



順天堂大学

研究紹介

《 大学院医学研究科・医学部 》



順天堂大学
JUNTENDO UNIVERSITY



はじめに

順天堂は、江戸後期の天保9(1838)年、学祖・佐藤泰然が江戸・薬研堀に設立したオランダ医学塾・和田塾に端を発し、いまに繋がる日本最古の西洋医学塾です。

「不断前進」を理念に、学是「仁」を大切にしながら、出身校、国籍、性別の差別のない“三無主義”を学風とし、「健康総合大学・大学院大学」として教育・研究・医療そしてリベラル・アーツを通じて国際レベルでの社会貢献と人材育成を進めております。

順天堂大学は先端医療の開拓者として、どの時代においてもトップランナーであり続けたいと考えています。本学の研究活動を広くお伝えし、更なる研究活動の発展を図ることを目的として、このたび、研究室・講座の主な研究テーマ及び研究内容を紹介する冊子を作成いたしました。

この冊子をきっかけに、アカデミアでご活躍される先生方、産業界の皆様との共同研究が進展し、更に学内の異なる講座・研究室の研究者同士の議論が活発化することが期待されるとともに、その研究成果を社会に還元し、人々の健康維持・改善に寄与することを目指して参ります。

順天堂大学
大学院医学研究科・医学部



INDEX

基礎医学

- P4 解剖学・生体構造科学 Department of Anatomy and Life Structure
- P5 神経機能構造学 Department of Cell Biology and Neuroscience
- P6 神経生理学 Department of Physiology I
- P7 器官・細胞生理学 Department of Physiology II
- P8 生化学・細胞機能制御学 Department of Biochemistry I
- P9 生化学・生体防御学 Department of Biochemistry II
- P10 細胞・分子薬理学 Department of Pharmacology
- P11 分子病理病態学 Department of Pathology and Oncology
- P12 微生物学 Department of Microbiology
- P13 生体防御・寄生虫学 Department of Tropical Medicine and Parasitology
- P14 免疫学 Department of Immunology
- P15 疫学・環境医学 Department of Epidemiology and Environmental Health
- P16 公衆衛生学 Department of Public Health
- P17 法医学 Department of Forensic Medicine
- P18 医史学・医の人間学 Department of Medical History
- P19 医学教育学 Department of Medical Education

臨床医学

- P20 循環器内科学 Department of Cardiovascular Biology and Medicine
- P21 消化器内科学 Department of Gastroenterology
- P22 消化器画像診断・治療学 Department of Diagnostic Imaging and Interventional Oncology
- P23 呼吸器内科学 Department of Respiratory Medicine
- P24 腎臓内科学 Department of Nephrology
- P25 膠原病・リウマチ内科学 Department of Internal Medicine and Rheumatology
- P26 血液内科学 Department of Hematology
- P27 代謝内分泌内科学 Department of Metabolism & Endocrinology
- P28 総合診療科学 Department of General Medicine
- P29 精神・行動科学 Department of Psychiatry
- P30 神経学 Department of Neurology
- P31 小児思春期発達・病態学 Department of Pediatrics
- P32 上部消化管外科学 Department of Esophageal & Gastroenterological Surgery
- P33 下部消化管外科学 Department of Coloproctological Surgery
- P34 肝・胆・膵外科学 Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery
- P35 消化器・低侵襲外科学 Department of Gastroenterology and Minimally Invasive Surgery
- P36 心臓血管外科学 Department of Cardiovascular Surgery
- P37 呼吸器外科学 Department of General Thoracic Surgery
- P38 小児外科・小児泌尿生殖器外科学 Department of Pediatric Surgery

臨床医学

P39	乳腺腫瘍学	Department of Breast Oncology
P40	脳神経外科学	Department of Neurosurgery
P41	整形外科・運動器医学	Department of Orthopaedic Surgery
P42	皮膚科学・アレルギー学	Department of Dermatology
P43	形成・再建外科学	Department of Plastic and Reconstructive Surgery
P44	泌尿器外科学	Department of Urology
P45	眼科学	Department of Ophthalmology
P46	耳鼻咽喉科学	Department of Otorhinolaryngology
P47	放射線診断学(神経)	Department of Diagnostic Radiology(Neuroradiology)
P48	放射線診断学(一般)	Department of Diagnostic Radiology(General)
P49	放射線治療学(放射線腫瘍学・医学物理学)	Department of Radiation Oncology
P50	産婦人科学	Department of Obstetrics and Gynecology
P51	麻酔科学	Department of Anesthesiology and Pain Medicine
P52	疼痛制御学	Department of Anesthesiology and Pain Medicine
P53	臨床病態検査医学	Department of Clinical Laboratory Medicine
P54	人体病理病態学	Department of Human Pathology
P55	病院管理学	Department of Hospital Administration Research
P56	救急・災害医学	Department of Emergency and Disaster Medicine
P57	臨床腫瘍学	Department of Medical Oncology
P58	緩和医療学	Department of Palliative Medicine
P59	歯科口腔外科学	Department of Oral and Maxillofacial Surgery
P60	リハビリテーション医学	Department of Rehabilitation Medicine
P61	輸血・幹細胞制御学／臨床遺伝学	Department of Transfusion Medicine/Department of Clinical Genetics

大学院

P62	臨床薬理学	Clinical Pharmacology
P63	感染制御科学	Infection Control Science
P64	老化・疾患生体制御学	Aging Biology in Health and Disease
P65	スポーツ医学・スポーツロジック	Sports Medicine and Sportology
P66	漢方先端臨床医学	Department of Personalized Kampo Medicine
P67	難治性疾患診断・治療学	Diagnostics and Therapeutics of Intractable Diseases
P68	再生医学	Regenerative Therapy

医学部
一般教育
研究室

P69	医学部一般教育外国語	Division of Foreign Language
P70	医学部一般教育数学	Division of Mathematics
P71	医学部一般教育物理学	Division of Physics
P72	医学部一般教育化学	Division of Chemistry
P73	医学部一般教育生物学	Division of Biology

解剖学・生体構造科学

《解剖学・生体構造科学講座》

担当教授



市村 浩一郎

スタッフ

- 《准教授》 工藤宏幸
- 《助教》 加藤公太
- 《助手》 姉帯飛高



▶ 主な研究テーマ

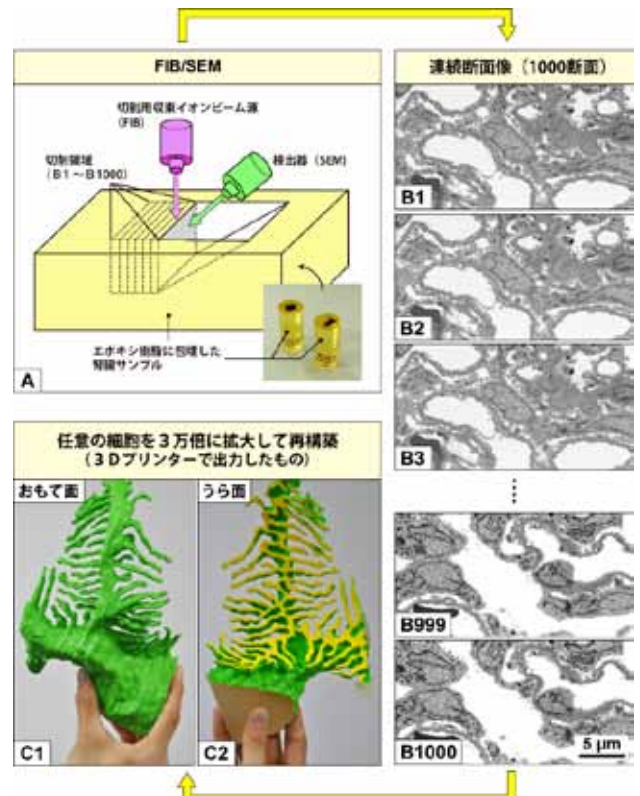
- ① FIB-SEM による組織細胞の 3D 超微形態解析
- ② 多細胞動物における排泄器の進化形態学
- ③ 解剖体を活用したマクロ解剖学研究

▶ 主な研究内容

ポドサイト障害の形態変化の全過程を明らかに

—ポドサイトの形は“足裏”を見ると良く分かる—

最近、私どもの研究グループは、複雑な突起構造をもつ糸球体足細胞（ポドサイト）が腎疾患の際に突起構造を消失させる現象（突起消失）の全過程を明らかにしました。本研究では、FIB-SEMという電子顕微鏡で撮影した糸球体足細胞の連続断面像から高精細な立体再構築像を作製することにより、従来見えなかった足裏方向からの観察を可能とし、突起消失過程に2つの形態変化の様式があることを発見しました。この成果により、糸球体疾患の病理診断におけるFIB-SEMの有用性が示されました。本研究は米国腎臓学会の学術誌 *Journal of the American Society of Nephrology (JASN)* の2019年1月号に掲載されました。



神経機能構造学

《 神経生物学・形態学講座 》

担当教授



小池 正人

スタッフ

《准教授》 日置寛之

《助教》 曾高友深／横田睦美／Laxmi Kumar Parajuli



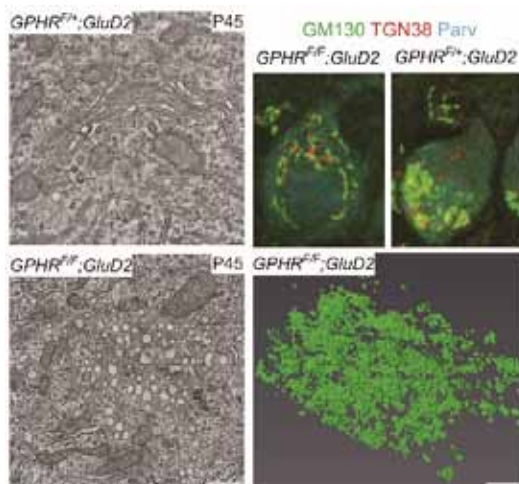
▶ 主な研究テーマ

- 1 オルガネロパチー（オルガネラ機能の破綻）に伴う神経変性疾患の病態解明
- 2 光顕から電顕レベルまでシームレスに解析するための各種相関観察法の開発

▶ 主な研究内容

ゴルジ体の酸性環境維持に必須な膜タンパク質の欠損が神経変性疾患の発症に関与する

様々な神経変性疾患においてゴルジ体の構造異常が見いだされてきましたが、これが神経変性疾患の原因なのか結果なのかについては不明でした。今回の研究で、ゴルジ体の酸性環境の維持に必須な GPFR (Golgi pH regulator) を小脳特異的に欠損させたマウスで小脳変性症状を呈し、それに先立つゴルジ体の構造変化を見出しました。



(Sou et al., 2019)

電子顕微鏡三次元立体再構築による正常および病態モデルマウス脳における樹状突起の構造

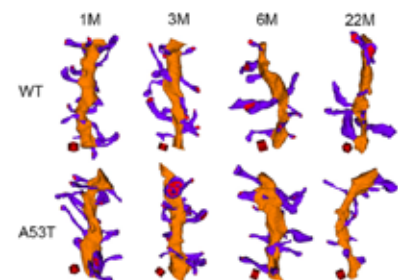
集束イオンビーム搭載走査電子顕微鏡 (FIB-SEM) の利用による電子顕微鏡三次元立体再構築を行い、正常マウス脳の脚間核のユニークな樹状突起の構造 (crest-synapse) について明らかにしました。また新規パーキンソン病モデルマウスを用いて、線条体のニューロンの樹状突起の発達期から老齢期に至るまでの変化を明らかにしました。

脚間核のcrest-synapse



(Parajuli et al., 2020a)

パーキンソン病モデルマウスの線条体ニューロン樹状突起の経時的変化



(Parajuli et al., 2020b)

神経生理学

《生理学第一講座》

担当教授



小西 清貴

スタッフ

《准教授》 長田貴宏

《助教》 小川昭利



▶ 主な研究テーマ

- ① MRI を用いたヒト脳の高次認知機能の解明
- ② TMS を用いたヒト脳への機能的介入
- ③ 自律神経系の脳機能画像研究

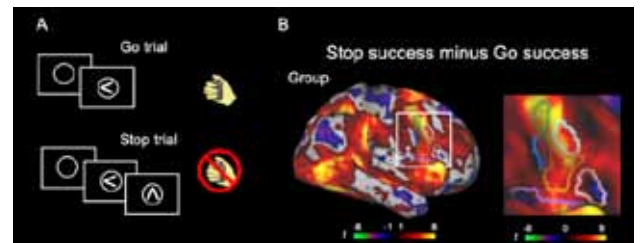
▶ 主な研究内容

本講座では、ヒトを被験者とした脳画像研究を中心としたシステム神経科学を推進しています。視覚、運動、高次機能、自律神経系などを対象として、心理物理学的研究、計算論的神経科学研究、疾患研究にも携わっています。

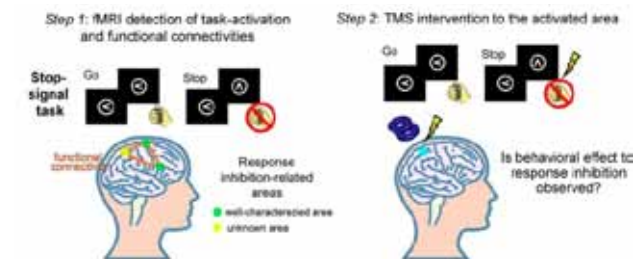
健常被験者が認知行動課題（反応抑制や記憶など）を遂行している時の脳活動を機能的磁気共鳴画像法（fMRI）により測定しています。特定の認知機能に関連した脳領域を同定し、高次認知機能を実現する神経回路基盤の解明を目指しています。

また、経頭蓋磁気刺激（TMS）を用いることで脳部位に対して非侵襲的に機能的介入ができます。TMS を使い脳部位や神経ネットワークの因果的影響を検証し、神経回路動態の解明を目指しています。

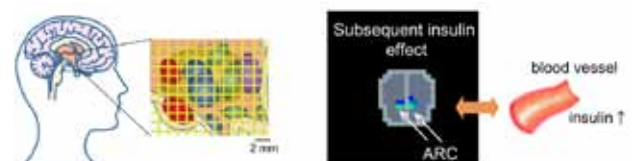
視床下部は約 1cm^3 と微小な構造体ながらも、自律神経系の統合中枢であり、交感神経・副交感神経機能や内分泌機能の調節に関わっています。fMRI 計測を用い視床下部の機能を同定し、自律神経機能の解析により、自律神経を介した臓器間神経ネットワークの解明を目指しています。



反応抑制課題（ストップ・シグナル課題）およびその脳活動



認知機能に関連した脳領域の同定および TMS による検証



fMRI による視床下部核の同定および弓状核活動にともなう血中インスリン濃度上昇

器官・細胞生理学

《生理学第二講座》

担当教授



小松 雅明

スタッフ

- 《先任准教授》 一村義信
- 《准教授》 渡邊マキノ
- 《講師》 森下英晃
- 《助教》 蔭山俊 / 石村亮輔 / 船越智子



▶ 主な研究テーマ

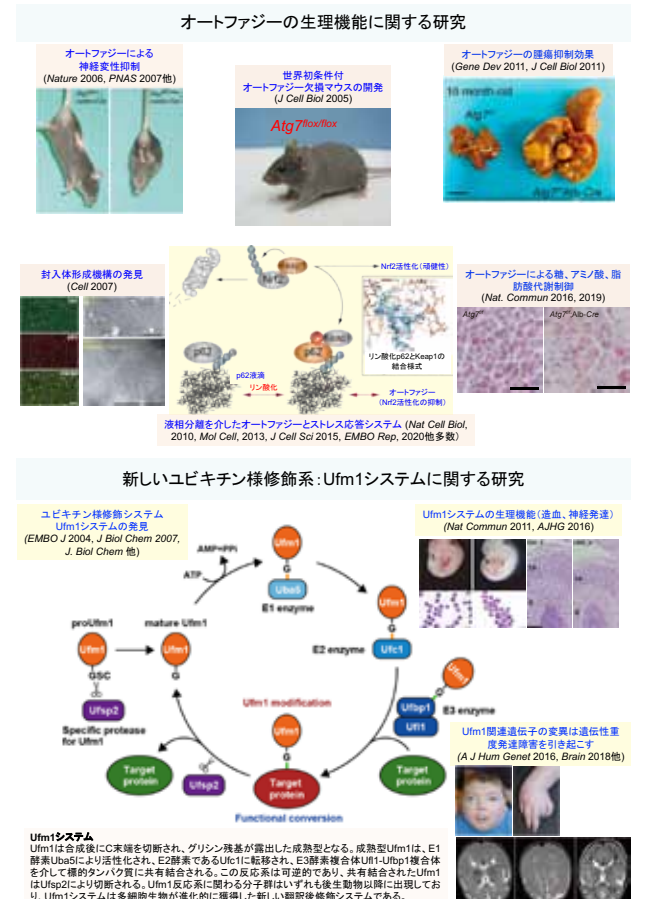
- 1 選択的オートファジーの分子機構の解明
- 2 高等動物オートファジーの病態生理の解明
- 3 Ufm1 システムの包括的研究

▶ 主な研究内容

オートファジーは細胞成分をオートファゴソームにより隔離、リソソームへ輸送、そして分解するシステムです。オートファジーの生理機能は大きく分けて二つ、“細胞内品質管理”と“細胞への栄養供給”と考えられてきました。しかし、近年のオートファジー研究の爆発的發展を背景にオートファジーが遺伝情報の維持機構、分化や環境変化に伴う細胞制御、幹細胞の維持・分化、そして老化抑制に深く関与することが明らかになってきました。即ち、オートファジーは生命の謎を解くキープレイヤーであると共に高齢化社会における健康を守るための重要な生体監視システムであることが判明しました。しかし、このような生命の根幹に関わる事象の制御は基本的なオートファジーの生理作用だけでは説明できません。これまでに小松研ではオートファジーの生理機能を個体レベルで解析する (*J Cell Biol* 2005, *Nature* 2006, *PNAS* 2007) とともに、オートファジーの一部には**選択性がある** (*Cell* 2007) こと、また、**選択的オートファジーと共役したシグナル伝達機構が存在** (*Nat Cell Biol* 2010, *Mol Cell* 2013, *Nat Commun* 2016, 2019) することを明らかにしました。さらに、**選択的基質は細胞内に濃縮** (液-液相分離あるいはゲル化) し、オートファジーにより分解されることを見出しました (*EMBO Rep* 2020, *Nat Commun* in press)。つまり、オートファジーは相分離あるいはゲル化したタンパク質群の選択的分解により、遺伝子発現や細胞内代謝、ひいては個体としての健康維持、老化抑制にまで働くと考えられます (右上図)。

小松研では、ゲノム上に残された最後のユビキチン様タンパク質修飾系 Ubiquitin-fold modifier 1 (Ufm1) システムの同定に成功しました (*EMBO J* 2004, *J Biol Chem* 2007, *J Biol Chem* 2010 など)。タンパク質の Ufm1 化の反応系に関わる分子群はいずれも酵母には存在せず、植物や後生動物以降に発生してきたことから、Ufm1 システムは多細胞生物が進化的に獲得した新しいタンパク質結合システムであり、高等生物において特異的な役割を担うと考えられます。実際、小松らはマウス遺伝学的解析により世界に先駆けて Ufm1 システムが赤血球分化や神経発生に不可欠であること (*Nat Commun* 2011, *Am J Hum Genet* 2016) や、小児てんかん性脳症患者の遺伝子解析から Ufm1、Uba5、Ufc1 をコードする遺

伝子変異が Ufm1 化の減弱を伴った遺伝性小児脳症をきたすこと (*Am J Hum Genet* 2016, *Brain* 2019 など) を見出しました (右下図)。



生化学・細胞機能制御学

《 生化学第一講座 》

担当教授



横溝 岳彦

スタッフ

《先任准教授》 大洞将嗣

《准教授》 奥野利明 / 佐伯和子

《助教》 李賢哲 / 城愛理



▶ 主な研究テーマ

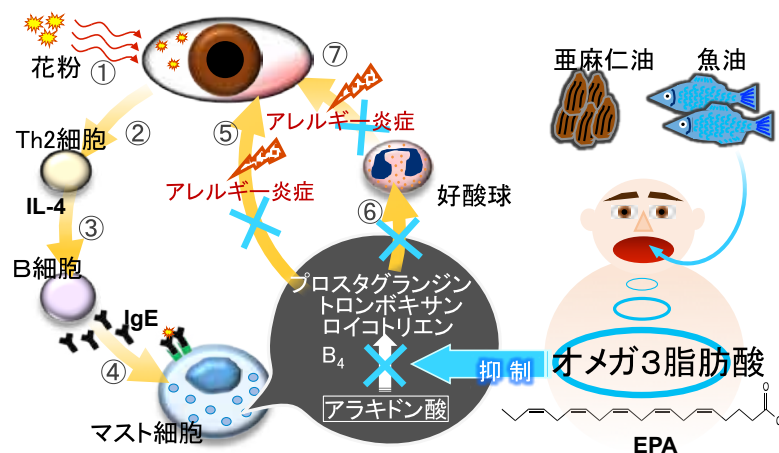
- ① 生理活性脂質と受容体の生理作用の解明
- ② 高度不飽和脂肪酸の生理作用の解明
- ③ 炎症・免疫反応における生理活性脂質の役割の解明

▶ 主な研究内容

オメガ3脂肪酸のアレルギー性結膜炎への改善効果を発見

順天堂大学大学院医学研究科 生化学・細胞機能制御学の横溝岳彦教授、眼科学の平形寿彬、松田彰准教授らの研究グループは、魚油や亜麻仁油に豊富に含まれるDHAやEPA、 α -リノレン酸といったオメガ3脂肪酸の食事摂取がアレルギー性結膜炎（花粉症）を改善させるメカニズムの解明に成功しました。オメガ3脂肪酸摂取は、アレルギー症状を引き起こす多

種の炎症性脂質メディエーターを結膜中から著しく減少させることにより、花粉によるアレルギー性結膜炎の症状を軽減させました。この研究結果は、罹患率の非常に高いアレルギー性結膜炎の新規予防・治療法の開発につながる成果です。本研究は、米科学雑誌 *The FASEB Journal* オンライン版（2018年11月1日）に発表されました。



オメガ3脂肪酸は結膜中での炎症性脂質メディエーターの産生を抑制することにより、それに繋がる⑤～⑦の経路をブロックし、アレルギー性結膜炎の症状を抑える。

生化学・生体防御学

《生化学第二講座》

スタッフ

《准教授》 染谷明正

《助教》 鈴木香 / 熊谷由美



▶ 主な研究テーマ

- ① グルコサミンによる炎症抑制作用の分子メカニズム
- ② 敗血症の病態を制御する好中球由来の細胞外小胞の機能
- ③ 抗菌性 α ヘリックス型ペプチド LL-37 と動脈硬化症

▶ 主な研究内容

1. グルコサミンによる炎症抑制作用の分子メカニズム

グルコサミンは膝関節の動きをスムーズにする機能性成分として知られ、それには抗炎症作用が関与していると考えられています。染谷准教授らは、グルコサミンが炎症抑制作用を発揮するメカニズムとして、炎症惹起に関わる転写因子 NF- κ B を活性化するシグナル伝達分子を、糖化修飾 (O-N-アセチルグルコサミン修飾) することで抑制し、NF- κ B の機能を制御していることを見出しました (図 1)。

2. 敗血症の病態を制御する好中球由来の細胞外小胞の機能

熊谷助教らは、ヒトの生体防御ペプチド LL-37 が、好中球を刺激して、細胞外小胞 (EV) の放出を促進することを明らかにし、さらに、この EV は好中球由来の抗菌物質を含み、抗菌活性があること、また、この EV を敗血症マウスに投与すると、生菌数を減少させて生存率を改善することを見出しました (図 2)。

3. 抗菌性 α ヘリックス型ペプチド LL-37 と動脈硬化症

LL-37 は好中球等によって産生される α ヘリックス型の抗菌ペプチドですが、近年、アミロイドタンパク質との相互作用や自身の凝集体形成、またそれによる疾患への関与が報告されています。LL-37 は動脈硬化巣に蓄積することから、鈴木助教らは動脈硬化症の発症、進行における LL-37 の関与を明らかにしたいと考えています。

図 1. グルコサミンの炎症性サイトカイン産生抑制機構

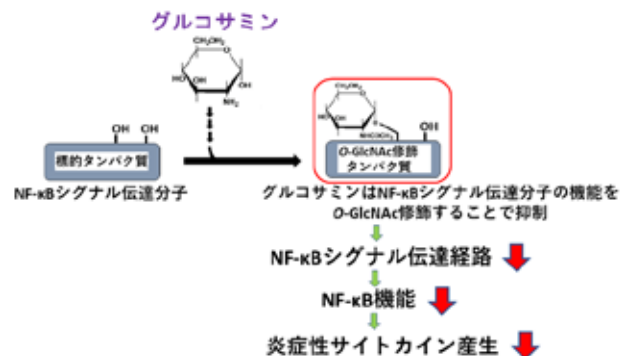


図 2. LL-37 による細胞外小胞の放出と敗血症への影響



細胞・分子薬理学

《薬理学講座》

担当教授



櫻井 隆

スタッフ

- 《准教授》 村山尚 / 大久保洋平 / 上窪裕二
 《講師》 山下直也 / 国広なごみ (非常勤)
 《助教》 榎山拓 / 鈴木ちぐれ / 坂入伯駿



▶ 主な研究テーマ

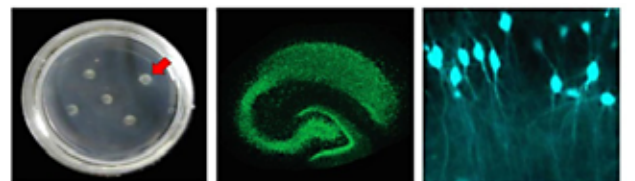
- ① 器官培養を用いた神経変性疾患の病態解析
- ② 軸索輸送によるシグナル伝達機構の解明
- ③ リアノジン受容体修飾薬の開発

▶ 主な研究内容

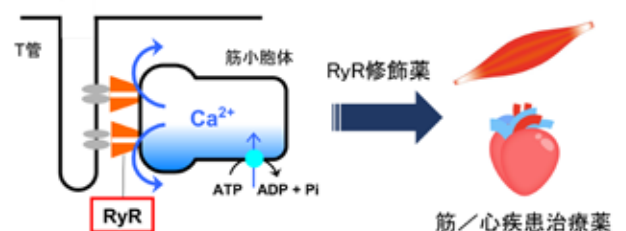
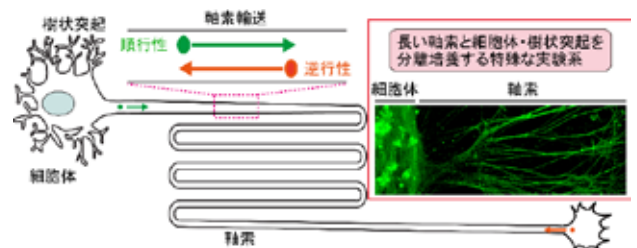
1. 神経変性疾患は遺伝的要因だけでなく神経細胞の活動や周囲の環境の影響を受け徐々に進行しますが、その初期病態は不明です。当研究室では、**生体内の神経回路と環境を保ちつつ生体外で長期維持可能な脳器官培養** (スライス培養) 系を用いて、**アルツハイマー病**をはじめとする神経変性疾患の初期病態を再現する生体外モデルを構築し解析を行っています。

2. 神経軸索は非常に長い突起であり、ダイナミックに変化する細胞外環境に対応して構造を変化させますが、軸索と細胞体の通信手段は不明です。当研究室では、神経細胞の**細胞体・樹状突起と軸索を異なる細胞外環境で培養できる実験系**を駆使し、軸索と細胞体が軸索輸送を介して相互に連携しあう機構と、神経変性疾患との関連について研究しています。

3. リアノジン受容体 (RyR) は骨格筋および心筋の筋小胞体に存在する Ca^{2+} 遊離チャネルです。 Ca^{2+} は筋収縮に必須であり、RyR の機能異常はさまざまな**筋疾患**や**不整脈性心疾患**を引き起こします。当研究室では、RyR 活性を特異的に修飾する薬物 (阻害薬、活性化薬) の開発を行っています。これらは**新しい筋/心疾患治療薬**として疾患克服に向けた大きな一歩になる可能性があります。



フィルターメンブレン培養器上で培養した脳 (海馬) 切片。フィルター上に5枚の切片 (赤矢印) を乗せて培養したもの。
 培養5週間目の培養海馬切片標本。抗 NeuN 抗体で神経細胞を緑で染色している。
 培養海馬切片標本中の神経細胞に緑色蛍光タンパク (GFP) を発現させたもの。青緑色に見えるものが、海馬 CA1 の錐体細胞。



分子病理病態学

《病理・腫瘍学講座》

担当教授



折茂 彰

スタッフ

《准教授》 小林敏之 / 安川武宏

《助教》 杉谷善信 / 山下和成 / 富永香菜



▶ 主な研究テーマ

- ① 癌内線維芽細胞 (CAFs) の癌悪性化促進機構の解明
- ② CAFs の癌促進能の維持機構および細胞多様性の調節機構の解明
- ③ 癌間質を標的にした新規癌治療法の開発

▶ 主な研究内容

1. CAFs の癌悪性化促進機構の解明

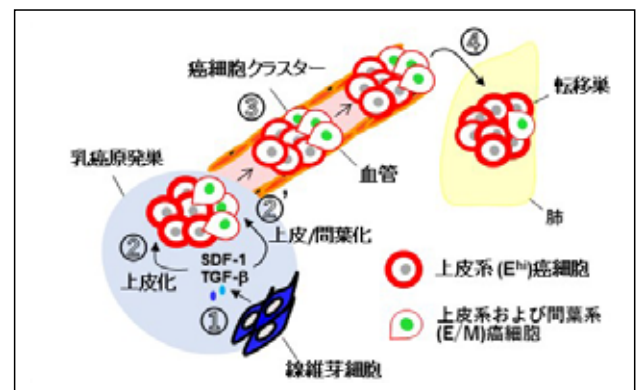
上皮間葉移行 (完全型) を経た単一癌細胞あるいは細胞接着能を有した癌細胞集団 (クラスター) のどちらが主に癌の浸潤・転移に寄与しているのかは明らかではない。近年、癌細胞クラスターが細胞死抵抗性を亢進し浸潤・転移に必須であることが複数のグループより報告されている。また、癌微小環境よりのシグナルが癌細胞の浸潤・転移を促進することが知られているが、癌細胞クラスター形成に関しては報告は殆どない。さらに、CAFs が癌の浸潤・転移を促進するメカニズムに関しても不明な点が多い。

このような状況の中、我々は CAFs が癌細胞に部分的上皮間葉移行を誘導し、癌細胞クラスターの形成を介して、浸潤・転移を促進することを明らかにした (図 1; Matsumura, et al. Life Sci Alliance, 2019)。ヒト乳癌細胞と CAFs を免疫不全マウスへ共移植し、形成された癌塊より移植した癌細胞を抽出した。これらの癌細胞は、CAFs 由来の SDF-1 および TGF- β により、上皮系の性質を呈した癌細胞 E^{hi} (E-cadherin^{hi}ZEB1^{lo/neg}) タイプと、E-カドヘリンと ZEB1 共陽性で上皮系と間葉系の両方の性質を呈した癌細胞 E/M タイプ (E-cadherin^{lo}ZEB1^{hi}) の性質を獲得していた。

この2種類の乳癌細胞がクラスターを形成することにより、細胞死抵抗性および高浸潤・転移能を獲得していることが明らかになった。さらに肺に転移した E/M タイプ癌細胞は上皮系の E^{hi} 表現型に戻ることで、転移コロニー形成を促進した (図 1)。また、CAFs により誘導された E/M および E^{hi} タイ

プの表現型や高浸潤・転移能は癌細胞に安定的に維持されていた。

現在、CAFs が癌細胞に不均一性 (少なくとも E^{hi}, E/M タイプ) を誘導する分子メカニズムのさらなる解明および高浸潤能・転移能が癌細胞に安定して維持される際のエピゲノムのリプログラムに関する研究が進行中である。



(Matsumura, et al. Life Sci Alliance, 2019)

図 1: 癌内線維芽細胞の新規の乳癌浸潤・転移促進のメカニズムの発見

- ① 癌内線維芽細胞は多量のサイトカイン SDF-1 および TGF- β を産生する。
- ② これらのサイトカインの刺激は、上皮系の E^{hi} タイプの乳癌細胞を作出する。
- ③ また同時に上皮系および間葉系の両方の性質を呈した浸潤能の亢進した E/M タイプの乳癌細胞を作出する。
- ④ これらの乳癌細胞はクラスターを形成し、局所浸潤し、血管を通過することにより肺に転移を形成する。
- ⑤ 肺に転移した E/M タイプ癌細胞は上皮系の表現型に戻ることで、転移コロニー形成を促進する。

担当教授



切替 照雄

スタッフ

《准教授》 栗原京子 / 馬場理 / 多田達哉

《助教》 大城聡 / 遠矢真理



▶ 主な研究テーマ

- ① 多剤耐性グラム陰性菌の分子疫学
- ② 感染症診断法の開発
- ③ マイクロバイオーム解析による感染制御

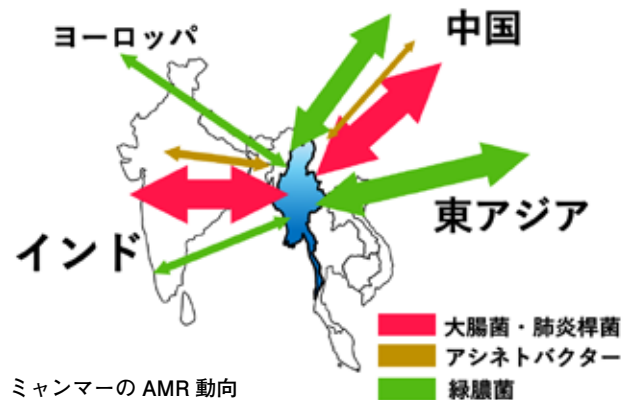
▶ 主な研究内容

医療分野 SATREPS 事業をミャンマーで展開

地球規模で拡大している薬剤耐性菌（AMR）は、医療安全を根底から脅かしており、WHOは「AMRの克服は人類が共同で取り組むべき最重要課題である」と公表しています。ミャンマーでは設備・人材の不足、病院の検査体制未整備、環境への抗菌薬の流出の懸念などが問題となっており、AMRの実態は明らかではありません。そのため継続的なAMRサーベイランスを実施するネットワークの構築が必須です。

2015年から3年間、ミャンマーで初めてのAMR疫学調査を実施した結果、ミャンマーのAMRは、周辺のインド、中国、ヨーロッパや東アジアで報告されているAMRの影響を受けていることが明らかとなりました（右図、参考文献）。AMRは近い将来、極めて深刻な問題となるおそれがあるため、AMRの検査能力強化及びAMR情報の収集・解析をするAMR研究拠点の構築が必須です。

本事業では、ミャンマー国立衛生研究所および同国の基幹病院と共同でAMRサーベイランスネットワークを構築します。さらに、ミャンマーで継続的にAMRサーベイランスを実施するために必要なプロトコルの開発を行い、AMR分子疫学解析からミャンマーで流行している薬剤耐性因子およびその伝播様式を解明します。またミャンマーの若手研究者の人材育成・交流を実施し、将来的な本学の研究拠点とすることを目指します。



ミャンマーのAMR動向

参考文献

Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63: e02397-18,
Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63: e00475-19,
mSphere. 2020; 5: e00054-20.

生体防御・寄生虫学

《 熱帯医学・寄生虫病学講座 》

担当教授



美田 敏宏

スタッフ

《准教授》 平井誠

《助教》 吉田菜穂子



▶ 主な研究テーマ

- 1 薬剤耐性マラリアの分子疫学：耐性の出現・原虫集団への拡散メカニズムの解明
- 2 流行地で有用な薬剤耐性のゲノム診断手法の開発
- 3 新規抗マラリア薬の開発

▶ 主な研究内容

フィールドに根ざした次世代型のマラリア薬剤耐性研究でグローバルなマラリア対策に有用な新規ツールを開発

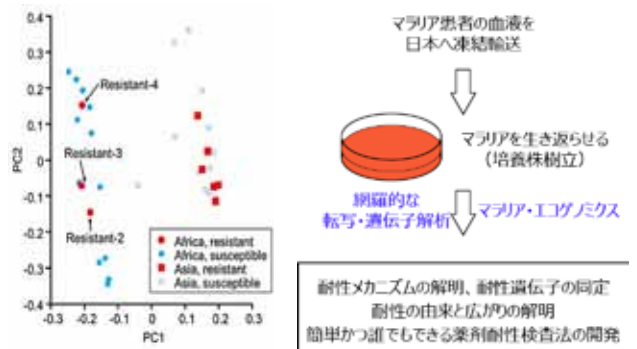
マラリアは世界三大感染症の1つで、死に至る熱帯熱マラリアの9割はアフリカで起こっています。深刻な状況を引き起こしているのが薬剤耐性です。私たちはこの問題の解決に向け「攻め」の疫学、基礎・応用研究をすすめています。

●アルテシニンはその発見者に2015年ノーベル生理学・医学賞が授与された強力な治療薬で現在の第一選択薬です。私たちは定期的な薬剤耐性のフィールド調査をウガンダ共和国で実施、アルテシニンに抵抗性を持つ原虫がアフリカにも出現していることを世界で初めて発見しました。さらに詳細な集団ゲノム解析（エコゲノミクス）を実施し、この抵抗性マラリアはアフリカで独自に出現していたことをつぎとめました。本結果は世界から注目を集め、Emergence Infectious Diseases 誌（2018年）に掲載されました。

●私たちは遺伝子改変により普通のマラリア原虫より38倍速く進化する原虫を作成、数週間～数ヶ月で薬剤耐性原虫をラボで作ることが可能となりました。このシステムにより流行地で耐性マラリア原虫が出現する前にラボで耐性原虫を単離できるため、有効な診断法や治療法を準備しておくことが可能になり、グローバルな薬剤耐性マラリア対策に大きく貢献します。



マラリア流行地でのフィールド研究



Emerg Infect Dis, 2018

担当教授



三宅 幸子

スタッフ

《先任准教授》 八木田秀雄

《准教授》 秋葉久弥 / 千葉麻子 / 能登大介



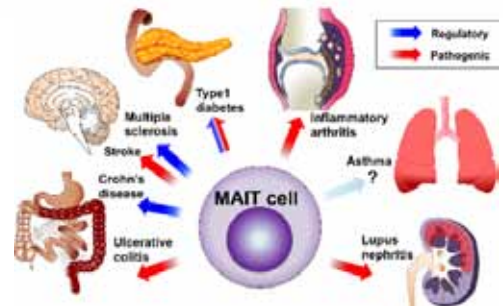
▶ 主な研究テーマ

- ① 自己免疫の病態解明と新規治療法の開発
- ② 神経免疫疾患の病態解明と新規治療法の開発
- ③ CD4 T細胞の働きをコントロールする補助シグナル分子の研究

▶ 主な研究内容

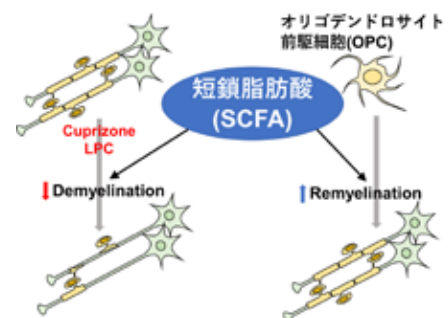
自己免疫の病態解明と新規治療法の開発

千葉麻子准教授のグループは膠原病内科、消化器内科、呼吸器内科、脳神経内科との共同研究から、自然リンパ球である粘膜関連インバリアント T (MAIT) 細胞は免疫疾患や炎症に重要な役割を担うこと、その活性化阻害により疾患モデルの病態が改善することを示しました (図, Chiba A, et al. Front Immunol. 2018 より改変)。また全身性エリテマトーデスにおける I 型 IFN 産生亢進における単球の STING 経路の関与を明らかにしました。



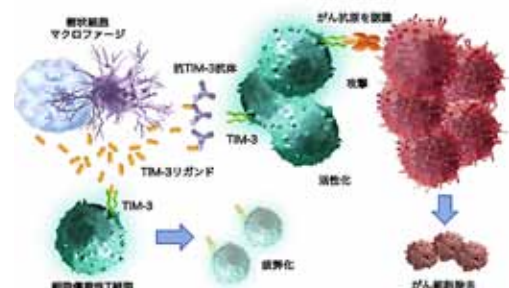
神経免疫疾患の病態解明と新規治療法の開発

能登大介准教授のグループでは、神経免疫疾患における免疫系、およびグリア細胞の働きについて研究しています。代表的神経免疫疾患である多発性硬化症のモデルマウスに腸内細菌の主要代謝産物である短鎖脂肪酸を与えることで症状が抑制されること (Mizuno M, et al. PLoS One. 2017)、短鎖脂肪酸が髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの前駆細胞に直接作用し、脱髄を抑制、再髄鞘化を促進することを明らかにしました (Chen T, et al. J Neuroinflammation, 2019)。



CD4 T細胞の働きをコントロールする補助シグナル分子の研究

T細胞の機能を抑制する補助シグナル分子 PD-1 に対する中和抗体が、免疫チェックポイント阻害薬として悪性腫瘍に対する治療法を向上させる一方で、副作用も臨床的な問題となっている。秋葉准教授のグループは、抗 TIM-3 抗体が新たな免疫チェックポイント阻害薬として抗腫瘍効果を示すとともに、副作用である間質性肺炎の発症と悪化についても危険性を示し、臨床応用に際し十分考慮する必要性を示しました (Isshiki T, et al. J Immunol. 2017)。



疫学・環境医学

《 衛生学講座 》

スタッフ

《准教授》 黒澤美智子／北村文彦

《助教》 伊藤弘明／細川まゆ子／松川岳久



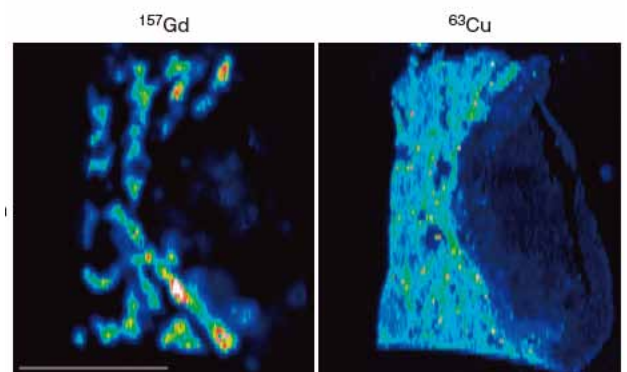
▶ 主な研究テーマ

- ① 疫学研究：健康問題を明らかにする
- ② 労働衛生：実践により労働者の健康を守る
- ③ 環境保健：環境因子の健康影響

▶ 主な研究内容

環境医学領域におけるメタロミクス手法の開発と応用に関する研究の推進

ゲノミクス (Genomics)、プロテオミクス (Proteomics) と並ぶ、メタロミクス (Metalloomics) の概念に着目し、環境医学領域におけるメタロミクス手法の開発と応用を推進しています。ヒト集団を対象とする微量元素の健康影響に関する疫学研究と最新の分析手法とを統合し、各種微量元素について①複数の元素を同時に、②生体内のどこに、③どのような化学形態・同位体比で分布しているかを網羅的・総合的に明らかにする手法を確立することを目的とした研究をしています。各種の測定法の開発と改良を進めるとともに、これを補完する実験研究により、各種微量元素の生体機能メカニズムの解析手法を開発しています。



分析例) ウサギ VX-2 肝臓癌モデル中の定量的ガドリニウムイメージング像¹⁵⁷Gdの定量画像 (左) と⁶³Cu分布の画像 (右)*

* KUBOTA, et al. "Quantitative Bio-imaging of Gadolinium-157 in Tissues Through Laser-ablation ICP-MS for Neutron Capture Therapy." *Juntendo Medical Journal* 65.5 (2019): 461-467.

公衆衛生学

《公衆衛生学講座》

担当教授



谷川 武

スタッフ

- 《先任准教授》 和田裕雄
- 《准教授》 湯浅資之 / 野田愛 / 遠藤源樹 / 米本直裕
- 《助教》 友岡清秀 / 佐藤准子



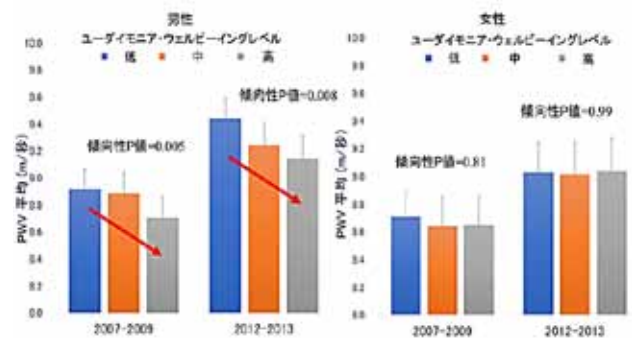
▶ 主な研究テーマ

- ① 一般住民を対象とした研究 (CIRCS 研究、東温スタディ、小学生における睡眠呼吸障害と不注意・多動に関する疫学調査)
- ② 職域集団を対象とした研究 (就労女性を対象とした睡眠呼吸障害に関する研究、健康起因事故防止のための実証的研究と防止対策の普及開発研究、東京電力福島第一・第二原子力発電所における産業保健に関する研究、医師の働き方改革に関する研究)
- ③ その他 (治療と就労支援、国際保健政策と国際協力等)

▶ 主な研究内容

「人生における意味や目的」が循環器疾患の発症リスクを抑制する
～英国公務員の5年間にわたる大規模縦断調査で明らかに～

順天堂大学医学部公衆衛生学講座の野田愛特任准教授、谷川武教授らの研究グループは、英国ロンドンで働く公務員を対象とした大規模な縦断研究*1)のデータを用いた調査分析により、ポジティブな心理状態(学術的に「心理的ウェルビーイング*2」と呼ばれる)の要素である「人生における意味や目的」と循環器疾患の発症リスクとの関連性を分析し、高齢男性においては、心理的ウェルビーイングによる動脈硬化の抑制効果が認められること、さらに、5年経過後も効果が持続することがわかりました。本研究結果により、人生における充足感や充実感といった心理的ウェルビーイングのレベルを高めることが、人口の高齢化が進む現代社会における循環器疾患予防に役立つと期待されます。本研究は、米国の医学雑誌「Hypertension」(2020年7月13日付)に掲載されました。



担当教授



齋藤 一之

スタッフ

《准教授》 中西宏明

《助教》 松川岳久（衛生学併任）



▶ 主な研究テーマ

- ① 突然死の法病理学（心血管および乳幼児）
- ② DNA プロファイリングの実用化
- ③ 動物由来生薬の DNA 鑑定法の構築
- ④ 酸化ストレスと冠動脈攣縮

▶ 主な研究内容

突然死の法病理学

脳動脈瘤／解離や心筋梗塞破裂、高血圧性脳出血の責任血管破綻の病理発生、冠動脈攣縮・好酸球性冠動脈周囲炎（梶原病）の病理、乳幼児突然死症候群の病態などについて検討している。

DNA プロファイリングの実用化に向けて

ヒトゲノムの一塩基多型（SNP）を指標とした DNA プロファイリングの実用化を目指している。デンマークのコペンハーゲン大学との共同研究で、本土出身日本人と沖縄出身日本人の識別をできるだけ少ない SNP を用いて推定できる方法を検討している。

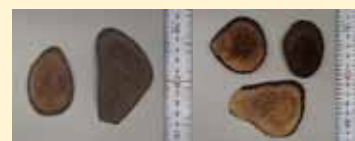
DNA 鑑定による生薬類似品の識別

基原動物が複数混合した動物由来生薬でも次世代シーケンサーを用いて、個々の基原動物を推定できる方法を構築している。

酸化ストレスと冠動脈攣縮の関係

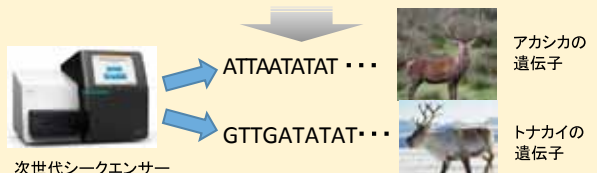
金沢医科大学との共同研究で、酸化ストレスと冠動脈攣縮の関係を研究している。当研究室では、独自で開発した手法で酸化ストレスマーカーである 3-nitrotyrosine と 4-hydroxy-2-nonenal の測定を行っている。

<DNA鑑定による生薬類似品の識別>



左：アカシカ由来鹿茸、右：トナカイ由来鹿茸類似品

粉末や刻みの状態では、トナカイの角が混入していたとしても、見破るのはほぼ不可能



抽出したDNAに含まれる遺伝子を塩基配列ごとに検出し、その塩基配列から各々の動物種を特定。

検出された遺伝子の比率から、おおよその混合比も推定できる。

医史学・医の人間学

《 医史学研究室 》

特任教授



酒井 シヅ

特任教授



坂井 建雄

スタッフ

《客員教授》 山田裕道／大久保剛

《助 教》 澤井直

《非常勤助手》 村上歩



▶ 主な研究テーマ

- ① 西洋医学史、近代以前と近代
- ② 日本医学史、とくに江戸期以降
- ③ 医学教育史、とくに順天堂

▶ 主な研究内容

日本で唯一の医史学研究室

酒井シヅ教授は、わが国の医学史の第一人者で、広く愛読されている『病が語る日本史』（講談社学術文庫、2008）など数多くの著作があります。

坂井建雄教授は、医学史の古今の原典資料を幅広く渉猟し、新たな医学史書『図説 医学の歴史』（医学書院、2019）、一般向けに『医学全史』（ちくま新書、2020）を上梓しました。18世紀以前の西洋伝統医学が4教科で教えられて近代医学とは異なる構造をもっていたこと、その中の科学的探究の要素が19世紀以後に発展して、基礎医学と臨床医学からなる西洋近代医学が生まれたという、新しい知見を元に医学史が描かれています。医学教育の歴史については、『日本医学教育史』（編著、東北大学出版会、2012）、『医学教育の歴史—古今と東西』（編著、法政大学出版局、2019）を発表しています。

坂井教授と澤井直助教授が中心となって、古代の医師ガレノスのギリシャ語原典を解説・翻訳する研究会を定期的にもち、『ガレノス解剖学論集』（京都大学学術出版会、2011）、『身体諸部分の用途について』（同、2016）を上梓しています。



スタッフ

- 《教授》 岡田隆夫／武田裕子／富木裕一
《先任准教授》 鈴木勉／和田裕雄／西崎祐史
《准教授》 渡邊マキノ
《助教》 関根美和



▶ 主な研究テーマ

- ① 健康格差の社会的要因 (SDH) の教育
- ② 成績分析と学修指導
- ③ 臨床研修とキャリアパス形成

▶ 主な研究内容

私たちの健康は、暮らしや経済活動など社会的要因 (SDH) と密接に関係しています。病気になったり、治療を中断してしまったときに「患者の自己責任」とせず、その背景に目を向ける医師を育成する教育プログラムや教材を開発しています。医学生は社会的困難を抱えた方々に出会い、医師の役割や自分たちにできることを考え、発信します。

その一環として、「やさしい日本語」に取り組んでいます。「ことばの壁」が医療へのアクセスを阻害し健康格差をきたしている現状があるからです。動画教材を作成し YouTube で提供しています (<https://easy-japanese.info/archives/391>)。

こうした SDH 教育は社会的共感力 (social empathy) を育むという仮説を立てて、現在、その効果を解析し測定する評価ツールに取り組んでいます。

変化する社会のニーズに応える医師養成を医学部の社会的責任として、教育・研究活動を展開しています。



外国人患者役の留学生とロールプレイ

国内の医学部で初めて正規の授業に「やさしい日本語」を導入しました。学内の留学生や研究者が患者役として協力しました。

<https://www.juntendo.ac.jp/co-core/education/yasashii-nihongo202011.html>

循環器内科学

《循環器内科学講座》

担当教授



南野 徹

スタッフ

《准教授》 磯田菊生／岡崎真也／小西博広／藤本進一郎／葛西隆敏／岩田洋／林英守／宮崎彩記子／土肥智貴／末永裕哉

《助教》 横山美帆／岡井巖／田淵晴名／高村和久／華藤芳輝／福島理文／高須清／土井信一郎／上木裕介／遠藤裕久／加藤隆生



▶ 主な研究テーマ

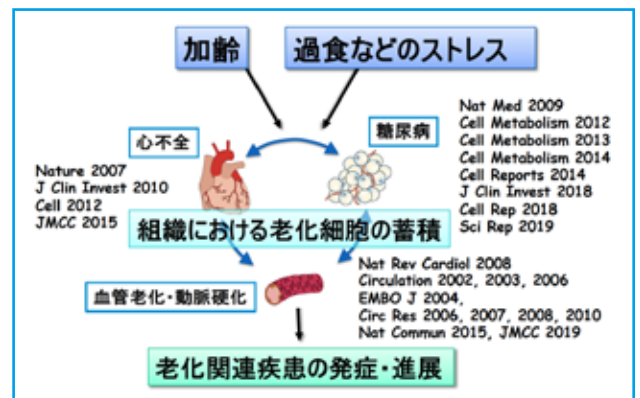
- ① 老化細胞を標的とした加齢関連疾患治療開発
- ② Seno-metabolite 制御による疾患治療開発
- ③ 老化細胞に対する免疫制御機構の解明

▶ 主な研究内容

老化細胞を標的とした加齢関連疾患に対する治療法の開発

これまで私たちの研究グループでは、加齢やメタボリックストレスによって、組織における老化細胞の蓄積が加速すること、蓄積した老化細胞が SASP 因子の分泌などを介して臓器老化や老化関連疾患の発症・進展に関与することなどを明らかにしてきました。

さらに最近では、蓄積した老化細胞を除去する薬剤 (Senolytics) を同定し、それらの薬剤により、病的老化形質を改善しうることを明らかにしています。また、Bioinformatics の手法により、老化細胞特異的に発現する老化細胞抗原 (Seno-antigen) を複数同定しています。なかでも老化血管内皮細胞・マクロファージに高発現する SAGP については、その分子を標的とするワクチンを開発し、ワクチンによる SAGP 陽性老化細胞除去によって、高カロリー食誘導性の糖尿病・動脈硬化や加齢に伴うフレイルの改善、早老症の寿命延長など、病的老化改善効果を認めることを明らかにしています。また、老化に伴い増加する代謝産物 (Seno-metabolite) も同定しており、その一つである酸化コリンが心不全の発症・進展に重要であることを明らかにしています。



SAGP陽性老化細胞の除去により老化の形質が改善する



消化器内科学

《 消化器内科学講座 》

教授



永原 章仁

スタッフ

- 《教授》 池嶋健一／伊佐山浩通
- 《先任准教授》 荻原達雄／北條麻理子／山科俊平
- 《准教授》 澁谷智義／今一義／芹澤信子／松本健史／内山明／石川大／藤澤聡郎／上山浩也／深田浩大／松本紘平
- 《助教・助手》 福原京子／柳沼礼子／上田久美子／内田志野／中寺英介／竹田努／野村収／福嶋浩文／村上敬／赤澤陽一／芳賀慶一／落合一成／菟川真由子／林田翔



▶ 主な研究テーマ

- 1 腸内細菌解析研究(食物アレルギー・アトピー性皮膚炎)、炎症性腸疾患に対する腸内細菌療法研究
- 2 特殊型消化管癌の病態解明と新規治療標的の探索
- 3 「内視鏡診断AIシステム」の開発
- 4 機能性消化管疾患:機能異常の可視化と治療戦略の構築
- 5 大腸鋸歯状病変の臨床病理学的・分子生物学的特徴の解析、発癌機構の解明
- 6 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)において脂肪毒性を生じるメカニズムの解明
- 7 アルコール関連肝障害における小腸内細菌叢の役割の解明
- 8 脂肪性肝炎の病態進展における核内脂肪滴の意義
- 9 肝病態形成におけるオートファジーの役割の解明
- 10 原発性硬化性胆管炎の発症に与える腸内細菌の役割の解析
- 11 膵臓癌の浸潤・転移におけるIL-13Ra2の作用機序の解明
- 12 微生物持続感染の胆膵発癌に対する影響と機序の解明
- 13 非アルコール性早期慢性膵炎の病態と関連遺伝子の解明
- 14 胆膵内視鏡手技における新規ステントの開発
- 15 Interventional EUS手技の開発
- 16 胆膵癌に対する抗腫瘍療法の開発

▶ 主な研究内容

① 炎症性腸疾患に対する腸内細菌療法研究(右図①) 抗生剤と便移植を併用することで、腸内細菌の移植がより効率的に達成できており、長期間にわたってドナーの腸内細菌叢が安定化(特にバクテロイデス種が定着)することを報告してきました。長期経過の検討では患者と便ドナーの関係が①兄弟、姉妹であること、②年齢差が10歳以内(同世代)であることが便移植療法の長期治療効果を高めることが判明し、効果的な個別化腸内細菌療法確立への可能性を示しました。

⑤ 大腸鋸歯状病変の臨床病理学的・分子生物学的特徴の解析、発癌機構の解明(右図②) 大腸 serrated pathway の進展に Wnt シグナルが関与し、それは AXIN2 や MCC などの関連遺伝子のメチル化に起因することを科学雑誌に報告しました。また serrated pathway には BRAF 変異型 MSI-high の癌のみならず MSS の癌へと進展する経路が存在し、それらは FBXW7 や TP53 など異なる遺伝子が影響していることを示しました。

⑬ 脂肪酸バランスの変化が非アルコール性脂肪肝炎の病態悪化に寄与する(右図③) 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)およびアルコール性肝障害の病態解明を目指した研究を行っています。今回の研究では生化学教室の横溝グループとのコラボレーションで、加齢マウスを用いた高脂肪食誘導脂肪肝のモデルでは若年マウスと比較して脂肪肝炎の増悪を来とし、その背景として脂質代謝バランスの変化による中性脂肪の増加と多価不飽和脂肪酸が結合したリン脂質の減少を生じていることを明らかにしました。

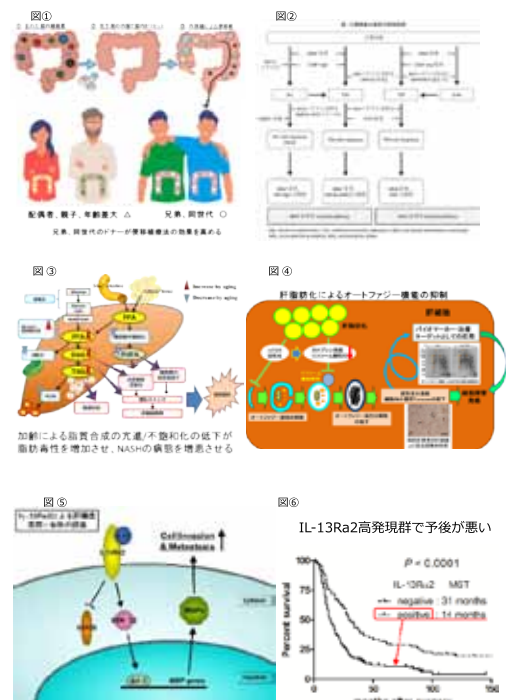
⑭ 肝病態形成におけるオートファジーの役割(右図④) 肝脂肪化によってリソソームの酸性化や蛋白分解酵素の障害が生じオートファジーによる細胞内蛋白分解機能が抑制されること、肝病態形成にオートファジー機能障害が関与することを明らかにしてきました(Nakadera et al. BBRC2016, Fukushima et al. Hepatol Res.2018)。現在、我々が同定したオートファジー抑制により発現する不溶性核蛋白をターゲットとした新規抗癌治療の開発を行っています。

⑮ 伊佐山教授が厚生労働省 難治性肝胆道疾患に関する調査研究班の硬化性胆管炎・肝内結石分科会長を務めており、当院が硬化性胆管炎研究の総本山となっています。原発性硬化性胆管炎に関しては腸内細菌叢と発症メカニズムの関連を調べ、治療に結び付けるべく研究しています。

⑯ 胆道癌・膵臓癌においては癌特異抗原の一つである IL-13Ra2 が膵臓癌の浸潤・転移に促進的に関与していることを発見し(右図⑤)、高発現群の予後が有意に短いことを報告しました(右図⑥)。IL-13Ra2 の発現を低下させることにより膵臓癌の浸潤転移を抑制する研究を行っています。

⑰-⑱ EUS-FNA、胆汁や膵液中の病原体を次世代シーケンサーを用いて解析し、発癌との関連を検討しています。検体の解析はマイクロバイオーム研究講座の渡邊心先生と共同で行っています。小児科の清水俊明教授と共に早期慢性膵炎の関連遺伝子を明らかにする研究を行っています。

⑳-㉑ 内視鏡関連では企業と組んで内視鏡システムや内視鏡透視装置の開発や、ステントなど治療器具の設計や新規開発を進めています。また閉塞性黄疸に対する胆管ステント治療や、Interventional EUS 治療の有用性を検討する多施設共同前向き試験などを企画し遂行しています。



消化器画像診断・治療学

《 消化器画像診断・治療研究室 》

担当教授



椎名 秀一郎

スタッフ

《准教授》 丸山紀史／永松洋明

《助教》 石井重登



▶ 主な研究テーマ

- ① 肝癌の診断と低侵襲治療
- ② 分子標的薬とIVRを用いた進行肝癌の治療
- ③ 門脈圧亢進症の包括的マネジメント

▶ 主な研究内容

教室では、画像技術を応用した消化器疾患の診断と低侵襲治療を、診療・研究の主軸としている。特に肝がんに対するAblation治療（ラジオ波・マイクロ波）では、2013年以降、年間治療数国内トップを維持している。日本の技術は世界最高水準であることから、教室の成果は世界一ともいえる。その背景として、椎名教授の卓越した治療実績を基に、高度な医療設備と充実したスタッフを備え、企業と共同開発した診療ツールを使用していることにある。

また、Ablationの技術レベル向上を目指して、他施設の医師を対象とした国内・国際版トレーニングプログラムも開催している。これまで、国内版は計14回実施し全国各地から237名の医師が受講した。また国際版は計7回実施し、海外から111名が受講した。

進行肝癌の診療については、種々の分子標的薬やカテーテルを用いたIVR手技（簡易リザーバーを用いたNew FP肝動注など）を駆使し、腫瘍の縮小や予後の延長を目指して、積極的な診療を展開している。

門脈圧亢進症に対しては、画像診断による血行動態の評価を基盤として、高度なIVR治療を行い、慢性肝疾患患者や希少な血行異常症の包括的マネジメントを実践している。

さらに最近では、身体支持基盤だけでなく代謝疾患の有用な指標でもある骨格筋に注目し、筋肉組織環境に対する音響学的識別指標を創出することで、健康寿命延伸へ向けた新たな画像診断法を構築する先進的研究にも着手している。



順位	施設名	所在地	治療数	原発性肝がん	転移性肝がん
1	順天堂大学順天堂医院	東京	660	500	160
2	NTT東日本関東病院	東京	368	295	73
3	東京大学病院	東京	334	315	19
4	済生会新潟第二病院	新潟	253	216	37
5	関東中央病院	東京	240	102	138
6	近畿大学病院	大阪	214	201	13
7	仙台厚生病院	宮城	193	182	11
8	三井記念病院	東京	192	142	50
9	松山赤十字病院	愛媛	181	174	7
10	武蔵野赤十字病院	東京	174	168	6

週間朝日 MOOK2020

呼吸器内科学

《呼吸器内科学講座》

担当教授



高橋 和久

スタッフ

- 《教授》 堀賢
- 《先任准教授》 瀬山邦明／鈴木勉
- 《准教授》 高橋史行／児玉裕三／十合晋作／長岡鉄太郎／塩田智美／原田紀宏／佐藤匡
- 《講師》 田島健
- 《助教》 宿谷威仁／伊藤潤／光石陽一郎／高木陽／加藤元康／高遠／朝尾哲彦／岡本翔一



▶ 主な研究テーマ

研究テーマ 1 (肺癌・中皮腫・胸腺癌)

- ① 非小細胞肺癌における EGFR-TKI 耐性癌幹細胞の解析
- ② 中皮腫・小細胞肺癌におけるエピジェネティクスを標的とした新規治療標的の模索
- ③ 肺癌における酸化ストレス応答系の破綻と治療標的としての可能性
- ④ 血中循環腫瘍細胞 (Circulating tumor cell; CTC) の解析
- ⑤ 癌関連線維芽細胞 (Cancer-associated fibroblast: CAF) の解析
- ⑥ 胸腺腫瘍 (Type B3 と Type C) における鑑別マーカーの探索
- ⑦ 臨床研究・治験 (肺癌・進行胸腺癌など)

研究テーマ 2 (LAM・BHD・COPD・喘息・肺高血圧・間質性肺疾患・睡眠時無呼吸症候群)

- ① リンパ脈管筋腫症 (LAM)、Birt-Hogg-Dubé 症候群 (BHDS)、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン欠乏症、嚢胞性肺疾患の病態解明と臨床研究

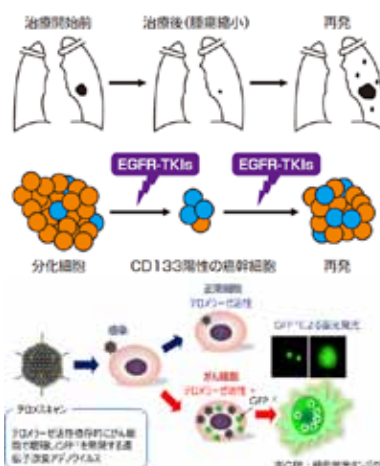
- ② 喫煙暴露・老化モデルマウスを用いた COPD 病態の解明
- ③ マイクロ RNA による COPD 治療を目指した気道分泌型エクソソーム解析
- ④ 喘息病態における自然リンパ球、MAIT 細胞の解析
- ⑤ 喘息病態における生物学的製剤の効果を予測するバイオマーカーの探索
- ⑥ 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の病態解析とバイオマーカーの開発
- ⑦ PAH モデルラットを用いた Multi-tyrosine kinase inhibitor の検証
- ⑧ 特異性肺線維症、薬剤性肺障害、膠原病関連間質性肺疾患の臨床的検討
- ⑨ 上皮間葉転換 (EMT) を標的とした新規治療開発
- ⑩ 睡眠時無呼吸症候群、呼吸不全、呼吸生理に関係した臨床研究
- ⑪ 間欠的低酸素暴露マウスを用いたアルツハイマー病の関与の検討

▶ 主な研究内容

研究内容 1

当講座では、肺癌 (非小細胞肺癌、小細胞肺癌)、悪性胸膜中皮腫、胸腺癌などの基礎的研究として、高橋和久、高橋史行、十合晋作、田島健、光石陽一郎を中心に大学院生や海外留学生らを指導し、上記研究プロジェクトを行っている。また同時に、高橋和久、宿谷威仁、高遠、朝尾哲彦を中心に、肺癌や進行胸腺癌に関する臨床研究も推進している。

上段：EGFR-TKI 耐性肺癌幹細胞の解析
下段：テロメスキャンを用いた血中循環腫瘍細胞 (CTC) の解析



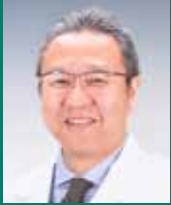
研究内容 2

当講座では瀬山邦明、岡本翔一を中心に LAM・BHD などの希少疾患や嚢胞性肺疾患の病態解析と臨床研究、佐藤匡、児玉裕三らにより喫煙暴露モデルを用いた COPD の病態解明や臨床研究、原田紀宏、伊藤潤らにより気管支喘息の病態における自然リンパ球、MAIT 細胞の解析や生物学的製剤の効果を予測するバイオマーカーの探索、十合晋作、加藤元康らによるびまん性肺疾患の臨床及び基礎研究、塩田智美らを中心に睡眠時無呼吸症候群・呼吸不全の臨床および基礎研究を展開している。

腎臓内科学

《腎臓内科学講座》

担当教授



鈴木 祐介

スタッフ

《先任准教授》 合田朋仁 / 鈴木仁

《准教授》 上田誠二 (大学院) / 中田純一郎 / 木原正夫 / 村越真紀

《助教》 眞野訓 / 高木美幸 / 小林敬 / 佐藤大介 / 野原奈緒 / 毎熊政行 / 佐藤浩司 / 牧田侑子 / 高畑暁子 (非常勤)

《助手》 狩野俊樹



▶ 主な研究テーマ

- ① IgA 腎症の病態解明に関する研究 「**IgA 腎症透析移行ゼロ化**」
- ② 糸球体腎炎、生活習慣病による腎不全の病態解明に関する研究
- ③ 血液・腹膜透析患者における臨床転機に関する研究

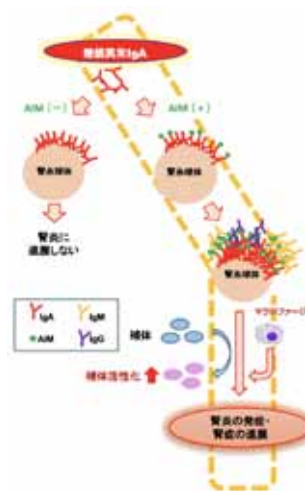
▶ 主な研究内容

IgA 腎症の炎症起点の鍵となる分子を同定

～ Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) は IgA 腎症において IgG/IgM 沈着を誘導し炎症を惹起する ～

当講座の高畑暁子非常勤助教、鈴木祐介教授らの研究グループは、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部門の宮崎教授らとの共同研究により、IgA 腎症の炎症起点の鍵となる分子を同定しました。IgA 腎症において、IgA の沈着だけでは腎炎が発症せず、apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) を介して IgA と他の免疫グロブリン (IgG および IgM) との沈着が生じることで腎症が発症・進展することを発見しました。この成果は、英科学雑誌 *Journal of the American Society of Nephrology* (2020 年 8 月 発刊、31 巻 8 号) に掲載され、本学プレスリリースにて公開されました (<https://www.juntendo.ac.jp/news/2020092301.html>)。

当講座では右記の研究グループのほか、他講座への大学院生の派遣も行い多数の共同研究を行っています。腎臓疾患を様々な観点から多数の大学院生が研究することで、思考力、着眼力、発想力を鍛錬し、リサーチマインドを有した臨床医の育成に取り組んでいます。



IgA腎症は、IgAの沈着のみでは腎炎が発症しない。AIMが糸球体IgAに沈着することでIgGおよびIgMの沈着が誘導され、補体が活性化し腎炎が発症・進展する。

IgA腎症グループ

IgA腎症の病態解明と新規治療開発

高血圧グループ

高血圧・血管内皮障害と多臓器連関

糖尿病性腎臓病グループ

糖尿病性腎臓病の病態解明
・バイオマーカー

腎不全グループ

血液・腹膜透析患者における転機と臨床パラメーターの関連など

膠原病・リウマチ内科学

《 膠原病内科学講座 》

担当教授



田村 直人

スタッフ

《教授》 山路健

《准教授》 天野浩文／野澤和久／小笠原倫大／松下雅和／多田久里守

《助教》 草生真規雄／河本敏雄／箕輪健太郎／安倍能之／林絵利／村山豪／宮下知子

《大学院生》 浅沼優子／安東大希／川口寛裕／久我大雅／小神昌寛／小山真由子／松下靖志／吉田舞



▶ 主な研究テーマ

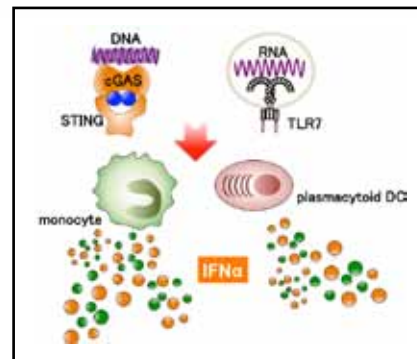
- ① 全身性エリテマトーデスの重症病態におけるバイオマーカーの検索
- ② 抗 MDA5 抗体陽性間質性肺炎の治療法開発とモデルマウス創出
- ③ 全身性エリテマトーデスにおけるインターフェロン α 過剰産生メカニズムの解明

▶ 主な研究内容

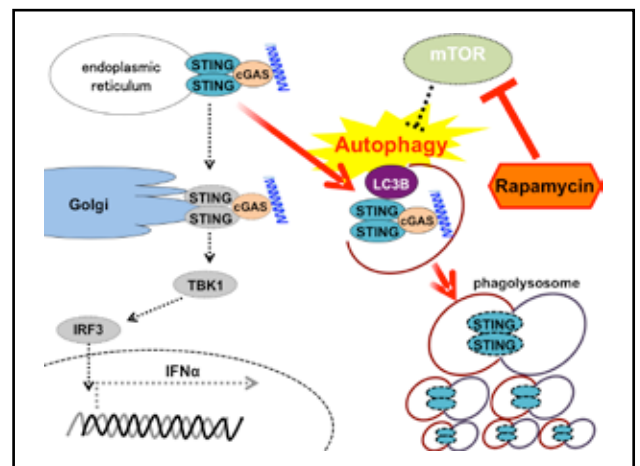
全身性エリテマトーデスにおける細胞内核酸受容体 STING を介した単球からのインターフェロン α 過剰産生をオートファジー作動薬で制御できることを発見

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) ではその病態形成に炎症性サイトカインであるインターフェロン α (IFN α) の過剰産生が関与していることが知られています。免疫担当細胞からの IFN α 産生機序は複数知られていましたが、SLE 病態に直接関わる IFN α 産生経路は特定できていませんでした。そこで、当講座では本学免疫学講座と共同で SLE における IFN α 過剰産生のメカニズムの解明に取り組んできました。

SLE 患者末梢血単核球を使用して評価した結果、SLE 患者では細胞内 RNA 受容体である Toll like receptor (TLR)7 を介した plasmacytoid dendritic cells (pDC) からの IFN α が過剰産生されていることを発見し、2017 年に Arthritis research & therapy 誌に報告しました。また同様に、細胞内 DNA 受容体である Stimulator of interferon genes (STING) を介して単球 (monocyte) からも病勢の強い SLE 患者で多くの IFN α が産生されていることを見出しました。さらにオートファジーを介した STING 代謝に着目し、オートファジー作動薬である Rapamycin を使用して SLE 患者由来の monocyte から STING 発現を減らすことで STING 経路下流の IFN α 産生を抑制できることを証明し、IFN α 産生制御の観点から Rapamycin が SLE の新規治療薬となる可能性を示しました。この成果は、2020 年に Rheumatology(Oxford) 誌に報告しました。



SLE では、TLR7 を介した pDC からの IFN α 産生が亢進し、かつ STING を介した monocyte からの IFN α 産生が亢進している



オートファジー作動薬 Rapamycin は STING をオートファゴソームに取り込んで分解することで、STING 経路下流の IFN α 産生を抑制する

担当教授



小松 則夫

スタッフ

《先任准教授》 佐々木純／安藤純

《准教授》 濱埜康晴／安藤美樹／高久智生／安田肇／築根豊／橋本由徳／枝廣陽子

《助教》 筒井深雪／白根脩一／渡邊直紀／落合友則／原田早希子／本田匡宏



▶ 主な研究テーマ

- ① iPS 細胞由来抗原特異的細胞傷害性T細胞療法の開発
- ② 次世代キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T) 療法の開発

▶ 主な研究内容

iPS 細胞由来の細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を用いることで悪性リンパ腫の治癒に成功 ～ 難治性 NK 細胞リンパ腫に対する新規細胞治療法へ期待 ～

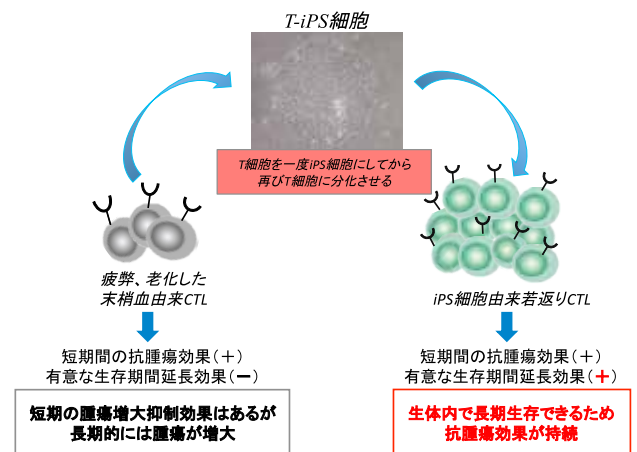
順天堂大学医学部血液学講座では iPSC 技術を用いることにより、抗原特異性を保持しながら、疲弊した CTL を機能的に若返らせて難治性腫瘍の治療に応用する研究を行なっています。

機能的に若返った iPSC 由来 CTL は、末梢血 CTL とは異なり、長期間にわたり幼若なメモリー T 細胞としてマウス生体内で生存できることを証明しました。極めて難治性のリンパ腫である EBV 陽性 NK 細胞リンパ腫の増殖を長期間にわたって強力に抑え続けることを見出し、リンパ腫を治癒することに成功しました。難治性リンパ腫の再発例、重症例に対し、iPSC 由来 CTL を用いた新規治療法の開発に大きく道を開く可能性を示しました (Ando et al., *Haematologica*, 2020)。

また生体内で長期生存する iPSC 由来 T 細胞を用いて次世代 CAR-T 療法の開発を行っています。基礎研究から実臨床への橋渡しを目指しています。

また、血液腫瘍だけでなく固形がんにもこの技術を応用しています。マザーキラーと呼ばれる子宮頸がんに対する iPSC 由来のヒトパピローマウイルス (HPV) 抗原特異的 CTL の作製にも成功しました。この iPSC 由来 HPV 特異的 CTL は、

子宮頸がんの増殖を生体内で強力に抑制し、末梢血 CTL と比較して生存期間を有意に延長させる効果があることをマウスモデルで証明しました。iPSC をバンキングすることにより、子宮頸がんにも有効な iPSC 由来 CTL の安定供給を可能とし、免疫細胞を用いた新規治療法の開発に大きく道を開く可能性を示しました (Honda et al., *Molecular Therapy*, 2020)。



代謝内分泌内科学

《代謝内分泌学講座》

担当教授



綿田 裕孝

スタッフ

《先任准教授》 佐藤博亮 / 田村好史 (スポーツロジセンター)

《准教授》 金澤昭雄 / 荻原健 / 宮塚健 / 内田豊義 / 三田智也 / 西田友哉 / 後藤広昌 / 佐藤淳子

《助教》 飯田雅 / 船山崇 / 加賀英義 (健康スポーツ室) / 門脇聡 / 中島健一 / 氷室美和 (糖尿病治療標的探索医学)



▶ 主な研究テーマ

- ① 膵β細胞の分化、再生とその恒常性維持機構
- ② アジア人のインスリン抵抗性の病態
- ③ 糖尿病性血管合併症の病態

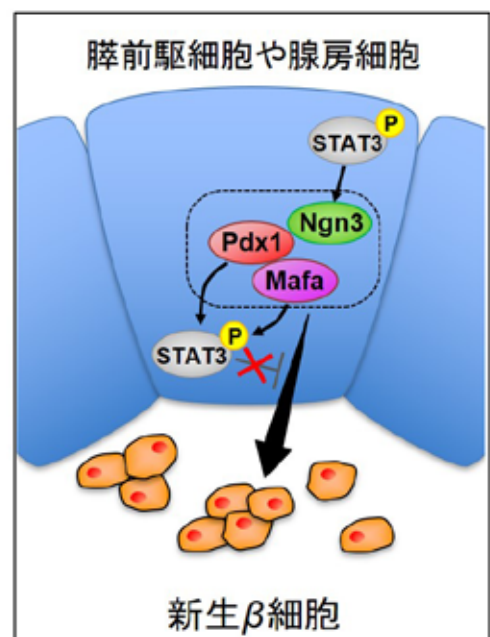
▶ 主な研究内容

糖尿病ではインスリンを産生する膵β細胞数の減少が認められ、これが病態の根本と考えられています。したがって、減少した膵β細胞を補充する治療が必要です。これまで、膵外分泌細胞に転写因子 Pdx1、Neurog3、Mafa を同時に発現させると膵β細胞への分化誘導が起こることが知られ、将来的には体内の細胞からのダイレクトリプログラミングを介した新規の糖尿病の治療法となりうるということが期待されますが、そのためには、さらなる分化誘導の効率化が必要です。そこで、その分化誘導の効率化を目指して独自に検討を進めてきました。その結果、膵外分泌細胞株である mPAC 細胞に転写因子 Pdx1、Neurog3、Mafa を発現させると STAT3 の活性化が起こることに気づきました。詳細にこの事象を検討すると、特に、分化した膵β細胞では、STAT3 の活性化が起こっていないこと、さらに、この STAT3 を抑制すると、β細胞分化が促進することを見出しました。

次に、生体内においても同様な STAT3 抑制によるリプログラミングの効率化が起こるか否かを検討するために、膵外分泌細胞に転写因子 Pdx1、Neurog3、Mafa を発現するマウスを作製し、同時に、Stat3 遺伝子を欠失させたところ、新生β細胞数が増加し、そのβ細胞では細胞の成熟化を示すマーカーの発現が増加し、さらに、複数の新生β細胞が一塊となった膵島様構造を形成することが明らかとなりました。さらに、糖尿病モデルマウスの膵臓にアデノウイルスを用いて Pdx1、Neurog3、Mafa を発現させ、STAT3 阻害薬を投

与すると高血糖が改善することが分かりました。

以上より、STAT3 シグナルが非β細胞からβ細胞へのリプログラミングを負に制御するという新たな分子機構を明らかにできたことで、STAT3 シグナルの抑制によるβ細胞の分化誘導が可能になりました。本研究成果は「EbioMedicine」に公開されています。



総合診療科学

《 総合診療科学講座 》

担当教授



内藤 俊夫

スタッフ

- 《 教 授 》 福田洋 / 濱田千江子 / デシュバンテ ゴータム
- 《 先任准教授 》 横川博英 / 乾啓洋
- 《 准 教 授 》 藤林和俊 / 斎田瑞恵 / 福井由希子 / 鈴木麻衣 / 森博威
- 《 助 教 》 笹山貴子 / 高橋雄一 / 宮上泰樹 / 福井早矢人



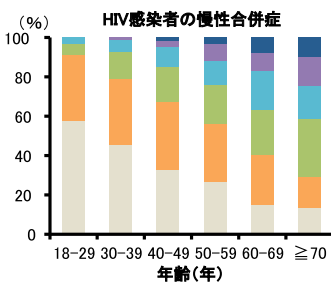
▶ 主な研究テーマ

- ① ICT を用いた HIV 感染症診療の提供体制の改善のための研究
- ② 新型コロナウイルス（COVID-19）の診断と治療に関する研究
- ③ ベトナム人糖尿病患者の血糖コントロールとヘルスリテラシーの関連
- ④ 肺炎球菌ワクチンの有効性に関するデータベース研究

▶ 主な研究内容

ICT を用いた教育システム、遠隔服薬支援ネットワーク、アラートシステムを活用し、総合診療医/プライマリケア医のためのHIV患者診療体制を構築

順天堂大学医学部総合診療科講座の内藤俊夫教授らは、約3万人のレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いてHIV感染症の併存疾患や関連医療費の実態把握を行い、HIV診療体制整備のための研究をしている。抗HIV薬の目覚ましい発展によりHIV感染者の平均余命が改善され、HIV感染者の高齢化が生じ、加齢による併存症も認められ、予後に多大な影響を及ぼしている。高齢化するHIV感染者の診療において長期の生活習慣病管理、合併症やそのための在宅医療・介護、透析治療は、HIV専任医のみではなく総合診療医/プライマリケア医を含めた診療体制の整備が必要である。内藤らがICTを用いた教育システムや患者医療間の遠隔服薬支援ネットワークを構築したことにより、HIV診療を総合診療医/プライマリケア医の下で実施できるようになり、対面診療では得られなかった服薬アドヒアランスの向上が得られるようになった。今後はアラートシステムの活用により、よりの確な診療体制の構築を目指している。



HIV感染者ではHIV非感染者に比べ、慢性合併症を有する患者の割合が高い(67.3% vs 34.9%)。このため、総合的な診療が大切である。(1,700万人のデータベース研究、JIC, 2019)
現在、ナショナルデータベースを用いてさらに大規模な慢性合併症管理と早期発見のための研究を実施中。



アプリによる服薬管理と医療相談

オンライン症例検討アプリ(多施設連携)



早期発見のための電子カルテアラートシステム(肝炎や帯状疱疹があるとHIVを検査するよう警告)。さらにはAI問診を用いて、症状からHIV感染症を予測する方法を検討。

精神・行動科学

《精神医学講座》

担当教授



加藤 忠史

スタッフ

《先任准教授》 大沼徹

《准教授》 垣内千尋／伊藤賢伸／勝田成昌／黄田常嘉（併任）

《助教》 竹下佳秀

《助手》 永井康仁／山下大樹／黒澤唯／高木宏美



▶ 主な研究テーマ

- ① 双極性障害の原因解明と治療法開発
- ② 統合失調症の病態解明・治療法開発
- ③ 自閉スペクトラム症の原因解明・治療法開発

▶ 主な研究内容

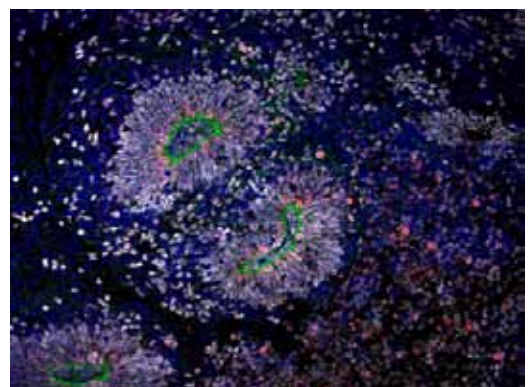
精神疾患の原因解明と治療法開発

2020年4月に着任した加藤忠史教授は、理化学研究所脳神経科学研究センターにおいて、双極性障害の神経生物学的研究を行ってきました。双極性障害のミトコンドリア機能障害仮説を提唱し、これに基づいて反復性うつ状態を呈するモデルマウスを報告すると共に、双極性障害の原因部位として視床室傍核を同定しました (*Molecular Psychiatry* 2016)。また、一卵性双生児不一致例のiPS細胞より脳オルガノイドを作成し、シングルセルRNAシーケンス解析により、精神疾患の原因に抑制性ニューロンと興奮性ニューロンの分化の不均衡が関与することを示しました。また、双極性障害にアノバ変異が関与していることや、脳の体細胞変異が精神疾患に関与していること (*Neuron* 2014) などを見出しました。また、死後脳の国際共同研究 (*Nature Neuroscience* 2008 他) や、ゲノム研究の国際コンソーシアム (ConLiGen, Bipolar Sequencing Consortium など) にも参加しています (*NEJM* 2014, *Lancet* 2016)。

10月1日には、大日本住友製薬との共同研究講座、気分障害分子病態学講座を設立し、9月1日設立の気分障害センターと連携して、双極性障害を初めとする気分障害の原因解明、治療法開発の研究を進めていきます。

大沼徹先任准教授は、統合失調症の病態解明、治療法開発、バイオマーカー探索などの研究を行っています。伊藤賢伸准

教授は、胎生期の向精神薬曝露による胎児への影響について研究すると共に、胎生期バルプロ酸曝露による自閉スペクトラム症モデル動物を手がかりとした創薬標的研究をAMEDの支援を得て進めています。また、放射線医学講座との共同研究で、新たな磁気共鳴画像技術を用いた精神疾患の脳病態解明・診断法開発の研究も行っています。



プレスリリース

精神疾患に神経細胞のアンバランスな運命付けが関連
— iPS細胞由来脳オルガノイドの研究から —
(2020年8月7日)
(Sawada et al, *Molecular Psychiatry* 2020)

担当教授



服部 信孝

スタッフ

《准教授》 常深泰司 / 佐藤栄人 / 波田野琢 / 斉木臣二 / 西岡健弥 / 上野祐司 / 大山彦光 / 西川典子 / 宮元伸和 / 富沢雄二

《講師》 横山和正

《助教》 王子悠 / 平健一郎

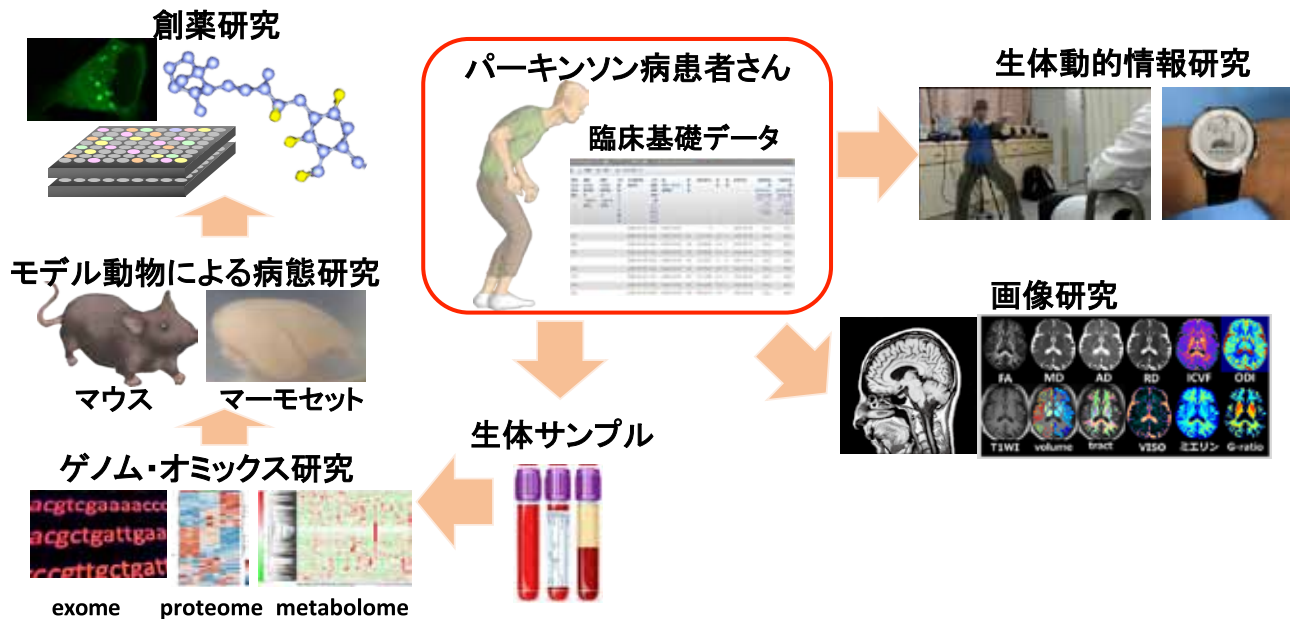


▶ 主な研究テーマ

- ① パーキンソン病診断・治療研究
- ② パーキンソン病病態解明研究
- ③ 脳血管障害の基礎・臨床研究

▶ 主な研究内容

当教室はパーキンソン病根治のため、貪欲に新技術を取り入れ、多彩な研究を進めています。



最近5年の主な業績：

Ann Neurol 2019; *Autophagy* 2020; *Brain* 2019;
Lancet Neurol 2016; *Mov Disord* 2017, 2018, 2020;
J Neurosci 2020; *Neurology* 2018; *PNAS* 2019

小児思春期発達・病態学

《小児科学講座》

担当教授



清水 俊明

スタッフ

《先任准教授》 高橋 健

《准教授》 稀代雅彦 / 田久保憲行 / 東海林宏道 / 工藤孝広 / 久田研 / 藤村純也 / 春名英典 / 鈴木光幸 / 安部信平 / 松井こと子

《助教》 福永英生 / 古川岳史 / 池野充 / 遠藤周 / 神保圭佑 / 幾瀬圭 / 稲毛英介 / 齋藤暢知 / 富田理 / 石橋武士



▶ 主な研究テーマ

- ① 小児炎症性腸疾患の多角的検討による病態解明
- ② 新規胎盤血流低下胎児発育不全モデルを用いた骨格筋インスリン抵抗性の機序解明
- ③ 小児がん生存者における心機能低下機序の解明

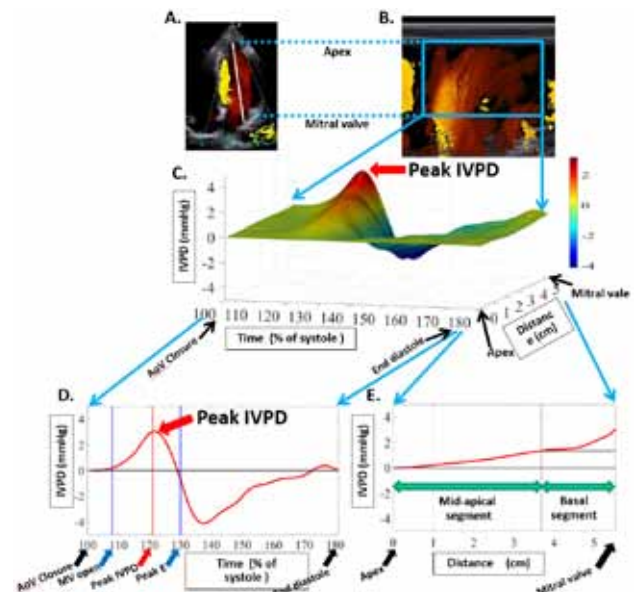
▶ 主な研究内容

1. 工藤准教授らは、Crohn 病の Peyer 板において Th1 細胞の増加が病態に関与していることを報告し、留学中には IL-17 の IBD 炎症粘膜での発現増加を報告し、帰国後は Galectin が IBD で発現上昇していることを報告した。神保助教らは、IBD の炎症粘膜でケモカインレセプター CXCR3 と MMP の発現増加について報告した。幾瀬助教らは、留学で得たオルガノイドの技術を用いて IBD 粘膜上皮と腸内環境とのインタラクションについて研究を進めている。

2. 東海林准教授らは、妊娠 17 日目の子宮動脈 4 か所にデバイスを装着して作成した新規 FGR ラットモデルの骨格筋インスリン抵抗性を評価した。FGR ラットでは、生後 12 週の OGTT で有意にインスリン抵抗性を示し、RT-PCR でヒラメ筋のインスリンシグナル伝達関連分子発現が有意に低下していた。今後 FGR における dysbiosis と生活習慣病との関係についても検討を行っていく。

3. 高橋健先任准教授および大学院生らは、小児がん生存者の心機能低下について右の図に示すように、心室壁の伸縮を 3 層に分けて解析できる心室収縮能評価法と、独自に

開発した流体力学を用いた心室拡張能評価法を導入して検討を行っている。本成果は、小児がん生存者の長期フォローにおけるより鋭敏な心機能評価法として、適切な治療介入決定による予後改善に役立つ可能性がある。



上部消化管外科学

《 消化器外科学（上部消化管外科学）講座 》

担当教授



峯 真司

スタッフ

- 《教 授》 梶山美明／鶴丸昌彦
《准教授》 橋本貴史／橋口忠典／那須元美／藤原大介
《助 教》 尾崎麻子



▶ 主な研究テーマ

- 1 食道癌手術症例の臨床病理学的検討（リンパ節転移について）
- 2 食道表在癌内視鏡治療症例の臨床病理学的検討
- 3 食道癌モデルマウスを用いた癌微小環境の検討

▶ 主な研究内容

・ 大部分の症例で頸部リンパ節も含めたいわゆる3領域リンパ節郭清を施行してきたため、リンパ節転移様式の解析に適したデータベースが蓄積している。これを利用し、2019～2020年には頸部リンパ節転移の臨床症状・術前診断と治療成績から至適な手術術式を選択を検討した。また食道腺癌におけるリンパ節転移様式の検討を行なった。

・ 食道表在癌内視鏡治療症例について、壁深達度別の網羅的解析を行った。

・ 切除検体を用いたPDXモデルを作成しており、これを用いた低酸素・低栄養が癌微小環境に及ぼす影響の検討、エピゲノム治療の検討を予定している（病理腫瘍学講座と共同研究）。

下部消化管外科学

《 消化器外科学（下部消化管外科学）講座 》

担当教授



坂本 一博

スタッフ

《教授》 富木裕一

《先任准教授》 小島豊

《准教授》 高橋玄 / 杉本起一

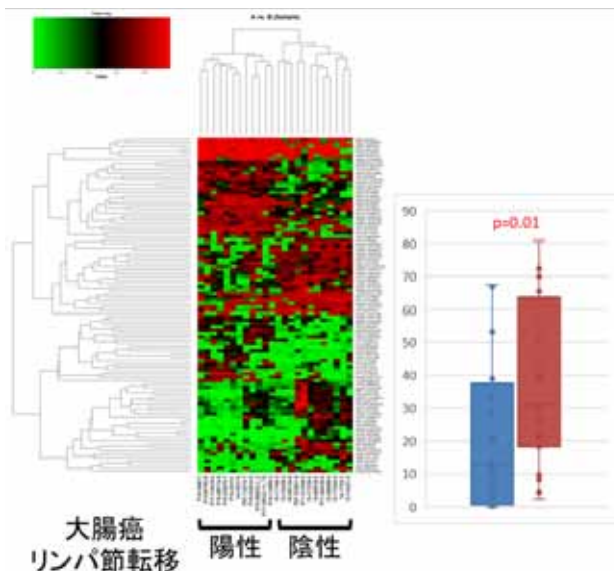
《助教》 宗像慎也 / 河合雅也 / 河野真吾 / 岡澤裕 / 高橋里奈 / 本庄薫平 / 呉一眞 / 盧尚志



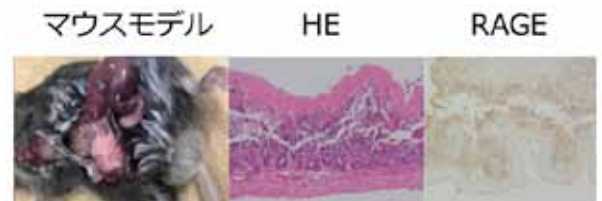
▶ 主な研究テーマ

- ① 大腸癌エピゲノム解析
- ② 術後合併症の病態解析
- ③ 腸管虚血マーカの探索

▶ 主な研究内容



2. 縫合不全、腸閉塞といった術後合併症の原因を細菌叢の解析、癒着モデルマウスを用い、ターゲット分子を絞りこみ、新規合併症の予防創薬につなげます。
3. 腸管虚血マーカとして RAGE に注目し、好中球の動員を引き起こし、腸管上皮の再生を抑制することを証明しました。(Makino, Munakata, Eur Surg Res 2020)



1. 大腸癌におけるエピゲノム解析により予後予測や抗癌剤感受性にかかわるバイオマーカー探索を行っています。

肝・胆・膵外科学

《 消化器外科学 (肝・胆・膵外科学) 講座 》

担当教授



齋浦 明夫

スタッフ

- 《先任准教授》 三瀬祥弘
- 《准教授》 今村宏 / 吉岡龍二
- 《助教》 水野智哉 / 市田洋文 / 行田悠

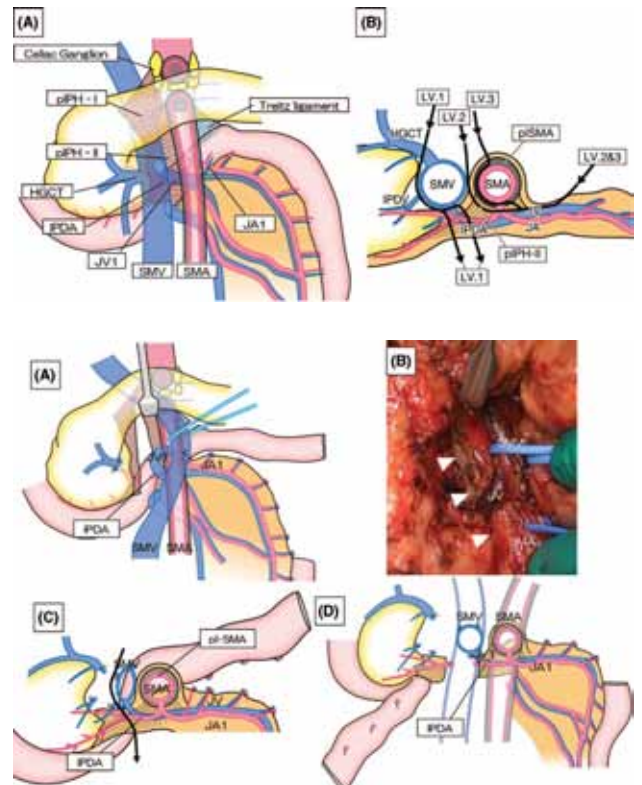


▶ 主な研究テーマ

- ① 浸潤性膵管癌に対する治療戦略、特に手術手技の確立
- ② 肝胆膵外科領域悪性腫瘍の治療成績向上のための集学的治療の確立
- ③ 膵切除後の長期 QOL 改善

▶ 主な研究内容

我々のグループはこれまで浸潤性膵管癌に対する治療戦略の確立、および根治切除を得るための至適切除範囲を含めた様々な術式の工夫について報告してきた。特に膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術 (PD, Pancreaticoduodenectomy) について、多く報告している (① PD における動脈先行処理の有用性について Supramesocolic anterior approach の確立、② 門脈合併切除を伴う PD における脾静脈再建の必要性および再建法の工夫、③ R0 切除を達成するための Regional pancreaticoduodenectomy)。これらの報告はいずれも膵癌に対する PD のクオリティ向上に大いに寄与している。



消化器・低侵襲外科学

《 消化器・低侵襲外科学研究室 》

担当教授



福永 哲

スタッフ

- 《客員教授》 Malcolm Brock
- 《前任准教授》 稲木紀幸
- 《准教授》 岡伸一／折田創
- 《講師》 高橋徹
- 《助教》 加治早苗／夕部由規範



▶ 主な研究テーマ

- ① 癌と代謝異常との関連（脂質、アミノ酸等）
- ② 脱メチル治療によるがん転移予防
- ③ In Silico 解析による胃癌予後予測マーカー開発
- ④ 肥満症の治療薬開発

▶ 主な研究内容

脱メチル化治療により、MDSCs の転移巣への集積を阻止することにより、約 20% もの転移再発を予防することに成功。

当科客員教授を務める、Malcolm Brock 教授（Johns Hopkins 大学外科）らは、脱メチル化治療（脱メチル化剤＋脱アセチル化剤）により、転移先臓器での Premetastatic Niche の形成阻害と、MDSCs（骨髄由来免疫抑制細胞）の誘導抑制により、肺癌根治切除後の再発を約 20% 抑えることに成功し、その功績が英科学雑誌 Nature 誌（2020 年 2 月 26 日付）に掲載されました。（図 1）

当科は Johns Hopkins 大学との連携強化を推進しており、また癌と代謝について生化学第一、病理腫瘍学の先生方と研究チームを結成し、研究を行って来ております。最近では、加治助教、張研究員が一部のアミノ酸が転移や播種に影響を及ぼしていることを見出し、その功績が、本邦科学雑誌 Gastric cancer 誌（2020 年 3 月 26 日）に掲載されました。（図 2）

現在、Brock 教授と折田准教授による国際共同研究が進められ、Premetastatic Niche 形成や MDSCs 誘導抑制における脂質代謝の役割解明、転移制御の鍵となる脂質メタボリトームの同定、同治療の導入を目指しております。

図1

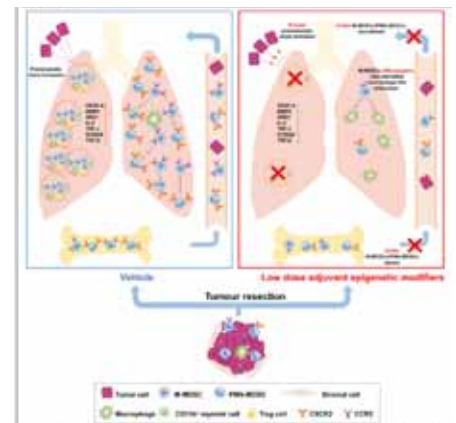
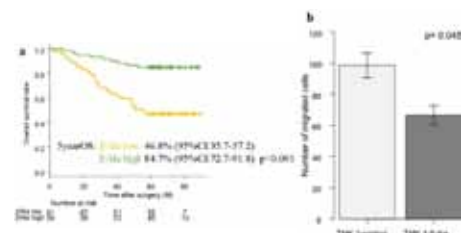


図2



心臓血管外科学

《心臓血管外科学講座》

担当教授



天野 篤

スタッフ

- 《教授》 浅井徹
- 《先任准教授》 川崎志保理／山本平
- 《准教授》 畑博明／森田照正／土肥静之／松下訓／嶋田晶江／中西啓介
- 《助教》 大石淳実／遠藤大介



▶ 主な研究テーマ

- ① 左心耳組織が術後心房細動に及ぼす影響
- ② 心臓周囲脂肪が心機能に与える影響
- ③ 心臓修復に関与する心臓由来幹細胞の研究

▶ 主な研究内容

豊富な臨床経験を生かした臨床データの発信と、先端基礎研究とのトランスレーショナル・リサーチ

当科は全国でもトップクラスの手術件数と手術成績を誇っており、その豊富な経験を元にした臨床データの発信は国内外から注目されています。

同時に手術中に得られた組織検体を用いた解析も行っています。当科では心臓手術後の重要な合併症である心房細動から、脳梗塞などの予防のため左心耳（左心房の先端部）切除術を施行していますが（図1）、そこで切除された組織の遺伝子解析や組織化学解析などを行い、心房細動の機序の解明をしています（図2a,b）。その他、心臓組織の周囲に付着している脂肪組織を解析し心筋細胞や心機能に対してどのような役割を果たしているのかの解明、肥厚した左室心筋の切除標本の解析、3D-CTを用いた大動脈疾患や弁膜症疾患の画像的解析なども行っています。

さらに近年注目されている再生医療の研究も積極的に取り組んでいます。当院は自己骨格筋由来筋芽細胞シート（ハートシート®）の実施設であるとともにiPS細胞シートの治療施設でもあります。重症心不全の新たな治療法としての再生医療による治療は差し迫った課題であり、当科は独自の細胞治療法として、心臓由来の幹細胞「心筋幹細胞」（図3ab）に着目し、遺伝子導入や物理的・電氣的刺激により（図3c）この細胞を活性化し心臓疾患への新たな一治療としての確立を目指して研究を続けています。

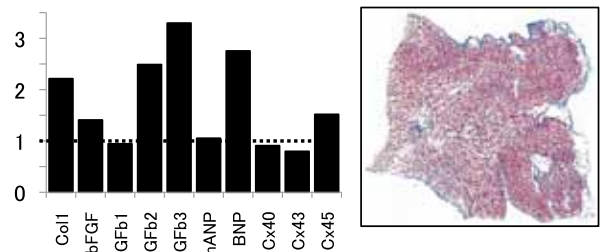
＜図1 左心耳切除術＞



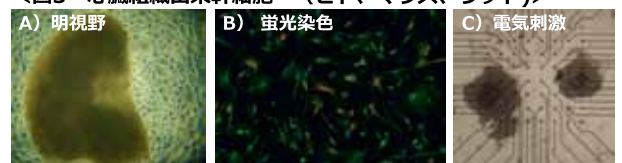
＜図2 心房細動における左心耳解析＞

A) 遺伝子解析

B) 線維化解析



＜図3 心臓組織由来幹細胞（ヒト、マウス、ラット）＞



呼吸器外科学

《呼吸器外科学講座》

担当教授



鈴木 健司

スタッフ

《先任准教授》 高持一矢

《准教授》 松永健志 / 服部有俊 / 福井麻里子

《助教》 今清水恒太 / 市之川英臣 / 立盛崇裕 / 秦一倫 / 鈴木未希子 / 渡邊敬夫 / 上野泰康 / 上田琢也



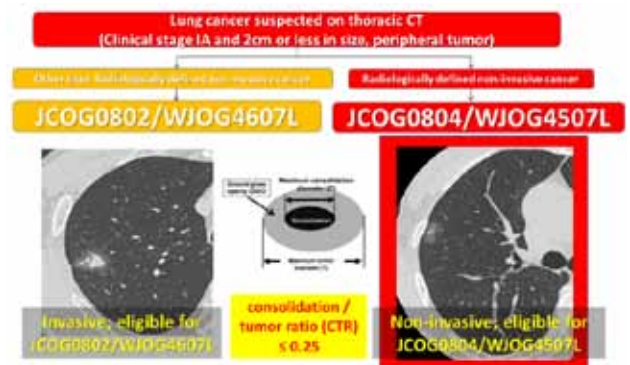
▶ 主な研究テーマ

- ① 早期肺癌に対する縮小切除の研究
- ② 進行肺癌に対する個別化術前治療
- ③ 化学放射線療法後の肺切除（サルベージ手術）の研究
- ④ ロボット支援下肺癌切除の研究
- ⑤ 間質性肺炎合併肺癌に対する治療の研究

▶ 主な研究内容

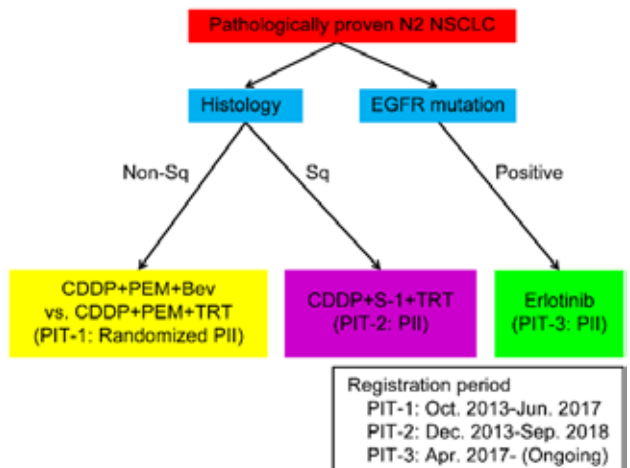
60年ぶりに原発性肺癌に対する標準的外科治療が変わる可能性

順天堂大学呼吸器外科学講座鈴木健司教授らは JCOG 肺癌外科グループにおける共同研究で早期の肺癌に対する標準的外科治療を従来の肺葉切除から区域切除に転換できるかどうかの検証を行った。術後早期合併症に関する報告を行い、肺葉切除よりも区域切除に有意に合併症が多いことを世界で初めて無作為試験により報告した。



世界初！ 手術を含んだ集学的治療における個別化治療

順天堂大学呼吸器外科学講座高持一矢先任准教授らは進行肺癌で進められている肺癌に対する個別化治療を世界で初めて手術適応となる stage IIIA 肺癌において検証した。Personalized Induction Treatment (PIT) study は EGFR mutation status, histology により PIT-I, II, or III に分けられた。PIT-I に関しては最終報告を欧州臨床腫瘍学会で発表した。



小児外科・小児泌尿生殖器外科学

《小児外科学講座》

共同研究講座:オルガノイド開発研究講座



小児外科学講座スタッフ

- 《先任准教授》 古賀寛之
- 《准教授》 藤原なほ／越智崇徳／瀬尾尚吾
- 《助教》 松本有加／須田一人
- 《大学院生》 新田周作



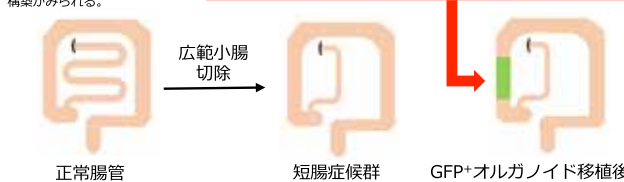
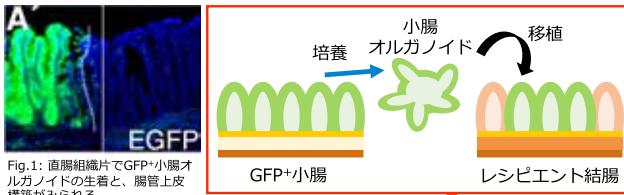
▶ 主な研究テーマ

- 小児外科疾患における再生医療研究の臨床応用

▶ 主な研究内容

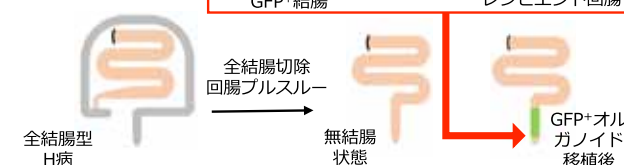
研究1. 短腸症候群における結腸組織への小腸オルガノイド移植による小腸機能再建 (松本・中村)

我々は、直腸上皮を剥離した部位に別個体のGFP+小腸オルガノイドを移植する「腸管上皮置換技術」を開発したオルガノイド開発研究講座の中村哲也教授と共同し (Fig.1: Fukuda et al., Genes Dev, 2014)、栄養素の吸収が障害される短腸症候群の口側結腸組織へ小腸由来オルガノイドを移植することで、小腸機能を補填する技術開発研究をおこなっている。



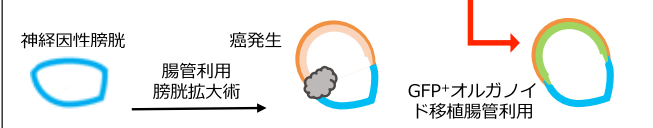
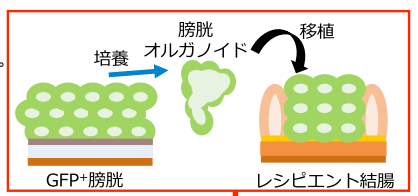
研究2. 全結腸型ヒルシュスブルグ病(H病)小腸組織への結腸上皮オルガノイド移植治療の確立 (須田・中村)

研究1とは逆の発想で、手術により全結腸が切除される全結腸型H病の遠位小腸組織に対して、水分/イオン吸収改善を目的に結腸オルガノイドを移植する技術開発研究をおこなっている。



研究3. 膀胱オルガノイド移植後腸管組織を利用した、新しい膀胱拡大技術 (須田・中村)

腸管利用膀胱拡大術後の二分脊椎患者では、悪性腫瘍発生など長期合併症が問題である。われわれはそれら合併症を防止するため、研究1の技術を応用し、膀胱オルガノイドを異種移植した腸管組織を用いて膀胱拡大術に利用する技術開発研究をおこなっている。



研究4. 神経幹細胞移植によるヒルシュスブルグ病(H病)に対する神経機能再生医療の試み (藤原)

われわれは、これまでH病モデルマウスを用いてSEMA3Aなどの分子が神経堤由来細胞の遊走性を阻害しH病の発生に関わると発表した (Fig.2: Fujiwara et al., J Pediatr Surg, 2018)。現在新たに、腸管神経堤幹細胞の移植によるH病モデルマウス腸管内神経ネットワークの再建に取り組んでおり、この技術を用いてH病の治療法確立を目指している。

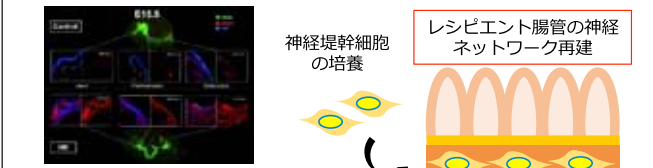


Fig.2: E15.5のH病モデルマウス腸管壁下層・筋層では、Controlに比してSEMA3Aの発現が上昇している(赤)。

研究5. ヒルシュスブルグ病(H病)におけるカルレチニン発現の解析 (新田・須田)

内因性神経線維に陽性を示すとされるカルレチニンの発現をH病モデルマウスの胎生期から経時的に評価し、H病発生過程での発現機序解明や新たな診断ツールとしての有用性を検討している。

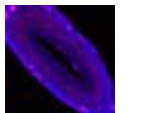


Fig.3: カルレチニン抗体によるE13.5のH病モデルマウス腸管筋層内神経線維の評価(ピンク)。

乳腺腫瘍学

《 乳腺腫瘍学講座 》

担当教授



齊藤 光江

スタッフ

《先任准教授》 飯島耕太郎

《准教授》 中井克也／堀本義哉／魚森俊喬

《大学院生 (博士課程)》 松澤円佳／佐々木律子／May Thinzar Hlaing／仙波遼子／石塚由美子／

白神 (高取) 良枝／齊藤有希



▶ 主な研究テーマ

- ① 乳癌に対する薬物療法効果予測因子の探索
- ② 乳癌に対する薬物療法に対する免疫応答の解明
- ③ 非浸潤乳癌の浸潤機序の解明

▶ 主な研究内容

当研究室では乳癌患者それぞれの個別化治療を実現することを目的として、薬物療法の効果予測因子の探索を行っています。これまでに乳癌細胞においてエストロゲンシグナルにおける転写因子 FOXA1 の発現が高いほど化学療法の効果が低いことや¹、晩期再発が起こりやすいことを明らかにしました (図1)²。また化学療法後の残存病変においてアポトーシスマーカーである活性化 Caspase 3 の発現が高いほど再発リスクが高いことがわかりました³。さらに上皮間葉移行を示す血液循環癌細胞が多いほど化学療法効果が低いことを明らかにしました⁴。また糖鎖と予後や副作用の課題にも取り組んでいます。

さらに薬物療法に対する免疫応答を解明すべく、治療前後での末梢血中の免疫担当細胞のプロファイリングを行っています。腫瘍局所における腫瘍免疫の詳細を解析し、予後良好な髄様癌において CD8 陽性 T 細胞の浸潤が多いことや (図2)⁵、ミスマッチ修復蛋白の MLH1 の発現が低いほど PD-L1 の発現が高く、免疫チェックポイント阻害剤の効果が高い可能性が示唆されました⁶。

非浸潤癌の浸潤機序の解明にも取り組んでいます。乳管内にとどまる初期の乳癌においては、遺伝子増幅なしに HER2 シグナルが活性化されていることを明らかにしました⁷。

学内外を問わず、多くの共同研究者の先生方の御協力のもとで研究を進めています。

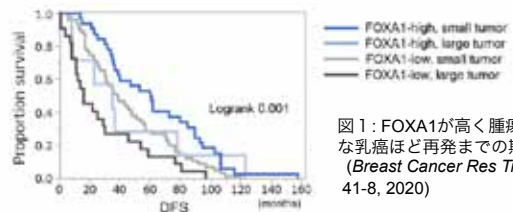


図1: FOXA1が高く腫瘍径の小さな乳癌ほど再発までの期間が長い (Breast Cancer Res Treat 183: 41-8, 2020)

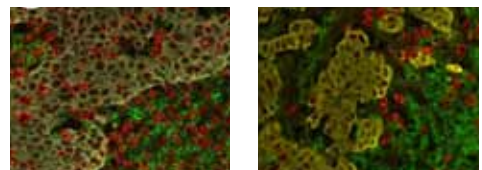


図2: 髄様癌 (左) では通常の乳癌 (右) より CD8 陽性 T 細胞の浸潤が高い (赤: CD8, 緑: CD4, 黄: サイトケラチン) (Hum Pathol 70:129-38, 2017)

共同研究を行っている教室および他施設
順天堂大学・公衆衛生学講座・糖鎖創薬研究室

- ・人体病理病態学講座
- ・難病の診断と治療研究センター
- ・細胞・分子薬理学
- ・循環器内科学講座

がん研有明病院 先端医療開発センター 北野滋久先生
国立がん研究センター 免疫療法開発分野 中面哲也先生
埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 山口ゆり先生
広島大学 病院病理診断科 有廣光司先生
東京医科大学 病理診断科 佐藤永一先生
東京大学医科学研究所 村上善則先生
University of Birmingham, Institute of Cancer and Genomic Sciences Prof. Fedor Berditchevski

1. Br J Cancer 112:345-51, 2015
2. Breast Cancer Res Treat 183:41-8, 2020
3. Ann Surg Oncol 23:2235-41, 2016
4. J Transl Med 16:287, 2018
5. Hum Pathol 70:129-38, 2017
6. Cancer Sci 111:2647-54, 2020
7. Am J Surg Pathol 43:1221-8, 2019

脳神経外科学

《脳神経外科学講座》

担当教授



近藤 聡英

スタッフ

《教授》 梅村 淳 / 大石 英則

《先任准教授》 菅野 秀宣

《准教授》 尾原 裕康 / 丹下 祐一 / 下地 一彰 / 中島 円 / 山本 宗孝 / 岩室 宏一 / 秋山 理 / 鈴木 まりお

《助教》 寺西 功輔 / 矢富 謙治 / 飯村 康司 / 清水 勇三郎 / 鈴木 一幹 / 鈴木 皓晴



▶ 主な研究テーマ

- ① 中枢神経系腫瘍の分子生物学的解析
- ② 特発性正常圧水頭症の病態解析
- ③ 脳波解析によるてんかん焦点同定と検討

▶ 主な研究内容

1. 中枢神経系腫瘍の分子生物学的解析

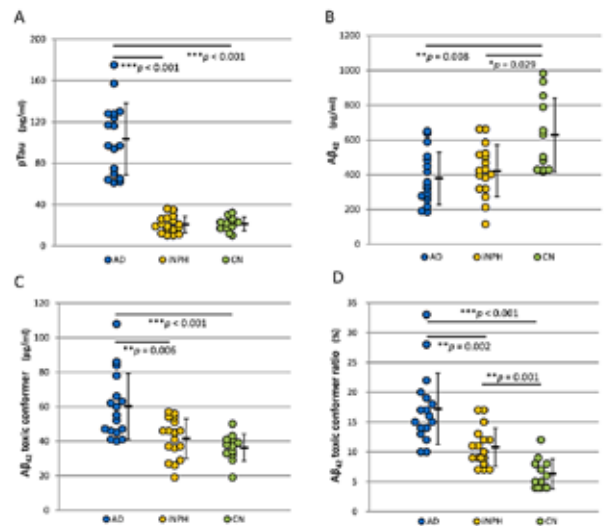
中枢神経系腫瘍は病理組織学的所見よりも、分子生物学的所見がより腫瘍性格を表すことが明らかになってきている。摘出腫瘍検体に網羅的な解析を行うことで、腫瘍予後を類推し腫瘍化に関連する因子を同定。治療に結びつけていく研究を推進している。

2. 特発性正常圧水頭症の病態解析

近年、治療可能な認知症として注目を集めている特発性水頭症に対し、診断確定のためのバイオマーカーの同定や、病因の同定を行い治療に直結する研究を行っている。(図)

3. 脳波解析によるてんかん焦点の同定と検討

脳波のデジタル化から、時間周波数解析が可能となってきている。特に高周波律動を見出し可視化することで、てんかん焦点の同定する研究を施行している。これにより治療後の発作予後改善が期待されている。



C. Akiba et al. Journal of Alzheimer's Disease, 2018

脳脊髄液中の蛋白濃度解析・microRNA 測定による疾患鑑別や疾患予後予測

整形外科・運動器医学

《 整形外科学講座 》

担当教授



石島 旨章

スタッフ

- 《先任准教授》 高木辰哉
- 《准教授》 奥田英俊／川崎隆之／野尻英俊／馬場智規／末原義之／齋田良知
- 《講師》 金子晴香／内藤聖人／本間康弘
- 《助教》 権田芳範／渡泰士／窪田大介／名倉奈々／吉田圭一／佐藤達哉



▶ 主な研究テーマ

- ① 変形性膝関節症の病態に則した治療の実現
- ② がんロコモ：骨転移とがん患者のロコモ対策
- ③ 外傷性肩関節脱臼の危険因子解明と予防法確立
- ④ 末梢神経および腱の加齢の影響についての解析
- ⑤ 骨軟部腫瘍におけるプレジジョンメディシンの確立

▶ 主な研究内容

変形性膝関節症（膝 OA）は、中高年者の移動機能障害をきたすロコモティブシンドローム（ロコモ）の代表的疾患である。緩徐ながらも進行性疾患であるため、進行すると外科的治療を要する。本疾患の最大の問題点は、早期発見と早期治療ができていないことである。

石島旨章准教授、金子晴香講師および寄附講座である運動器・腫瘍性疾患病態学講座の岡田保典客員教授らは、近年世界的に関心度の高い「早期」膝 OA の病態解明を進めている。今までに、関節軟骨破壊・再生や組織内微小環境因子代謝に関する一連の研究を通して、膝 OA 関節軟骨細胞外マトリックス分解機構や軟骨細胞クローニング機構について明らかにしてきた [1][2]。早期膝 OA 病態においては骨棘の重要性を指摘している。膝 OA の骨棘形成は早期より生じており、骨棘が膝 OA 発症や進展に関わる可能性を示した点で注目されている。しかし、早期膝 OA に関する研究は極めて少なく、その発症・進展に関わる研究は皆無に近い。

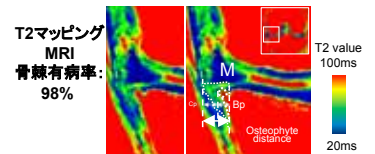
現在、膝 OA 関節軟骨骨棘に焦点を当て、骨軟骨棘形成に参画する細胞成分や組織内微小環境因子探索、骨軟骨棘細胞の増殖・分化能、骨軟骨棘細胞の細胞外マトリックス分解系と合成系発現機構を詳細に研究し、骨軟骨棘の研究を格段に進展させることで、膝 OA の病態に則した治療の実現を目指している。

骨転移をはじめとするがん患者の運動器障害によって移動能力が低下した状態をがんロコモという。疾患や病態が多様

であり、ほとんどエビデンスがない分野で、現時点ではまだ未解決の問題が多い。高木先任准教授と窪田大介助教らは、多施設共同研究によってがんロコモの実態を調査し、骨転移患者のレジストリーとがんロコモ対策のエビデンス構築を試みている。

- ▶ 半月板逸脱は脛骨骨棘幅と相関することを解明

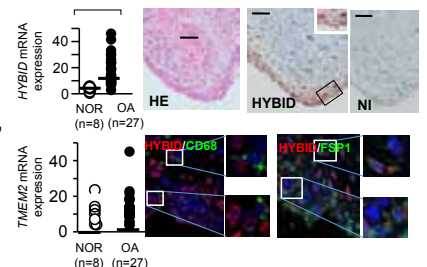
[1] Arthritis Res Ther 19:201, 2017)



- ▶ HYBIDはOA滑膜線維芽細胞で発現

[2] Am J Pathol 190:1046-58, 2020)

(HYBID: Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization)



⇒早期膝OAの骨棘は内側半月板逸脱を誘導し関節軟骨破壊を促進する仮説を立て解析を進めている

担当教授



池田 志孝

スタッフ

《教授》 須賀康 / 植木理恵 / 長谷川敏男

《准教授》 平澤祐輔 / 土橋人士 / 小川尊資 / 吉原渚 / 込山悦子 / 金子高英 / 木村有太子 / 河井正晶 / 深井達夫 / 坂本淳

《助教》 野口篤 / 山梨治斗 / 小林裕子



▶ 主な研究テーマ

- ① 水疱症
- ② 角化症
- ③ 円形脱毛症
- ④ アトピー性皮膚炎・アレルギー

▶ 主な研究内容

世界初、円形脱毛症の原因遺伝子の1つを同定

順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学・アレルギー学の池田志孝 教授と東海大学総合医学研究所の岡 晃 講師らの共同研究グループは、円形脱毛症の原因遺伝子の1つとして CCHCR1 を世界で初めて同定しました。そして、円形脱毛症患者の CCHCR1 遺伝子のリスクアリルをゲノム編集法でマウスに導入したところ、円形脱毛症の患者と類似の症状を再現することに成功しました。さらに、CCHCR1 遺伝子のリスクアリルの有無によって円形脱毛症患者さんの毛髪の状態に差異が生じることを確認しました。本成果は、原因が不明であった円形脱毛症に対し、発症機序の解明とリスクアリルの有無に基づく新たな診断法とタイプ別治療法開発の可能性を示すものです。本論文は *EBioMedicine* 誌のオンライン版で公開されました。

今回研究グループは、原因が不明であった円形脱毛症の原因遺伝子の1つを同定しました。今後は、CCHCR1 遺伝子のリスクアリルによりなぜ円形脱毛症が生じるか、発症メカニズムの解明を進めます。

また、CCHCR1 遺伝子のリスクアリルを持つ症例と持たない症例との違いを明らかにすることで、円形脱毛症のタイプ別診断法と各タイプに特化した治療法の開発も可能になると考えられます。



形成・再建外科学

《 形成外科学講座 》

担当教授



水野 博司

スタッフ

- 《 教 授 》 林礼人 / 田中里佳
 《 先任准教授 》 佐野和史 / 飛田護邦
 《 助 手 》 市川佑一 / 飛田美帆
 《 協力研究員 》 嶋岡琢磨 / 峯村美沙綺 / 皆川身記



▶ 主な研究テーマ

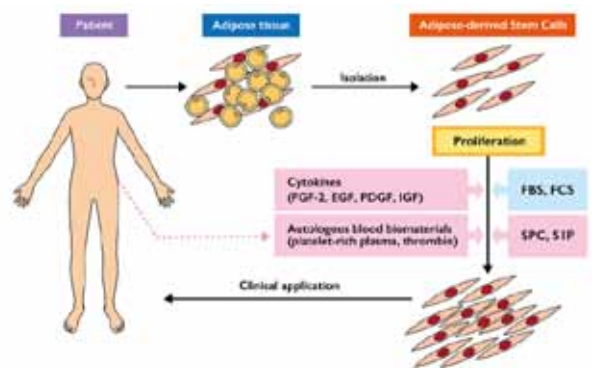
- ① 脂肪組織幹細胞による組織修復と再生
- ② 新規皮膚潰瘍治療薬の開発
- ③ 術者の筋性疲労に対する動態解析

▶ 主な研究内容

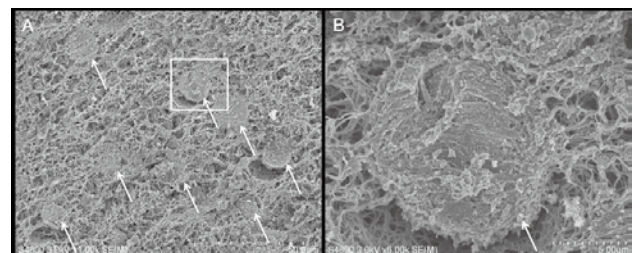
細胞治療を主体としたさまざまな組織の修復や再生による新しい治療法の開発と外科医の肉体的負担軽減による健康維持への取り組み

水野博司教授、林礼人教授、田中里佳教授らの研究グループは、それぞれ脂肪組織幹細胞、シュワン細胞、生体外増幅末梢血単核球細胞を用いた様々な種類の組織修復・再生研究を実施しています。とりわけ田中教授は難治性糖尿病性下肢潰瘍患者に対する臨床研究を重ね医師主導治験へと進めており、水野教授は共同研究者の飛田護邦先任准教授（革新的医療技術研究開発センター）らとともに脂肪組織幹細胞を用いた歯周組織再生に係る臨床研究を遂行中です。また佐藤製薬株式会社より「創傷治癒学先端研究講座」（共同研究講座）の設置を受け入れ、新規低分子化合物による皮膚潰瘍治療薬に関する創薬研究も実施しています。

さらに佐野先任准教授は外科医、特にマイクロサージャンが術中に負う過度な身体的負担の客観的評価を実施することで術者の健康を考えた手術手技の向上に取り組んでいます。



自家由来 ASC による組織修復・再生のイメージ
 (Mizuno H et al. Principle of gender-specific medicine pp459-479, 2017 Elsevier)



PRP 添加 ASC による骨再生
 (Tajima et al. Histol Histopathol 33: 619-627, 2018)

泌尿器外科学

《泌尿器科学講座》

担当教授



堀江 重郎

スタッフ

- 《教授》 武藤智
- 《先任准教授》 和久本芳彰 / 中川由紀
- 《准教授》 磯谷周治 / 永田政義 / 松下一仁 / 清水史孝 / 河野春奈 / 知名俊幸
- 《講師》 陸彦



▶ 主な研究テーマ

- ① 血液細胞の Y 染色体モザイクロスに伴う疾患リスク解析
- ② 泌尿器疾患患者の白血球テロメア長を追跡する前向き研究
- ③ 泌尿器科疾患における末梢白血球サブセットのプロファイルについて追跡する前向き研究
- ④ 前立腺癌の発症リスクに関する遺伝子多型の探索
- ⑤ 多発性嚢胞腎の遺伝子解析
- ⑥ ロボット支援腎部分切除術における、画像支援手術システムの開発

▶ 主な研究内容

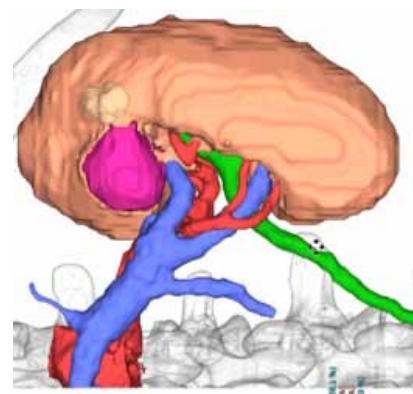
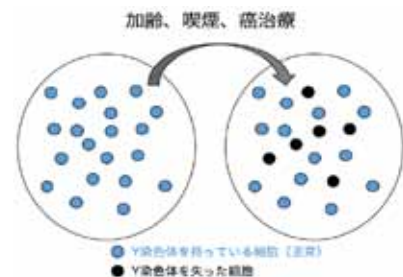
血液細胞の Y 染色体モザイクロスに伴う疾患リスク解析

男性体細胞のサブクローンから Y 染色体が消失する現象は、Y 染色体のモザイクロス (mosaic loss of chromosome Y; mLOY) と呼ばれており、加齢や喫煙によって生じることがわかっています。最近になり、加齢に関連する疾患 (アルツハイマー病や心疾患、がんなど) と mLOY の関連も報告されてきました。しかし、がんのバイオマーカーとしての臨床的意義はまだ明らかにはなっておりません。私たちは、前立腺癌と mLOY の関係に着目し、一般の方々や順天堂の患者さんからご提供いただいた DNA、血清などを保管するバイオバンクジャパンと提携、ゲノム情報と臨床情報を収集・解析することで、mLOY のがん診断 (早期発見) やがんの予後を予測するバイオマーカーとしての有用性を評価することを目指しています。

ロボット支援腎部分切除術における、画像支援手術システムの開発

腎細胞がんに対する「ロボット支援腎部分切除術」には画像支援が欠かせません。そのため、われわれはこれまでに FUJIFILM との共同研究として「画像支援手術システムの構築」を行ってきました。これは、手術前の細精 CT データをコンピュータ画像処理する事によって、腎部分切除シミュレーションを行なうシステムを作成するもので、世界的にも類を見

ない先進的な研究であり、研究結果は画像ソフトウェアとして FUJIFILM より市場に 2015 年に上梓され、国内の大学病院をはじめとした全国の基幹病院約 220 施設に導入されています。



担当教授



村上 晶

スタッフ

- 《教授》 横山利幸（練馬）／海老原伸行（浦安）／太田俊彦（静岡）
- 《先任准教授》 平塚義宗／土至田宏（静岡）／佐久間俊郎（浦安）／小野浩一（江東高齢者）
- 《准教授》 松田彰／中谷智／根岸貴志／山本修太郎／山口昌大／猪俣武範／坂西良仁（浦安）
- 《助教》 工藤大介／岩本怜／浅田洋輔／平形寿彬／篠原大佑／平井麻紀（静岡）／玉城和範（浦安）／新井玲（浦安）／武居敦英（練馬）／春日俊光（練馬）／宮川由紀子（練馬）



▶ 主な研究テーマ

- ① 難治アレルギー性角結膜炎の病態解析と新規治療法の開発
- ② 視覚障害の社会疫学研究
- ③ 遺伝性網膜疾患の病態解析と治療研究

▶ 主な研究内容

難治アトピー性角結膜炎組織において免疫グロブリン遺伝子の発現の上昇とともに、黄色ブドウ球菌に対する生体防御関連遺伝子群の発現が上昇

松田彰准教授、海老原伸行教授らの研究グループは、難治性かつ慢性重症のアトピー性角結膜炎患者の結膜組織の微量サンプルを用いて網羅的な遺伝子発現解析を行い、眼表面の免疫グロブリン遺伝子と黄色ブドウ球菌感染に対する生体防御に関連する遺伝子群の発現が上昇していることを発見しました。これはアレルギーによる慢性刺激によって眼表面の生体防御機構が再構築されたことを示しています。本研究成果は眼表面での免疫グロブリン産生抑制と黄色ブドウ球菌感染制御をターゲットにした難治性アトピー性角結膜炎の開発に役立つと考えられます。(Matsuda A, Asada Y, Suita N, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1610-1614.)

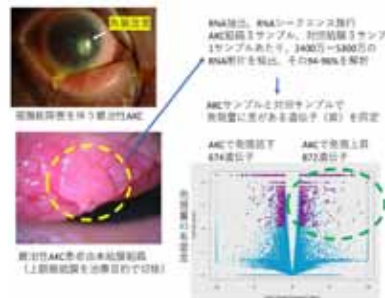


図1: 難治性アトピー性角結膜炎の結膜組織を用いたRNA-seq法による網羅的遺伝子発現解析患者上眼瞼に生じた増殖組織(巨大乳頭) [図中の黄丸から抽出したRNA断片をゲノム配列上にマッピングすることで遺伝子発現量を算出、対照結膜と比較し、有意に発現が上昇した872個の遺伝子を割り出しました [図中の緑丸]。

高齢者の「見え方」をよくすることで社会参加を促進できる可能性

「見え方」(視覚障害)は、生活の質、自立、運動に影響を与え、転倒、けが、メンタルヘルス、さらには認知機能、社会的機能など多くの領域と関連すると報告されています。一方、高齢者個々人の社会参加(会やグループへの参加)は認知機能の維持に有効で、要介護予防になることが示されています。しかし、「見え方」と社会参加の関連については詳しく調べられていません。大学院生吉田悠人と平塚義宗先任准教授らは、22,291人の地域に在住する高齢者を対象に「見え方」と社会参加の関連について調べました。

その結果、社会参加は

- 見え方が「とてもよい」と1.6倍、「よい」と1.3倍に増え、「見えづらい」と0.6倍に減る
- 見え方がよいと、会やグループへの参加が増え、特に「特技や経験を伝える活動」や「学習・教養サークル」など、自発的な活動が増える
- 見え方が悪いと、スポーツや趣味など、身体活動を伴う活動が減ることがわかりました。この研究により「見え方」をよくすることで社会参加を改善できる可能性が示されました。

日本を代表する先進国では人口高齢化が加速しており、同時に「見え方」の悪い人(視覚障害のある人)の数も増加します。「見え方」を改善する対策を進めることで、高齢者の社会参加を促進できる可能性が示唆されています。

本成果は米国社会医学雑誌に掲載され、朝日新聞を始め多くの地方紙で報道されました。(Yoshida Y, Hiratsuka Y, Kawachi I, Murakami A, Kondo K, Aida J. *Soc Sci Med.* 2020;253:112959. doi:10.1016/j.socscimed.2020.112959)

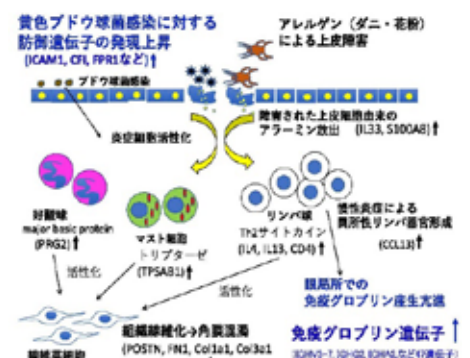
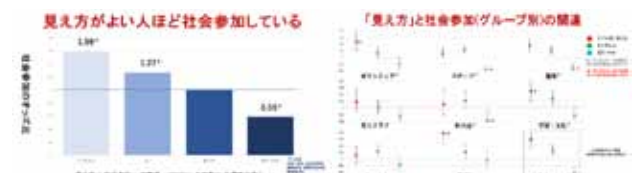


図2: 本研究より明らかになった難治性アトピー性角結膜炎の病態に関連する遺伝子群 今回の研究で、難治性アトピー性角結膜炎では以前から知られていた2型アレルギー炎症シグナル(黒字)に加えて、眼局所での免疫グロブリン産生上昇と黄色ブドウ球菌感染に対する生体防御に関する遺伝子群の発現上昇(青字)が病態に関連している可能性が初めて示唆された。



耳鼻咽喉科学

《耳鼻咽喉科学講座》

担当教授



池田 勝久

スタッフ

- 《先任准教授》 松本文彦
- 《准教授》 神谷和作 / 大峽慎一 / 高田雄介 / 井下綾子
- 《助教》 藤巻充寿 / 安齋崇



▶ 主な研究テーマ

- ① iPS 細胞・遺伝子治療による難聴治療法開発
- ② 副鼻腔炎とアレルギー性鼻炎の分子病態解析
- ③ 頭頸部腫瘍の分子生物学的な予後因子解析
- ④ 成人・小児睡眠時無呼吸の新規治療戦略構築

▶ 主な研究内容

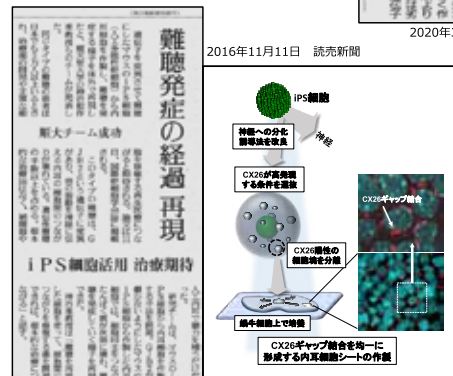
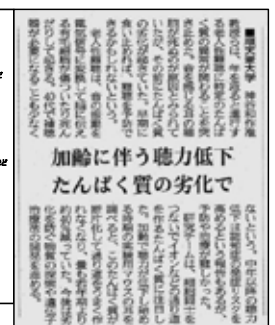
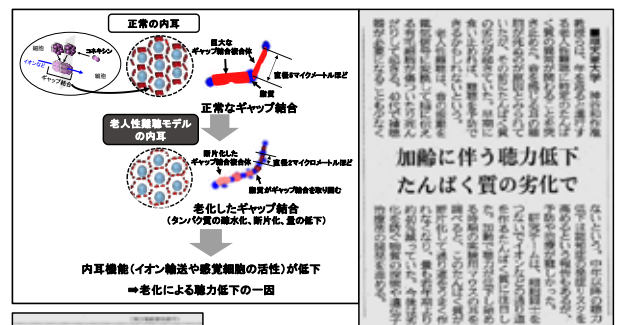
老人性難聴の進行に関わるメカニズムを解明 ～内耳で働く“ギャップ結合”が老化により劣化していく～

当講座は、老人性難聴の初期に起こる新たなメカニズムを明らかにしました。内耳の「ギャップ結合」という分子の複合体に注目して解析したところ、この分子が老化に伴って崩壊・減少し、老人性難聴の進行に関与する可能性が示されました。このメカニズムの解明により、当講座が現在開発中の内耳ギャップ結合を標的とした薬剤や遺伝子治療が老人性難聴にも適用できる可能性があります。

(Tajima, Exp. Mol. Med., 2020)

iPS 細胞から遺伝性難聴の原因となる内耳 ギャップ結合形成細胞を作製 ～難聴の再生医療と薬剤開発へ～

当講座は、遺伝性難聴の中で最も頻度の高い GJB2 (コネキシン 26) 変異型難聴の原因となる内耳ギャップ結合形成細胞を iPS 細胞から作る技術開発に成功しました。今回開発した方法により、これまで根本的治療法が存在しなかった遺伝性難聴への薬剤スクリーニングや再生医療が可能となり、難聴研究の臨床応用を実現させる成果と言えます。(Fukunaga, Stem Cell Reports, 2016)



当講座主導の主なプロジェクト
 日本医療研究開発機構 (AMED)
 難治性疾患実用化研究事業
 「内耳遺伝子治療法による遺伝性難聴の根本的治療法の開発」(2018-2020 年度)
 日本医療研究開発機構 (AMED)
 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
 「中分子薬剤による難聴治療を目指したギャップ結合創薬の創生」(2018-2020 年度)
 日本医療研究開発機構 (AMED)
 難治性疾患実用化研究事業
 「GJB2 変異難聴患者由来 iPS 細胞によるギャップ結合複合体崩壊を指標とした遺伝性難聴の病態解明と治療研究」(2015-2017 年度)

放射線診断学

《放射線診断学講座：神経》

担当教授



青木 茂樹

スタッフ

《准教授》 中西淳／和田昭彦／佐野勝廣／明石敏明／鎌形康司／富沢信夫

《助教》 佐藤香菜子／菊田潤子／早川弥生／池之内譲



▶ 主な研究テーマ

- ① 拡散 MRI
- ② 定量 MRI (synthetic MRI, MRF)
- ③ 画像解析と人工知能

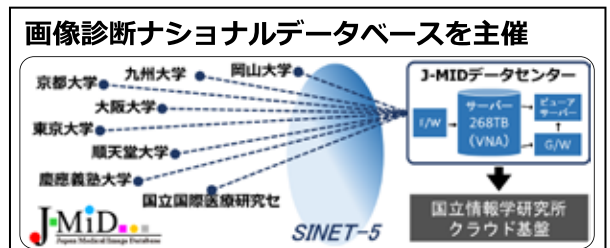
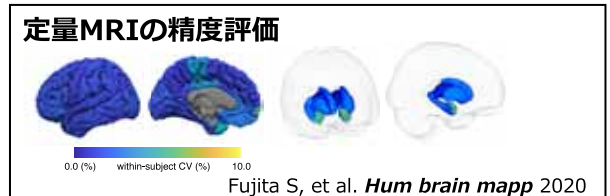
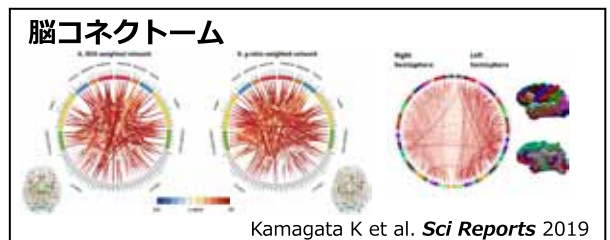
▶ 主な研究内容

神経放射線部門主幹の青木茂樹は脳 MRI の 400 以上の査読のある英文論文の著者（共著含む）で 2014 年から 2019 年まで治療を含めた放射線教室のチェアマンを勤めた。2018 年から日本磁気共鳴医学会理事長、2020 年日本医学放射線学会総会会長、現在は日本医学放射線学会理事長を勤め、放射線医学とくに脳 MRI の権威である。国内内外の大学・研究所や種々の企業との共同研究により最新技術を用いた cutting edge の研究を行なっている。

拡散 MRI では拡散テンソル tractography の初期に画期的に高速なソフトを開発し、主要ベンダーの MR 装置に実装された。2006 年順天堂卒の鎌形康司は MRI を用いた connectivity 研究のメッカであるメルボルン大学に留学し、脳コネクトーム研究や画像統計解析では若き権威となり、すでに 100 編以上の英文論文がある。留学生から外国人特別研究員となった Christina Andica は脳 MRI の画像統計解析を主体に 50 編以上（共著含む）の論文がある。

定量 MRI は、組織の性状を定量的に評価するための新しい MRI の手法である。当院では定量 MRI の代表的技術である Synthetic MRI や MR fingerprint の標準化や脱髄等疾患の研究を行ない、視覚のみでは評価が難しい微妙な変化や多数例での客観的な経時観察などが可能になりつつある。臨床研究のみならず、人工知能を用いた Synthetic MRA からの世界初の MR angiography の作成にも成功するなど技術的開発にも取り組んでいる。Synthetic MRI 分野では世界で最も多くの論文を輩出している。

AI 研究では日本医学放射線学会が主導する AMED 研究「画像診断ナショナルデータベース実現のための開発研究」の研究代表者として 8 施設から CT 画像とレポートを悉皆的に収集し、1 億 7 千万枚を超える画像を蓄積するデータベースを構築した。そのデータを利用して国立情報学研究所とともに AI を開発している。



放射線診断学

《放射線診断学講座：一般》

担当教授



桑鶴 良平

スタッフ

《准教授》 白石昭彦／鈴木一廣／齋藤尚子

《助教》 山城雄基／加藤仁美／岡田慎悟



▶ 主な研究テーマ

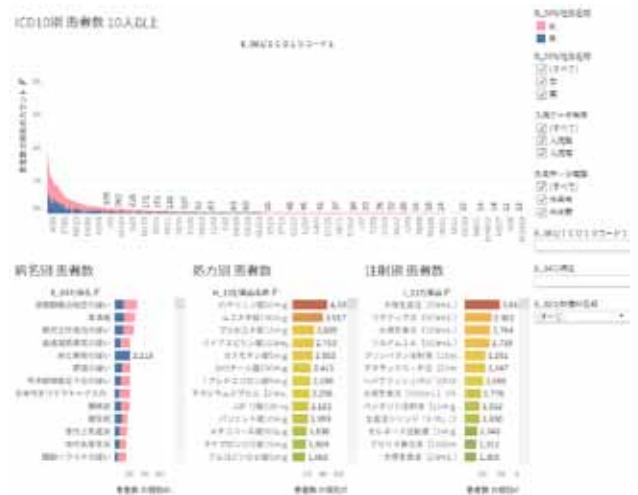
- ① 低侵襲治療の有用性研究
- ② 臨床データウェアハウス構築および実証研究
- ③ 構築したクリニカルデータウェアハウスを用いた臨床研究の実践

▶ 主な研究内容

1. 当科で施行する種々の経動脈治療法の中で、腎血管筋脂肪腫、子宮筋腫、悪性腫瘍に対する治療法の開発を進めており、腎血管筋脂肪腫では、塞栓物質による腫瘍縮小効果の違いや破裂予防に関して多方面からアプローチを行い、成果を発表しています。腫瘍血管に迅速で確実に挿入することができるマイクロカテーテルの開発も行っています。

2. 実臨床の現場で実施された種々の検査データ等を、順天堂大学の研究者が円滑に研究応用することができるようにクリニカルデータウェアハウス (CDW) を構築しています。CDW は、意志決定のため、目的別に編成された時系列に統合されたデータの集合体です。基本データである順天堂医院の病名、処方、注射、検査歴、手術、処置のデータは、2020年8月時点で1年分を取得し、現在それらのデータの精度の検証を行っています。検証後は附属病院のデータをCDWに収集していく予定です。

3. CDW内に収集したデータを使用した臨床研究の準備中で、腎機能が経時的に変化していくかどうかをeGFRやクレアチニン値を用いて疾病による違いを研究したり、めまいなどの精査目的で施行した画像検査の妥当性を証明したりする予定です。



CDWからのデータ抽出例
ICD10病名別「患者数10人以上」で検索
病名別患者数、処方別患者数、注射別患者数を表示

放射線治療学 (放射線腫瘍学・医学物理学)

《放射線治療学講座》

担当教授



笹井 啓資

スタッフ

《教授》 直居豊／鹿間直人

《准教授》 水谷好秀／斎藤アンネ優子／久能木裕明／杉本聡

《助教》 小杉康夫／川本晃史／高津淳／井上達也



▶ 主な研究テーマ

- ① 定位放射線治療
- ② 強度変調放射線治療
- ③ 画像誘導放射線治療

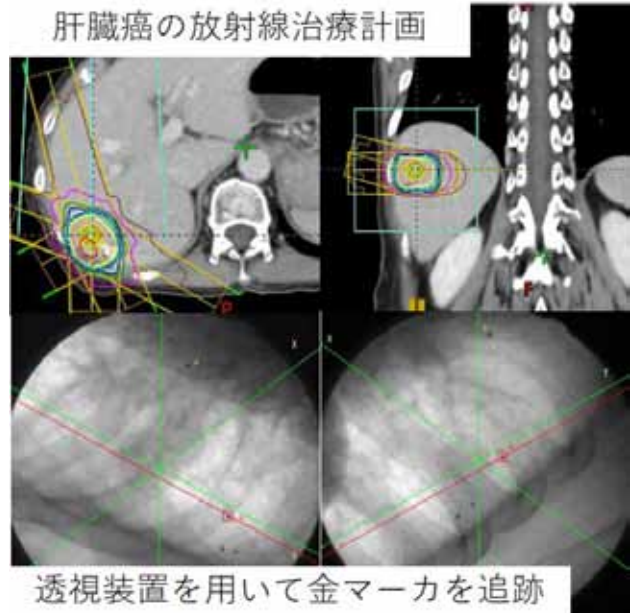
▶ 主な研究内容

順天堂大学医学部放射線治療学の笹井啓資教授、鹿間直人教授、川本晃史助教が中心となり、脳内および体幹部病変に対し低侵襲で治療が可能な定位放射線治療を実臨床で行っています。集学的治療における最適な照射スケジュールの確立を目指しています。

笹井啓資教授および小杉康夫助教を中心に脳腫瘍および頭頸部腫瘍に対する強度変調放射線治療の最適な治療計画法を追求し、治療成績を落とさず毒性を軽減させる照射法の開発を進めています。

医学物理士・杉本聡准教授と高津淳助教は体内留置した金マーカと透視装置を組み合わせた画像誘導放射線治療の精度向上を目指した研究を進め、体内移動を伴う様々な部位に適応できるよう開発を進めています。また、順天堂大学保健学科の白井圭介講師との共同研究として、ニューラルネットワークを用いた次世代適応型放射線治療システムの構築を進め、また井上達也助教は深層学習を用いたがんの転移予測モデルの開発に取り組んでいます。

肝臓癌の放射線治療計画



透視装置を用いて金マーカを追跡

産婦人科学

《産婦人科学講座》

教授 担当教授 教授



寺尾 泰久 板倉 敦夫 北出 真理

スタッフ

《客員教授》 河村和弘

《准教授》 山本祐華 / 竹田純 / 藤野一成 / 村上圭祐

《非常勤講師》 黒田恵司

植木典和 / 佐藤杏奈 / 伊熊慎一郎 / 尾崎理恵 / 落合阿沙子 / 川崎優 / 吉田恵美子 / 平山貴士 / 青井裕美 / 藤原里紗 / 武内詩織 / 北村絵里 / 小林徹 / 松本あけみ / 林于凌



▶ 主な研究テーマ

産科

- 子宮収縮メカニズム解明と早産予測マーカの探索
- 超音波 Speckle tracking 法を用いた胎児心機能評価

リプロダクション

- 着床障害・流産機序の解析
- 術後妊孕性改善のための卵巣皮質組織の保存と自家移植
- PRP・エクソソームによる卵巣機能改善の試み

婦人科腫瘍

- 子宮体癌のリンパ節転移の術中迅速診断法開発
- 卵巣癌のエンハンサー解析と播種病変のイメージング
- 子宮体癌発生におけるエピジェネティック変化の解明



▶ 主な研究内容

遺伝子でリンパ節転移を見分ける

～女性にやさしい子宮体がんの治療へ～

子宮体がんは婦人科がんで最も多く、近年増加しています。治療は手術が基本で、がんが転移している可能性があるリンパ節も手術で切除するのが一般的です。

リンパ節に転移がなかった場合、結果的にリンパ節切除は過剰実施であったことになってしまいます。

過剰なリンパ節郭清は治療的意義に乏しいだけでなく、難治性のリンパ浮腫を引き起こしたり、術後の日常生活が著しく妨げられる原因になっています。

リンパ節転移の有無を遺伝子で見分けることができれば、多くの女性が負担の少ない“やさしい”手術治療を選択することが可能となります。



本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受けた多施設共同研究として進めています

麻酔科学

《 麻酔科学・ペインクリニック講座 》

教授



西村 欣也

スタッフ

- 《教授》 林田真和 / 山口敬介
 《准教授》 川越いづみ
 《助教》 河内山幸 / 福田征孝 / 安藤望



▶ 主な研究テーマ

- ① 肺がん患者における術中麻酔薬による免疫抑制メカニズムの機序解明
 - ① プロポフォールと吸入麻酔の比較。
 - ② 新規静脈麻酔薬レミマゾラムを加えた検討
- ② 静脈麻酔薬がもたらす抗炎症効果の分子機構の解明
- ③ 水素ガスと吸入麻酔薬の併用が虚血時の神経細胞やグリアへ与える影響のメカニズム解明

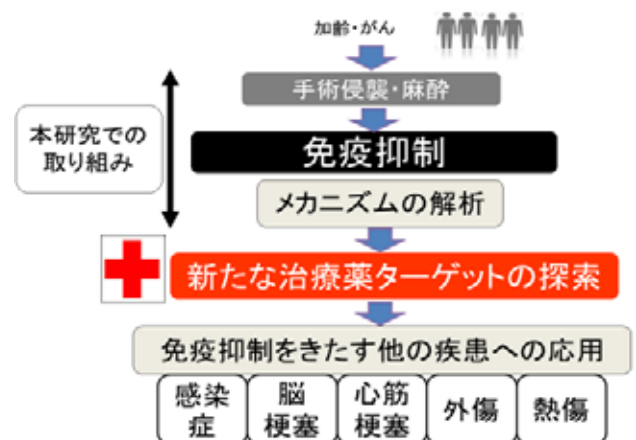
▶ 主な研究内容

肺がん患者における術中麻酔薬の違いによる免疫抑制メカニズムの機序

日本における肺がん手術患者数は増加し、手術患者の高齢化が進んでいる。胸腔鏡技術などの発達により、肺がん手術の低侵襲化は進んでいるが、他の手術に比して侵襲が高いと言えます。

また、麻酔薬は一般的に免疫抑制を引き起こすといわれています。手術前後の免疫抑制は術後の合併症や癌の再発の増加につながる可能性があると考えられます。

そこで我々は「術中麻酔薬の違いによる免疫抑制メカニズムの機序の解明」に取り組んでいます。現在臨床で主に使用されている静脈麻酔薬プロポフォール、吸入麻酔薬セボフルラン、デスフルランについて解析を行っているが、2020年に新規採用されたレミマゾラム（超短時間作用性ベンゾジアゼピン・本邦先行発売）についても解析を行う予定です。



疼痛制御学

《 麻酔科学・ペインクリニック講座 》

教授



井関 雅子

教授



山口 敬介

スタッフ

- 《教授》 林田真和
《客員教授》 成田年／上園保仁
《助教》 山田恵子／濱岡早枝子／千葉聡子



▶ 主な研究テーマ

- ① 疫学研究：慢性疼痛疾患に対する現状や関連因子の検証
- ② 臨床研究：
 - ① 神経障害性疼痛に対する治療反応性の検討
 - ② 多面的評価からの疼痛疾患の特性の解明
 - ③ 遷延性術後痛のリスク因子の探索
- ③ 基礎研究 / トランスレーショナルリサーチ：
 - ① グリア細胞シグナル伝達における鎮痛薬の影響
 - ② 運動誘発性鎮痛の機序に対する分子生物学的解明
 - ③ 神経障害性疼痛と後天性遺伝子修飾との関連性
 - ④ 遷延性術後痛の発生機序の解明
 - ⑤ オピオイド鎮痛薬の薬理学的特性の探索

▶ 主な研究内容

疫学研究：

本邦での疼痛に関する疫学研究は、運動器疼痛の疫学研究が多いですが、われわれは、神経障害性疼痛や女性の痛みなど他分野からのアプローチを行ってきました。現在は中枢感作も含めて慢性疼痛の関連因子を解明する研究を施行中です。

臨床研究：

当講座の臨床部門であるペインクリニックには、多くの神経障害性疼痛の患者を治療しており、疼痛医療のアンメットニーズに応えるためにも、3-DVR など非薬物療法も含めた新たな治療法の試みや、治療反応性の分

析などを行っています。遷延性術後痛では、多施設共同研究を施行し、今後はその予防につながる研究を予定しています。

基礎研究・トランスレーショナルリサーチ：

グリア細胞シグナル伝達における鎮痛薬、鎮静薬、運動の影響を解析することにより、慢性疼痛の発生機序解明および新規治療法開発を目指しています。

また、客員教授の指導のもとに、星薬科大学、国立がんセンター 慈恵医科大学と連携してトランスレーショナルリサーチを行ってきました。今後も臨床につながるような研究を目指しています。

臨床病態検査医学

《 臨床検査医学講座 》

担当教授



三井田 孝

スタッフ

- 《教授》 田部陽子
- 《先任准教授》 平山哲
- 《助教》 杉原匡美／堀内裕紀



▶ 主な研究テーマ

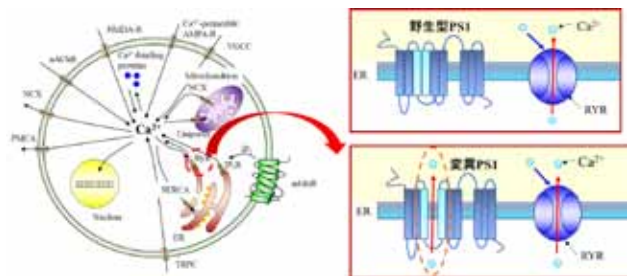
- ① Alzheimer 病の発症メカニズムの解明
- ② 白血病細胞の薬剤耐性メカニズムの解明
- ③ 悪性中皮種における合成致死メカニズムの解明
- ④ 拡張型心筋症に対する運動療法の機序解明

▶ 主な研究内容

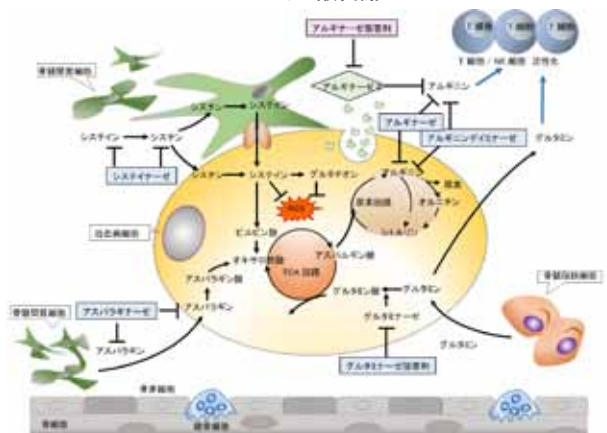
三井田孝教授、平山哲先任准教授らのグループは、Alzheimer 病における髄液中のリポ蛋白代謝や炎症の役割、オキシステロールの変動などを研究してきました。現在は、遺伝性 Alzheimer 病患者に由来する iPS 細胞から分化させた神経細胞において、電気生理学的な異常の検出と、イオンチャネルの関与について検討しています。また、既知の遺伝子異常のない認知症患者において、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析を行い、病因遺伝子の候補となる遺伝子変異を検出しました（投稿中）。その他、Vanderbilt 大学の Dr. Kasey Vickers らと、HDL に結合している small RNA の機能についての国際共同研究で開始しています。

田部陽子教授、堀内裕紀助教、山谷琴子大学院生らのグループは、骨髄微小環境での造血器腫瘍細胞の薬剤耐性に関与するエネルギー代謝・アミノ酸代謝や遺伝子、蛋白発現とこれらを標的とする分子治療に関する研究を行っています。その他、血液検査分野において人工知能 (AI) を用いた新しい検査法の研究を進めています。また、米国 MDAnderson Cancer Center との共同研究を継続的に展開し、共同研究成果に基づく Review が Blood 誌 (2020 年 2 月 18 日付) に掲載されました。

Alzheimer 病の新しい病態機序の解明: 変異 PS1 を介する異常 Ca 波の関与について



骨髄微小環境下での造血器腫瘍の治療標的としてのアミノ酸代謝



人体病理病態学

《人体病理病態学講座》

担当教授



八尾 隆史

スタッフ

《**前任准教授**》 荒川敦

《**准教授**》 梶野一徳／福村由紀／林大久生／佐伯春美／齋藤剛

《**助教**》 津山翔／朝比奈未紀



▶ 主な研究テーマ

- ① 特殊型胃癌・大腸癌・食道癌の分子病理学的解析
- ② 膵胆道癌の腫瘍発生機構の解明
- ③ 肺癌の組織型と特徴的な遺伝子異常の解析
- ④ 骨軟部腫瘍の発生・悪性度の分子病理学的解析

▶ 主な研究内容

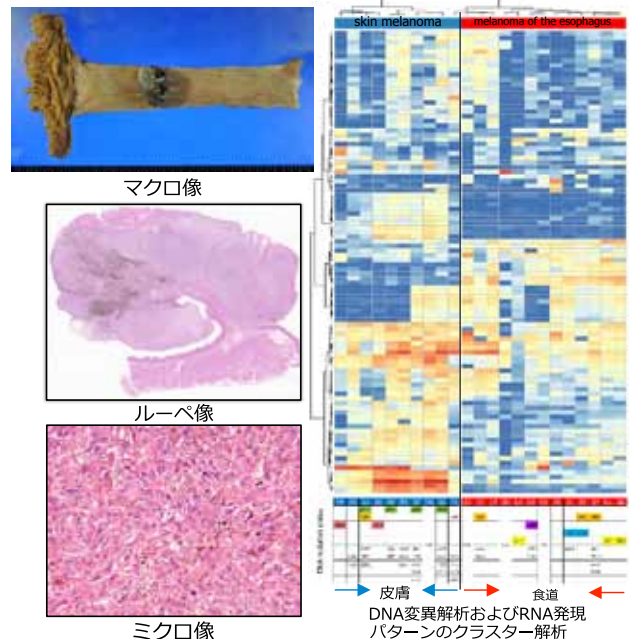
食道原発メラノーマの原因遺伝子が 皮膚メラノーマの原因遺伝子とは異なることを発見

順天堂大学大学院医学研究科人体病理病態学では国立がん研究センターとの共同研究により、稀で非常に予後の悪い疾患である食道原発メラノーマの原因となる遺伝子変異が皮膚メラノーマの遺伝子変異とは異なっていることを明らかにしました。

順天堂医院で過去に切除された食道原発メラノーマと皮膚メラノーマに対して TOP(Today OncoPanel) パネル検査を用いて、DNA および RNA 解析を行いました。食道原発メラノーマでは NF1 変異を最も多く認め、皮膚メラノーマで一定の頻度で検出される BRAF 変異は食道原発メラノーマでは検出されませんでした。免疫チェックポイント阻害薬である PD-L1 の治療効果と関連があるとされている腫瘍変異頻度は食道原発メラノーマにおいて皮膚メラノーマと比較し有意に低くその治療効果は期待できない症例がほとんどでしたが、一部にはその効果を期待できるものもみられました。RNA シーケンシングで、皮膚メラノーマと比較して食道原発メラノーマの特徴的な発現パターンが明らかとなりました(図)。

本成果は食道原発メラノーマの病態解明や新規治療法、新薬の開発に役立つ可能性があります。本成果は英国病理雑誌 Histopathology 誌 (2020年7月8日付) に受理されました。

食道原発メラノーマの病理組織像/遺伝子発現・変異解析



病院管理学

《病院管理学研究室》

担当教授



小林 弘幸

スタッフ

《先任准教授》 川崎志保理

《准教授》 猪俣武範 / 山本宗孝 / 栗原由美子



▶ 主な研究テーマ

- ① 転倒リスクの解明と予防法の開発
- ② 職業性ストレス評価と改善手法の開発
- ③ モバイルヘルスを用いた疾患の啓蒙と行動変容による
予防、予測、個別化、参加型医療の実現

▶ 主な研究内容

1. 転倒リスクの解明

入院中の転倒は、入院期間の長期化、それに伴う身体能力の低下、医療費の高額化など患者のQOLに与える影響は大きい。様々な取り組みが行われているが依然としてゼロにはならないのが現状である。先行研究における転倒に影響を及ぼす要因として挙げられているもののなかで履き物の種類に注目し、歩行時身体バランスの計測を行った結果、健常若年者でも、靴と比較してスリッパの使用は姿勢・歩行バランスが乱れることが確認された。(図1, 2)

2. モバイルヘルスを用いた疾患の啓蒙と行動変容による予防、予測、個別化、参加型医療の実現

ドライアイ（ドライアイリズム®）や花粉症（アレルサーチ®）に対するスマホアプリによる被験者の包括的な情報の収集による疾患の統合的解析を実施している。これまでにスマホアプリから収集したビッグデータを人工知能により解析し、疾患のリスク因子の解明、疾患の層別化、個別化を行った。
(*Ophthalmology* 2019, *Ocular Surface* 2020)

図1 静止時の傾斜角 歩行前後の差

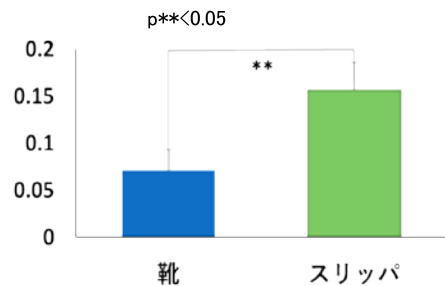
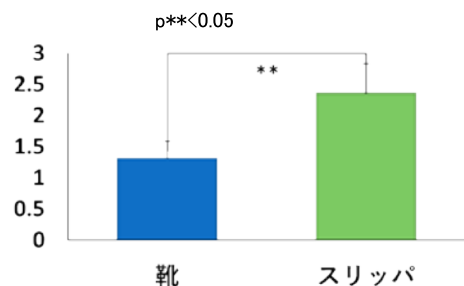


図2 歩行時のステップ長 左右差



救急・災害医学

《救急・災害医学研究室》

教授



射場 敏明

スタッフ

- 《教授》 橋口尚之
- 《先任准教授》 渡邊心
- 《准教授》 相原恒一郎 / 比企誠
- 《講師》 門田勝彦
- 《助教》 山田京志 / 近藤研太



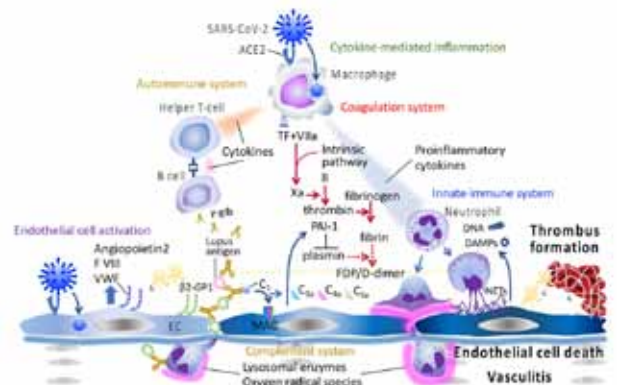
▶ 主な研究テーマ

- ① 敗血症の病態生理、診断及び治療
- ② DIC（播種性血管内凝固）の病態生理、診断、及び治療
- ③ COVID-19 関連凝固異常の診断と治療

▶ 主な研究内容

敗血症における凝固と炎症の密接な関係を研究し、重症化を抑制するためには、感染制御とともに凝固異常対策が重要であることを明らかにしました

順天堂大学大学院医学研究科救急・災害医学研究室では、これまで敗血症、特に敗血症性臓器障害における炎症と凝固の関係について国内外の研究機関と共同で基礎的、あるいは臨床的な研究を行ってきました。研究室の射場敏明教授は、日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) の委員として作成に携わっています。また DIC 研究に関しては、国際血栓止血学会の DIC 標準化委員長として、敗血症における DIC 準備状態である Sepsis-induced coagulopathy (SIC) の定義や診断基準の策定を行ってきました。さらに最近では、外傷性凝固異常の (Trauma-induced coagulopathy, TIC) に関するコンセンサスガイドランスを発表しています。他にも COVID-19 における血栓症 (COVID-19-associated coagulopathy, CAC) については、その診断・管理マニュアルの作成を担当しています。そしてこれらの成果は、国際血栓止血学会の機関誌である J Thrombosis and Haemostasis 誌 (2020 年 4 月 27 日付) や Lancet Haematology 誌 (2020 年 5 月 11 日付) などに掲載されています。



担当教授



加藤 俊介

スタッフ

《助 教》 山口茂夫 (非常勤) / 城戸秀倫



▶ 主な研究テーマ

- ① 発現データを利用したがん関連遺伝子機能解析
- ② バイオマーカーとしての non-coding RNA 解析
- ③ がんゲノムプロファイリングと FDG 集積との相関

▶ 主な研究内容

ビッグデータを利用したがんのバイオマーカー探索

順天堂大学大学院医学研究科臨床腫瘍学では、がんの精密医療につながるようなバイオマーカーを確立するため、ビッグデータによる発現プロファイルの特徴から解析を行っている(山口茂夫助教)。

① TP53 signature

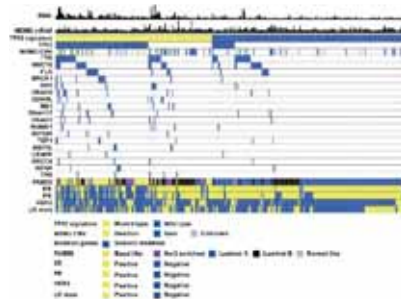
がん抑制遺伝子 TP53 の構造異常を予測する発現プロファイルセット TP53signature (Cancer Sci. 2008 Feb;99 (2): 324-32.) は、早期乳がんの予後予測に用いられている OncoTypeDx や Mammaprint よりも、正確に予後の予測が可能であること、TP53signature 変異型においては、PD-L1 高値、TMB 高値などの分子生物学的特徴を有することを報告しました (Oncotarget. 2018 Feb 8;9 (18): 14193-14206)。さらに他癌腫に渡って予後予測に有用であることも明らかにしています (投稿準備中)。

② EGFR impact score

早期肺腺がんの網羅的発現解析が行われたコホートデータを用いて、EGFR 変異に特徴的な発現プロファイルを抽出し、我々は EGFR impact score と名付けました。EGFR impact score は EGFR pathway への依存度を示すと同時に、早期肺がんの予後予測に有用であり、また EGFR 遺伝子変異を有する肺腺がんに対する EGFR TKI の感受性予測に有用である可能性を示しています (Sci Rep. 2020 Apr 10;10 (1): 6214)。

①TP53 signature

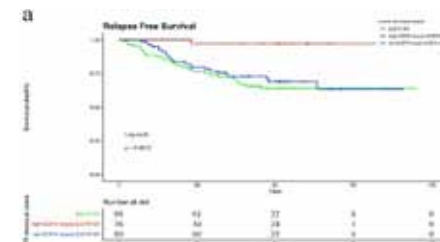
TP53 signature別早期乳がんの分子生物学的背景 (TCGAデータより)



Yamaguchi S., et al. Oncotarget. 2018 Feb 8;9(18):14193-14206.

②EGFR Impact score

早期肺がんコホート (GSE31210 datasetより) の無再発生存期間の比較



赤: EGFR変異あり、EGFR Impact Score High
青: EGFR変異あり、EGFR Impact Score Low
緑: EGFR変異無し

Takakuwa K., et al. Sci Rep. 2020 Apr 10;10(1):6214

教授



水嶋 章郎

スタッフ

- 《客員准教授》 奥野 滋子
- 《講師(非常勤)》 山口 琢児 / 伊藤 高章 / 松本 禎久
- 《助教(非常勤)》 八戸 すす / 朝比奈 輝哉
- 《助手(非常勤)》 宇井 睦人
- 《大学院生》 渡邊 大祐 / 上原 優子 / 長谷部 和美 / 引間 直子 / 渡邊 天翔
- 《外国人研究生》 朱 美霖
- 《協力研究員》 西尾 温文 / 千葉 吉史 / 森谷 記代子 / 豊田 哲郎 / 安部 美恵子 / 趙 洋 / 栗林 正彦 / 胡 愛玲 / 夏士林 / 栗嶋 裕司 / 高橋 啓示 / 顔 燕 / 田淵 雅宏 / 山川 博彰



▶ 主な研究テーマ

① アグリヒーリングによる医療・福祉・農業が融合する「医福農連携」

順天堂 CO-CORE 2020.2.13 <https://www.juntendo.ac.jp/co-core/research/agrihealing.html>

② ストレス状態の可視化

科研基盤研究 (C) 19K07924

③ 担癌状態におけるフレイル予防と栄養管理

第 31 回日本老年麻酔学会 優秀演題賞 (2019)、日本臨床外科学会雑誌 令和 2 年優秀論文賞 (2020)

▶ 主な研究内容

アグリヒーリングの持つ可能性

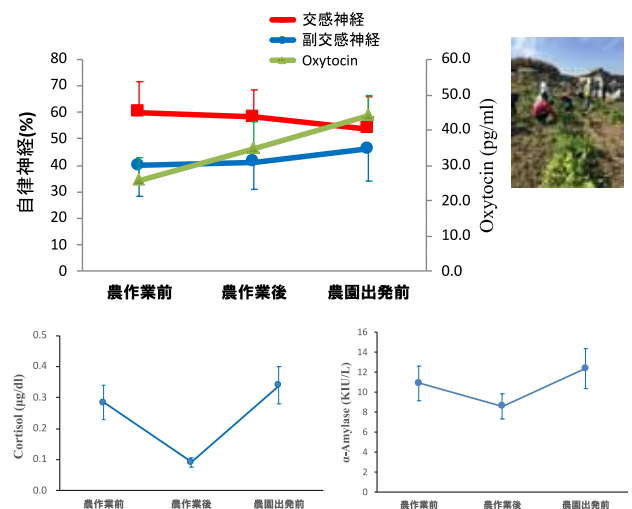
—医療・福祉・農業が融合する「医福農連携」の実現

重い病気を患った際には、患者さんだけではなくその家族にも大きな身体的・精神的な負荷がかかってしまいます。そのさまざまな“辛さ”をやわらげ、有意義な日々を過ごせることをめざすのが、緩和ケア（緩和医療）の大きな目標です。

今後の緩和ケアは人々の日常生活にまで深く携わるストレス緩和や全人的ケアを含めた取り組みが必要となっています。植物や自然に触れ合うとストレスが軽減されることは、これまで経験則的に知られていましたが、従来の園芸療法の枠を超え、農園芸業・農作業・収穫体験・自然環境の活用などによる「アグリヒーリング」について取り組んでいます。これまで、農作業体験や自然体験により Cortisol、 α -Amylase が減少し、Oxytocin が増加することが確認され、農作業体験や自然体験はストレス軽減に有用であることを日本ストレス学会にて報告しました。

現在、新型コロナウイルスの感染拡大により、不安やストレスを感じる方が多く、心身の健康をどう維持していくかが重要な課題となっています。「アグリヒーリング」を通じて心身の健康に貢献していきたい。

※ NTT Com 共同プレスリリース (<https://www.juntendo.ac.jp/news/20181107-01.html>)



第 33 回日本ストレス学会学術総会 (2017 年)
※ ヤンマー、NTT、JA 全中との委託・共同研究継続

歯科口腔外科学

《 歯科口腔外科学研究室 》

先任准教授



篠原(生木)光代

スタッフ

- 《先任准教授》 飛田護邦
- 《助教》 秀真理子
- 《助手》 梅山遼



▶ 主な研究テーマ

- ① 薬剤関連性顎骨壊死に関する多施設共同研究
- ② 周術期における包括的口腔ケアに関する研究
- ③ 脂肪組織幹細胞を用いた歯周組織再生
- ④ PRP（多血小板血漿）の作用機序解明
- ⑤ ES細胞を用いた再生医療等製品の実用化研究
- ⑥ 植物性アルカロイドを用いた骨再生

▶ 主な研究内容

薬剤関連性顎骨壊死に関する他施設共同研究

当研究室では、順天堂医院歯科口腔外科および共同研究施設で外科処置を施行したアノスマブ投与中の患者さんの日常診療における情報を収集し、副作用、不具合の発現状況の把握、安全性、有効性等に影響を及ぼす可能性のある要因や患者背景、未知の副作用を検索する研究を行っています。

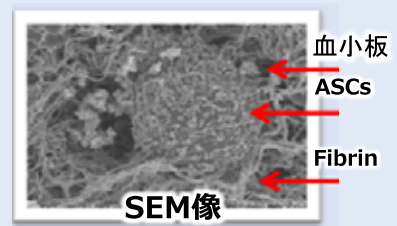
周術期における包括的口腔ケアに関する研究

当研究室では、医学部附属順天堂医院で取り組まれている周術期の包括的口腔ケア「周術期口腔機能管理」の臨床的アウトカムおよび、医科と歯科の連携の形態について研究しています。

脂肪組織幹細胞を用いた歯周組織再生医療等技術の普及を目指した研究開発

当研究室では、脂肪組織幹細胞（ASCs：Adipose-derived Stem Cells）を用いて、歯周病等により破壊された歯周組織を再生させる治療法の確立を目指しています。歯周組織欠損部に移植する細胞加工物は、ASCsと多血小板血漿（PRP：Platelet Rich Plasma）の混合物であり、ASCs及びPRPから産生されるサイトカイン効果により、歯槽骨、セメント質、歯根膜組織を効率的に再生できる可能性があります。

歯周組織再生医療



脂肪組織幹細胞と多血小板血漿を混合した細胞加工物（移植物）

リハビリテーション医学

《リハビリテーション医学研究室》

担当教授



藤原 俊之

スタッフ

- 《教授》 林明人
- 《先任准教授》 羽鳥浩三／高木辰哉
- 《准教授》 黒須昭博／田沼明／高倉朋和／補永薫
- 《講師》 伊澤奈々（保健医療学部併任）
- 《助教》 林康子／相場彩子／古川雄都



▶ 主な研究テーマ

- ① 非侵襲的脳・脊髄刺激による機能回復
- ② ロボット、VR を利用したリハビリテーション
- ③ リハビリテーション治療効果の神経生理学的解析
・バイオマーカーの検討

▶ 主な研究内容

- ・脳卒中片麻痺歩行障害に対する経皮的脊髄刺激による歩行機能再建
- ・脳卒中後上肢機能障害に対する VR を用いた在宅リハビリテーションの効果に関する研究
- ・脳卒中後片側上肢麻痺患者のリハビリテーションにおけるロボットリハビリテーション
- ・脊髄刺激による上肢運動機能治療法の開発ならびに上肢装具の開発
- ・脳卒中片麻痺患者上肢運動機能に対する随意筋活動トリガー反復経頭蓋磁気刺激 (Theta burst stimulation)
- ・Parkinson 病の歩行解析
- ・Parkinson 病における ADL 構造分析
- ・Parkinson 病における体幹機能ならびにバランス機能
- ・急性期脳卒中患者上肢機能予後予測
- ・急性期脳卒中片麻痺患者における歩行機能評価ならびに予後予測
- ・急性期脳卒中患者における体幹機能評価ならびに予後予測
- ・回復期脳卒中患者における装具治療の効果
- ・認知症患者に対する反復経頭蓋磁気刺激とコンピュータを用いた認知リハビリテーションの併用効果
- ・都市部地域在住高齢者における身体・精神心理・社会的フレイルに関する実態調査





Department of Transfusion Medicine

輸血・幹細胞制御学

《 輸血学研究室 》

当研究室では、現在、造血器腫瘍の診断技術の開発や、
発症メカニズムの研究を行っています。

詳しくは、当研究室ホームページをご覧ください。



Department of Clinical Genetics

臨床遺伝学

《 臨床遺伝学研究室 》

当研究室は、2019年10月に設置されました。
これからのゲノム医療を担う新しい医療専門職の人材育成に貢献し、
未来のゲノム医療の礎を築くことを目的としています。

詳しくは、当研究室ホームページをご覧ください。



担当教授



佐瀬 一洋

スタッフ

《先任准教授》

《准教授》

《講師》

《助教》



▶ 主な研究テーマ

- ① 国際規制調和
- ② リアル・ワールド・エビデンス
- ③ 腫瘍循環器学

▶ 主な研究内容

臨床薬理学では医療イノベーションの推進と安全性の確保を両立させる為のレギュラトリー・サイエンスとして、臨床試験や臨床研究の方法論に関する教育と研究を実践しています。

国際規制調和として、臨床試験の実施基準 (GHTF/SG5) や患者レジストリの定義/方法論 (IMDRF/RWG) に関する国際ガイダンス文書の作成に参加・貢献しました。特に、薬剤溶出型ステントの国際共同治験 (HBD) や補助人工心臓の国際共同レジストリ (Intermacs/JMACS) 等を通じ、グローバル・ハーモナイゼーションの実践を重視しています。

近年、プレジジョン・メディシンの時代を迎え、リスク/ベネフィット評価に関する持続可能なエコシステムの必要性が高まっています。腫瘍循環器学や妊娠と薬等のアンメット・メディカル・ニーズを手始めに、リアル・ワールド・データ源の多様化に対応したリアル・ワールド・エビデンスという新しい方法論に取り組んでいます。

- (1) Miyazaki Y, Sase K, Hasegawa K, et al. VTE and anti-coagulation therapy in cancer patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019 Oct 1;5(4):189-191.
- (2) Nakatani T, Sase K, Oshiyama H, et al. Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First report. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct;36(10):1087-1096.
- (3) Sase K, Kida K, Furukawa Y. Cardio-Oncology rehabilitation- challenges and opportunities to improve cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors. *J Cardiol*. 2020 Dec;76(6):559-567.

- (4) Ohta Y, Kamide K, Hanada H, Sase K, et al. Genetic factors associated with elevation of uric acid after treatment with thiazide-like diuretic in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2020 Mar;43(3):220-226.
- (5) Sase K. [Clinical pharmacology of cardio-oncology: a novel interdisciplinary platform for basic and translational research]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2020;155(3):179-184. Japanese.



国際医療機器規制当局フォーラム (IMDRF) の患者レジストリガイドライン (N33, N42, N46)
www.imdrf.org

教授



堀賢

スタッフ

《先任准教授》

《准教授》

《講師》

《助教》



▶ 主な研究テーマ

- ① 医療関連感染症を防止する安全なファシリティデザインおよびマネジメントの究明
- ② パンデミック対応建築（Pandemic Ready）の開発
- ③ エアロゾル動態解析の研究

▶ 主な研究内容

実際の診療現場を舞台に、医療関連感染症を防止する戦略を立案し、実践を通じて定量的に評価する研究を行う

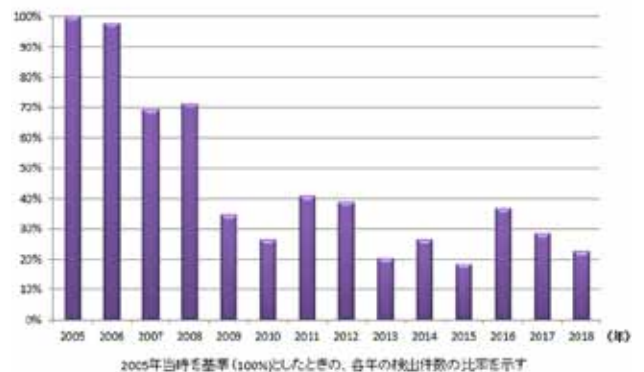
感染制御学は、感染症診療の一部やオマケのような誤解を持たれてきたが、実際のところは感染症診療よりも分野やフィールドを選ばず、人と微生物がかかわる広大な領域において、感染症のリスクを最少化するためのマネジメントを開発する研究領域である。

これまで当講座で達成してきた成果は、医学部附属病院の順天堂医院においてMRSA院内伝播を70%減少させ、多剤耐性グラム陰性菌を82%減少させてきた。これら薬剤耐性菌の減少は、2003年以降の水平伝播の包括的抑制プログラム（手指衛生と環境衛生の向上）から減少が始まり、2008年の抗菌薬処方適正化によって一気に加速した。

2015年にはそれまでのファシリティマネジメントの集大成として新病棟の建築にも携わり、効果の実証実験を行っている。

さらに2019年に報告され、2020年にパンデミックとなった新型コロナウイルス感染症の感染症対策の戦略立案で中心的な役割を果たし、新たな感染経路であるエアロゾル感染についても研究を開始した。

当院のCRE検出件数の推移



教授



平澤 恵理

スタッフ

《助 教》 Aurelien Kerever (特任助教) / 山下由莉 (特任助教)



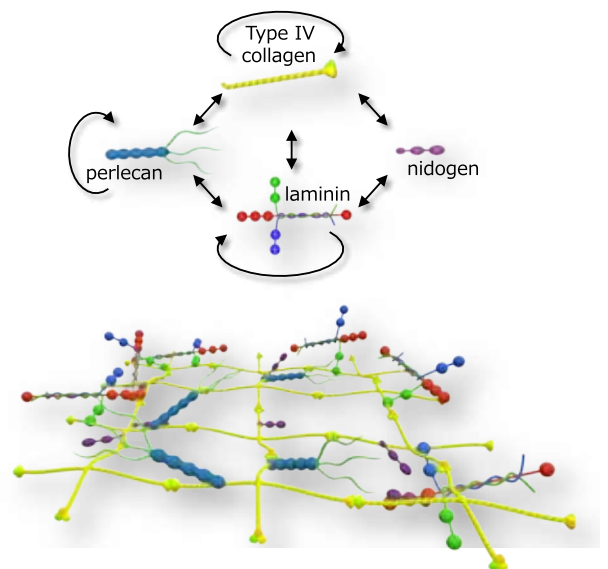
▶ 主な研究テーマ

- ① 脳の機能と老化における細胞外マトリックス・バイオロジー
- ② 運動器の疾患と老化の研究
- ③ iPS 細胞を使った病態解明

▶ 主な研究内容

超高齢社会を迎え、老人性疾患の病態理解への必要性が急速に高まっています。その中で、私たちは、生体の老化と疾患の関連性を、細胞外環境に着目して研究を進めています。

生体の機能維持には、細胞のみならず、細胞を取り囲む細胞外環境が形態保持や受容体としての役割を果たすなど、細胞と細胞外環境の相互作用が重要であることがわかっています。これらを踏まえ、本研究室では、高齢者特有の身体的、生理的特徴を動物モデル、細胞モデルを使って、形態学、分子生物学、細胞生物学的に解析することで、老人性疾患の診断法の開発および新規治療法の立案を行うことを目指します。また、細胞外マトリックスを介した臓器連関についても興味を持っており、単一診療科に限らず、神経内科、整形外科、循環器内科、眼科といった幅広い診療科にわたる領域を横断的に解析できることも特徴です。脳認知機能、運動器学を履修し、健康長寿を目指す最先端医科学を遂行できる人材育成を目指し、大学院生の受け入れを行っています。



先任教員



高澤 祐治

スタッフ

《准教授》 窪田敦之／長尾雅史

《講師》 室伏由佳

《助教》 西尾啓史



▶ 主な研究テーマ

- ① スポーツ現場におけるスポーツ外傷・障害予防
- ② コンディショニング
- ③ スポーツとアンチ・ドーピング

▶ 主な研究内容

順天堂大学大学院スポーツ医学研究室では、スポーツ整形外科を専門とする医師、スポーツ医科学を専門とする研究者、理学療法士、アスレティックトレーナーなどの非常勤スタッフ、大学院生、指導者などが中心となり、スポーツ現場におけるスポーツ外傷・障害の疫学調査、予防、競技復帰後のパフォーマンス向上に向けた取り組みなど、複合的な視点からの研究を行っている。

また、最新の筋力測定器やMRI装置、超音波装置を使用して、筋力や筋硬度を中心にコンディショニングについての検証を行なっている。主に、投手を対象に投球パフォーマンス向上と肩・肘の障害予防を目的とした研究を行ない、プロ野球チームとも共同して取り組んでいる。他には、ハムストリングや大腿直筋を対象に、肉離れ予防を目的とした研究にも着手している。

さらに、スポーツ・インテグリティを脅かす要因の一つであるドーピングをテーマに、アンチ・ドーピング教育の推進を促進するための調査研究を進めている。アスリートのアンチ・ドーピング知識状況や、禁止物質・禁止方法に対する認識や行動について基礎研究を進め、意図的／意図しないいずれのドーピングのピットフォールに陥らないための方策を打ち出している。



教授



小林 弘幸

スタッフ

- 《准教授》 栗原由美子
- 《講師》 山口琢児 (非常勤)
- 《助教》 原田佳尚



▶ 主な研究テーマ

- ① 現代医療に基づいた漢方薬の作用機序解明
- ② 心身一如によるストレス制御
- ③ 医食同源と健康の科学

▶ 主な研究内容

ストレス誘発情動障害に対する漢方薬の作用

現在、新型コロナウイルスの感染拡大により、不安やストレスを感じる方が多く、心身の健康をどう維持していくかが重要な課題となっている。ストレスによって起こる病態は様々で、種々の身体疾患だけでなく、睡眠障害、抑うつ、不安などの情動障害、肥満、痛み、不定愁訴など多岐にわたっている。

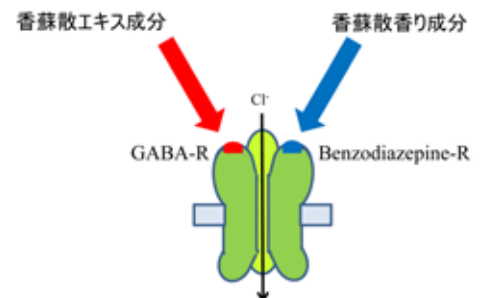
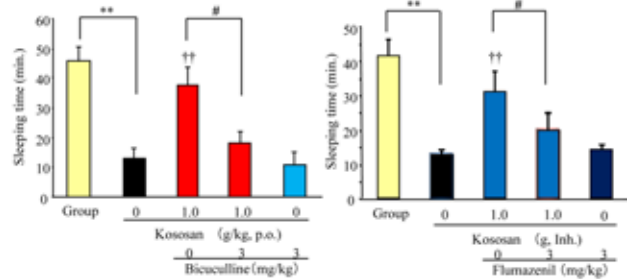
ストレスモデルを用いて漢方薬の効果について検討している。

香蘇散 (TJ-70) は、ストレスによる睡眠障害を改善し、香蘇散エキス成分と香り成分では作用機序が異なることが認められた。また、抗うつ作用があることが確認された。

半夏厚朴湯 (TJ-16) はストレスによる不安からの社会的行動の改善、特に攻撃性を改善することが認められた。

加味帰脾湯 (TJ-137) は女性の慢性便秘症患者の精神不安や消化器症状 QOL 改善効果が認められた。

漢方医学は心身一如、つまり心と身体を総合的に捉え、身体的全体的なバランスを整えることを治療目的としている。漢方薬の研究を通じて現代のストレス社会における心身の健康に貢献していきたい。



香蘇散のストレス誘発睡眠障害に対する作用
Phytomedicine. 21,697-703(2014)

難治性疾患診断・治療学

担当教授



岡崎 康司

スタッフ

《准教授》 新井正美／江口英孝／岡崎敦子

《講師》 新田和広／杉浦歩

《特任助手》 八塚由紀子



▶ 主な研究テーマ

- ① ミトコンドリア病ゲノム・機能解析・治療法の開発
- ② 上記以外のヒト遺伝性疾患全般のゲノム解析
- ③ 細胞種間直接分化転換（ダイレクトリプログラミング）

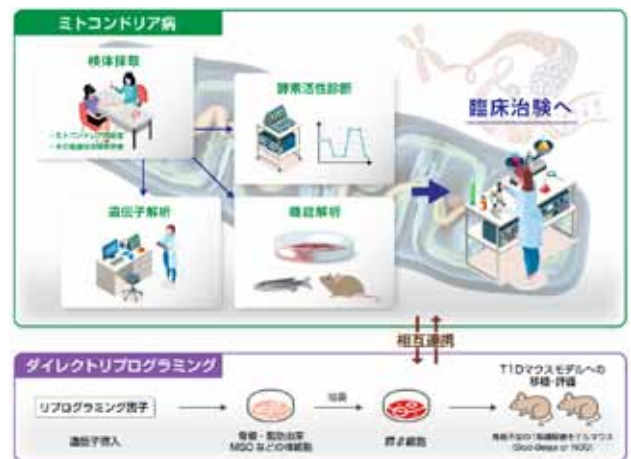
▶ 主な研究内容

難治性疾患診断・治療学講座は2016年に開設された大学院医学研究科の講座です。難治性疾患の診断から治療まで幅広い研究に取り組んでいます。先天代謝異常症（主にミトコンドリア病）やその他の遺伝性疾患*のゲノム解析、1型糖尿病の再生医療を主な研究解析対象としています。本学、難病の診断と治療研究センターと連携し、新規の疾患の原因遺伝子を同定し機能解析を行うことにより病態の解明を行い、治療への展開を目指します。

一般的なゲノム解析では、遺伝性疾患の3~4割は病的変異を決定することができる一方、候補が全くみつからないケースや、病原性不明のバリエーション（VUS）が同定されるケースが残りしめています。これらの問題を解決するため、我々はさまざまなオミックス手法を用いたアプローチや機能検証を行っています。機能検証では、患者由来の線維芽細胞や機能欠損細胞に、候補となる遺伝子を強制発現させ機能回復の可否を検証します。

他にも糖尿病の治療を目指し、特許を取得している革新的な技術を用いた膵β細胞への直接分化転換（ダイレクトリプログラミング）の臨床応用研究や、疾患 iPS 細胞から作成した心筋細胞を用いた薬剤治療開発研究を行っています。

* リンチ症候群、多発性嚢胞腎、小児期発症炎症性腸疾患、家族性高コレステロール血症など



AMED 採択課題

「日本人小児ミトコンドリア病の固有 VUS に対する網羅的な機能的アノテーション」
「体性幹細胞からの直接変換法による人工膵島作成の革新的技術開発」

担当教授



田中 里佳

スタッフ

- 《特任助教》 藤村 聡
- 《博士研究員》 西貝 燕 / 古川 聖美
- 《研究員》 有田 佳代 / 平野 理恵 / 菅原 亜衣 / 高前 田 郁子 / 平山 幸歩
- 《大学院生》 福田 太郎 / 姜 森



▶▶ 主な研究テーマ

- ① 自己末梢血単核球生体外培養増幅 (MNC-QQ、Repri) 細胞移植による血管・組織再生治療の開発
- ② 新規マクロファージ (ReMa 細胞) 分画による血管再生及び創傷治癒機序解明と新規組織再生治療の開発
- ③ 糖尿病皮膚、血管幹細胞による組織再生・破綻機構の解明
- ④ MASQ 細胞 (脂肪由来幹細胞+Repri 細胞) 合剤の開発

▶▶ 主な研究内容

組織の再生には血管は必要不可欠です。我々は、自己の末梢血中に存在する血管幹細胞とM2マクロファージに着目し、患者自身の本細胞の質と量を増幅する培養技術を独自で開発しました。本技術は少量の血液から高い血管再生能を有する細胞 (MNC-QQ 細胞) を1週間の浮遊培養で製造でき、高い組織再生能を有します。本細胞を難治性四肢潰瘍患者に移植する臨床研究を開始、2015-2017年にAMED再生医療実用化事業下にて合計10例を実施し、安全性と有効性を確認しました。MNC-QQ細胞の効能を高め、培養技術を改良し、新たにRepri細胞として再生医療等製品として薬事承認を得るため、2021年度より企業治験と医師主導治験を開始する予定です。本技術は世界初の採血だけでできる血管組織再生細胞治療になります。



MNC-QQ 細胞治療症例



医学部一般教育研究室 (外国語研究室)

教授



浅野 恵子

スタッフ

《准教授》 小泉利恵 / マーセラス・ニーリー / 藤田亮子

《助教》 アンドリュー・メイソン



▶ 主な研究テーマ

- ① 第2言語学習者における音声言語の知覚と生成のプロセス
- ② 日本における英語授業でのスピーキング能力の測定
- ③ 言語習得における生涯教育の実用化
- ④ ノイズが学習者のリスニング理解に与える影響
- ⑤ ヘルスケアが消費者購買行動の与える影響

▶ 主な研究内容

浅野教授と順天堂大学大学院医学研究科脳神経外科学の菅野秀宜先生准教授、三橋医師らの共同研究グループにおいて、言語機能における脳可塑性に注目し、言語学習中の脳賦活部位を機能MRI (fMRI) で解析し、構造的関連を拡散MRI (dMRI) によって求めるという、機能と構造とを融合させた総合的なメカニズム解明を行いました。言語機能可塑性に働く部位の同定には日英語バイリンガル、臨界期前後の言語習得者も対象とし、結果は術後の言語機能の再獲得とその後の治療の進展にも寄与しました。本成果は *Neuroscience* 誌 (2020) に掲載されました。

小泉准教授は、主に高校での英語授業でスピーキングテストの効果的要因を調査しています。テストの最初に行う話し合いが評価者間の信頼性を高めるのに効果的であること、テスト後のフィードバックの定期的な実施が、スピーキング能力向上につながる点を確認しました。

ニーリー准教授は、成人教育理論を英語教育現場に応用して、言語学習過程を理解し、学習成果を向上させるための実践的な方法を研究しています。また、医学英語学習と臨床診断技法のための外国語話者の模擬患者プログラムに関連した医療英語教科書を外国語教室スタッフ共著で2022年に発行予定です。

藤田准教授は第二言語習得についてリスニングとオーセンティック教材に焦点を当てた研究を行い、ノイズがリスニング理解に与える影響を検証し、ノイズの有無によって学習者の文脈情報の使用に違いがであることを確認しました。

メイソン助教はヘルスケアとビジネスの学際的に統合された分野を研究しています。特に現在、コロナ禍の消費者購買行動の影響を検証しています。

言語学習者の言語機能可塑性 に働く脳領域の同定

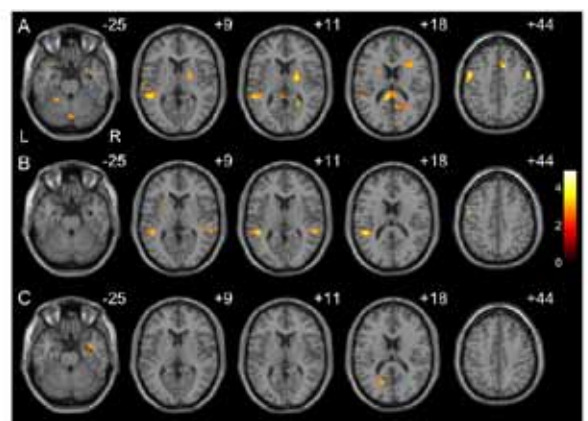


Fig. 2. Intergroup differences of BOLD responses. (A) Late bilinguals compared to Japanese monolinguals. (B) Early bilinguals compared to Japanese monolinguals. (C) Late bilinguals compared to early bilinguals. The late bilinguals showed BOLD differences at the right putamen and bilateral superior temporal gyrus. All of these differences were significant at $p < 0.005$ (corrected for multiple comparisons). The color scale represents the t -value of the p -value.

先任教員



奥野 浩

スタッフ

《准教授》 川村浩之



▶ 主な研究テーマ

- ① 多元環の表現論
- ② 量子色力学の摂動的ダイナミクスの研究

▶ 主な研究内容

体上の多元環の表現論の研究・
B ファクトリーにおけるハドロン生成
断面積の解析・B 中間子の光円錐波動
関数の性質の解明

奥野先任教員は主に体上の多元環の表現論についての研究を行いました。

川村准教授は高エネルギー加速器研究機構の B ファクトリーで観測された π 中間子、K 中間子の生成 (図 1) についてのデータがそれらの中間子のインクルーシブ生成過程を記述する破碎関数の決定にどのようなインパクトを持つかを明らかにしました。また、B ファクトリーで観測される B 中間子の稀崩壊 (図 2) に寄与する B 中間子の光円錐波動関数について、スケール依存性や輻射補正、対応する静的相関関数との関係等の性質を重クォーク極限で明らかにしました。

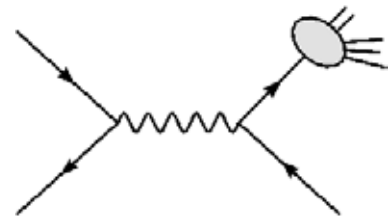


図 1: 電子・陽電子対衝突からの中間子生成

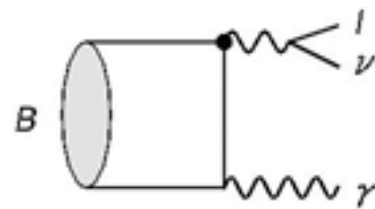


図 2: B 中間子の輻射崩壊

医学部一般教育研究室

(物理学研究室)

教授



田中 和廣

スタッフ

《准教授》 清裕一郎

《助教》 矢田雅哉



▶ 主な研究テーマ

- ① 陽子や中間子の衝突・崩壊等から内部構造を探る
- ② 重いクォークの QCD 束縛状態の計算
- ③ 超弦理論に存在する高次元オブジェクトの研究

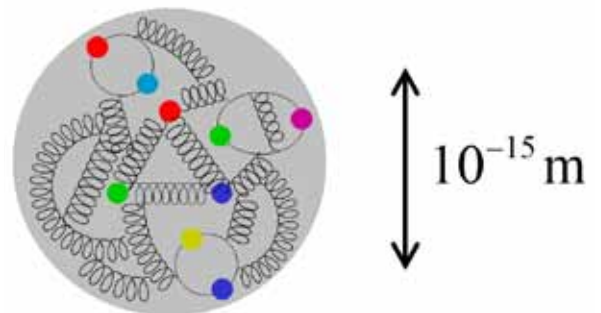
▶ 主な研究内容

陽子の質量の起源に関わる式を発見・ 重いクォークの相互作用と質量を高精度で 決定・超弦理論からの展開

田中教授は、陽子の質量を、内部の素粒子（クォークおよびグルーオン）それぞれが担う成分が足し合わさった合計として表現する公式を導きました。クォーク・グルーオンの基礎理論である QCD のもつ“トレース異常”という性質を用いてこの公式の厳密な証明に成功し、また、同様な公式を π 中間子の質量についても計算して、クォーク、グルーオンのそれぞれが質量の何パーセントを担っているかが、陽子とは大きく異なることを発見しました。

清准教授は、重いクォークの QCD 束縛場のエネルギーや波動関数の情報から、QCD 結合定数や重いクォーク質量を高精度で決定しました。また、これらの知見を新物理探索のためのコライダー物理へ応用して素粒子の標準理論を超える新たな物理を探索を進めました。

矢田助教は素粒子を点ではなく弦として扱う超弦理論の研究を行い、超弦理論に存在する高次元オブジェクト「ブレーン」の間にある特別な関係（T-双対関係）を用いてエギゾチックブレーンと呼ばれる特別なブレーンの性質を明らかにしました。



陽子の内部のクォーク（色付きの点）およびグルーオン（巻き線）の様子を、Quantum Chromodynamics (QCD) の結果からイメージ化したもの。

医学部一般教育研究室 (化学研究室)

准教授



馬場 猛

スタッフ

《准教授》 鳥羽 (志村) 絵理

《助教》 石原量



▶ 主な研究テーマ

- 1 翻訳後修飾による細胞内シグナル伝達ネットワークの制御
- 2 皮膚組織における免疫細胞の機能解析
- 3 人の役に立つ新しい機能性材料の開発

▶ 主な研究内容

1. インスリンシグナル伝達における 解糖系酵素 GAPDH のニトロ化修飾の役割

解糖系酵素 GAPDH は、心筋由来の細胞株においてインスリン刺激依存的なニトロ化修飾が亢進する一方、糖負荷後の糖尿病発症ラットの心筋ではその修飾が低下しておりシグナル伝達が破綻していることを見出しました。細胞内シグナル伝達への関与に不明な点が多いタンパク質のニトロ化修飾が、シグナル伝達に本質的な役割を果たしている可能性が示唆されます。GAPDH が関与するインスリンシグナルの詳細な解析がインスリン抵抗性のメカニズムの解明に寄与できると期待しています。

2. 皮膚免疫応答における表皮 $\gamma\delta$ T 細胞の 機能解析

表皮 $\gamma\delta$ T 細胞がリンパ節へ移動し適応性免疫応答の惹起に関わる可能性を見出し、表皮 $\gamma\delta$ T 細胞に発現する遺伝子のスクリーニングによる表皮 $\gamma\delta$ T 細胞の新規マーカーの探索を進めています。特定した遺伝子と従来のマーカーである

TCR を併せて解析に用いることで、表皮 $\gamma\delta$ T 細胞をより確実に検出することを目指しています。さらに、新規マーカーを用いた病態モデルマウスの解析表皮 $\gamma\delta$ T 細胞の機能と皮膚免疫応答の新しい理解に繋がることを期待しています。

3. がんのその場検査を実現するための表面機能化 自律駆動マイクロ流体チップの開発

妊娠検査薬のようにがんをその場検査 (POCT) する新しい手法の確立をめざし、バイオマーカーとして期待されている microRNA やエクソソームに代表される細胞外ベシクルを検出するための持ち運び可能な「表面機能化自律駆動マイクロ流体チップ」を開発しています (*Ana. Sci.*, 2017, *React. Funct. Polym.*, 2019)。このチップは肝臓がんのバイオマーカーである miR-500a-3p を 0.5 μ L のサンプルから 18 分で 41 fmol/L (= 21 zeptomole = 1.2×10^5 copies) の感度で検出することに成功しました (*J&EC Res.*, 2020)。今後、感度の向上や、裸眼での判定を可能にするなどに研究を進め、医療現場で実際に利用されるようになることを期待しています。

医学部一般教育研究室 (生物学研究室)

教授



松本 顕

スタッフ

《准教授》 和田麻理 / 枝松裕紀



▶ 主な研究テーマ

- ① 加齢で新規誘導される概日遺伝子発現機構 (松本)
- ② 発がん性変異 RAS が引き起こす細胞ストレスと小胞体恒常性 (枝松)
- ③ ICT 導入による新規の医学部生物学教育方法の開発 (和田、松本、枝松)

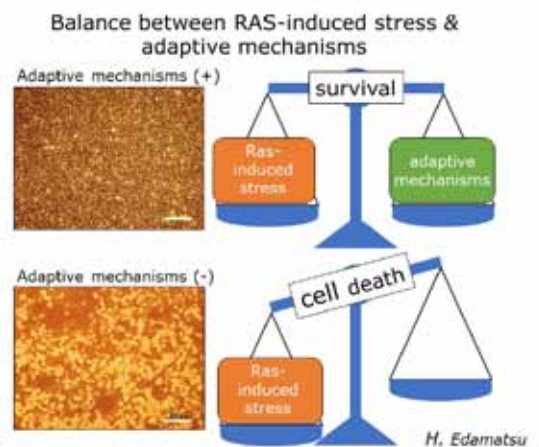
▶ 主な研究内容

加齢で新規誘導される概日遺伝子発現機構

概日時計機構は睡眠 - 覚醒など広範な生理現象を制御し、その根源には 24 時間周期での遺伝子発現メカニズムがある。教授の松本顕は、九州大学基幹教育院の伊藤太一助教との共同研究により、ショウジョウバエ脳内で若齢から老齢にかけて概日発現が変化する遺伝子群を網羅的に同定した。この中には、加齢してから高発現を開始し、明瞭な周期性を示すようになる late-life cycler が多数含まれていた。新規の概日時計関連遺伝子群で、その機能も発現メカニズムも未解明である。そこで、加齢に伴うエピジェネティック制御との関連性から解析を試みている。

がん性変異 RAS による小胞体ストレス誘導の分子機構

RAS がん遺伝子の変異活性化は、過剰な細胞増殖を引き起こし、しばしば細胞が適応しなくてはならない細胞ストレスを伴う。准教授の枝松裕紀は、発癌性 RAS が細胞ストレスを誘発する機構、特に小胞体 (ER) の恒常性の破壊によって誘発される ER ストレスと呼ばれるものの機構を研究している。発がん性変異 RAS による小胞体ストレスのメカニズムの解明は、RAS 変異がんの治療戦略のヒントをもたらすと考えている。



順天堂大学 研究紹介パンフレット
《 大学院医学研究科・医学部 》

発行日 / 2021年3月1日



順天堂大学 情報戦略・IR推進室

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 03-3813-3111(代表) <https://www.juntendo.ac.jp>

