也、井上真理子、林高則、桜井賛孝、岩本真彦、高本偉碩、門脇孝：「骨格筋における IRS-2 の役割の解明」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会,2017.5
4. 井上真理子, 窪田哲也, 窪田直人, 高本偉碩, 林高則, 相原允一, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝：「動脈硬化における血管内皮細胞の Irs2 の役割」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017.5
5. 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：「マクロファージにおける Irs2 はインスリンシグナルと IL4
6. シグナルを介してインスリン感受性を調節する」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017.5
7. 窪田直人、窪田哲也、門脇孝：糖尿病性大血管障害の基礎から臨床新たな治療戦略（シンポジウム）「インスリン抵抗性と動脈硬化」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会,2017.5
8. 窪田直人、窪田哲也、門脇孝：肝臓のエネルギー代謝：センシングと病態（シンポジウム）「インスリン抵抗性の新視点―肝臓の metabolic zonation―」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017.5
9. 澤田実佳、高見真、中村衣里、伊地知秀明、山内敏正、門脇孝、関根里恵、窪田直人：「肥満を伴う高齢者糖尿病に対するサルコペニアを考慮した入院中の栄養管理」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017.5
10. 下嶋祐子、高梨麻子、宮島香織、大橋優美子、澤田実佳、北久保佳織、冨樫仁美、関根里恵、窪田直人、鈴木亮、山内敏正、門脇孝：「DTRQOL の結果からみる透析予防外来での指導効果の検討その 1」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017.5
11. 高梨麻子、大橋優美子、下嶋祐子、宮島香織、澤田実佳、北久保佳織、冨樫仁美、関根里恵、窪田直人、鈴木亮、山内敏正、門脇孝：「DTR―QOL の結果からみる透析予防外来での指

導効果の検討その 2」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017.5
12. 高本偉碩、窪田直人、中屋恵三、桜井賛孝、植木浩二郎、門脇孝：「モデル動物を用いた KCNQ1 遺伝子変異と耐糖能に関する検討」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会,2017.5
13. 寺井愛、鈴木亮、渡辺隆介、周聖浦、熊谷勝義、窪田直人、植木浩二郎、門脇孝：「膵 β 細胞における活性型 XBP1 の過剰発現によりインスリン分泌が低下する」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017.5
14. 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 の役割の解明」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017.5
15. 宮島香織, 高梨麻子, 下嶋佑子, 大橋優美子, 澤田実佳, 北久保佳織, 富樫仁実, 関根里恵, 窪田直人, 鈴木亮, 山内敏正, 門脇孝：「個別の対応により無理のないセルフケアに移行できた透析予防外来症例」第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017.5
16. 藤原洋子、射谷和徳、三竹毅、篠原通浩、大木洋美、中川徹、小泉憲裕、窪田直人、佐久間一郎、門脇孝：「縦横計測法を用いた内臓脂肪計測」第 90 回日本超音波医学会,2017.5
17. 澤田実佳：（ポスター発表）「肥満を伴う後期高齢糖尿病患者に対するサルコペニアを考慮した入院中の栄養管理」第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017.5
18. 澤田実佳、山田咲、高見真、飯島栄里子、笹子敬洋、愛甲丞、門脇孝、関根里恵、窪田直人：「栄養指導経験を有するバルーン留置術施行高度肥満患者への効果的な栄養指導の検討～週 1 回のメール指導を実践して～」第 35 回日本肥満症治療学会学術集会, 2017.6
19. 上畑陽子：「側頭部エコーによる栄養モニタリングを用いた 在宅低栄養患者の栄養管理プログラムの開発」第 26 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 2017.6
20. 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 が動脈硬化に及ぼす役割」第 50 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2017.7
21. 荒川直子、諏訪内浩紹、高本偉碩、窪田直人、山内敏正、門脇孝：「2 型糖尿病に腎盂癌を合併した 1 例」第 18 回 日本内分泌学会 関東甲信越支部学術学会, 2017.9
22. 會田梓、諏訪内浩紹、窪田直人、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝：「2 型糖尿病に間質性肺炎急性増悪を合併した 1 例」第 18 回 日本内分泌学会 関東甲信越支部学術学会, 2017.9
23. 吉田紗衣子、高本偉碩、間中勝則、鈴木亮、窪田直人、山内敏正、門脇 孝：「フルドロコルチゾンにより電解質異常が改善したミトコンドリア糖尿病の一例」第 18 回 日本内分泌学会 関東甲信越支部学術学会, 2017.9
24. 東木喜久江、窪田哲也、大野治美、村上晴香、宮地元彦、窪田直人：「健常人 302 名における血漿中脂肪酸及び胆汁酸濃度の性別や年齢別解析」第 26 回日本脂質栄養学会,2017.9
25. 上畑陽子：「A change in temporal muscle thickness correlates with past energy adequacy in elderly individuals: a prospective cohort study」the 39th ESPEN Congress, 2017.9
26. 上畑陽子：「超音波検査法を用いて計測した側頭筋厚と栄養状態の関連」第 19 回日本褥瘡学会学術集会, 2017.9
27. 相原允一、窪田直人、窪田哲也、井上真理子、林高則、桜井賛孝、岩本真彦、高本偉碩、門脇孝：「骨格筋における IRS-2 の役割の解明」第 38 回日本肥満学会, 2017.10
28. 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：「マクロファージ Irs 2 の欠損は肥満におけるインスリン抵抗性を象悪させる」第 38 回日本肥満学会, 2017.10
29. 桜井賛孝、窪田直人、高本偉碩、門脇孝：「Role of insulin receptor substrates in the progression of hepatocellular carcinoma」第 38 回日本肥満学会, 2017.10
30. 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:「小胞体ストレスに対する応答不全が糖尿病合併脂肪性肝炎の進展において果たす役割」第 38 回日本肥満学会, 2017.10
31. 湯橋一仁、浅野岳晴、窪田直人、門脇孝:「内臓脂肪面積を評価するための新しい簡便な超音波検査法」第 38 回日本肥満学会,2017.10
32. 窪田哲也、窪田直人、井上真理子、林　高則、相原允一、高本偉碩、門脇孝:「血管内皮細胞の Irs2 が欠損すると血管内皮機能障害を介して動脈硬化を促進する」第 40 回日本高血圧学会, 2017.10
33. 小泉千恵、青山倫久、川口智也、鈴木亮、澤田実佳、関根里恵、窪田直人、山内敏正, 門脇孝:「集学的治療により切断の範囲を大幅に縮小し得た糖尿病性足壊疽の 1 例」第 32 回 日本糖尿病合併症学会・第 23 回日本糖尿病眼学会総会, 2017.10
34. 森田あい、鈴木亮、高本偉碩、窪田直人、山内敏正、門脇孝:「2 型糖尿病に合併したサルコペニアの臨床的特徴」第 32 回 日本糖尿病合併症学会・第 23 回日本糖尿病眼学会総会, 2017.10
35. 松下由実 、原久男、福田尚司、木村昭夫、稲垣剛志、窪田直人、窪田哲也、横山徹爾、三好知明、明石秀親:「JAXA 等の衛星技術を用いて生活習慣病予防・治療のための保健医療サービス提供の試み」第 2 回糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ研究会, 2017.11
36. 大谷藍:「安静時エネルギー代謝量測定に基づく栄養管理が重度褥瘡の早期治癒に有効であった 1 例」第 19 回 MET3・NST 研究会, 2017.11
37. 佐野俊春、若林朋子、松井健太郎、真野絢子、窪田直人、門脇孝、岩坪威:「IRS-2 の欠損が脳内アミロイドβ動態に与える影響の検討」 第 36 回日本認知症学会学術集会, 2017.12
38. 笹子敬洋、佐々木元大、窪田直人、南学正臣、城森孝仁、門脇孝:「腎臓・近位尿細管における糖新生の調節機構」第 29 回日本糖尿病性腎症研究会, 2017.12
39. 澤田美佳、高見真、中村衣里、前明日美、本田友絵、伊地知秀明、畠山高年、大橋優美子、高本偉碩、鈴木亮、永松健、山内敏正、門脇孝、関根里恵、窪田直人:「妊娠糖尿病と糖尿病合併妊娠における教育入院体制の構築とその経過～管理栄養士の立場から～」第 21 回日本病態栄養学会学術集会, 2018.1
40. 澤田美佳、関根里恵、窪田直人:（シンポジウム）「糖尿病薬物治療と栄養管理「薬物治療中の高齢糖尿病患者における栄養管理を考える」第 21 回日本病態栄養学会学術集会, 2018.1
41. 山田咲、上畑陽子、伊地知秀明、関根里恵、窪田直人:「急速に栄養状態が低下した 高齢膵癌患者に対し 術前栄養介入を行った一例」 第 21 回日本病態栄養学会学術集会, 2018.1
42. 関根里恵、窪田直人:「職域とライフステージを考慮した生活習慣病対策　エネルギー産生栄養素バランスを考慮した食事療法」第 52 回日本成人病, 2018.1
43. 澤田実佳、高見真、中村衣里、前明日美、小泉千恵、青山倫久、鈴木亮、山内 敏正、関根里恵、窪田直人、門脇孝:「複数の合併症を有する糖尿病足壊疽における栄養管理の 1 例」 第 55 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2018.1
44. 高見真、澤田実佳、中村衣里、前明日美、三浦雅臣、高瀬暁、鈴木亮、山内敏正、関根里恵、門脇孝、窪田直人:「体重維持に難渋した乳癌を合併した高齢糖尿病の栄養管理」第 55 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2018.1
45. 中村衣里、澤田実佳、高見真、前明日美、加藤貴史、青山倫久、鈴木亮、山内敏正、関根里恵、門脇孝、窪田直人:「中食に対する栄養指導が奏功した肥満 2 型糖尿病患者の一例」 第 55 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2018.1
46. 関根里恵、窪田直人:「職域とライフステージを考慮した生活習慣病対策　エネルギー産生栄養素バランスを考慮した食事療法」第

52 回日本成人病(生活習慣病)学会, 2018.1
47. 山田咲：「急速に栄養状態が低下した高齢膵癌患者に対し術前栄養介入を行った一例」第 21 回病態栄養学会, 2018.1
48. 澤田実佳：「妊娠糖尿病と糖尿病合併妊娠における教育入院体制の構築とその経過～管理栄養士の立場から～」第 21 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2018.1
49. 澤田実佳：「薬物治療中の高齢糖尿病患者における栄養管理を考える」第 21 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2018.1
50. 澤田実佳：「複数の合併症を有する糖尿病足壊疽における栄養管理の 1 例」第 55 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2018.1
51. 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 の成長・代謝に関する役割の解明」第 32 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 2018.2
52. 寺井愛、鈴木亮、渡辺隆介、周聖浦、窪田直人、植木浩二郎、 門脇孝：「膵β細胞における活性型 XBP1 の過剰発現によりインスリン分泌が低下する」第 32 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 2018.2
53. 高本偉碩、桑野嘉法、鈴木亮、窪田直人、山内敏正、門脇孝：「膵 IPMN・腎盂癌・DKD を合併した肥満 2 型糖尿病の 1 例」第 639 回日本内科学会関東地方会 2018.2
54. 廣田雄輔、鈴木亮、窪田直人、山内敏正、門脇孝：「肥満症患者の教育入院における体組成変化の解析と肥満の程度による差異の検討」第 639 回日本内科学会関東地方会 2018.2
55. 大谷藍：(ポスター発表)「著明な低体重を有する肺移植待機患者に対し栄養指導が有効であった 1 例」第 33 回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 2018.2
56. 上畑陽子：「超音波検査法を用いて計測した側頭筋厚と栄養摂取量の関連」第 33 回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 2018.2

≪国際学会≫

1. 39th European Society for Clinical Nutirition and Metabolism, Den Haag, 2017.9
2. Y. Uehata, M. Yoshida, A. Sato, Y. Fujimoto, T. Minematsu, J. Sugama, R. Sekine, N. Kubota, H. Sanada : A CHANGE IN TEMPORAL MUSCLE THICKNESS CORRELATES WITH PAST ENERGY ADEQUACY IN ELDERLY INDIVIDUALS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY
   Cell symposia: Metabolic Diseases Therapy, San Diego, 2017.10
   Tetsuya Kubota, Naoto Kubota, Mariko Inoue, Iseki Takamoto, Kohjiro Ueki Takashi Kadowaki: Dysregulation of M2 macrophage activation by IL-4-Irs2-FoxO1 pathway in obesity

≪出版物≫

1. 窪田哲也、窪田直人、門脇孝：【心血管疾患発症予防からみた糖尿病治療】 チアゾリジン誘導体のアディポネクチン依存性・非依存性による糖尿病・動脈硬化抑制メカニズム(解説/特集)。医学のあゆみ 261(4)306-311、2017.04
2. 窪田直人：心血管疾患発症予防からみた糖尿病治療。医学のあゆみ 261(4)279、2017.04
3. 窪田直人：新・相談コーナー　せんせい教えてください!　食塩は減らした方がいいのですか? (2 型糖尿病、71 歳、男性)(Q&A)。さかえ: 月刊糖尿病ライフ 57(4)48-49、2017.04
4. 窪田直人、窪田哲也、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。糖尿病学 2017、20-27、2017.05
5. 伊地知秀明：膵がんの分子生物学（訳)。デヴィータがんの分子生物学第 2 版 p221-233、2017.5
6. 伊地知秀明：肝がんの分子生物学（訳)。デヴィータがんの分子生物学第 2 版 p234-244、2017.5
7. 澤田実佳、関根里恵、窪田直人：糖尿病診療 update　最新の高齢者における栄養管理。DM Ensemble 6(1)46-50、2017.05

8. 笹子敬洋、窪田直人、植木浩二郎、門脇孝：サルコペニアとインスリン/IGF-1 シグナル。日本体質医学会雑誌 79(2)81-87、2017.6.01
9. 窪田直人：【ニュートリゲノミクスから斬る肝胆膵疾患】栄養代謝学と遺伝学における相互作用の理解にむけて。肝胆膵 75(1)7-9、2017.07
10. 窪田哲也、窪田直人、井上真理子、高本偉碩、植木浩二郎、門脇孝：肥満に伴う高インスリン血症がマクロファージの適応障害を誘導しインスリン抵抗性を惹起する。適応医学 20(2)2-7、2017.07
11. 福井道明、窪田直人、山田悟、矢部大介：糖尿病患者の食事療法と適切な糖質摂取。Diabetes Update6(3)132-142、2017.07
12. 伊地知秀明：栄養輸液 アミノ酸製剤・脂肪製剤の使い分け。内科 vol.120 No.1 p115-120、2017.7
13. 上畑陽子：経腸栄養の実施方法。認定 NST ガイドブック 2017 第 5 版. 日本病態栄養学会、P 37-39、2017.07
14. 澤田実佳：経腸栄養剤の種類とその選択。認定 NST ガイドブック 2017 第 5 版. 日本病態栄養学会、P51-54、2017.07
15. 関根里恵：経腸栄養の実施方法。認定 NST ガイドブック 2017 第 5 版. 日本病態栄養学会、P55-60、2017.07
16. 伊地知秀明：すい臓がんにおける簡便なモデル動物の作製手法。動物/疾患モデルの作製技術・病態解析・評価手法、2017.8
17. 窪田直人、窪田哲也、門脇孝：「選択的インスリン抵抗性」のメカニズム。Diabetes Journal 45(3) 121-122、2017.09
18. 伊地知秀明：マウスモデルにおける膵癌 Carcinogenesis 。肝胆膵 vol.75 No.4 p731-737、2017.10
19. 宮崎勝、伊地知秀明、福田晃久、高野重紹：膵癌研究 Cutting edge -from carcinogenesis to metastatic colonization-。肝胆膵 vol.75 No.4 p861-874、2017.10
20. 田畑泰江、伊地知秀明、大谷藍、関根里恵、深柄和彦、 窪田直人：今求められている NST と薬剤師の役割　病院薬剤師に求められること。薬事新報 3017 9-12、2017.10
21. 窪田直人、窪田哲也、 門脇孝：【糖尿病と肝臓】 NASH/NAFLD のメカニズム　インスリン作用からみたメカニズム。Diabetes Frontier 28(69) 660-666、2017.12
22. 関根里恵：モニタリングと再評価。臨床栄養学　新スタンダード栄養食物シリーズ 12. 東京化学同人、P63-68、2017.12
23. 澤田実佳：栄養ケアの記録。臨床栄養学　新スタンダード栄養食物シリーズ 12. 東京化学同人、P73-76、2017.12
24. 関根里恵：心身医学で知っておきたい栄養学の基礎。心身医学. 58 巻 1 号. 日本心身医学会、P80-87、2018.01
25. 関根 里恵：チーム医療。看護栄養学第 4 版. 医歯薬出版、P201-207、2018.03

分子病態医科学部門

教授
宮崎　徹
准教授
新井　郷子
助教
森　伸子
特任准教授
松岡　茂　（寄付講座「新世代創薬開発」）

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 や肝癌を引き起こす肝臓病、肥満に伴う自己免疫疾患、慢性腎不全、アルツハイマー病など、多彩な疾患がクローズアップされている。我々は、こうした一見多様な現代的疾患群の底流を結ぶ共通した病態メカニズム、そして、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、学生の間に出来る限り広範囲な技術を習得し、ポスドクの期間に研究のアイデア、戦略を養っていくことを教育の目標としている。また、教授（宮崎）の長期に渡る海外での研究歴によって培われた幅広い交友関係を基に、海外の第一線の研究者によるセミナーシリーズを定期的に組織し、若手研究者が英語でディスカッションできる場をなるべく多く作るなど、インターナショナルな研究環境を築いている。平成 18 年に研究室を開設以来、以下のような活動を継続している。

寄付講座「新世代創薬開発」講座

本講座は、AIM タンパク質ならびに関連物質の臨床応用を目指し、その創薬を目的とした開発研究を行うために、平成 29 年 4 月に設立された研究講座である。AIM タンパク質の産生と精製の効率化による、GMP レベルによる大量生産に耐えうる新規製造法の開発、また、AIM の構造解析を基盤とした AIM 活性化剤のハイスループットスクリーニング法の開発を行い、それを用いた AIM を活性化する薬剤を探索している。

合同ミーティング

国立台湾大学、国立陽明大学、東京大学の 3 研究室が参加した台湾・日本合同ミーティング（平成 25 年）、熊本大学との CREST ミーティング（平成 26 年、平成 27 年）、島根大学とのサイエンスセミナー（平成 28 年）に続き、国防医学院（台湾）との合同ワークショップを台北にて開催した。

両大学の教員、大学院生、研究員によるワークショップにおいて、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。また、夕食・懇親会などを通して、他では経験できない幅広い交流ができ、今後の研究にも生かせる有意義な会となった。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、動物資源学部門共催）

演題：Homeostasis of Peripheral CD4+ T Cells Maintained by Coronin 1

森真弓先生（バーセル大学）をお招きし、セミナーを開催した（平成 29 年 9 月）。セミナーでは、森先生が取り組まれている T 細胞に関する研究について、最新のデータとともにご紹介いただいた。

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ると考える。そうした先進的な視点から、研修医・若手の医局員の先生方、さらに学生の方々を対象としたレクチャー・シリーズを開催している。分子メカニズ

ムから個体としての疾患まで見通すような研究を行う、国内・外の一線の研究者を招待し講演をしていただいている。

第 1 回： Towards Development of Novel Therapy for Atherosclerosis by AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophages)／宮崎徹（東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター分子病態医科学　教授）

第 2 回： 細胞老化と疾患 —Sir2/Sirt1 と Nampt/PBEF/visfatin の代謝・老化制御における役割／今井眞一郎（ワシントン大学医学部助教授）

第 3 回： 初期発生過程における細胞分化運命決定機構／丹羽仁史（理化学研究所　発生・再生総合研究センター）

第 4 回： Studies of the Cellular Topology of Prion protein: A novel view for its physiological function／遊佐精一（チューリッヒ大学・神経病理部門）

第 5 回： AKT の活性化と発ガンの分子機構／野口昌幸（北海道大学　遺伝子病制御研究所　教授）

第 6 回： マウスミュータジェネシスプロジェクトと遺伝性難病モデル／山村研一（熊本大学　発生医学研究センター　教授）

第 7 回： タンパク質間相互作用を標的とした新しい in silico 創薬方法論の開発／田沼靖一（東京理科大学薬学部　教授）

第 8 回： Genetic Pathways to Systemic Autoimmunity／Edward K.Wakeland（テキサス大学教授　教授）

第 9 回： Deciphering the Signaling Pathways Regulating Host Immunity against Mycobacterial Infections: Maintaining the Balance／Jean Pieters（University of Basel　教授）

第 10 回： Klotho 蛋白が制御する新たな生体応答システム／鍋島陽一（京都大学大学院医学系研究科　教授）

第 11 回： ゲノムに刻む抗体記憶／本庶佑（京都大学大学院医学系研究科　教授　総合科学技術会議議員）

第 12 回： 心筋梗塞後の心繊維化進行と予後に影響をおよぼす新しい病態メカニズム "A novel role for the SFRP2 on myocardial infarction-associated fibrosis acting as a procollagen C-proteinase enhancer"／Thomas N. Sato（コーネル大学　教授）

第 13 回： Wnt 分子とその制御因子による心筋の発生分化制御 “Regulation of cardiac myogenesis by Wnts and Wnt inhibitors" ／塩島　一朗（千葉大学大学院医学研究院　心血管病態解析学講座　准教授）

第 14 回： The European Conditional Mouse Mutagenesis Program (EUCOMM)／Dr. Roland Friedel (Technical University Munich, GSF-National Research Center for Environment and Health, The Max-Planck-Institute of Psychiatry)

第 15 回： ライフサイエンス分野における知財戦略の現状と将来〜iPS 知財支援プロジェクトを含めて〜／秋元浩（日本製薬工業協会　知的財産顧問　知財支援プロジェクトリーダー・東京大学大学院工学系研究科　客員教授）

DBELS スペシャルセミナー

第 1 回： In vivo RNAi の新技術／タンデム型クローニングと安定型株構築技術についてのセミナー（インビトロジェン社）

第２回： NanoSPECT/CT による新しい in vivo イメージング技術を用いた Disease Biology／Victor Tchiprout（Bioscan Inc.）

DBELS JUNIOR

平成 21 年 4 月より開催している若手研究者による疾患生命科学セミナーシリーズである。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： 細胞観察による In Vivo Imaging の可能性

第 10 回：Molecular Imaging Today

DBELS WORKSHOP

DBELS WORKSHOP は、DBELS の趣旨に賛同してくださる高名な先生方と、若手研究者・学生を中心とした一般参加者が環境のよいリゾート地に集まり、ゆっくりとした雰囲気の中、最上のサイエンスの話を聞き、普段なかなか接することの出来ないと有名な先生方とこれからのサイエンスを担う若手が直接接する機会を作る、という目的で行うものである。第一回は平成 19 年 7 月に雲仙・普賢岳で行い盛況のうちに終了した。今後も随時企画する予定である。

Music and Science

分子病態医科学部門発足記念行事として世界的に有名なピアニスト Krystian Zimerman 氏をお迎えして、氏の独奏演奏会と宮崎との音楽と科学に関する討論会を開催した（平成 18 年 6 月）。

客員教授

平成 19 年（2～4 月）は University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas の Edward K. Wakeland 教授（遺伝学・免疫学）に、平成 20 年（3～5 月）は Harvard Medical School の Diane Mathis 教授（免疫学）、Christophe Benoist 教授（免疫学）に当研究室に在籍いただき、研究・教育・講演等に活発な活動を行っていただいた。

主な出版物

1. Tomita T, Arai S, Kitada K, Mizuno M, Suzuki Y, Sakata F, Nakano D, Hiramoto E, Takei Y, Maruyama S, Nishiyama A, Mastuo S, Miyazaki T & I to Y. “Apoptosis inhibitor of macrophage ameliorates fungus-induced peritoneal injury model in mice”, Sci Rep, 7, 6450, 2017.
2. Koyama N, Yamazaki T, Kanestuki Y, Hirota J, Asai T, Mitsumoto Y, Mizuno M, Shima T, Kanbara Y, Arai S, Miyazaki T & Okanoue T. “Activation of apoptosis inhibitor of macrophage is a sensitive diagnostic marker for NASH-associated hepato cellular carcinoma”, J Gastroenterol, doi:10.1007/s00535-017-1398-y, 2017.
3. Kimura H, Suzuki M, Konno S, Shindou H, Shimizu T, Nagase T, Miyazaki T & Nishimura M. “Orchestrating Role of Apoptosis Inhibitor of Macrophage in the Resolution of Acute Lung Injury”, J Immunol, 199, 3870-3882, 2017.
4. Miyazaki T, Yamazaki T, Sugisawa R, Gershwin ME & Arai S. “AIM associated with the IgM pentamer: attackers on stand-by at aircraft carrier”, Cell Mol Immunol 14, 1-12, 2018.
5. 新井郷子，森伸子，宮崎徹 “ネコ AIM の特殊性と腎疾患との関連性”, Felis, 11, 88-94, 2017.
6. 新井郷子, 宮崎徹 “虚血再灌流障害による急性腎障害における AIM の臨床応用の可能性”, 臨床免疫・アレルギー科，67（6），617-621, 2017.
7. 新井郷子，宮崎徹 “血中タンパク質 AIM による体内のスカベンジングシステム”，感染・炎症・免疫，47（2），98-107，2017.
8. 新井郷子，森伸子，宮崎徹 “猫 AIM の特殊性と腎疾患との関連性”, info Vets, 188, 43-49, 2017.

構造生理学部門

教授
河西春郎
講師
高橋倫子
助教
柳下　祥
助教
根岸真紀子

ホームページ　http://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp/

沿革と組織の概要

疾患生命工学センターは平成15年に設立され、その後、各部門の人事選考が進行し、疾患生命科学部門（Ⅱ）の初代の教授には、自然科学研究機構生理学研究所の河西が選出され平成 16 年 7 月に兼任となった。研究室の場所は医学部1号館に予定された。しかし、医学部教育研究棟の完成が遅れ、 1号館を使用していた研究室が教育研究棟へ移動を完了したのは平成 17 年 10 月であった。そこで、河西研究室は自然科学研究機構生理学研究所に平成 17 年 12 月まで留まり、平成 18 年 1 月に東大医学部1号館に移動した。河西は平成 17 年 10 月より東大医学部の専任となった。平成 16 年 7 月に岸本拓哉を助手に、平成 17 年 10 月に松崎を助手に、平成 18 年 1 月に高橋を特任講師に採用した。平成 18 年 10 月に岸本は転出し、田中淳一が 11 月に助教となった。田中は平成 19 年 10 月に転出し、平成 20 年 4 月薬学部の渡辺恵が助教になった。平成 22 年 9 月に松崎は自然科学研究機構基礎生物学研究所の教授となって転出した。これに伴い、高橋倫子が講師となった。一方、平成 22 年 7 月から特任助教となっていた林朗子は平成 23 年 1 月から助教となった。平成 25 年 4 月柳下祥と渡邉恵が特任助教に、野口潤が助教になった。平成 26 年 4 月渡邊が東北大学に転出し、平成 28 年 3 月に林朗子が群馬大学教授に、野口潤が 6 月に国立精神神経センター室長に転出した。平成 28 年 4 月柳下祥が助教となった。平成 29 年 9 月には高橋が北里大学教授に転出し、11 月に根岸真紀子が助教となった。当部門は機能生物学専攻の協力講座として大学院に属している。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 29 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（柳下）。フリークオーター、で M1 と M4 の学生を一人づつ指導した。医学修士過程の授業を 4 コマ担当した。ヒト機能（河西）、シナプスバイオロジー（柳下、根岸）。博士課程大学院生 7 名、修士課程大学院生が 2 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。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（文献 5）。

大脳において多くの興奮性シナプスは樹状突起スパインにできる。スパインは多形で、その大きさがシナプス結合を決める要因であり（Matsuzai, Kasai et al. Nat Neurosci 2001）結合が増強するときにはスパインは増大するが、この際、刺激したスパインだけが増大して、隣のスパインには広がらない（Matsuzaki, Kasai et al. Nature 2004）。これがスパインを記憶素子と考える主要な理由である。このスパイン増大の局在は、隣のスパインと 1 μm 以内で隣接していることを考えると余り当たり前のことではない。このことは、スパイン増大の反対の収縮現象が広がることがわかったときに鮮明となった（Hayama, Kasai et al. Nature Neurosci 2013）。即ち、スパイン収縮はアクチン繊維を切断する cofilin の活性化によっておき、この cofilin が通常の細胞内の側方拡散で広がるために、スパイン収縮は広がることが推定された。一方、スパイン増大の原因は cofilin の脱活性化にあると考えられており、増大が広がらない理由を説明する必要がある。

本研究では、cofilin の拡散の様式を光活性化型 GFP（PA-GFP）をつけた cofilin を使うことで調べた。Cofilin のリン酸化、脱りん酸化状態を模倣することが知られる S3E 変異体と S3A 変異体を使って調べたところ WT-, S3A-, S3E とも速く側方拡散することがわかった。リン酸化型の変異体 S3E は中でも拡散がやや速かった。これはりん酸化型はアクチン繊維に結合できないためと考えられた。このリン酸化型 cofilin により限局した頭部増大が起きるので、静止状態の拡散現象では頭部増大が説明できない。

そこで、スパイン頭部増大を起こしている状態で、同様なイメージングを行ったところ、頭部増大を起こしている時だけ、WT や S3E-cofilin が増大スパインに限局しており、３０分ほど増大スパインにとどまることがわかった。同様な性質を S3A-cofilin は示さないので、S3E-cofilin は増大スパインにできる分子凝集体（ゲル）に結合し、増大を起こし、そのゲルがスパインから広がらないので増大も広がらないと考えられた。

このゲルの正体こそはスパインを記憶素子たらしめている要因に他ならない。これまでの生化学的研究によると、リン酸化 cofilin は不活性なわけではなく、アクチン繊維には直接つかないが、多くのリン酸化タンパク質と結合することが知られている。たとえば、slingshot, PAK, LIMK,FAK, CaMKII, RhoA, 14-3-3 などである。これらの蛋白室はアクチン繊維に結合するので、リン酸化 cofilin は間接的にアクチン繊維と結合し、培養細胞において stress-fiber を形成し、細胞外基質と integrin を介して結合することが知られている。実際、頭部増大に伴う長期増強においては、細胞外基質との接着を行う、integrin の活性化が必要であることが報告されている。従って、Ca 上昇に伴う沢山の蛋白質のリン酸化に伴い cofilin もリン酸化されつことで、分子凝集体（アクチンゲル）が形成され、スパインに限局した頭部大が起きるというモデルを提案した（文献 5）。

出版物等

1. Nagaoka, A., Takehara, A., Hayashi-Takagi, A., Shirai, F., Ishii, K., Noguchi, J., Ichiki, K. & Kasai, H. (2016) Abnormal intrinsic dynamics of dendritic spines in a fragile X syndrome mouse model in vivo. *Scientific Reports* 6: 26651.
2. Takehara, H., Nagaoka, A., Noguchi, J., Akagi, T., Kasai, H. & Ichiki, T. (2016) Implantable microfluidic device with hydrogel permeable membrane for delivering chemical compounds and imaging neural cells in living mice. *Journal of Photopolymer Science and Technology* 29:513-518.
3. Jakkampudi, S., Abe, M., Komori, N., Takagi, R., Furukawa, K., Katan, C., Sawada, W., Takahashi, N. & Kasai, H. (2016) Design and synthesis of a 4-nitrobromobenzene derivative bearing an ethylene glycol tetraacetic acid unit for a new generation of caged calcium compounds with two-photon absorption properties in the near-IR region and their application in vivo. *ACS Omega* 1(2): 193-201.
4. Kunii, M., Ohara-Imaizumi, M., Takahashi, N., Kobayashi, M., Kawakami, R., Kondoh, Y., Shimizu, T., Simizu, S., Lin, B., Nunomura, K., Aoyagi, K., Ohno, M., Ohmuraya, M., Sato, T., Yoshimura, S., Sato, K., Harada, R., Kim, Y., Osada, H., Nemoto, T., Kasai, H., Kitamura, T., Nagamatsu, S., & Harada, A. (2016) The opposite roles of SNAP23 in the exocrine and endocrine pancreas. *J. Cell Biol.* 215:121-138.
5. Noguchi, J., Hayama, T., Watanabe, S., Ucar, H., Yagishita, S., Takahashi, N. & Kasai, H. (2016) State-dependent diffusion of actin-depolymerizing factor/cofilin underlies the enlargement and shrinkage of dendritic spines. *Scientific Reports* 6: 32897.
6. Dagliyan, O., Karginov, A., Yagishita, S., Gale, M., Wang, H., DerMardirossian, C., Wells, C., Dokholyan, N., Kasai, H. & Hahn, K. (2017) Engineering Pak1 allosteric switches, *ACS Synthetic Biology* 6:1257-1262.

医療材料・機器工学部門

教授
東隆
准教授
伊藤大知
助教
富井　直輝,　太田　誠一

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。平成 28 年より臨床研究棟 8F に移動しております。

教　育

東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 Overview of Bioimaging，Overview of Mechano-Bioengineering，Bio-engineering exercise for social implementation などの講義を担当している。医学系研究科において，医用機器工学に関連する講義を行っている。研究成果に関しては積極的な学会発表，論文報告を行えるよう指導体制を整えている。

伊藤准教授は，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，生体システム工学，分離工学Ⅰ，バイオテクノロジーⅡ，Basic Biolgy，Overview of Chemical Bioengineering 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

東研究室では臨床応用を目指した医療機器に関する基盤技術の研究開発を進めている。特に，生体と相互作用が大きくかつ侵襲性の低い超音波を用いた新規なイメージングシステムや，超音波を用いた低侵襲治療，薬剤とのコンビネーションデバイスの開発を行っている。

１．超音波イメージング

超音波 CT（Computed Tomography）

乳癌の極早期発見を目指した超音波 CT 検診・診断の臨床試験装置を開発している。超音波 CT は低侵襲かつ、生体と相互作用の多い（取得可能な情報量が多い）超音波を撮像手段として用いている。情報量が多さに比例して演算負荷が大きい。並列コンピューティングを活用した高精度な画像再構成アルゴリズムや，新規なバイオロジカルな情報を抽出するアプリケーション技術の開発を行っている。

２．超音波治療

1）低侵襲治療機器・システムの開発

頭蓋内超音波照射システムの開発を行っており、神経細胞に機械刺激を加え、活動電位や動きの誘発を目指した研究を行っている。更に低侵襲治療の高精度化を目指して, 治療モニタリング手法の開発も行っている。

2）超音波薬剤送達システム

超音波の治療応用として, 超音波ドラッグデリバリーの開発も行っている。特に脳血管関門の薬剤透過性の亢進を, 超音波とマイクロバブルの併用により実現を目指している。

伊藤研究室は, 医用ハイドロゲルと医用微粒子の開発, 及びこれらの再生医療・ドラッグデリバリー・低侵襲治療への応用を目指している。

1．医用ハイドロゲル開発

アルギン酸・ヒアルロン酸・キトサン・デキストラン・カルボキシメチルセルロース・ゼラチン等の多糖類やタンパク質, 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 in situ 架橋生体ゲルの開発を行っている。

2．医用微粒子の開発

ナノサイズの蛍光ナノ粒子や, PLGA・PEG・アルブミンなどを用いたマイクロサイズの微粒子開発を行っている。

3．再生医療・DDS・低侵襲治療への応用

in situ 架橋ハイドロゲルを用いた腹膜播種や中皮腫の DDS・腹膜癒着防止材・止血材・膵液瘻防止材・食道狭窄防止材料・膵島再生や骨再生の足場材料への応用に関する研究を, 附属病院と連携しながら進めている。

微粒子を用いた, 人工酸素運搬体, 肝硬変治療・強皮症治療に関する研究を, 研究附属病院と連携しながら進めている。

出版物等

(1) A. Ishijima, K. Minamihata, S. Yamaguchi, S. Yamahira, R. Ichikawa, E. Kobayashi, M. Iijima, Y. Shibasaki, T. Azuma, T. Nagamune, I. Sakuma, “Selective intracellular vaporisation of antibody-conjugated phase-change nano-droplets in vitro”, ***Sci. Rep***. 2017(7) 44077

(2) H. Lin, T. Azuma, X. Qu, and S. Takagi, "Robust contrast source inversion method with automatic choice rule of regularization parameters for ultrasound waveform tomography", ***Jpn. J. Appl. Phys.***, 2016(55) 07KB08

(3) X. Qu, T. Azuma, T. Yogi, S. Azuma, H. Takeuchi, S. Tamano, S. Takagi, "Synthetic aperture ultrasound imaging with a ring transducer array: preliminary ex vivo results", ***J. Med. Ultrasonics,*** 2016(43) 461-471

(4) Tatsuto Kageyama, Tatsuya Osaki, Junko Enomoto, Dina Myasnikova, Tadashi Nittami, Takuro Hozumi, Taichi Ito, and Junji Fukuda, In situ cross-linkable gelatin-CMC hydrogels designed for rapid engineering of perfusable vasculatures, ***ACS Biomaterials Science and Engineering***, 2016, 2(6) 1059-1066

(5) Seiichi Ohta, Syota Hiramoto, Yuki Amano, Mayu Sato, Yukimitsu Suzuki, Marie Shinohara, Shigenobu Emoto, Hironori Yamaguchi, Hironori Ishigami, Yasuyuki Sakai, Jyoji Kitayama, and Taichi Ito, Production of cisplatin-incorporating hyaluronan nanogels via chelating ligand-metal coordination, ***Bioconjugate Chemistry***, 2016(27) 504-508

臨床医工学部門

教授
鄭　雄一
准教授
大庭伸介
助教
北條宏徳

ホームページ　http://www.tetrapod.t.u-tokyo.ac.jp/
http://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/

沿革と組織の概要

疾患生命工学センター臨床医工学部門は平成15年4月1日に発足し、片岡一則教授が着任しました。当部門は、本学の医工連携の懸け橋となるべく、工学系研究科、医学系研究科、医学部附属病院、ティッシュエンジニアリング部、医工連携部との積極的な人的、学問的交流を図りながら、医工学の研究と教育に取り組んでいます。また、博士課程教育リーディングプログラムをはじめとした大学院教育、学部教育を通じて、医工学（メディカルバイオエンジニアリング）に深い造詣を持った医師、歯科医師、薬剤師、獣医師、生命科学研究者や工学技術者、工学研究者の育成に貢献することも大きな目標としています。

平成28年3月まで当部門を主宰した片岡一則教授は工学系研究科も兼担し、ナノバイオテクノロジーを基軸とした薬剤・核酸送達システム（Drug Delivery System－DDS）やイメージング法の開発と実用化を推進しました。

平成28年11月に鄭雄一教授が着任し、骨格系組織（骨・軟骨）に焦点をあてて、細胞運命決定機構の解明とシグナル因子を用いた分化・増殖制御方法の開発に取り組んでいます。また、生体内足場素材として使用するための要求特性を満足する新規バイオマテリアルを開発し、上記シグナル因子と組み合わせることで、局所細胞の分化・増殖を直接制御する新たな骨・軟骨組織工学・再生医学の実現を目指しています。鄭教授は工学系研究科バイオエンジニアリング専攻も兼務するほか、東京大学センターオブイノベーション（COI）「自分で守る健康社会拠点」の副機構長も務めていることから、当部門は、研究成果の社会実装・社会還元を念頭においたオープンイノベーションプラットフォームの構築と産学連携研究も推進しています。

教育

再生医療や医療機器に代表される先端医療システムは世界的に重要な成長分野で、医学生物学と工学がともに重要な役割を果たす融合領域です。従来の医工連携は共同研究が主体であり、学理体系や教育体制の整備は遅れていました。このために臨床ニーズと技術シーズの間にミスマッチが生じることがしばしばありました。医工学の学理体系と教育体制の整備が遅れた原因は、医学生物学と工学という二つの大きく異なる学問領域の融合

を行う際に、一貫して流れる基本原理を見出すことが困難であったためと考えられます。

そこで、当部門では、医学生物学と工学の分野横断的研究を通じて、医と工のインターフェースで学理を探求し、一人の人間の中で医工が融合した人材（医のわかる工、工のわかる医）を生み出すことを目指しています。医学・生物学・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、各々の専門性をベースにして融合領域を学習・研究し、生体の基本原理の解明から先端医療システムの開発に取り組む環境を提供します。また、東京大学センターオブイノベーション（COI)「自分で守る健康社会拠点」と協力し、産・官・学・民の全てのステークホルダーが一同に会して研究開発の初期から対等に参加するオープンイノベーションプラットフォームを、実践的な人材育成の場としても利用します。

研究

「骨軟骨の細胞運命決定機構の理解に基づいた細胞分化・増殖制御方法の開発」と「生体内足場素材として使用するための要求特性を満足する新規バイオマテリアルの開発」を研究基盤としています。これらの知見を組み合わせることで、局所細胞の分化・増殖を直接制御する新たな骨軟骨組織工学・再生医学の実現を目指します。以下の４つのプロジェクトを中心に研究を行っています：

① 細胞運命決定機構におけるエピゲノムダイナミクス、遺伝子制御ネットワークの理解

細胞運命の決定と細胞の分化・成熟によって器官形成は進行します。遺伝子の転写が一連の過程の根幹にあるといっても過言ではありません。遺伝子の発現時期と量が厳密に制御され、必要な遺伝子が必要な時期に必要な量転写されることで、細胞の活動・性質が決められます。このとき、エピゲノムは遺伝子発現のメインスイッチとして、塩基配列依存性にゲノムへ結合する転写因子は発現量を調節するボリュームとして働くと考えられます。

そこで、当部門では、エピゲノム動態と転写因子のゲノム標的に着目することで、遺伝子転写機構の観点から、骨格（骨・軟骨）発生過程における細胞運命決定・分化・成熟のメカニズムを明らかにし、骨格組織再生・修復療法につなげる基礎的知見を集積することを目指しています。このとき、「生体内・細胞内で実際に起こっていることをあるがままに、網羅的・俯瞰的に観察」し、取得したデータに基づいて前向きに仮説を構築し、検証することを主眼としています。この方針のもと、次世代シーケンサーを駆使して、遺伝子発現とエピゲノム状態・転写因子結合領域に関するゲノムワイドデータを取得し、バイオインフォマティクス的手法により解析することで仮説を構築します。そして、この仮説を種々の分子生物学的・マウス遺伝学的アプローチにより検証することで、骨や軟骨を形成する細胞（骨芽細胞、軟骨細胞）の表現型や運命決定を規定するゲノム制御の全景（regulatory landscape）の解明に取り組んでいます。これにより、多能性幹細胞の未分化状態と分化を規定する転写因子ネットワークや（*Stem Cells* 31:2667, 2013)、骨芽細胞や軟骨細胞を特徴づけるエピゲノム動態や分化に関わるマスター転写因子の作動様式、さらにはそれらが構築する遺伝子制御ネットワークの一端を明らかにしています（*Cell Reports* 12:229, 2015; *Developmental Cell* 37:238, 2016; *Development* 143:3012, 2016; *Trends in Genetics* 32:774, 2016)。本研究を通じて骨軟骨の細胞運命決定機構が正しく理解できれば、その機構を操作することで骨や軟骨の再生や修復を促す手法の開発につながります。

② 多能性幹細胞を用いた組織発生モデリングシステムの開発

組織の発生や維持のメカニズムを研究する際は、生体で実際に働いている細胞を用いて、生理的な状態で解析を行うことが理想的です。そのため、モデル動物の組織、あるいはモデル動物から採取した細胞を解析することが一般的です。しかしながら生体から採取できる細胞の数には限界があり、特に骨格系の発生や再生を研究する上での技術的な制約となっております。この点において、あらゆる組織に分化できる能力と無限の増殖能をもつ多能性幹細胞（胚性幹細胞－ES 細胞、人工多能性幹細胞－iPS 細胞）は有望な研究ツールと考えられます。多能性幹細胞を用いて、正常な発生過程と生体内での代謝をインビトロでモデリングすることができれば、上記の制約を解決できる可能性があります。また、多能性幹細胞を用いた組織誘導においては、全て既知の成分を用いて、目的としない組織への分化を抑え、さらに経済的かつ安定な低分子化合物を用いた方法が理想的です。

以上から、当部門では、細胞の培養に組成が不明なものを用いることなく、低分子化合物のみを誘導因子として用いることにより、マウスやヒトの多能性幹細胞から、正常な発生過程を模倣しながら骨芽細胞を作製する方法を開発しています（*Stem Cell Reports* 2:751, 2014）。さらに、骨芽細胞・骨細胞・破骨細胞という骨の形成と維持を制御する細胞が三次元的に機能する骨様組織を、多能性幹細胞を用いて培養皿上・試験管内で作製し、骨代謝をモデリング・イメージングする方法の開発にも取り組んでいます（*Science Advances* 3:e1602875, 2017）。これらの研究をベースに、ヒト多能性幹細胞を活用しながら、ヒトの骨発生や骨代謝機構を試験管内や培養皿上で再現したり、イメージングにより可視化することができれば、骨粗鬆症をはじめとした種々の骨疾患の治療薬開発や骨再生医療のみならず、骨格組織に生じる疾患の理解や形成と維持のメカニズムの理解に貢献することが期待されます。

また、幹細胞を用いることなく、線維芽細胞等の成体細胞から直接骨芽細胞や軟骨細胞を作製するダイレクトリプログラミング法の開発にも取り組んでいます（*Arthritis & Rheumatology* 50:3561, 2004; *FASEB Journal* 21:1777, 2007）。

③ 骨・軟骨形成を誘導する生理活性物質の同定とその骨・軟骨修復への応用

骨・軟骨形成は様々なシグナル経路や転写因子によって制御されています。その中でも特に重要な経路や因子を操作することで、骨や軟骨の形成・再生を誘導したり、変性を抑制することができると考えられます。この観点から、当部門では、マウス遺伝学的手法や分子生物学的手法を駆使しながら、骨形成性シグナルや軟骨形成性シグナルの作用とその作動機序を明らかにし、その知見を基に骨・軟骨形成を誘導する生理活性物質の同定・応用に取り組んでいます。

骨形成性シグナルとしては、ヘッジホッグ（Hedgehog－Hh）シグナルによる骨芽細胞の運命決定機構（*Development* 131:1309, 2004；*Journal of Biological Chemistry* 282:17860, 2012; *Journal of Biological Chemistry* 288:9924, 2013）と、骨芽細胞の分化と成熟に関わる転写制御機構（*Developmental Cell* 14:689, 2008; *PLOS ONE*, 2014）に焦点をあてて研究を進めています。これら基礎的知見に基づいて、Hh シグナルを活性化する低分子 SAG を用いた骨折治療（*Biochemical and Biophysical Research Communications* 479:772, 2016）や、SAG を搭載したリン酸カルシウム人工骨による骨再生療法（*Biomaterials* 34:5530, 2013）の開発を進めています。また、生物学的知見を工学的アプローチと組み合わせて、高分子ナノミセルを核酸キャリアとして用いたプラスミド送達による骨再生療法（*Molecular Therapy* 15:1655, 2007）や mRNA 送達による軟骨変性の進行抑制治療（*Scientific*

Reports 6:18743, 2016）にも取り組んでいます。

骨・軟骨分化をハイスループットに検出する細胞センサー（*Biochemical and Biophysical Research Communications* 376:375, 2008; *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 28:627, 2010）を用いた化合物ライブラリーのスクリーニングにより、骨形成や軟骨形成を誘導する新しい低分子化合物の同定を進めています（*Biochemical and Biophysical Research Communications* 357:854, 2007; *Annals of Rheumatic Diseases* 72:748, 2013）。

④ 高機能・高生体適合性バイオマテリアルと組織再生シグナルの知見に基づいた、組織再生を誘導するインプラントデバイスの開発

高齢化社会を迎えた現代において、種々の疾患によって生じた運動器における組織欠損の治療は健康寿命の延伸につながる重要な課題の一つです。低侵襲であり、かつ機能的にも審美的にも罹患前と同等の状態を取り戻す再建法の開発は、高齢化社会における喫緊の課題の一つといえます。組織欠損に対する治療法としては、患者自身の健常部位から採取した組織の移植による再建（自家組織移植）がこれまでに広く行われてきましたが、組織採取部位への侵襲による術後疼痛や審美障害がしばしば問題となっております。一方、生体材料を用いた再建は組織採取に伴う侵襲を回避できますが、自家組織移植に比較して組織を誘導する能力（組織誘導能）では劣ることが問題点として挙げられます。

近年の幹細胞生物学の進歩により、組織・器官・臓器の形成や再生に関わるシグナルネットワークは急速に解明されつつあり、シグナル因子を標的細胞に送達する方法も開発が進んでいます。上記①や③で述べたように、当部門でも精力的にこの点について取り組んでいます。また、三次元プリンター等の登場で、足場素材の三次元形状制御技術が急速に発展しています。当部門でも、生体材料の形状を制御することで、従来の組織修復用生体材料が抱える問題点を解決するべく、研究を行っています。三次元プリンターを用いて作製するオーダーメイドリン酸カルシウム人工骨（CT-bone）を開発し、東京大学医学部附属病院口腔顎顔面外科とともに臨床応用に取り組んでいます（*Journal of Artificial Organs* 9:234, 2006; *Journal of Artificial Organs* 12:200, 2009; *Regenerative Therapy* 5:1, 2016）。また、射出成型技術により、外形 1 mm のテトラポッド形状に成型されたリン酸カルシウム微小人工骨や、レーザー焼結法で作製したテーラーメイドチタンメッシュケージを開発し、その骨再生医療への応用に取り組んでいます（*Acta Biomaterialia* 8:2340, 2012; *Biomaterials* 35:3229, 2014）。

しかし、これらの要素単独では臨床的組織再生を実現するには不十分であり、両者を統合するインターフェースとなるユニットの開発が不可欠です。この統合インターフェースの候補としては、シグナル因子を保持して足場素材への空間的配置を可能にし、かつ、望みの時間に分解してシグナル因子を標的細胞に最適タイミングで届けることができる高機能ハイドロゲルユニットが考えられます。しかし、従来のハイドロゲルは構造の不均一性が高く、統合インターフェースとしての要求特性を満たしていません。

そこで当部門では、工学系研究科バイオエンジニアリング専攻の酒井崇匡准教授と共同で、これまでに蓄積してきた新たなハイドロゲルの設計・製造方法に基づき、上記の要求特性を満たす高機能ハイドロゲルユニットの開発に取り組んでいます（*Macromolecules* 41:5379, 2008; *Science* 343:873, 2014; *Advanced Materials* 27:7407, 2015; *Nature Biomedical Engineering* 1:44, 2017）。この高機能ハイドロゲルユニットを用いてシグナル因子と足場素材を統合することで、組

織修復における足場であると同時に生理活性物質のキャリアとして働き、組織再生を誘導するインプラントデバイスの開発につながるものと思われます。一連の研究を通じて、局所細胞の分化・増殖を時空間制御し、効率的な再生誘導を行う「四次元足場システム」の創製を目指します。このような材料は、他臓器での再生はもちろん、様々な疾患の予防・診断・治療においても汎用性のある、「生体における組織形成の時空間制御」の基盤科学技術となることが期待されます。

出版物等

1. Zujur D, Kanke K, Lichtler AC, Hojo H, Chung UI, Ohba S: Three-dimensional system enabling the maintenance and directed differentiation of pluripotent stem cells under defined conditions. Sci Adv 2017; 3(5):e1602875.
2. Hayashi K, Okamoto F, Hoshi S, Katashima T, Zujur D, Li X, Shibayama M, Gilbert EP, Chung UI, Ohba S, Oshika T, Sakai T: Fast-forming hydrogel with ultralow polymeric content as an artificial vitreous body. Nat Biomed Eng 2017;1:44.
3. Hojo H, Chung UI, Ohba S: Identification of the gene-regulatory landscape in skeletal development and potential links to skeletal regeneration. Regenerative Therapy 2017;6: 100-7.
4. Harata M, Watanabe M, Nagata S, Ko EC, Ohba S, Takato T, Hikita A, Hoshi K: Improving chondrocyte hargests with poly(2-hydroxyethyl methacrylate) coated materials in the preparation for cartilage tissue engineering. Regenerative Therapy 2017;7:61-71.
5. Onodera S, Saito A, Hasegawa D, Watanabe K, Morita N, Nomura T, Shibahara T, Ohba S, Yamaguchi A, Azuma T: Multi-layered mutatin in hedgehog-related genes in Gorlin syndrome may affect the phenotype. PLOS ONE 2017;12(9): e0184702.
6. Kawata M, Taniguchi Y, Mori D, Yano F, Ohba S, Chung UI, Grove E, Shimogori T, Mills AA, Tanaka S, Saito T: Different regulation of limb development by p63 transcript variants. PLoS ONE 2017;12(3): e0174122.
7. Honnami M, Choi S, Liu IL, Kamimura W, Taguchi T, Ichimura M, Urushisaki Y, Shimohata N, Ohba S, Amaya K, Koyama H, Nishimura R, Chung UI, Sasaki N, Mochizuki M: Repair of segmental radial defects in dogs by using tailor-made titanium mesh cages with plates combined with calcium phosphate granules and basic fibroblast growth factor-binding ion complex gel. J Artif Organs 2017;20(1):91-8.

健康環境医工学部門

教授

村上　誠

准教授

大迫　誠一郎

助教

武富　芳隆

特任助教

佐藤　弘泰

ホームページ　http://lmmhs.m.u-tokyo.ac.jp

研究室の概要

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、2016 年 10 月に医学部 1 号館 3 階から臨床研究等 A に研究室を移動した。2017 年度は教授 1 名、准教授 1 名、助教 1 名、特任助教 1 名、研究員 2 名、客員研究員 1 名、大学院博士課程学生 1 名、卒論研修生など合わせて 13 名の人員で研究を行った。

本部門は、社会医学専攻に所属しており、分子細胞生物学専攻の一部も担当している。また、国際保健学専攻及び公共健康医学の協力講座でもあり、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は、2017 年度 4 月より村上が教授として就任し、「脂質生物学」を柱とした新たな研究体制をスタートさせた。一方、准教授の大迫は引き続き「環境毒性学」を柱とした従来の研究を継続している。研究内容が異なるため、ここでは村上・大迫それぞれのグループの研究進捗状況について報告する。

1. 脂質生物学【村上グループ】

本グループのメインテーマは、「脂質による健康環境整備機構の解明」である。脂質は生体における最大のエネルギー源であり、細胞膜を構成する主要成分であり、シグナル分子としても働く。また脂質は食品から摂取される環境栄養因子であると同時に、適宜代謝を受けて時空間的に生体応答を制御する組織環境調節因子でもある。本部門では、脂質ならびにその代謝産物が関与する脂質ネットワークにフォーカスを当て、脂質代謝に関わる酵素や受容体の遺伝子改変マウスの解析に脂質の網羅的分析（リピドミクス）を展開することで、代謝・免疫疾患等の現代社会で問題となっている疾患の分子病態を解明する。これを基盤に、Quality of Life（QOL）のための Quality of Lipids（QOL）の研究を推進し、脂質代謝の変容が関わる疾患の診断・予防・治療に向けた理論基盤の構築を目指す。

2. 環境毒性学【大迫グループ】

本グループはこれまでの研究を継続し、以下 3 つの研究を行っている。

1）エピジェネティック分子疫学研究：前世紀後半

から尿道下裂等の男児外陰部異常症が増加しているとの疫学研究が世界的に提示されている。尿道下裂患者の外科手術時に採取される包皮や血液サンプルを用いて化学物質曝露レベル、遺伝子発現、DNA メチル化等の調査を行い、疾患と環境因子との関係を明らかにする。

2) アフォーダブルゲノムワイドメチル化解析法開発：独自開発した MSD-AFLP 法は低コスト高感度に行える網羅的メチル化解析法である。他の手法を用いた網羅的解析法も開発している。これらの手法を用いて環境因子によるエピゲノム変化を捉える。

3) EST（胚性幹細胞試験：代替法開発）：これまで技術開発してきたヒト ES 細胞を含む分化培養系を用いた毒性試験を利用して、動物実験やヒトへの外挿の困難な化学物質影響の予測システム開発を行っている。

研究成果

1. 脂質による健康環境整備機構の解明

本グループは、脂質代謝のボトルネック酵素であるホスホリパーゼ A_2（PLA_2）分子群ならびにその下流の脂質代謝酵素・受容体の欠損マウスを網羅的に展開・解析するとともに、これにリピドミクスを応用することで、健康維持や疾患と関わる新しい脂質パスウェイを同定することを研究の中核としている。

1) 代謝疾患

これまでの研究で、脂肪細胞から分泌される酵素 $sPLA_2$-V と $sPLA_2$-IIE がリポタンパク質の異なるリン脂質に作用して代謝疾患に異なる影響を与えることを発見し、Metabolic $sPLA_2$ の概念を提唱した（Sato et al, *Cell Metab* 2014）。今年度は新たに、$sPLA_2$-IID が代謝調節に関わることを発見した。$sPLA_2$-IID は脂肪組織の M2 マクロファージに構成的に発現しており、全身性およびマクロファージ特異的欠損マウスは肥満・インスリン抵抗性増悪の表現型を示した。$sPLA_2$-IID は脂肪組織において高度不飽和脂肪酸を供給し、M1 マクロファージ誘導を抑制するとともに、白色脂肪細胞のベージュ化を促進することが判明した。この研究成果は代謝を制御する第三の Metabolic $sPLA_2$ の同定と同時に、熱産生に関わる Thermogenic $sPLA_2$ の初めての発見である（投稿準備中）。

2) 大腸疾患

これまでの研究で、大腸炎を指標に PLA_2 群の欠損マウスの網羅的表現型スクリーニングを行い、$cPLA_2\alpha$がアラキドン酸由来の PGE_2、$sPLA_2$-X が ω3 脂肪酸を動員して大腸粘膜の保護に関わることを報告した（Murase et al, *J Biol Chem* 2016）。今年度は、これまでの臨床研究で大腸癌との関連が示唆されていた $sPLA_2$-III の欠損マウスにおいて、異なる 3 つのタイプの大腸癌モデルがいずれも改善し、大腸癌の前段階として位置づけられる大腸炎も軽減することを見出した。リピドミクス解析の結果、大腸上皮細胞の $sPLA_2$-III は大腸炎・大腸癌を促進する LPA などのリゾリン脂質を動員し、当該疾患の増悪に関わることが明らかとなった（Murase et al, *Sci Rep* 2016）。

3) 皮膚疾患

これまでの研究で、表皮に分布する $sPLA_2$-IIF が特殊なリゾリン脂質を動員して表皮肥厚疾患の増悪に関わることを報告した（Yamamoto et al, *J Exp Med* 2015）。今年度は、$iPLA_2$ ファミリーの新規酵素 PNPLA1（ヒト魚鱗癬の原因遺伝子）の欠損マウスが皮膚バリア異常による致死的な魚鱗癬を発症することを発見した。リピドミクス解析の結果、PNPLA1 は皮膚バリアに必須の脂質成分であるアシルセラミドの合成酵素として機能し、ω 水酸化セラミド（アシルセラミドの前駆体）の ω 水酸基にトリグリセリドからリノール酸を特異的に転移するトランスアシラーゼ反応を触媒することが判明した（Hirabayashi et al, *Nat*

Commun 2017)。

4) 免疫アレルギー疾患

これまでの研究で、アレルギーの中心的役割を担うマスト細胞の分化や機能を修飾してアレルギー応答に影響を及ぼす新規脂質経路の探索を行ってきた（Taketomi et al, *Nat Immunol* 2013)。今年度は東京大学薬学部衛生化学教室との共同研究により、酸化リン脂質特異的 PLA_2 であるPAF-AH2 のマスト細胞における新機能を発見した。PAF-AH2 はマスト細胞の膜中に存在する酸化リン脂質から EPA, DHA 由来の新規脂質メディエーター（ω3 エポキシド）を構成的に遊離し、マスト細胞の活性化を最適化させる役割を持つ。PAF-AH2 欠損マウスではω3 エポキシドが減少するため、マスト細胞が沈静化し、それに伴いアレルギー応答も軽減する（Shimanaka et al, *Nat Med* 2017)。また、韓国グループとの共同研究により、脂質栄養状態をセンスする Srt1-LKB1-AMPK 経路がマスト細胞の FcεRI シグナルを負に制御し、アレルギーを抑えることを報告した（Li et al, *Sci Rep* 2017)。

5) 骨代謝

骨吸収に関わる破骨細胞は細胞融合により多核細胞となる。本研究では脂質の観点から本現象にアプローチし、膜リン脂質の一種であるホスファチジルエタノールアミン（PE）の合成と細胞表面への露出の増加が破骨細胞の融合に重要であることを明らかにした（Irie et al, *Sci Rep* 2017)。

2. 環境因子による毒性発現機構の解明

1) エピジェネティック分子疫学研究

尿道下裂患者の 1 歳児外科手術時の包皮や血液サンプルを用いて曝露レベルと DNA メチル化との関連性を調査した。多環芳香族類化学物質の曝露マーカーである CYP1 ファミリーの尿道下裂群における発現レベルが比較対象の埋没陰茎群より高く、また SRD5A2 遺伝子のミニマムプロモーターメチル化レベルが尿道下裂患者内で曝露マーカー発現レベルと相関していた。この結果は発症と化学物質曝露に何らか関係があることを示唆している（Ohsako et al, *AECT*, 2017)。福島県立大学・名古屋市立大学・国立成育医療研究センターとの共同研究として臨床サンプルの供給体制は整っており、臨床研究倫理申請を継続しつつさら検体数を増やした解析も可能である。

2) アフォーダブルゲノムワイドメチル化解析法開発

網羅的メチル化解析法である MSD-AFLP 法に関して論文化した（Aiba et al., *BMC Mol Biol*, 2017)。また、メチル化感受性制限酵素を用いたメチル化ゲノム DNA 単鎖断片のみを増幅させる手法について論文化した（Kurita et al, *Gene Environ*, in press)。

3) EST（胚性幹細胞試験：代替法開発）

近年食品加熱調理中に非意図的に発生して含有されていることが判明し問題となっているアクリルアミド (ACR) の発達神経毒性に関する解析を、EST を利用して行った。ACR は催奇形性が強く動物実験では低用量曝露による影響の検出が困難なため、EST は有効である。その結果、特にドパミン神経の基盤となる TH 陽性細胞の分化が抑制されることがわかった。その他、ACR 発達神経毒性の分子機構について一通り解析が終わり、投稿論文作成中である。この研究は新学術領域研究計画研究大迫班「環境ストレスによる生体応答、エピゲノムとプロテオーム解析」研究の一環で東京理科大学市原学研究室との共同研究で行われた。

教育

本研究部門は、脂質生物学を基盤としたライフサイエンスに加え、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.

（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。

・医科学修士専攻　健康環境医工学各論
・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

発表論文等

1. Shimanaka Y, Kono N, Taketomi Y, Arita M, Okayama Y, Tanaka Y, Nishito Y, Mochizuki T, Kusuhara H, Adibekian A, Cravatt BF, Murakami M, Arai H. ω3 fatty acid epoxides are autocrine mediators that control the magnitude of IgE-mediated mast cell activation. *Nat. Med.* 23, 1287-1297, 2017.
2. Murase R, Taketomi Y, Miki Y, Nishito Y, Saito M, Fukami K, Yamamoto K, Murakami M. Group III phospholipase A_2 promotes colitis and colorectal cancer. *Sci. Rep.* 7, 12261, 2017.
3. Aikawa S, Kano K, Inoue A, Wang J, Saigusa D, Nagamatsu K, Hirota Y, Fujii T, Tsuchiya S, Taketomi Y, Sugimoto Y, Murakami M, Arita, M, Kurano M, Ikeda H, Yatomi Y, Chun J, Aoki J. Autotaxin-lysophosphatidic acid-LPA_3 signaling at the embryo-epithelial boundary controls decidualization pathways. *EMBO J.* 36, 2146-2160, 2017.
4. Li X, Lee YJ, Jin F, Park YN, Deng Y, Kang Y, Yang JH, Chang JH, Kim DY, Kim JA, Chang YC, Ko HJ, Kim CH, Murakami M, Chang HW. Sirt1 negatively regulates FcεRI-mediated mast cell activation through AMPK- and PTP1B- dependent processes. *Sci. Rep.* 7, 6444, 2017.
5. Irie A, Yamamoto K, Miki Y, Murakami M. Phosphatidylethanolamine dynamics are required for osteoclast fusion. *Sci. Rep.* 7, 46715, 2017.
6. Hirabayashi T, Anjo T, Kaneko A, Senoo Y, Shibata A, Takama H, Yokoyama K, Nishito Y, Ono T, Taya C, Muramatsu K, Fukami K, Muñoz-Garcia A, Brash AR, Ikeda K, Arita M, Akiyama A, Murakami M. PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis. *Nat. Commun.* 8, 14609, 2017.
7. Murakami M. Lipoquality control by the phospholipase A_2 family. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B.* 93, 677-702, 2017. (Review)
8. Yamamoto K, Miki Y, Sato H, Murase R, Taketomi Y, Murakami M. *Methods Enzymol.* 583, 101-117, 2017. (Review)
9. Kurita H, Aiba T, Saito T, Ohsako S. A new method to specifically amplify the genomic DNA ragments neighboring 5-methylcytosine for the genome-wide CpG methylation analysis. *Genes Environ.* 10, 40:1, 2018.
10. Ohsako S, Aiba T, Miyado M, Fukami M, Ogata T, Hayashi Y, Mizuno K, Kojima Y. Expression of xenobiotic biomarkers CYP1-family in preputial tissue of patients with hypospadias and phimosis and its association with DNA methylation level of SRD5A2 minimal promoter. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 74(2), 240-247, 2018.
11. Aiba T, Saito T, Hayashi A, Sato S, Yunokawa H, Maruyama T, Fujibuchi W, Kurita H, Tohyama C, Ohsako S. Methylated site display (MSD)-AFLP, a sensitive and affordable method for analysis of CpG methylation profiles. *BMC Mol. Biol.* 18, 7, 2017.

動物資源学部門

教授

饗場　篤

准教授

中尾和貴、葛西秀俊

助教

古戎道典、中尾晴美、河野宏光

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。6名の教員の他、技術職員5名、事務主任1名、学術支援専門職員1名、技術補佐員3名、事務補佐員4名より構成されている。さらに、動物飼育の一部、空調管理、器材洗浄を外部委託しており、外部契約職員15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、イヌ、ブタ、ウサギ、ラット、マウス、マーモセットである。また、2017年度末時点での利用登録者数は806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。2017 年度は 7 回開催し、569 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）マーモセット受精卵の卵管移植法の開発

従来行われていたマーモセットの子宮移植よりも体外培養時間が短縮できる受精卵の卵管移植法を確立した。この方法により、ゲノム編集した受精卵がより効率的に発生し、個体化可能となることが期待できる。

2）ゲノム編集技術によるノックインマウス作製の効率化

マウス *Grm1* 遺伝子へのオリゴ DNA によるエピトープタグのノックインをモデルとして、マウス受精卵を用いてノックイン効率の上昇に向けて検討を行った。その結果、Cas9 タンパク質を crRNA および tracrRNA と共にインジェクションを行った場合において、オリゴ DNA のノックイン効率が 63.0％となり、極めて高いレベルにまで引き上げることができた。

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 Aβ 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、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た。さらに、これらのマウスの交配により TKO マウスを作出した。カルシンテニン TKO マウスは致死ではなく、これまで海馬長期増強（LTP）は正常に生じることがわかった。一方で、パルブアルブミン陽性ニューロン数の減少が認められ、種々の行動異常が観察されている。現在、その分子メカニズムを解析中である。

4）22q11.2 欠失症候群モデルマウスの樹立

22q11.2 欠失症候群（22q11.2DS）は，ヒト 22 番染色体長腕 11.2 領域のヘテロ接合性欠失を原

因とする優性遺伝疾患である。大部分のヒト患者（85%）では，3 Mb 領域（LCR22A-LCR22D）が欠失している。頻度は少ないが（10%未満）1.5 Mb 領域や 1.4 Mb 領域といった 3 Mb 領域の部分的欠失を持つ患者もいる。ヒト患者は，先天性心疾患，口蓋形成異常，免疫不全，腎臓の奇形，精神疾患といった多様な臨床症状を示すことが知られている。精神疾患の中でも統合失調症の発症リスクは，単一の遺伝的リスク因子の中で最も高い（約30倍）。そのため, 22q11.2DS の病態解明は，統合失調症の発症メカニズムを解明する糸口になると考えられている。また、22q11.2 患者で認められる欠失領域は、マウス 16qA13 領域にシンテニーを保って保存されている。我々は、22q11.2 患者で最も多くみられる 3 Mb 欠失と相同な領域の欠失をマウス染色体 16qA13 領域に導入し，新たな 22q11.2DS モデルを作製することを計画した。CRISPR/Cas9 システムを用い 22q11.2DS モデルマウス（*Del(3Mb)/+*）を作製することに成功し、このマウスは、大動脈弓離断，胸腺低形成等 22q11.2DS 患者で認められる異常が観察された。同様の方法で、*Del(1.5Mb)/+*マウスおよび *Del(1.4Mb)/+*マウスを作製し、現在解析中である。

出版物等

1. Endo M, Ubulkasim G, Kobayashi C, Onishi R, Aiba A, Minami Y.
   Critical role of Ror2 receptor tyrosine kinase in regulating cell cycle progression of reactive astrocytes following brain injury.
   Glia, 65(1), 182-197, 2017.
2. Ishii T, Ueyama T, Shigyo M, Kohta M, Kondoh T, Kuboyama T, Uebi T, Hamada T, Gutmann DH, Aiba A, Kohmura E, Tohda C, Saito N.
   A Novel Rac1-GSPT1 Signaling Pathway Controls Astrogliosis Following Central Nervous System Injury.
   J Biol Chem, 292(4), 1240-1250, 2017.
3. Ueda J, Murata Y, Bundo M, Oh-Nishi A, Kassai H, Ikegame T, Zhao Z, Jinde S, Aiba A, Suhara T, Kasai K, Kato T, Iwamoto K.
   Use of human methylation arrays for epigenome research in the common marmoset (Callithrix jacchus).
   Neurosci Res, 120, 60-65, 2017.
4. Nakamura T, Ueyama T, Ninoyu Y, Sakaguchi H, Choijookhuu N, Hishikawa Y, Kiyonari H, Kohta M, Sakahara M, de Curtis I, Kohmura E, Hisa Y, Aiba A, Saito N.
   Novel role of Rac-Mid1 signaling in medial cerebellar development.
   Development, 144(10), 1863-1875, 2017.
5. Kanayama M, Hayano T, Koebis M, Maeda T, Tabe Y, Horie S, Aiba A.
   Hyperactive mTOR induces neuroendocrine differentiation in prostate cancer cell with concurrent up-regulation of IRF1.
   Prostate, 77(15), 1489-1498, 2017..

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

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

本教室の沿革は、2003 年の疾患生命工学センターの発足に伴い、1967 年に設立された放射線基礎医学講座と 1992 年に設立された放射線研究施設の 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。当初は、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研究基盤部門放射線研究領域の組織のみであったが、2008 年度に研究部門として疾患生命工学センター放射線分子医学部門が併設されたため、同じ構成員が 2 つの組織の役割を担うこととなっている。

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は、医学部では変化はないが、病院の研究施設は、臨床研究棟新設に伴い、2015 年度途中から閉鎖された状態が続いている。

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、放射線の測定に関する実習を担当している。

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、がんで発現する分子であるがん精巣抗原の、体細胞における役割の解明を進めている。

このプロジェクトにおいて最も研究が進んでいるのは、減数分裂の相同染色体間の接着のために特異的に形成されるシナプトネマ複合体を構成する分子である SYCP3 の機能解析である。SYCP3 のがんにおける発現を調べたところ、副腎腫瘍、肝がん、胃がん、腎がんなど、由来臓器を問わず発現していることが明らかとなり、がん精巣抗原であることが確認された。この分子の非発現細胞をメチル化阻害剤で処理すると、その発現が誘導されることから、がんにおけるメチル化異常によって、本来発現するべきではない体細胞において発現することが明らかとなった。

がん精巣抗原が体細胞において異所的に発現した場合の生物学的意義は不明である。そこで、SYCP3 の体細胞における発現の、細胞機能への影響を検討した。その結果、SYCP3 発現によって、細胞の放射線やシスプラチンに対する感受性が亢進するとともに、染色体の異数性が促進されることが判明した。このような表現型は、相同組換え修復の異常によるものと合致するために、SYCP3 と細胞内において共局在する分子を蛍光免疫によってスクリーニングしたところ、遺伝性乳がん・卵巣がんで変異することで知られているがん抑制分子 BRCA2 と共局在することが発見された。また、これらは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。

相同組換えの早期過程においては、Rad51 が中心的な役割を果たすが、それに加えて、Rad51 と構造が類似している 5 種類の Rad51 パラログ、Rad54、Rad54B も相同組換えに関わる。これら 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。このような結果を臨床的に支持する所見として、大腸がんにおいてはRad54Bの高発現レベルは予後不良と相関することが明らかとなっている。また、他の種類のがんにおいても、その発現亢進は病態の進展に関わることが判明している。

このように、相同組換えの分子機序の研究は、ゲノム不安定性における新たな原理を確立することによって、がん治療における重要な方法を開発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. Enomoto A, Yamada J, Morita A, Miyagawa K: Bisdemethoxycurcumin enhances X-ray-induced apoptosis possibly through p53/Bcl-2 pathway. Mutation Res 815:1-5, 2017
2. Kobayashi W, Hosoya N, Machida S, Miyagawa K, Kurumizaka H: SYCP3 regulates strand invasion activities of RAD51 and DMC1. Genes Cells 22:799-809, 2017
3. Sato H, Niimi A, Yasuhara T, Permata TBM, Hagiwara Y, Isono M, Nuryadi E, Sekine R, Oike T, Kakoti S, Yoshimoto Y, Held KD, Suzuki Y, Kono K, Miyagawa K, Nakano T, Shibata A: DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. Nat Commun 8:1751, 2017

医工情報学部門

准教授

今井　健

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

沿革と組織の概要

本部門は、2003 年の疾患生命工学センターの設立に伴い、疾患生命工学センター研究基盤部門の一つとして、医工情報研究領域が発足したことに始まる。その後、2017 年度に同センター内に研究部門として疾患生命工学センター医工情報学部門が併設されたため、同じ構成員が２つの組織の役割を担っている。

医工情報学部門は、医学と工学、情報学にまたがる境界領域において、医療情報の解析と２次利用による医学知の創出、診断・診療支援、医療情報システムへの応用、などの研究を通じて、臨床医学へのフィードバックを行い、医療と社会へ貢献することを目指している。また医療情報学分野の教育を担当しており、医科学修士課程ならびに医学博士課程ならびに公共健康医学専攻の大学院教育を担当している。

研究基盤部門 医工情報研究領域は、医学部・医学系研究科情報化推進室の担当として、医学研究支援情報システム（MERCS: Medical Research infrastructure with Computer System）の維持管理業務を行っている。具体的には、(1) 医学研究支援情報ネットワーク基盤の維持管理ならびに CERT インシデントへの対応、(2) 医学研究支援ソフトウエアサービスの提供と管理、(3) 医学部メールサービスの運用管理、(4) UT-Net 接続用グローバル IP アドレスの割り当てと DNS サービスの運用管理、(5) 医学部 Web サーバーの運用管理と、医学系研究科、医学図書館、事務部、倫理委員会、医科学修士課程、疾患生命工学センターなどの Web サイトの保守管理、(6) 医学図書館における学生実習端末の提供、などである。

教　育

2017 年度は、医療情報学分野の教育担当として、医科学修士課程での講義１コマ（「医学知識の記述と処理」）、公共健康医学専攻（専門職修士課程）における医療情報システム学講義１コマ（「臨床医学知識のコンピュータ処理と AI 応用」）、また M2 の医療情報学講義１コマ（「人工知能技術を活用した臨床情報処理」）といった内容の講義を担当した。

当部門では、医学博士課程ならびに医科学修士課程の学生を受け入れており、関連教室である医療情報学分野の教員とも連携し、教育する体制をとっている。2017 年度は医科学修士課程４名、ならびに MD 研究者育成プログラムを通じて受け入れている学部学生１名が在籍している。

また、M3 Elective Clerkship では 6 名の学生の実習教育を担当した。

研　究

当部門の主要な研究領域は、1) 医学医療における知識表現手法と知識処理、2) 自然言語処理や機械学習技術を用いた診療情報の解析と医学知の創出、3) これらを用いた診療・診断支援システムの開発、4) 医療情報の標準化、などである。これら

についての代表的なテーマを以下に挙げる。

1）医療知識基盤の開発研究

医療における電子化の進展に伴い、大量の診療情報が電子的に蓄積されている。これを用いて、類似症例検索や診断支援、新たな医学知の創出などに２次的に活用する需要が高まっている。計算機がこれを行うためには、機械学習や知識推論などの情報・知識処理技術と共に、臨床医学分野における用語・概念を体系的に整理し、相互の意味関係を記述した知識データベース（オントロジー）が必要である。そこで、これまで厚労省受託研究により、解剖、疾患、異常状態の分野で上記オントロジーの開発を行ってきた。例えば疾患分野では、約 6,000 疾患の規模で、疾患概念を異常状態の因果連鎖として記述したオントロジーの開発を行ってきている。2015 年からは、AMED 受託研究で開始された医用人工知能基盤開発研究に参画しており、上記のオントロジーを発展させ、慢性疾患の異常状態と実患者の臨床情報を自動マッピングすることで、患者の病態遷移の把握や臨床支援アプリケーションへ応用する研究を行っている。

2）総合診療医の診断支援システムの開発研究

地域医療では専門医や高度医療機関との連携は困難であり、僻地医療現場の医師には総合的な診療能力とともに、一定の専門的知識が求められてきた。しかしこれを個々の医師の知識と経験にのみ依存することは難しく、システムとして診療支援を行う必要が指摘されている。本研究ではこのような問題に対し、僻地で診療に従事していてもベテランの総合診療医の経験と知識、さらに専門医が考慮すべき情報を参照できる総合診療医向けの診療支援システムの開発を進めている。本研究は２０１７年１月からの AMED 受託研究にて開始された。これまで内科学会の症例報告（約 2 万）から抽出された、実際に患者に起こった病態の連鎖を記述した疾患想起知識データベースを基として、入力された症状・所見から鑑別疾患の候補リストをその導出理由とともに提示するシステムを開発している。また、継続的な知識の更新に向け、症例報告文章から自然言語処理を用いてこれらの知識を自動抽出する研究にも取り組んでいる。また今後社会実装に向けても取り組みを進めて行く計画である。

3）深層学習を用いた心電図波形の解析

現在診療現場で用いられる心電図計は主にルールベースの手法による自動解析機能によって、波形データと共に自動付与所見が出力される。しかし所見によっては感度が不十分、あるいは偽陽性が多いといった問題が存在し、精度向上が課題となっている。そこで、当部門では深層学習を用いた心電図波形の自動診断研究に取り組んでいる。これまで標準１２誘導心電図波形を対象とし、深層学習を用いて非常に高い精度で正常異常判定を行う手法を開発している。これは既存の心電図計の出力した異常所見を教師データとして機械学習で再現を行ったものであるが、今後、心臓超音波検査で判明した患者病態を機械学習の教師データとすることで、専門家に近い高い精度で特定の異常所見の有無判定を行う手法へと発展させて行く予定である。

これらの研究の他にも、漢方診療データベースからの機械学習による証の判別モデルと、これを用いた非漢方専門家に向けた漢方製剤の処方選択支援研究、診療ガイドラインに基づいた高血圧患者に対する処方薬選択支援システムの開発研究、2018 年 6 月にリリースされた国際疾病分類体系 ICD の第 11 版改定（ICD-11）の国内適用化に向けての研究、などを推進している。

またその他、科学技術振興機構 研究開発戦略

センター特任フェロー、厚労省 ICD 専門委員会委員、国際標準化機構 ICD/TC215 WG3、WHO ICD11 国内内科 TAG 検討委員会などの社会活動を行っている。

出版物等

1. Ma X, Imai T, Shinohara E, Sakurai R, Kozaki K, Ohe K. A Semi-Automatic Framework to Identify Abnormal States in EHR Narratives. Stud Health Technol Inform. 2017;245:910-914.
2. Kagawa R, Kawazoe Y, Shinohara E, Imai T, Ohe K. The Impact of "Possible Patients" on Phenotyping Algorithms: Electronic Phenotype Algorithms Can Only Be Reproduced by Sharing Detailed Annotation Criteria. Stud Health Technol Inform. 2017;245:432-436.
3. Iwai S, Kawazoe Y, Imai T, Ohe K. Effects of Implementing a Tree Model of Diagnosis into a Bayesian Diagnostic Inference System. Stud Health Technol Inform. 2017;245:882-886.
4. Kozaki K, Yamagata Y, Mizoguchi R, Imai T, Ohe K. Disease Compass- a navigation system for disease knowledge based on ontology and linked data techniques. J Biomed Semantics. 2017 Jun 19;8(1):22. doi: 10.1186/s13326-017-0132-2.
5. Kagawa R, Kawazoe Y, Ida Y, Shinohara E, Tanaka K, Imai T, Ohe K. Development of Type 2 Diabetes Mellitus Phenotyping Framework Using Expert Knowledge and Machine Learning Approach. J Diabetes Sci Technol. 2017 Jul;11(4):791-799.
6. 笠井暁史, 横田慎一郎, 野口貴史, 井田有亮, 北川陽一郎, 今井　健, 河添悦昌, 田中勝弥, 大江和彦. 服薬指示・実施システムのデータによる投薬プロセスの分析. 医療情報学 37(4),pp.187-196, 2017.
7. 香川璃奈, 河添悦昌, 篠原恵美子, 今井　健, 大江和彦. 疾患横断的な e-phenotyping 手法開発を目的とした各疾患の特徴の検討. 医療情報学 37(suppl.), pp.754-759, 2017.
8. 河添悦昌,香川璃奈,今井健,大江和彦,診療情報による Phenotyping の現状・限界, 医療情報学 37(Suppl.),2017,169-172.

医学教育学部門

教授

江頭正人

講師

孫　大輔

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。

医学教育学部門は，東京大学医学部，さらに我が国全体の医学教育の向上というミッションを持つ。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) 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。

活動

医学教育学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・クラークシップなどにおいて医学部における教育に関して委員として活動を行っている。また PBL チュートリアルや臨床導入実習などの教育も行っている。共用試験 OSCE においては，運営を担当している。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。

医学教育国際協力学部門

講師

大西弘高

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

沿革

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。

組織の概要

医学教育国際協力学部門は、医療者教育に関連した領域における国際協力と、国際保健・地域医療・総合診療といった政策と実際の臨床をつなぐ領域における実践やその研究を包括して取り扱う部門である。具体的には以下の通りである。

(1) 医療者教育分野における国際協力：アジアを中心とした国々における国際協力事業への参画を通じ、保健・医療領域の教育や政策がどうあるべきかを探る。国際協力機構のプロジェクトに専門家として現地業務を行うなど、実践的な取り組みを行いつつ、評価手法、政策提言、関係者の調整といった経験を積むと共に、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) 学習者評価に関する研究：プログラムの修了認定を行う際、学習者評価をどのような手法で行い、どのように意思決定するかは非常に重要な事項である。学習者評価に関する概念自体にも様々な変化がみられる。研究としては、業務基盤型評価手法の開発、信頼性や妥当性の検証、合否判定基準設定の方法の改善などが挙げられる。

(3) 保健政策と臨床とをつなぐ領域における実践やその研究：地域包括ケアの担い手をどう育てていくか、高齢者医療におけるゴール設定をどのように行うか、地域で働く医師の生涯教育における e ラーニングをどのように開発するかといった具体的なテーマでの研究が進行している。

出版物等

1. 土屋瑠見子, 吉江悟, 川越正平, 平原佐斗司, 大西弘高, 村山洋史, 西永正典, 飯島勝矢, 辻哲夫. 在宅医療推進のための多職種連携研修プログラム開発: 都市近郊地域における短期的効果の検証. 日本公衆衛生雑誌, 64(7), 359-370, 2017
2. 大西弘高. 学習者評価とコンピテンシー基盤型教育. 医療職の能力開発 4(1): 21-28, 2017

グローバルナーシングリサーチセンター

センター長・教授
真田弘美
副センター長・教授
上別府圭子、山本則子
特任准教授
大江真琴
特任助教
髙橋真実
特任研究員
目麻里子、福田真佑

ホームページ http://gnrc.m.u-tokyo.ac.jp/

沿革と組織の概要

少子超高齢社会をむかえ「治す医療」から「支える医療」への大転換が求められている。健康寿命の延伸のためには、生活の困難性を緩和し、国民が自律的に暮らすことのできる"ケア"社会を実現することが課題である。我が国は、世界でも未体験の人口構造となっており、この"ケア"社会実現のためには、"ケア"の中核を担う看護学が新たな分野を学問として築くことが必須といえる。

一方で、従来看護学が沿ってきた対象別分野は、臨床実践者養成のための構造となって おり、「支える医療」を学問として構築するための構造にはなっていないのが現状である。従って、この "ケア"を体系化するためには、異分野融合型イノベーティブ看護学研究の推進が必要であり、特に、ケアイノベーションを先導できる若手看護学研究者育成を目指す異分野融合研究・教育環境の醸成"が必須である。

そのためには看護学を基盤に置き、生体工学、分子生物学、人間工学、哲学、教育心理学、情報工学や政策科学など、これまで領域を超えて必ずしも十分に協働がなされてこなかった分野との融合とその異分野融合研究を推進するための人材育成が求められている。すなわち、若いうちから異分野融合研究を行い、基盤的な研究から実用化・制度化を見据えた長い視野での研究を実行できる体制の盤石化と産官学連携が重要となっている。

また、世界に類を見ない少子超高齢社会を経験する我が国において、日本の看護学の発展は国際的に看護学を先導するモデルとなる。それには看護システムの開発が必須であり、これらの研究成果を実装できるグローバルリーダーを育成する必要がある。

このような背景から、2017 年 4 月に東京大学大学院医学系研究科附属施設として、看護系として日本初のグローバルナーシングリサーチセンターを設立するに至った。

今後 4 年間で下記 3 つの実現を目指す。

1．異分野融合によるイノベーティブ看護学研究分野の確立

２．学問を志向する若手研究者と共に最先端研究の実施、及び、グローバルへの発信
３．学問体系・教育体系の開発と新分野の基盤確立

2017 年度の構成員は、センター長 1（兼任)、副センター長 2（兼任)、特任准教授 1（専任)、特任助教 1（専任)、特任研究員 2（専任）であった。加えて健康科学・看護学専攻の 8 名の准教授が当センターの兼任となった。

イノベーティブ看護学研究分野の確立

1. ケアイノベーション創生部門

「各個人の健康障害による日常生活不利を緩和するケアプロダクトを開発・普及」を行うことを目的とし、ロボティクスナーシング、バイオロジカルナーシング、ビジュアライズドナーシング、クリニカルナーシングテクノロジー、リバーストランスレーショナルリサーチなどの研究を遂行する 5 分野を設立した。

2. 看護システム開発部門

「文化・社会的存在に対する看護実践の解明と質の高い実践を支える日本発の看護理論の構築並びに政策提言」を行うこと目的に、ヘルスクオリティ・アウトカムリサーチやケアクオリティ・マネジメントなどの研究活動を強力に推進する 2 分野を設立した。

3. 成果

外国人研究者との共同研究の開始 4 件、特許申請 2 件、外国語査読付き論文 26 件、共同研究/受諾研究の開始 5 件であった。

イノベーティブ看護学研究分野の実施

1. 外国人特任教授/研究員招聘

特任教授 2 名（Claudia K. Y. Lai 氏：Honorary Professor & Founding Director, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong、Edward Ko Ling Chan 氏：Professor, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong）および研究員 1 名（Pamela S. Hinds 氏：Professor, George Washington University, USA）を招聘し、後述のポスドクセミナーを担当した。

2. ポスドクプログラム

課題となる研究内容に注力しながら、その成果を英語論文、国際学会等にて、世界に発信する。セミナーは 5 単位/年必修となっており、外国人特任教授による英語のセミナーを含め、グローバルリーダーとなって明日の看護学研究を牽引するに相応しい知識、スキル、国際力を身につける内容を網羅した。

ポスドクセミナーは、How to write a research paper in English（必修)、Leadership in Nursing Research（必修)、質的研究法のセミナー（必修)、ヘルスクオリティ・アウトカムリサーチセミナー（必修)、看護理工学入門セミナー（必修)、看護理工学ハンズオンセミナー（選択）の必修 5 単位、選択 5 単位を開講した。

特任研究員 2 名がポスドクプログラムを受講し、うち 1 年コースの 1 名が修了した。

3. 学外の若手研究者の育成

ポスドクセミナーは学外に公開し、のべ 359 名が受講した。12 名の研究者に対し、研究コンサルテーション、技術指導、実験室提供を行った。

ノッティンガム大学で行われたサマープログラムに教員 5 名が参加し、創のアセスメント方法、エコーおよびサーモグラフィの技術指導を行い、共同研究を開始した。

イノベーティブ看護学研究分野の基盤確立

1. 記念講演会

Claudia K. Y. Lai 氏（Honorary Professor & Founding Director, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong）および Christine Moffatt 氏（Professor, University of Nottingham）を招聘し、記念講演会を開催した。国会議員、省庁関係者を含む 186 名が参加した。

2. グローバルナーシングリサーチセンター基金

若手研究者の育成を目的に、グローバルナーシン

グリサーチセンター基金を開設した。

3. 海外の大学視察

アジアで QS ランキングの高い大学（National University of Singapore 、 National Taiwan University、The Chinese University of Hong Kong、The Hong Kong Polytechnic University）を訪問し、その取り組みを視察した。

出版物等

1. Murayama R, Uchida M, Oe M, Takahashi T, Oya M, Komiyama C, Sanada H. Removal of peripheral intravenous catheters due to catheter failures among adult patients. Journal of Infusion Nursing. 2017; 40(4): 224-231.
2. Matsui Y, Murayama R, Tanabe H, Oe M, Motoo Y, Wagatuma T, Michibuti M, Kinosita S, Sakai K, Konya C, Sugama J, Sanada H. Evaluation of the predictive validity of thermography in identifying extravasation with intravenous chemotherapy infusion. Journal of Infusion Nursing. 2017; 40(6): 367-374.
3. Abe-Doi M, Oe M, Murayama R, Takahashi M, Zushi Y, Tanabe H , Takamoto I, Suzuki R, Yamauchi T, Kadowaki T, Komiyama C, Sanada H. Development of an automatic puncturing and sampling system for a self-monitoring blood glucose device. Diabetes technology and therapeutics. 2017; 19(11): 651-659.
4. Noyori S, Nakagami G, Noguchi H, Yabunaka K, Mori T, Sanada H. "A New Ultrasonographic Image Displaying System to Support Vein Detection", Journal of Robotics and Mechatronics, Vol. 29, No. 2, pp. 306-316, Apr. 2017.
5. Watanabe A, Noguchi H, Oe M, Sanada H, Mori T. “Development of a Plantar Load Estimation Algorithm for Evaluation of Forefoot Load of Diabetic Patients during Daily Walks Using a Foot Motion Sensor,” Journal of Diabetes Research, vol. 2017, Article ID 5350616, 8 pages, 2017. doi:10.1155/2017/5350616
6. Takahashi T, Murayama R, Oe M, Nakagami G, Tanabe H, Yabunaka K, Arai R, Komiyama C, Uchida M, Sanada H. Is thrombus with subcutaneous edema detected by ultrasonography related to short peripheral catheter failure? Journal of Infusion Nursing. 2017; 40(5): 313-322.
7. Oya M, Murayama R, Oe M, Yabunaka K, Tanabe H, Takahashi T, Matsui Y, Otomo E, Komiyama C, Sanada H. Continuous thermographic observation may predict extravasation in chemotherapy-treated patients. European Journal of Oncology Nursing. 2017; 28: 56-61.
8. Tamai N, Minematsu T, Tsunokuni S, Aso K, Higashimura S, Nakagami G, Sanada H. Detection of albumin using skin blotting as a measure of skin barrier function. J Nurs Sci Eng. 2017 Jul;4(2):116-120.
9. Yoshida M, Igawa Y, Higashimura S, Suzuki M, Niimi A, Sanada H. Translation and reliability and validity testing of a Japanese version of the Intermittent Self-Catheterization Questionnaire among disposable and reusable catheter users. Neurourol Urodyn. 2017;36(5):1356-62.
10. Higashiguchi T, Ohara H, Kamakura Y, Kikutani T, Kuzuya M, Enoki H, Sanada H, Matsuzaki M, Maruyama M. Efficacy of a New Post-Mouthwash Intervention (Wiping Plus Oral Nutritional Supplements) for Preventing Aspiration Pneumonia in Elderly People: A Multicenter, Randomized, Comparative Trial. Ann Nutr Metab. 2017; 71(3):253-60.
11. Goto T, Nakagami G, Nakai A, Noyori S, Sasaki S, Hayashi C, Miyagaki T, Akamata

K, Sanada H. Utility of a three-dimensional wound measurement device in pressure ulcers. Chronic Wound Care Management and Research. 2017;2017(4):129-33.
12. Koyano Y, Nakagami G, Iizaka S, Sugama J, Sanada H. Skin property can predict the development of skin tears among elderly patients: a prospective cohort study. International Wound Journal. 2017;14(4): 691-7.
13. Takehara K, Amemiya A, Mugita Y, Tsunemi Y, Seko Y, Ohashi Y, Ueki K, Kadowaki T, Oe M, Nagase T, Ikeda M, Sanada H. The Association between Tinea Pedis and Feet-Washing Behavior in Patients with Diabetes: A Cross-sectional Study. Advances in Skin and Wound Care. 2017;30(11):510-6.
14. Yusuf S, Okuwa M, Rassa S, Laitung B, Kasim S, Irwan M, Sanada H, Nakatani T, Sugama J. Relationship between sandals and diabetic foot ulcers in an outpatient clinic in Indonesia. The Diabetic Foot Journal. 2017;20(2):83-8.
15. Haryanto H, Aris, i D, Suriadi S, Imran I, Ogai K, Sanada H, Okuwa NM. Relationship between maceration and wound healing on diabetic foot ulcers in Indonesia: a prospective study. International Wound Journal. 2017;14(3):516-22.
16. Kon Y, Ichikawa-Shigeta Y, Iuchi T, Nakajima Y, Nakagami G, Tabata K, Sanada H, Sugama J. Effects of a Skin Barrier Cream on Management of Incontinence-Associated Dermatitis in Older Women: A Cluster Randomized Controlled Trial. Journal of Wound Ostomy and Continence Nursing. 2017;44(5):1-6.
17. Miura Y, Yamabe A, Nakagami G, Sanada H. Relationship between health literacy and adherence to exercise classes in health care facilities. Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics. 2017;8(2):52-7.
18. Nozawa K, Tamai N, Minemtsu T, Kitamura A, Saegusa M, Amaike K, Sanada H. Situation of occurrence and morphological characteristics of peressure ulcers among inpatients with mental illness. Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence. 2017; 21(1):10-24.
19. Koyano Y, Nakagami G, Sanada H. Reliability and validity of the Japanese version of Incontinence-Associated Dermatitis and its Severity (IADS). Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence. 2017;21(1):1-9.
20. Goto T, Nakagami G, Takehara K, Nakamura T, Kawashima M, Tsunemi Y, Sanada H. Examining the accuracy of visual diagnosis of tinea pedis and tinea unguium in aged care facilities. J Wound Care. 2017;26(4):179-83.
21. Nakagami G, Mori M, Yoshida M, Kitamura A, Hayashi A, Miyagaki T, Sasaki S, Sugama J, Sanada H. Inter-rater and intra-rater reliability outcomes of a rapid bacteria counting system with pressure ulcer samples. Journal of Wound Care. 2017;26(Sup2):S27-S31.
22. Uehata Y, Yoshida M, Yabunaka K, Minematsu T, Tamai N, Sugama J, Sanada H. Relationship of skin hardness of the temporal region to nutritional status. Journal of Nursing Science and Engineering. 2017;4(1):49-57.
23. Yabunaka K, Nakagami G, Kitamura A, Sanada H. Pocket-sized versus laptop type ultrasonography devices for imaging normal subcutaneous tissue. Journal of Nursing Science and Engineering. 2017; 4(1):21-6.
24. Yamanaka H, Okada S, Sanada H. A

multicenter, randomized, controlled study of the use of nutritional supplements containing collagen peptides to facilitate the healing of pressure ulcers. Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism. 2017;8(2017):51-9.

25. Komagata K, Yabunaka K, Nakagami G, Ikeda M, Takehara K, Takemura Y, Sanada H. Confirming the placement of nasogastric tubes by hand-carried ultrasonography device. Journal of Nursing Science and Engineering. 2018;5(1):52-7.
26. Iwasaki T, Yamamoto-Mitani N, Sato K, Yumoto Y, Noguchi-Watanabe M, Ogata Y. A purposeful yet non-imposing approach: How Japanese homecare nurses establish relationships with older clients and their families. Journal of Family Nursing. J Fam Nurs. 2017;23(4):534-561.

医学図書館

館長

康永　秀生

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・学部の学生・教職員および附属病院の教職員に対しては、当館で所蔵していない資料について、Web 上で学内外への文献複写・図書借用の申し込みができる MyOPAC 文献取寄サービスを実施している。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データベースを当館で作成し、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、看護師向けの看護部文献検索講習会などを行っている。

館内には UTokyo WiFi 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いる。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 階閲覧室の書架上段 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、利用実績を以下に示す。

蔵書数　（平成 30 年 4 月 1 日）

	和　文	欧　文	計（冊）	備　考
単行本	54,818	60,968	115,786	教室所蔵分も含む
雑誌（製本）	55,128	102,693	157,821	同　上
合計	109,946	163,661	273,607	同　上

受入冊数　（平成 29 年度）

	和　文	欧　文	計（冊）	備　考
単行本	1,271	148	1,419	
雑誌（製本）	771	0	771	
合計	2,042	148	2,190	

受入雑誌種類数　（平成 30 年 4 月 1 日現在）

	和　文	欧　文	計（種類数）	備　考
購入	203	19	222	
寄贈・交換	388	24	412	
合計	591	43	634	

利用状況　（平成 29 年度）

1．開館日数	275 日
2．利用者総数	95,462 人
3．一日平均利用者数	347 人／日
4．貸出総冊数	17,246 冊
5．一日平均貸出冊数	63 冊／日
6．特別利用入館者総数	2,403 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、Christopher Holmes、名西恵子

ホームページ　http://koryu.m.u-tokyo.ac.jp/

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 29 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 29 年度の留学生総数は 150 人(37 ヶ国)であった。それ以外にも各教官が個人的に指導している学生も多数存在する。海外から留学・研修を肴望する者からの問い合わせは依然として多く、対応回数は延べ、平成 28 年度 51 件であった。留学生、留学希望者からは、留学上の相談や学位取得に関する相談、奨学金に関する相談などがあった。卒前の基礎臨床研修の希望も大変多く、特に 1〜3 カ月間の短期の研修（これを海外では Elective と呼ぶことが多い）を本学で希望する者も依然として多い。諸々の事情で受け入れが困難なことが多いが、国際交流室が介在した範囲で受け入れが可能との回答を得られて、本学で実習した学生は平成 29 年度は 9 名（ドイツ 2、スウェーデン 1、台湾 2、アメリカ 2、タイ 1、オーストラリア 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、本学学生の留学支援、本学留学生の支援、および本学に留学したい海外の学生の支援に役立てている。

また、恒例となった春の留学生懇親会をカポ・ペリカーノで開催した。医学部長以下教職員・学生の出席数は、平成 29 年度は約 70 名であった。

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

卒前、卒後に海外に研修に出たいという学生からの相談は年間約 35 件あった。情報提供、指導、推薦状の作成などを行った。東京大学医学部学生による 1〜3 カ月間の米国臨床研修に関しては、平成 10 年 8 月に米国・ペンシルベニア大学医学部と学部間交流協定が締結され、平成 29 年度は東大側から 1 名を派遣した。平成 14 年 12 月より米国・ジョンズホプキンス大学と学術交流協定が締結され、平成 29 年度は東大側から学生 1 名が臨床実習（2 か月間）に派遣された。平成 17 年 1 月より米国・ミシガン大学と学術交流協定が締結

され、平成 29 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・ミュンヘン大学と学術交流協定が締結されたが、平成 29 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 20 年 4 月よりスウェーデン・イエテボリ大学と学術交流協定が締結され、平成 29 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 月より米国・シカゴ大学と学術交流協定が締結され、平成 29 年度は東大側から学生 1 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大学や病院（ハーバード医科大学、マギル大学、トロント大学など)、その他の海外医療施設においても、1〜2 カ月間の臨床研修の申し込みを行い、平成 29 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行った。

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 Christopher Holmes は医学英語Ⅰ &II を担当した。また、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。講師の名西恵子は国際保健学専攻講師を兼任している。

発表論文

1: Kikuchi K, Yasuoka J, Nanishi K, Ahmed A, Nohara Y, Nishikitani M, Yokota F, Mizutani T, Nakashima N. Postnatal care could be the key to improving the continuum of care in maternal and child health in Ratanakiri, Cambodia. PLoS One. 2018 Jun 11;13(6):e0198829.

2: Amira Mohammed Ali, Anwar Ahmed, Amira Sharaf, Norito Kawakami, Samia M Ab-deldayem, Joseph Green. The Arabic Version of The Depression Anxiety Stress Scale-21: Cumulative scaling and discriminant-validation testing. Asian J Psychiatr 2017 Dec 18;30:56-58. Epub 2017 Jul 18.

3: Yasuoka J, Nanishi K, Kikuchi K, Suzuki S, Ly P, Thavrin B, Omatsu T, Mizutani T. Barriers for pregnant women living in rural, agricultural villages to accessing antenatal care in Cambodia: A community-based cross-sectional study combined with a geographic information system. PLoS One. 2018 Mar 19;13(3):e0194103.

4: Hongo H, Green J, Nanishi K, Jimba M Development of the revised Japanese Maternal Breastfeeding Evaluation Scale, short version. Asia Pac J Clin Nutr. 2017 May;26(3):392-395.

5: Sunguya BF, Mlunde LB, Urassa DP, Poudel KC, Ubuguyu OS, Mkopi NP, Leyna GH, Kessy AT, Nanishi K, Shibanuma A, Yasuoka J, Jimba M. Improving feeding and growth of HIV-positive children through nutrition training of frontline health workers in Tanga, Tanzania. BMC Pediatr. 2017 Apr 4;17(1):94

6: Binns CW, Lee MK, Kagawa M, Low WY, Liqian Q, Guldan GS, Hokama T, Nanishi K, Oy S, Tang L, Zerfas A. Dietary Guidelines for the Asia Pacific Region. Asia Pac J Public Health. 2017 Mar;29(2):98-101.

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 3 年生～6 年生までの 4 学年で 70 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とり、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支援を行っており、夏季休暇やエレク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 29 年度は 6 名の学生が研究や発表のために渡航した。また、東京大学医学部の卒業生である大坪修氏の寄付により平成 20 年度から開始された大坪修鉄門フェローシップでは、毎年、海外の医療機関での実習を経済的に支援しており、平成 29 年度は 10 名がフェローシップの支援を受けて海外の大学病院での実習を行った。

東京大学 MD 研究者育成プログラムリトリート

平成 30 年 3 月 17 日、18 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、教員など、46 名が参加した。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。2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）と同時期に開催された平成 29 年 12 月 9 日、10 日の全国リトリートでは 90 名以上の参加があった。このリトリートでは、ConBio2017 からフォーラム枠を頂き、現在、第一線で活躍する MD 研究者 4 名の講演があった。

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、平成 29 年は 8 月 16 日、17 日に山梨大学の主幹で、石和で開催された。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、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（平成 29 年度）

履修生数 ：74 名（内訳：3 年 :25、
4 年 :20、5 年 :18、6 年 :11）
教養学部生対象講義
Medical Biology 入門 ：13 回
Molecular Biology of the Cell 輪読ゼミ :11 回
医学部生対象少人数ゼミ
基礎医学ゼミ ：3 回
Medical Research Communications :36 回
研究発表会 ：3 回
海外留学者数 ：16 名
修了認定:5 名（うち学部長賞 ：2 名）

出版物等

1. 菅谷 佑樹, 本田 郁子, 尾藤 晴彦　東京大学の研究医養成と研究医養成コンソーシアム

医学のあゆみ 2017 年 7 月, 262(3): 257-259
2. 尾藤晴彦. 研究は楽しい！発見の喜びから未来の医療へ. ドクタラーゼ 2017 年, 21: 35
3. 後藤愛佳、秋山果穂　アカデミックな環境で、自分の学びたいことを究める. ドクタラーゼ 2017 年, 21: 35

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

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

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

開館当初の常設展では、明治初期の医学書や医療器具、石原式色盲検査表、本学で開発された胃カメラなどを展示した。第 1 回企画展では、東京大学医学部・医学部附属病院の起源に因み、「感染症への挑戦」と題し、様々な病原体、天然痘に対する予防接種（種痘）の歴史、本学および本学出身者が明治時代以降に行ってきた感染症に関する研究、近年取り上げられる機会が多い感染症に関する知識を紹介した。その後、第 2 回「血管のひみつ」、第 3 回「見えないがんをみる」、第 4 回「わたしたちの脳」、第 5 回「健康長寿を支える身体の医学」、特別展「史料で見る東大医学部・附属病院の 155 年」、第 6 回「糖尿病の真実」、第 7 回「こどもの成長と発達」、第 8 回「死の真相を知る医学-法医学-」、第 9 回「大腸のふしぎ」、第 10 回「見えざるウイルスの世界」、第 11 回「縁の下で身体を支える腎臓」を開催した。

2017 年度の開館日数は 123 日、入場者数は 9,553 名で、開館からの入場者総数は 127,131 名となった。

なお、2017 年 8 月 21 日から移転のため休館しており、2019 年 4 月以降の再開館を目指して、作業を進めている。

運営の概要

開館時間は 10 時～17 時（12 時～13 時お昼休み)。休館日は毎週月曜日、年末年始（ただし、月曜が祝日の場合は開館)。入館料は無料。

研究倫理支援室

教授　（室長）
矢冨裕
教授　（副室長）
赤林朗
講師
上竹勇三郎

ホームページ　http://www.m.u-tokyo.ac.jp/ethics/ethcom/gakugai2/index.html
http://www.u-tokyo-ohrs.jp/
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

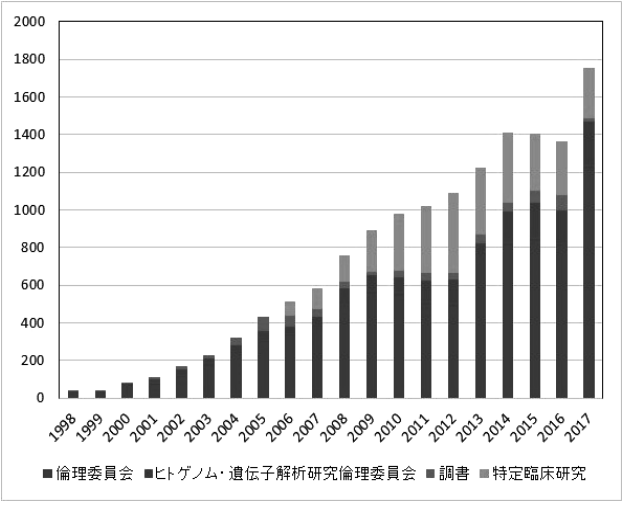
医学系研究科・医学部研究倫理支援室（以下当室）は、研究倫理水準の向上を期すべく、2009 年（平成 21 年）10 月に新設された。

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）症例の審査
・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（2017 年度）
・医学部倫理委員会（疫学・観察等研究、特定臨床研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究）
新規 427 件、変更件数 1227 件、SAE 報告等 80 件、調書（ハイリスク等）19 件
・新規診療等検討委員会 69 件



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。

2017 年度は毎月開催し合計 2,589 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）
山岨達也
助教
堀田晶子

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、医学生の教育、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（Clinical Clerkship: CC）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CC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。CC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、チューター、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行っている。平成30年1月より本格的にICT（「UTAS臨床実習支援システム」）が稼働し、大幅に学務及び関連事務作業の効率化がはかられた。現在、室長1名、助教1名、学術支援専門職員等3名で日常業務を行っている。

業務

医学部4年次の1月から開始となるCCに先立ち、4年次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。CC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。

実習に際し、各診療科や学生、外部協力施設に対して、実習を行う上で必要な連絡・手続きを案内し、実習が円滑に実施されるよう支援している。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、実習に際して個別にサポートを必要とする学生に対しては、教務係、チューター、学生支援室などと連携をとりながら、必要な対応を行っている。ICTにより、平成30年1月より実習評価がリアルタイム化され、学生は早ければ実習終了日に評価の確認が可能となった。

また、年に2回（例年6月と12月）、実習を担当している診療科（部）の実習責任者である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・意見交換を行い、臨床実習の更なる改善に取り組んでいる。一方で、医学教育検討委員会において学生医学教育ワーキンググループとも定期的に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するよう努めている。

教育

医学教育国際研究センターと合同で医学科 4 年の「臨床導入実習」および医学科進学内定 2 年の「チュートリアル PBL」を担当し、医療面接、身体診察，プロフェッショナリズムの教育を主として行っている。また、CC における個別指導・相談も担当している。

研究

現在，学生の生活状況と成績・卒業時アウトカムとの関連に関する研究を実施中であり，途中成果は 2018 年度の国内外の医学教育関連学会にて発表予定である。

利益相反アドバイザリー室

教授（利益相反アドバイザリー機関委員長）
岡　明
教授（利益相反アドバイザリー機関副委員長）
斉藤　延人
教授（利益相反アドバイザリー機関副委員長）
小山　博史
室長
明谷　早映子

沿革と組織の概要

医学系研究科・医学部附属病院利益相反アドバイザリー室（以下当室）は、医学部の利益相反アドバイザリー機関の事務部門として、2014 年（平成 28 年）4 月に新設された。

東京大学では、全学の利益相反委員会の下に、各部局に担当部署として利益相反アドバイザリー機関を設置して、職員に対して適切な利益相反マネジメントを行うことになっている。医学部では医学部利益相反防止規則を定め利益相反アドバイザリー機関を設置し、医学部および医学部附属病院で行われる臨床研究などの利益相反マネジメントを行っている。

医学部で行われる研究では、その成果を社会に還元し国民の健康に役立てるためにも、産学連携活動を推進することが求められている。その一方で、人を対象とする臨床研究では研究の対象者の権利保護が不可欠であり、また、研究の結果は国民の健康に影響を与える可能性があり研究の公正性の担保も特に求められる。この様に医学部における研究活動においては、利益相反関係は不可避であり、その適切なマネジメントと利益相反状態の開示が求められている。

わが国では日本医学会等による臨床研究における利益相反マネジメントのガイドラインが公開されるなど判断の基準が少しずつ明示されてきており、医学部利益相反アドバイザリー室ではこうしたガイドラインなどを基準として利益相反管理を行っている。

業務

- 医学部利益相反アドバイザリー機関では、臨床研究にかかる利益相反管理を行っている。
  対象
  ・医学部倫理委員会（疫学・観察等研究、特定臨床研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究）で審査を行う臨床研究
  ・医学部附属病院ＩＲＢで審査される臨床試験
  ・医学部附属病院から提出される再生医療提供計画
- 日本医療研究開発機構（AMED）および厚生労働科学研究費の利益相反管理にかかる審査資料の作成
- 教職員に係る利益相反自己申告書の提出業務
- 医学部および医学部附属病院の委員会委員の利益相反管理

2017 年度は、利益相反アドバイザリー機関委員会は外部委員を含む 7 名の委員で構成され、11 回の委員会を開催した。

教育・研修

医学系研究科・医学部で行われている研究倫理セミナーで、臨床研究における利益相反マネジメント部分を担当し、研修を行っている。

東京医学会　第 2722 回～2746 回 集会一覧

第 2722 回集会
日時：平成 29 年 5 月 22 日(月)　18：00～19：00
場所：医学部教育研究棟 13 階　第 5 セミナー室
演者：Prof. David N. Louis
Pathologist-in-Chief, Massachusetts General Hospital. Benjamin Castleman Professor of Pathology at Harvard Medical School
演題：Computational pathology: a vision of the future of diagnostic pathology and laboratory medicine
共催：人体病理学・病理診断学

第 258 回特別学術講演会
(第 2723 回集会)
日時：平成 29 年 5 月 11 日（木）15：00～17：00
場所：医学部教育研究棟　鉄門記念講堂
演者：國土　典宏
臓器病態外科学講座
肝・胆・膵外科学、人工臓器・移植外科学担当
演題：肝臓外科－正確で安全な肝切除を目指して－
主催：東京医学会

第 2724 回集会
日時：平成 29 年 5 月 19 日(金)　18：00～19：30
場所：医学部総合中央館 3 階　333 会議室
演者：丸山　泉
日本プライマリ・ケア連合学会　理事長
医療法人社団豊泉会　理事長
演題：プライマリ・ケア専門医はなぜ必要か
（第 99 回東京大学医学教育セミナー）
共催：医学教育国際研究センター

第 2725 回集会
日時：平成 29 年 6 月 16 日(金)　18：00～19：30
場所：医学部総合中央館 3 階　310 会議室
演者：加我　君孝先生
初代東京大学医学教育国際協力研究センター長
東京大学名誉教授
演題：2500 年前のギリシャの医師ヒポクラテスの“病気の本態・医療・医師”への鋭い洞察について
（第 100 回記念　東京大学医学教育セミナー）
共催：医学教育国際研究センター

第 259 回特別学術講演会
(第 2726 回集会)
日時：平成 29 年 6 月 1 日（木）16：00～18：00
場所：医学部教育研究棟　鉄門記念講堂
演者：髙戸　毅
感覚・運動機能医学講座
口腔顎顔面外科学担当
演題：再生医療が拓く新しい治療を目指して
－見果てぬ夢を見続けて－
主催：東京医学会

第 2727 回集会
日時：平成 29 年 7 月 31 日(月)　17：00～18：30
場所：医学部教育研究棟 13 階　第 5 セミナー室
演者：Dr. Tsukasa Shibue
Whitehead Institute for Biomedical Research (Cambridge, Massachusetts, USA)
演題：Molecular control of disseminated tumor cell proliferation
共催：微生物学分野

第 2728 回集会
日時：平成 29 年 9 月 21 日(木)　18：00～19：30
場所：医学部総合中央館 3 階　333 会議室
演者：パク　ユンス先生
イリノイ大学シカゴ校医学部医学教育学講座　准教授
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　特任准教授
演題：USMLE 臨床能力試験における臨床推論能力評価に関する妥当性
（第 101 回東京大学医学教育セミナー）
共催：医学教育国際研究センター

第 2729 回集会
日時：平成 29 年 10 月 19 日(木)　18：30～19：30
場所：附属病院管理研究棟 2 階　第一会議室
演者：Fredrik Ponten, MD, Ph.D.
Professor at Department of Immunology, Genetics and Pathology, Clinical and experimental pathology, Uppsala University, Sweden
演題：Human Protein Atlas and the new Pathology Atlas
共催：呼吸器内科学

第 2730 回集会
日時：平成 29 年 10 月 10 日(火)　18：00～19：30
場所：医学部総合中央館 3 階　333 会議室
演者：江頭　正人先生
医学教育国際研究センター　教授
医学教育部門　教授
演題：医学教育の現状と未来
（第 102 回東京大学医学教育セミナー）
共催：医学教育国際研究センター

第 2731 回集会
日時：平成 29 年 10 月 27 日(金)　18：00～19：30
場所：医学部総合中央館 3 階　333 会議室
演者：Jeffrey G. Wong, MD, FACP
Professor of Medicine, Associate Dean for Medical Education, The University Park Regional Campus, Penn State College of Medicine, USA
平成 24 年度東京大学医学教育国際協力研究センター　特任教授
演題：Reimagining Medical School: The Innovative Medical School Curriculum at Penn State College of Medicine
－University Park Regional Campus
（第 103 回東京大学医学教育セミナー）
共催：医学教育国際研究センター

第 2732 回集会
日時：平成 29 年 11 月 2 日(木)　18：00～19：30
場所：医学部総合中央館 3 階　333 会議室
演者：パク　ユンス先生
イリノイ大学シカゴ校医学部医学教育学講座　准教授
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　特任准教授
演題：マスターラーニングを用いた学習者の評価：妥当性、判断基準設定、応用
（第 104 回東京大学医学教育セミナー）
共催：医学教育国際研究センター

第 2734 回集会
日時：平成 30 年 1 月 31 日(水)　16：00～17：30
場所：医学部 1 号館　1 階講堂
演者：Yi Zhang 博士
Howard Hughes Medical Institue, Program in Cellular & Molecular Medicine, Boston Children's Hospital, Dept. of Genetics & Pediatrics, Harvard Medical School
演題：Epigenetic and chromatin reprogramming

at the beginning of mammalian life
共催：消化器内科、分子生物学研究所

第 2735 回集会
日時：平成 29 年 12 月 21 日(木)　18：00～19：30
場所：医学部総合中央館 3 階　333 会議室
演者：パク　ユンス先生
イリノイ大学シカゴ校医学部医学教育学講座　准教授
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　特任准教授
演題：医学教育におけるトランスレーショナル・サイエンスと妥当性：業務基盤型評価とそのシステムからの洞察
（第 105 回東京大学医学教育セミナー）
共催：医学教育国際研究センター

第 2736 回集会
日時：平成 29 年 12 月 12 日(火)　12：00～13：00
場所：医学部教育研究棟 13 階　第 7 セミナー室
演者：Kavita Shah, Ph.D.
Walther Professor – Bioorganic Chemistry and Chemical Biology, Department of Chemistry, Purdue University, West Lafayette, IN 47907, USA
演題：Chemical Genetic Dissection of Signaling Pathways in Cancer and Alzheimer's disease
共催：発達医科学教室

第 2737 回集会
日時：平成 29 年 12 月 14 日(木)　18：45～19：45
場所：医学部教育研究棟 13 階　第 5 セミナー室
演者：Ian Roberts
Professor, London School of Hygiene and Tropical Medicine
演題：Tranexamic acid in life threatening bleeding: new evidence new policies
大量出血に対するトラネキサム酸の効果：新発見に基づいた新しい政策作り
共催：国際地域保健学教室

第 2738 回集会
日時：平成 30 年 1 月 16 日(火)　18：00～19：30
場所：医学部総合中央館 3 階　333 会議室
演者：パク　ユンス先生
イリノイ大学シカゴ校医学部医学教育学講座　准教授
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　特任准教授
演題：米国の卒前医学教育におけるカリキュラムのトレンド：臨床前教育の身体診察とレジデンシーへの準備カリキュラム
（第 106 回東京大学医学教育セミナー）
共催：医学教育国際研究センター

第 2739 回集会
日時：平成 30 年 2 月 11 日(日)　16：30～17：30
場所：医学部 3 号館　S101 号室
演者：Prof. Reza Shaker, MD
Joseph E Geenen Professor and Chief, Divison of Gastroenterology and Hepatology
Director, Digestive Disease Center
Sr Associate Dean and Director, Clinical and Translational Science Institute of Southeast Wisconsin Medical College of Wisconsin
演題：Upper Esophageal Sphincter (UES); How to Improve its Function in Dysphagia and Reflux Patients
共催：附属グローバルナーシングリサーチセンター

第 2740 回集会
日時：平成 30 年 3 月 28 日(水)　18：00～19：00

場所：附属病院入院棟Ｂ　6階　カンファレンスルーム
演者：Benjamin Tsang, Ph.D.
Director, Reproductive Biology Unit,
Department of Obstetrics and Gynaecology
Professor of Obstetrics and Gynaecology &
Cellular and Molecular Medicine,
University of Ottawa Senior Scientist,
Chronic Disease Program, Ottawa Hospital
Research Institute
演題：Molecular and cellular basis of
chemoresistance in ovarian cancer:
Exosome-mediated crosstalk in the tumor
microenvironment
共催：産婦人科学教室

第 2741 回集会
日時：平成 30 年 2 月 9 日(金)　18：00～19：30
場所：医学部総合中央館 3 階　333 会議室
演者：パク　ユンス先生
イリノイ大学シカゴ校医学部医学教育学講
座　准教授
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　特任准教授
演題：医学部卒業時の臨床能力評価：東大
PCC-OSCE の評価構造と信頼性
（第 107 回東京大学医学教育セミナー）
共催：医学教育国際研究センター

第 260 回特別学術講演会
(第 2744 回集会)
日時：平成 30 年 3 月 8 日（木）15：30～17：00
場所：医学部教育研究棟　鉄門記念講堂
演者：松島　綱治
社会医学専攻　分子予防医学担当
演題：私の研究史：
炎症・免疫難病制御への果てしなき道
主催：東京医学会

第 261 回特別学術講演会
(第 2745 回集会)
日時：平成 30 年 3 月 12 日（月）15：00～17：00
場所：医学部教育研究棟　鉄門記念講堂
演者：門脇　孝
生体防御腫瘍内科学講座
代謝・栄養病態学分野（糖尿病・代謝内科）
演題：2 型糖尿病の成因解明と治療戦略
－35 年の歩み―
主催：東京医学会

第 262 回特別学術講演会
(第 2746 回集会)
日時：平成 30 年 3 月 19 日（月）16：30～17：30
場所：医学部教育研究棟　鉄門記念講堂
演者：山崎　力
臨床研究支援センター　検診部
演題：臨床研究支援センターと検診部と私
主催：東京医学会

（ご注意）　本誌の一部または全部を当編集委員会の許可なく転載または
複製することは著作権法によって禁じられています。

Copyright ©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 136 巻　平成 30 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