

東甲信越地方会，東京，12月。

- 15) 中島大輔，小菅玄晴，木村 悠，吉田 純，山田崇之，鈴木健一朗，工藤敏和，中田耕太郎，久保田健之，宮永 哲，小武海公明，吉村道博。血小板減少が軽度になり，診断に苦慮したヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の1例。第234回日本循環器学会関東甲信越地方会，東京，12月。
- 16) 長谷川潤，大木理次，吉田 律，角田聖子，武本知之，小山達也，山崎弘二，関 晋吾，吉村道博。左室内血栓による心原性脳梗塞症に対して，tPA投与により神経症状が速やかに改善した心不全の1例。第234回日本循環器学会関東甲信越地方会，東京，12月。
- 17) 吉田 純，小武海公明，木村 悠，山田崇之，鈴木健一朗，工藤敏和，小菅玄晴，中田耕太郎，久保田健之，宮永 哲，吉村道博。産褥期に冠動脈解離による急性心筋梗塞を発症し心肺停止となるも救命しえた1例。第235回日本循環器学会関東甲信越地方会，東京，2月。
- 18) 阿部 力¹⁾，阿部麗子¹⁾，岩上慎也¹⁾，大塚由美¹⁾，橋本浩一¹⁾，小野寺達之¹⁾ (¹⁾西埼玉中央病院)，吉村道博，相庭武司(国立循環器病研究センター)。統合失調症の悪化を契機に発症した遺伝子変異を伴ったQT延長症候群の一例。第235回日本循環器学会関東甲信越地方会，東京，2月。
- 19) 大東周基，吉田 律，角田聖子，長谷川潤，大木理次，武本知之，小山達也，山崎弘二，関 晋吾，吉村道博。右心不全を伴う原因不明の若年男性の心嚢液貯留の1例。第235回日本循環器学会関東甲信越地方会，東京，2月。
- 20) 湊聡一郎，堤 穰志，那須栄里子，永井洋介，関山裕士，佐藤伸孝，村嶋英達，野田一臣，稲田慶一，森力，芝田貴裕，吉村道博。収縮性心膜炎に伴う難治性胸水に対してトルバプタンが著効した1例。第235回日本循環器学会関東甲信越地方会，東京，2月。

V. その他

- 1) 山田崇之，小武海公明，小菅玄晴，宮永 哲，久保田健之，中田耕太郎，久保田敏和，鈴木健一朗，吉田純，木村 悠，清水光行，山城健二，加納麻耶，瀬尾千頭，東條克能，川田典靖，長沼宏邦，吉村道博。糖尿病合併の重症3枝病変による心不全患者に対し厳重な血糖コントロールのもと冠動脈バイパス術を施行し救命した1症例。慈恵医大誌 2014；129(5)：191-7。
- 2) 宮永 哲，宇野剛輝，板倉良輔，木村 悠，山田崇之，鈴木健一朗，工藤敏和，小菅玄晴，中田耕太郎，久保田健之，小武海公明，清水光行，山根禎一，吉村道博。心室頻拍停止2日後にT波変化が最大となった心筋メモリー(cardiac memory)の1例。心臓 2014；46(Suppl.3)：139-43。

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授：宇都宮一典	糖尿病・代謝・内分泌内科
教授：東條 克能	糖尿病・代謝・内分泌内科
教授：横田 邦信	糖尿病・代謝・内分泌内科
教授：森 豊	糖尿病・代謝・内分泌内科
准教授：根本 昌実	糖尿病・代謝・内分泌内科
准教授：横田 太持	糖尿病・代謝・内分泌内科
准教授：西村 理明	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師：加藤 秀一	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師：佐野 浩斎	糖尿病・代謝・内分泌内科
<small>(津南病院)</small>	
講師：海老澤高憲	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師：藤本 啓	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師：坂本 昌也	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師：川浪 大治	糖尿病・代謝・内分泌内科

教育・研究概要

糖尿病・代謝・内分泌内科では，糖尿病を中心とした代謝性疾患，および甲状腺，下垂体，副腎，性腺などの内分泌疾患を対象とした幅広い診療を行っており，継続的に診療している外来患者数は1ヶ月平均約1万人を数え，年々増加している。このような患者さんの増加を背景として，糖尿病・代謝・内分泌内科では，糖尿病学および内分泌学の進歩に寄与するのみならず，患者さんに対して最善最良の医療を提供するために，臨床に還元することが出来る質の高い基礎的・臨床的研究を行っている。

I. 糖尿病合併症に関する研究

1. 糖尿病細小血管症と Rho/Rho-kinase シグナル

低分子量G蛋白Rhoの標的分子であるRho-kinaseは糖尿病状態で活性化され，血管合併症の病態形成に深く関与している。本来Rho/Rho-kinaseシグナルはアクチンストレスファイバーの脱重合やミオシン軽鎖のリン酸化による細胞形態・伸縮性の調節をはじめ，様々な細胞機能を制御している。しかし，糖尿病状態の網膜においては血管新生因子の発現を誘導し，腎臓では酸化ストレスの亢進や炎症性サイトカインの発現，低酸素応答を介した糸球体硬化，尿細管上皮細胞の形質転換を制御することが明らかになっている。さらに，末梢神経におけるRho/Rho-kinaseの過剰な活性化は，接着関連分子の局在を介した神経障害の進展に関与することが明らかになっている。

2. 糖尿病大血管症と Rho/Rho-kinase シグナル

Rho-kinase は血管内皮での接着分子発現や炎症性サイトカインの発現をも制御しており、大血管症の進展過程においても重要な役割を担うと考えられる。これまでの検討結果から、糖尿病による血管合併症は臓器毎に進展するものではなく、Rho-kinaseの活性化を主体とした共通の病態が存在すると考えている。これは同時にRho-kinaseが有効な治療標的となる事を強く示唆するものであり、臨床に対する還元を強く意識して研究を進めている。

II. 疫学に関する研究

1. 持続血糖モニターを用いた糖尿病の病態把握・臨床研究

1型糖尿病、ならびに薬物を用いていない2型糖尿病患者における血糖変動パターンを把握し論文化してきた。今後さらなる解析を進め、糖尿病診療の礎となるデータを報告していく予定である。

2. 地域住民の生活習慣病ならびにインスリン抵抗性に関する研究

新潟県津南町（豪雪で有名かつ新潟県屈指の長寿町）において、住民健診のデータを解析して生活習慣病の特徴を明らかにしようとする試みである。また、中学生を対象に空腹時採血を行うことにより、インスリン抵抗性や食習慣の詳細について検討している。

III. 膵ランゲルハンス島の分子生物学的研究

糖尿病発症時はインスリン分泌能(膵β細胞機能)が約半分に減弱しており、インスリン分泌能は時間経過とともに低下する。近年インスリン分泌能低下は膵β細胞容積減少が糖尿病の発症と悪化の原因として知られてきた。そこで、膵細胞減少の分子生物学的機序の解明を目的とした研究を行っている。

1. 糖脂肪毒性によるPKCδ依存性膵β細胞容積変化の分子機序の解明

高血糖による膵β細胞生涯は糖毒性以外の要素が関連していることが示唆されている。糖尿病に合併する事が多い高脂血症による「脂肪毒性」である。さらに、糖毒性と脂肪毒性が合併した「糖脂肪毒性」により膵β細胞死がさらに増悪することが予想される。このことから、高脂肪食が多い現代糖尿病患者の食生活において、膵β細胞容積低下がより増悪する要因として、糖脂肪毒性の関与が考えられる。

細胞死や細胞増殖に関するプロテインキナーゼCのアイソフォームのひとつであるPKCδは、活性化にジアセルグリセロールを必要とする。ジアセルグリセロールは脂質の代謝産物のため、高脂肪食で

はPKCδが活性化される。そこで、当研究室ではPKCδに注目し、「糖脂肪毒性におけるPKCδを介した膵β細胞死の分子生物学的機序の解明」を目指している。共同研究先であるアメリカのワシントン大学より分与され、日本では我々のみが保有しているPKCδfloxマウスを用いた研究も併せて行っている。Cre/loxPシステムを用いてPKCδを膵β細胞特異的にノックアウトしたマウスを樹立し、糖尿病のモデルマウスにおける耐糖能や膵β細胞死の変化を検討している。

IV. 内分泌に関する研究

近年、内分泌疾患の臨床は、古典的なホルモン産生腫瘍に関する診療だけにとどまらず、生活習慣病の臨床との結びつきが強まっている。特に、アルドステロンやレプチンに関しては、具体的な生活習慣病との結びつきが解明されつつあり、単にホルモンの過剰・低下に対する治療だけでなく、生活習慣病の診療を行う上で、内分泌学的な視点を持つ事が大切である。

1. 基礎研究

- 1) 糖尿病におけるミネラルコルチコイド受容体に関する研究
- 2) AIMAHにおけるミッドカインに関する研究
- 3) Caチャネルサブクラスと降圧機序・硬化に与える影響の研究
- 4) 下垂体の発生に関する研究
- 5) 脂肪細胞のTRPチャネルに関する研究

2. 臨床研究

- 1) 内分泌疾患患者のデータベース
- 2) 副腎腫瘍に関する臨床研究
- 3) 稀少症例に関する症例報告

V. 高血圧に関する研究

糖尿病、高血圧症、脂質異常症の存在は心血管イベントリスクであり、これらの合併が心血管リスクを増大することも知られている。治療は血糖値、血圧値、コレステロール、中性脂肪値を低下させることであるが、近年これらのパラメータの「変動」が心血管イベントの発症や糖尿病合併症の増悪を引き起こす事が報告されてきており、これらのパラメータの「変動」に注目し、これらの発生や心血管イベントに結びつく機序の解明に取り組んでいる。具体的な研究テーマを以下に示す。

1. 糖尿病性心筋症と12-LOX
2. 血糖変動と血圧変動の共通メカニズムとしての圧・化学受容体の制御機構

3. グルコースモニタリングによる血糖変動の
マーカーとしての役割
4. 血糖変動, 血圧変動, 脂質変動に関わる因子
の解明
5. 血糖変動に各糖尿病薬が与える影響
6. 自宅モニタリングシステム開発

「点検・評価」

1. 長所

糖尿病・代謝・内分泌内科では、糖尿病を中心とした代謝性疾患、および甲状腺、下垂体、副腎、性腺などの内分泌疾患を対象とした幅広い診療を行っており、継続的に診療している外来患者数は1ヶ月平均約1万人を数え、年々増加している。特に2014年度はこれまでの最高患者数を記録し、他施設からの紹介患者も急激に増加していることから、糖尿病・内分泌領域において日本国内随一の臨床・研究施設となった。これまで、糖尿病・代謝・内分泌内科では、糖尿病学および内分泌学の進歩に寄与するのみならず、患者さんに対して最善最良の医療を提供するために、臨床に還元することが出来る質の高い基礎的・臨床的研究を行ってきた。近年の上記のような症例数の急激な増加を背景に、これまで以上に質の高い基礎的・臨床的研究が可能となり、これに伴い質の高い論文発表や学会発表が可能となっている。

2. 問題点

上記の通り、患者数が顕著に増加していることを背景に、医局員が臨床・研究・教育の全ての領域において、均等な時間配分をすることが困難になりつつある。医局員への調査によれば、特に若い医局員において研究・教育に費やす時間が減少し、特に研究に費やす時間を捻出することが出来ず、研究を開始する時期が遅くなるという現状がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamamoto M¹, Iguchi G¹, Bando H¹, Fukuoka H¹, Suda K¹, Takahashi M¹, Nishizawa H¹, Matsumoto R¹, Tojo K, Mokubo A (Mokubo Naika Clinic), Ogata T (Hamamatsu Univ School of Medicine), Takahashi Y¹ (¹Kobe Univ). A missence single-nucleotide polymorphism in the sialic acid acetyltransferase (SIAE) gene is associated with anti-PIT-1 antibody syndrome. *Endocr J* 2014; 61(6): 641-4.
- 2) Ikeda K, Fujioka K, Tachibana T, Kim SU (Chung-Ang Univ), Tojo K, Manome Y. Secretion of urocortin in I by human glioblastoma cell lines, possibly via the constitutive pathway. *Peptides* 2015; 63: 63-70.
- 3) Suzuki H, Kayama Y, Sakamoto M, Iuchi H, Shimizu I¹, Yoshino T, Katoh D, Nagoshi T, Tojo K, Minamino T¹⁾²⁾ (¹Niigata Univ, ²Japan Science and Technology Agency), Yoshimura M, Utsunomiya K. Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2015; 64(2): 618-30.
- 4) Felizola SJ¹, Maekawa T¹, Nakamura Y¹, Satoh F¹, Ono Y¹, Kikuchi K¹, Aritomi S (Ajinomoto), Ikeda K, Yoshimura M, Tojo K, Sasano H¹ (¹Tohoku Univ). Voltage-gated calcium channels in the human adrenal and primary aldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144(Pt.B): 410-6.
- 5) Katoh S, Peltonen M¹, Wada T, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K, Tuomilehto J¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ (¹National Institute for Health and Welfare, Finland, ²Instituto de Investigacion Sanitaria del Hospital Universitario LaPaz, ³Danube-Univ Krems, ⁴King Abdulaziz Univ). Fatty liver and serum cholinesterase are independently correlated with HbA1c levels: Cross-sectional analysis of 5384 people. *J Int Med Res* 2014; 42(2): 542-53.
- 6) Bando H¹, Iguchi G¹, Fukuoka H¹, Yamamoto M¹, Hidaka-Takeno R¹, Okimura Y (Kobe Woman's Univ), Matsumoto R¹, Suda K¹, Nishizawa H¹, Takahashi M¹, Tojo K, Takahashi Y¹ (¹Kobe Univ). Involvement of PIT-1-reactive cytotoxic T lymphocytes in anti-PIT-1 antibody syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): E1744-9.
- 7) 池田恵一, 藤岡宏樹, 立花利公, 馬目佳信, 東條克能. ヒトグリーオーマ細胞におけるウロコルチン I の発現とその分泌経路についての検討. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2014; 25: 7-10.
- 8) 渡邊侑衣, 井坂 剛, 原興一郎, 的場圭一郎, 山崎博之, 東條克能, 宇都宮一典. 剖検で診断が確定した異所性 ACTH 産生カルチノイドの一例. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2014; 25: 87-90.
- 9) 鈴木里佳子, 都筑美紗, 浅野 裕, 林 毅, 的場圭一郎, 東條克能, 宇都宮一典. QT 延長を認めた ACTH 単独欠損症の 1 症例. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2014; 25: 96-8.

II. 総 説

- 1) 加藤秀一, 加地正伸, 阪本要一. CHUO Study とフィンランドから学んだ予防医学. *いなべ醫報* 2014; 57: 13-15.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 鈴木博史, 坂本昌也, 井内裕之, 大橋謙之助, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 心筋細胞における低血糖・高血糖変動による p53 の機能の解明. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 2) 坂本昌也, 鈴木博史, 井内裕之, 林 毅, 大橋謙之亮, 東條克能, 宇都宮一典. チアゾリジン内服 2 型糖尿病患者においてその増量または DPP-4 阻害薬追加投与時の血糖及び炎症系マーカーの変化に対する検討. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 3) 鈴木博史, 坂本昌也, 井内裕之, 東條克能, 宇都宮一典. 糖尿病性心筋症の発症におけるアラキドン酸 12/15-Lipoxygenase のシグナル伝達機構. 第 18 回日本適応医学学会学術集会. 東京, 6 月.
- 4) 井内裕之, 坂本昌也, 鈴木博史, 大橋謙之亮, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 厳格な塩分制限は 24 時間血圧計の血圧短期変動を抑制しない～7-Days ABPM and CGM Study より～. 第 37 回日本高血圧学会総会. 横浜, 10 月.
- 5) 坂本昌也, 井内裕之, 鈴木博史, 大橋謙之亮, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 24 時間血圧測定による日内変動は再現性が少なく, 夜間血圧変動が大きい日は Riser, Extreme-dipper を呈する～7-Days ABPM and CGM Study より～. 第 37 回日本高血圧学会総会. 横浜, 10 月.
- 6) 井坂 剛, 三上二郎, 筒井健介, 久保恭仁, 海老澤高憲, 根本昌実, 東條克能, 宇都宮一典. 多彩な内分泌異常を認めた POEMS 症候群の 1 例. 第 24 回臨床内分泌代謝 Update. さいたま, 11 月.
- 7) 南雲左江, 瀬尾千顕, 東條克能, 宇都宮一典. 下垂体腫瘍摘出術後に劇的な耐糖能改善を認めた先端巨大症の 1 例. 第 607 回日本内科学会関東地方会. 東京, 7 月.
- 8) 山城健二, 星野 慈, 瀬尾千顕, 嘉納麻耶, 東條克能, 宇都宮一典. IGF-1 と糖尿病コントロールにオクトレチドとベグピソマント併用療法が奏功した先端巨大症の 1 例. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 9) 井内裕之, 坂本昌也, 鈴木博史, 大橋謙之亮, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 2 型糖尿病患者において CGM 上の 24 時間血糖変動と SMBG の空腹時血糖日差変動は相関する～J-VACS 解析より～. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 10) 塩崎正嗣, 藤本 啓, 佐々木敬, 宇都宮一典. 糖脂毒性による膵β細胞死には PKCδ が関与する. 第 111 回日本内科学会年次講演会. 東京, 4 月. [日内会誌 2014; 103(Suppl.): 246]
- 11) 鈴木博史, 坂本昌也, 井内裕之, 大橋謙之亮, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 血糖変動は心筋細胞において炎症と酸化ストレス, アポトーシスを引き起こす. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 12) 井坂 剛, 大村有加, 藤原久美, 三上慈郎, 筒井健介, 海老澤高憲, 根本昌実, 東條克能, 宇都宮一典. 異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を疑うも ADH の上昇を認めなかった 1 例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 13) 坂本敬子, 嘉納麻耶, 東條克能, 宇都宮一典. 激しい疼痛にもかかわらず, 甲状腺中毒症を認めなかった亜急性甲状腺炎の一例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 14) 林 毅, 鈴木里佳子, 浅野 裕, 森武美帆, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮一典. 通勤時の繰り返す意識障害の精査で見つかった下垂体腫瘍術後の下垂体前葉機能低下症の一例にみる脳外科医-内分泌医の連携の問題点. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 15) 浅野 裕, 林 毅, 坂本昌也, 坂本敬子, 栗原 勲, 向井邦晃, 東條克能, 宇都宮一典. 原発性アルドステロン症に合併した subclinical cushing 症候群の局在を CYP11B1, B2 二重染色で検討した 1 例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 16) 渡邊侑衣, 森 豊, 原興一郎, 金澤 康, 伊藤洋太, 井坂 剛, 東條克能, 宇都宮一典. 24 時間持続血糖測定を行ったチアマゾールによるインスリン自己免疫症候群の低血糖の一例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 17) 嘉納麻耶, 星野 慈, 瀬尾千顕, 山城健二, 東條克能, 宇都宮一典, 片上秀喜. 経過中に組織像が変化した前立腺癌を原発巣とする異所性 ACTH 症候群の 1 例. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 18) 池田恵一, 藤岡宏樹, 立花利公, 馬目佳信, 東條克能. ヒトグリオーマ細胞におけるウロコルチン I の発現動態とその分泌機序についての検討. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡, 4 月.
- 19) 藤本 啓, 春山雄史, 佐々木敬, 中村明日香, 鈴木英明, 森 豊, 根本昌実, 横山淳一, 岡部正隆, 宇都宮一典. FBP1 遺伝子変異は FBP1 タンパク分解亢進と多量体形成不全を誘導し糖新生を障害する. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5 月.
- 20) Katoh S, Kaji M, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K. Retrospective analysis of fatty liver markers for incident diabetes: comparison between people with lower alcohol intake and higher alcohol intake. 50th EASD (European Association for the study of diabetes) Annual Meeting. Vienna, Sept. [Diabetologia 2014; 57(Suppl.1): S131]

Ⅳ. 著 書

- 1) 東條克能. 第 12 章: 内分泌疾患 下垂体前葉機能

低下症. 山口 修 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫) 監修. 今日の治療指針: わたしはこう治療している. 2015年版. 東京: 医学書院, 2015. p.739-41.

2) 東條克能. II. 疾患編 8. 内分泌疾患 異所性ホルモン産生腫瘍. 金澤一郎 (東京大), 永井良三 (自治医科大) 総編集. 今日の診断指針. 第7版. 東京: 医学書院, 2015. p.1224-6.

腫瘍・血液内科

教授: 相羽 恵介	臨床腫瘍学, がん薬物療法
教授: 薄井 紀子	血液腫瘍学, がん薬物療法
准教授: 島田 貴	血液内科学
准教授: 土橋 史明	血液腫瘍学, がん薬物療法
講師: 浅井 治	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
講師: 増岡 秀一	血液内科学
講師: 西脇 嘉一	血液内科学, 造血幹細胞移植学
講師: 矢野 真吾	血液内科学, 造血幹細胞移植学
講師: 矢萩 裕一	血液腫瘍学
講師: 小笠原洋一	血液内科学
講師: 杉山 勝紀	血液腫瘍学
講師: 齋藤 健	血液内科学, 造血幹細胞移植学
講師: 塩田 祐子	血液腫瘍学, がん薬物療法

教育・研究概要

I. 臨床研究

1. 血液疾患

当教室の基本方針は、臨床研究に関しては多施設共同研究に優先的に参加することである。造血器悪性腫瘍については、日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG) に参加し、リンパ腫は日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) に参画してきた。また多発性骨髄腫に対しては、適宜多施設共同臨床試験に参加するとともに、近年有用な新規薬物が導入されたことより当科独自のものも計画実施している。高齢者急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、再発・難治性 B 細胞リンパ腫などに対しては当科独自の臨床試験も実施している。

2014年1月～12月に附属病院当科を受診した初診未治療造血器悪性疾患は、急性骨髄性白血病: 22例, 急性リンパ性白血病: 5例, 慢性骨髄性白血病: CML 8例, 非ホジキンリンパ腫: 88例, 多発性骨髄腫: MM 12例であった。

1) 臨床試験

施行された主な臨床試験は以下の通りであった。

(1) JALSG (2013年1月～)

AML209-GS (染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄球形白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研