

臨床疫学 研究部

教授：松島 雅人 疫学，臨床疫学，内科学，
地域医療プライマリケア医学

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。

I. 研究

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。

II. 教育

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。また採択された文部科学省・2007年度地域医療等社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム「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、名称を変更した「プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム」の運営を行っている。さらに2013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、その事業で開設された大学院授業細目：地域医療プライマリケア医学にて、地域医療を担っている医療人を主な対象として社会人大学院生を積極的に受け入れている。そこでは主に、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。

III. 研究課題

主な研究課題について記載する。

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とは言い難い。そこで本研究は、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主目的とし、2013年2月より開始された。2017年1月末にて追跡は終了となり、その後データ入力等を継続している。

2. 日本語版 Patient Centred Assessment Method (PCAM) の開発

高齢化、単独世帯の増加や格差社会による貧困等により、プライマリケア領域において、生物心理社会的側面に複雑な問題を抱える患者に対応する機会が増えることが予測され、プライマリケア領域で患者の複雑性を評価するための尺度を作成することは重要である。本研究は、患者複雑性を評価するPCAMの日本語版の開発を行う。手順として、順翻訳、次に逆翻訳、その後、原著者によるチェック、認知デブリーフィングを行った。尺度の妥当性、信頼性を評価するために家庭医療診療所においてデータ収集を開始した。

3. プライマリケア現場における飲酒習慣と患者複雑性の関連：横断研究

高齢化の進行とともに multimorbidity の頻度だけでなく、社会的・心理的な問題が増加することが考えられ、生物心理社会的要因からの患者の複雑性への理解は必要不可欠である。

一方、アルコール摂取は生物医学的問題だけでなく、医療アクセスの制限などの社会的な様々な問題を引き起こす。アルコールの問題と患者複雑性を評価する尺度の関係を明らかにできれば、アルコール問題を抱えた患者の生物心理社会的な側面にどのようなアプローチをすべきかの一端を解明できると考える。

本研究の目的は、離島における横断調査によって、AUDITによって測定された問題飲酒と、PCAMによって測定された患者複雑性の関連を明らかにすることである。

4. LGBTに関する研究

LGBTの人々は生物・心理・社会的側面でさまざま

まなリスクに曝されていると言われている。また医師等の医療従事者や学生では、LGBTについての教育によって知識や態度が向上すると報告されている。

そこで本研究では、日本全国の医学部および医科大学においてLGBTに関する教育に費やしている時間や教育内容の現状を明らかにするため、質問紙調査を行う。そしてカナダ・米国の現状と比較することによって日本の医学部でのLGBT教育における課題を見出す予定である。

〔点検・評価〕

1. 教育

1) 卒前教育

- (1) コース医療情報・EBMⅣのユニット「Evidence-based clinical practice」を担当
- (2) コース医療情報・EBMⅢのユニット「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」2017年10月21日～2018年1月27日 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重回帰分析とロジスティック回帰分析
- ⑧生命表分析，サンプルサイズ
- (2) プライマリケアのための臨床研究者育成プログラム
- ①e-learning コース
 - a) EBM から始まる臨床研究コース
 - b) 疫学・臨床研究コース
 - c) 生物統計学コース
 - d) 家庭医療学コース
 - e) 質的研究コース
 - f) 研究倫理コース
 - g) 臨床研究実践コース（各自の研究テーマについての指導）

②ワークショップ

- a) 2015年度生第5回ワークショップ 2017年4月23日
- b) 2017年度生第1回ワークショップ 2017年7月8～9日
- c) 2016年度生第4回ワークショップ 2017年9月3日
- d) 2017年度生第2回ワークショップ（リサーチクエスト発表とアンケート作成セミナー） 2017年10月14～15日
- e) 2017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） 2018年2月10～11日

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」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、2017年1月末で追跡が終了した。「プライマリ・ケア外来での禁煙診療に関する横断研究」は論文化された。「がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態」はデータ収集が終了し、解析を行い論文投稿準備中である。「自記式質問紙 Patient Enablement Instrument を用いた特殊外来の評価」，「日本語版 PCAM の開発」はデータ収集中である。「プライマリ・ケア現場における飲酒習慣と患者複雑性の関連：横断研究」，「LGBTに関する研究」については調査実施に向けて準備を進めている。

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
- 2) プライマリ・ケア外来での禁煙診療に関する横断研究
- 3) がんと診断された犬・猫の飼い主の心理状態
- 4) 自記式質問紙 Patient Enablement Instrument を用いた特殊外来の評価
- 5) 日本語版 PCAM の開発
- 6) プライマリ・ケア現場における飲酒習慣と患者複雑性の関連：横断研究
- 7) LGBT に関する研究

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hirayama Y, Otani T (Nagoya Univ), Matsushima M. Japanese citizens' attitude toward end-of-life care and advance directives: a qualitative study for members of medical cooperatives. J Gen Fam Med 2017;

18(6) : 378-85.

- 2) Narui R, Tokuda M, Matsushima M, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Hioki M, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Inada K, Shibayama K, Matsuo S, Miyayama S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Incidence and factors associated with the occurrence of pulmonary vein narrowing after cryoballoon ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10(6) : e004588.

III. 学会発表

- 1) 関 正康, 藤沼康樹 (家庭医療学開発センター), 松島雅人, 太田貴子, 小小木英男, 常喜達裕, 三浦靖彦, 大野岩男. 家庭医療ブラッシュアッププログラム受講者の学習項目の検証. 第49回日本医学教育学会大会. 札幌, 8月.
- 2) 吉田秀平, 松島雅人, 藤沼康樹 (家庭医療学開発センター). 患者要因が医療者へ与える感情的影響と医療種間の相違 : 患者複雑性と医療者負担に関する前向きコホート研究. 第8回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 高松, 5月.
- 3) 林 哲郎, 尾藤誠司 (東京医療センター), 松島雅人. 経腸栄養法の差異による身体影響に関する検討. 第8回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 高松, 5月.
- 4) 金子 惇, 本村和久 (沖縄県立中部病院), 森 英毅 (長崎医療センター), 太田龍一 (雲南市立病院), 松澤廣希 (手稲家庭医療クリニック), 鳥袋 彰 (沖縄県立宮古病院), 松島雅人. 離島におけるプライマリ・ケア医のゲートキーパー機能 : 14 離島での前向きコホート研究. 第8回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 高松, 5月.

V. その他

- 1) Kaneko M, Ohta R (Uttan City Hosp), Nago N¹⁾, Fukushi M¹⁾ (¹ Musashi Kokubunji Park Clin), Matsushima M. (Systematic Review) Correlation between patients' reasons for encounters/health problems and population density in Japan: a systematic review of observational studies coded by the International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHP-PC) and the International Classification of Primary Care (ICPC). *BMC Fam Pract* 2017; 18(1) : 87.

再生医学研究部

教授 : 岡野ジェイムス洋尚 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・虚血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, 霊長類疾患モデル, 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. HuC 遺伝子改変による軸索変性モデルマウス

Hu タンパク質は, 肺小細胞癌に伴う自己免疫性傍腫瘍性脳脊髄症の標的抗原として同定された因子であり, ショウジョウバエ Elav の哺乳類ホモログである。哺乳類には4種類のHu遺伝子が存在しており, ニューロンに特異的に発現するHuB, HuC, HuDは総称してnElavl (neuronal Elav like)とも呼ばれる。nElavlの発現は, 胎生期から成体期に至るまで, 中枢および末梢神経系のほぼ全てのニューロンで高く維持されている。nElavlはRNAの特定の配列を認識して結合するRNA結合タンパク質である。核内では, 未熟なRNA (hnRNA)に結合することでRNAの選択的スプライシングを制御し, 最終産物であるタンパク質の「質の調節」を行っている。一方, 細胞質では, 成熟したRNA (mRNA)に結合することでRNAの安定性を制御し, タンパク質の「量の調節」を行っている。nElavlは配列特異的にRNAに結合し, GUリッチな配列を持つRNAが標的となる。現在, 少なくとも100個以上のHu標的RNAが確認されているが, 興味深いことにその多くはニューロンの軸索や樹状突起の構造・機能に関連する因子であることがわかっている。nElavlの一つであるHuCのノックアウト(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。7ヶ月齢のHuC KOマウスの小脳プルキンエ細胞では, 細胞体近傍の軸索が球状に肥大した変性像が見られ, 投射先である小脳核との連絡が途絶えていることがわかった。電子顕微鏡解析により, 球状に膨満した変性軸索の内部にはミトコンドリアや重積した膜オルガネラ, 小胞体, 時には核が充満し, 細胞質に局在すべき細胞内小器官が軸索に流出している所見がみられた。これは軸索起始部 (Axon Initial Seg-