

endometriosis in ovarian clear cell adenocarcinoma. PLoS One 2015; 10(2) : e0116977.

- 5) Hirata Y, Murai N, Yanaiharu N, Saito M, Saito M, Urashima M, Murakami Y, Matsufuji S, Okamoto A. MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma. BMC Cancer 2014; 14: 799.
- 6) Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA Jr (Harvard Medical School). Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic : a randomized controlled trial. Food Funct 2014; 5(9) : 2365-70.

臨床疫学研究部

教授：松島 雅人 疫学，臨床疫学，内科学，総合診療医学，家庭医療学，糖尿病学

教育・研究概要

臨床疫学研究部は、日常臨床で生ずるさまざまな疑問を疫学的手法にて解決する臨床疫学を軸として、研究、教育を行っている。

研究分野は、従来の疾病中心型の臨床研究のトピックにとらわれず、医療コミュニケーション、医療の質評価、行動科学、質的研究等が含まれている。さらに医療の最前線であるにもかかわらずエビデンスが不足しているプライマリケア、家庭医療学分野でのエビデンス生成を目指している。プライマリケアリサーチネットワークの構築は学外医療人との共同研究や研究支援によって達成されつつある。

卒前教育では妥当で効率的な医療を行える医師を養成する一環として Evidence-based Medicine 方法論教育を行っている。卒後教育は大学院教育として臨床研究の方法論および生物統計学手法の実践を中心とした教育活動を行っている。また文部科学省にて採択された平成 19 年度医療人 GP「プライマリケア現場の臨床研究者の育成」プログラムをシステムとして継続し、新たに「プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム」を設立した。さらに平成 25 年度に採択された文部科学省「未来医療研究人材養成拠点形成事業」の創案に携わり、その中で大学院授業細目として地域医療プライマリケア医学を開設し、地域医療を担っている医療人を対象に社会人大学院生を積極的に受け入れ、プライマリケアを担う若手医師を clinician-researcher として育成するとともに、地域での医療問題をテーマにした研究活動を行っている。

I. 研究課題

1. 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)

在宅医療は、わが国において特徴的なシステムである。高齢化社会を迎えるにあたって在宅での終末期の重要性は叫ばれているにも関わらず、在宅高齢者の経過や予後は明らかでない。そこで本研究では、東京、神奈川、埼玉の 10 以上の教育診療所におけ

る新規に在宅医療を導入された高齢者を対象にコホートを構築し、前向きに4年間観察することによって、在宅死の発生率とそれに関わる因子を明らかにすることを目的とし、2013年2月より開始された。

2. Assessment of Chronic Illness Care (ACIC) 日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査

本研究は糖尿病専門医と非糖尿病専門医を対比させつつ、日本におけるプライマリ・ケアセッティングでの糖尿病診療システムの現状を明らかにすることを目的としている。具体的には、米国で1990年代に開発された慢性疾患に共通するケアシステムであるChronic Care Model (CCM)に着眼し、その評価基準であるACICの日本語訳を開発するとともに、それをを用いて2群における慢性疾患ケアのシステムの違いの有無を明らかにする。また、この結果から日本における慢性疾患ケアの問題点について考察し、今後の非糖尿病専門医の糖尿病の診療質改善を行うための方略を検討する。

3. 健康診断における生活習慣病病名告知の心理的影響について

健康診断にて生活習慣病の病名を告知した場合に患者が受ける心理的影響は明らかでない。そこで今回の研究は健康診断を受け病名告知をされた場合、受診者の心理面でどのような影響を及ぼしているのかを明らかにするため、自記式質問票を用いて検討した。

4. 患者複雑性が医療に及ぼす影響に関するコホート研究

高齢者が増加するに伴い治療やケアの必要度が上がってきており、疾患の複雑性、社会心理学的な複雑性も増してきていると考えられる。様々な要因が入院との関連を指摘されているが、複雑性と入院に関する様々な事象との関連を指摘したわが国の論文は存在しない。米国で開発された複雑性を測定するPatient Centered Assessment Method (以下、PCAM)は、予防介入のスクリーニングツールとして信頼性・妥当性の検証が進行中であり、現場への適用は限定的で有用であるかは示されていない。また、複雑性の高い慢性疾患罹患患者は、複雑性の低い慢性疾患罹患患者と比較して疾病のコントロールが悪い可能性が考えられるが、検証されていない。上記の項目を明らかにするために、都市部近郊の一般病院急性期病棟への入院患者を対象に入院から退

院までの前向きコホート研究を開始した。

「点検・評価」

1. 教育

1) 卒前教育

コース医療情報・EBMⅣ Evidence-based clinical practice を担当

コース医療情報・EBMⅢ 医学統計学Ⅱ演習の一部を担当

2) 卒後教育

(1) 大学院共通カリキュラム「医療統計学」

12/6～3/14 全8回

①統計学の基礎(推定と検定, 変数の尺度, 平均と分散)

②確率変数と確率分布(2項分布, 正規分布)

③推定(中心極限定理, 信頼区間)検定, 検定の概念, 母平均の検定, 母比率の検定, 2群間の平均値の検定)

④比率の検定(χ^2 検定とFisher検定, オッズ比とリスク比)

⑤ノンパラメトリック検定(Wilcoxon符号順位検定とWilcoxon順位和検定), 分散分析

⑥回帰分析と相関係数

⑦生命表分析

⑧重回帰分析とロジスティック回帰分析

(2) プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム

e-learning コース

①EBMから始まる臨床研究コース

②疫学・臨床研究コース

③生物統計学コース

④家庭医療学コース

⑤質的研究コース

⑥研究倫理コース

⑦臨床研究実践コース(各自の研究テーマについての指導)

ワークショップ

①2014/4/19～20 平成24年度生第5回ワークショップ

②2014/7/5～6 平成26年度生第1回ワークショップ

③2014/9/20 平成25年度生第4回ワークショップ

④2014/10/18-19 平成26年度生第2回ワークショップ(リサーチクエスチョン発表とアンケート作成セミナー)

- ⑤ 2015/2/7～8 平成 26 年度生第 3 回ワークショップ (研究プロトコル発表と質的研究セミナー)

2. 研究

「多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)」は、学内倫理委員会の承認を得て、2013 年 2 月よりコホートの新規登録が開始された。「ACIC 日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査」、「健康診断における生活習慣病病名告知の心理的影響について」、「プライマリケアでの喫煙関連慢性疾患患者と主治医の喫煙に関する意識のギャップについての横断研究」は、論文作成中である。「がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態」、「プライマリ・ケア現場における患者複雑性が医療に及ぼす影響に関するコホート研究」は、データ収集を行っている。

3. 研究課題

- 1) 多施設共同・在宅高齢者コホート構築と在宅死に関する研究：EMPOWER-JAPAN study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)
- 2) ACIC 日本語版作成についての研究およびプライマリ・ケアセッティングにおける糖尿病専門医と非糖尿病専門医の糖尿病診療システム比較調査
- 3) 健康診断における生活習慣病病名告知の心理的影響について
- 4) プライマリケアでの喫煙関連慢性疾患患者と主治医の喫煙に関する意識のギャップについての横断研究
- 5) がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態
- 6) プライマリ・ケア現場における患者複雑性が医療に及ぼす影響に関するコホート研究

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wakabayashi H, Sashika H (Yokohama City Univ), Matsushima M. Head lifting strength is associated with dysphagia and malnutrition in frail older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15(4) : 410-6. Epub 2014 Apr 1.
- 2) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M, Tajiri H. The addition of C-reactive protein to

validated staging systems improves their prognostic ability in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2014; 86(5-6) : 308-17.

- 3) Yokobe J, Kitahara M, Matsushima M, Uezono S. Preference for different anchor descriptors on visual analogue scales among Japanese patients with chronic pain. *PLoS One* 2014; 9(6) : e99891.
- 4) Yokobayashi K (Hiroshima Univ), Matsushima M, Watanabe T, Fujinuma Y (Centre for Family Medicine Development), Tazuma S (Hiroshima Univ). Prospective cohort study of fever incidence and risk in elderly persons living at home. *BMJ Open* 2014; 4(7) : e004998.
- 5) Kawamura T, Yoshimura M (Kanazawa Medical Centre), Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K¹⁾, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, Furusu A (Nagasaki Univ), Horikoshi S²⁾, Suzuki Y²⁾, Shibata T (Showa Univ), Yasuda T¹⁾, Shirai S¹⁾ (¹St. Marianna Univ), Imasawa T (Chiba-East Hosp), Kanozawa K (Saitama Univ), Wada A (Osaka National Hosp), Yamaji I (Teine Keijinkai Hosp), Mura N³⁾, Imai H³⁾ (³Aichi Medical Univ), Kasai K (Fuji City Central Hosp), Soma J (Iwate Prefectural Central Hosp), Fujimoto S (Univ of Miyazaki), Matsuo S (Univ of Nagoya), Tomino Y²⁾ (²Juntendo Univ); Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8) : 1546-53.
- 6) Dobashi A, Goda K, Sumiyama K, Kobayashi M, Ohya TR, Kato M, Toyozumi H, Kato T, Matsushima M, Tajiri H. A feasibility study of chemically assisted endoscopic submucosal mechanical dissection using mesna for superficial esophageal squamous cell carcinomas. *Surg Endosc* 2015; 29(11) : 3373-81. Epub 2014 Dec 17.
- 7) Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(3) : 803-10.

III. 学会発表

- 1) 渡邊隆将, 松島雅人, 藤沼康樹 (日生協医療部会医療学開発センター), 阿部佳子 (生協浮間診療所), 稲田美紀 (橋場診療所), 菅野哲也 (荒川生協診療所),

喜瀬守人（久地診療所）、今藤誠俊（根津診療所）、高橋 慶（赤羽東診療所）、西村真紀（あさお診療所）、平山陽子（王子生協病院）、村山慎一（汐入診療所）、安来志保（上井草診療所）、青木拓哉（北足立医療生協診療所）、富永智一、永田拓哉。研究中間報告：EMPOWER-Japan Study (Elderly Mortality Patients Observed Within the Existing Residence)。第5回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会。岡山、5月。

再生医学研究部

教授：岡野ジェームス洋尚 分子神経科学、再生医学

教育・研究概要

再生医学研究部は、神経変性疾患等の難治性疾患に対する新規治療法の開発を目標に、遺伝子改変による疾患モデル動物、疾患 iPS 細胞、タイムラプス細胞イメージング技術、非侵襲的生体イメージング技術などを駆使して基礎研究を行っている。

I. 遅発性小脳失調モデル動物を用いた軸索変性機序の解明

神経特異的 RNA 結合タンパク質 Hu ファミリーは標的 RNA の安定化や翻訳促進により神経前駆細胞からニューロンへの分化を促進する。また、核内に局在する Hu タンパク質は標的 RNA の選択的スプライシングを制御することが知られている (Hayashi S, et al. J Neurosci Res 2015)。

HuC ノックアウト (KO) マウスは正常に発育するが生後7ヶ月になると歩行障害などの運動失調症状を呈する。このマウスの小脳では神経回路が正常に形成されたのちに遅発性にシナプス脱落を伴ったプルキンエ細胞の軸索変性が起こるが、プルキンエ細胞は細胞死には至らない。球状に変性した軸索にはミトコンドリアや APP が貯留していることから軸索輸送の不全が疑われている。詳細な電子顕微鏡解析を行った結果、プルキンエ細胞の軸索膨大部に様々な細胞内小器官が蓄積し、細胞質の構成成分が軸索へと流出している所見が観察された。このことから、HuC KO マウスのプルキンエ細胞では軸索輸送の障害に加え、細胞体から軸索に細胞内小器官等の異常流出が生じている可能性が考えられた。通常、ニューロンでは細胞体と軸索の間に拡散障壁 (AIS) が形成されており、軸索へ移行できる細胞内小器官やタンパク質は制限されている。HuC KO マウス小脳では、AIS の最も重要な構成因子の1つである Ankyrin-G の発現量および選択的スプライシングのパターンが有意に変化していた。野生型に比べ HuC KO 小脳では exon 34 を有する Ankyrin-G のバリエントが増加しており、ZU5 ドメイン中に exon 34 が挿入されることにより Spectrin との結合親和性に変化が起こっている可能性が考えられる。同バリエントは胎生期に多く発現するものの成体脳では極めて少ないため、HuC KO 小脳では異時性