

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授：田嶋 尚子	糖尿病学，臨床疫学
教授：阪本 要一	糖尿病学
教授：横山 淳一	糖尿病学，内分泌学，臨床栄養学
助教授：横田 邦信	循環器病学，糖尿病学
助教授：宇都宮一典	糖尿病学，血管生物学
助教授：佐々木 敬	糖尿病学，分子遺伝学
助教授：東條 克能	内分泌学，心血管内分泌学，神経内分泌学
助教授：森 豊 (国立宇都宮病院)	糖尿病学
助教授：蔵田 英明	糖尿病学，代謝学
講師：根本 昌実	糖尿病学，分子遺伝学
講師：横田 太持	糖尿病学
講師：西村 理明	糖尿病学，疫学

研究概要

I. 疫学とEBMに関する研究

疫学的研究は、1型糖尿病の生命予後・合併症・家族歴に関する追跡調査ならびに、小児約3,500名を対象とする肥満とその病態に関する地域調査を継続している。臨床研究はARBと頸動脈のプラーク体積の推移に関する前向き研究、24時間持続血糖モニタリング法を用いた厳格血糖コントロール研究を開始した。

II. 糖尿病の遺伝疫学的研究

MSCTによるcoronary calcification scoreと抗酸化酵素GPX-1の低活性バリエーションとの間に遺伝的関連性を発見した。糖尿病における心血管系合併症について分子医学的オーダーメイド医療への進展が期待され、欧文誌へ投稿した。

III. 糖尿病の再生医学・遺伝子治療に関する研究

膵島β細胞の増殖不全は糖尿病において普遍的な成因である。G1/S transitionを活性化する再生医療の確立のため膵島への*in vivo* 遺伝子導入法(direct injection method)を糖尿病マウスに応用し、効率よく任意の遺伝子導入につき世界に先駆けて成功した。

IV. 糖尿病の食事療法に関する研究

糖尿病の食事療法の目指すところはより良い血糖コントロールと同時に、進行しやすい血管合併症の

抑止である。総摂取エネルギーの適正化とともに食事の内容もそれらの目的に沿ったものではなくてはならない。血管合併症の抑止の観点から食後高血糖の改善、インスリン分泌を過度に促進させない事に関心が集まっている。今年度は主食として白米に替えて発芽玄米の食後血糖値及びインスリン分泌について検討した。

V. 内分泌学に関する研究

心筋細胞における炎症性刺激によるウロコリン(Ucn)の分泌動態について、マウス心房筋細胞由来の心筋細胞株であるHL-1細胞を用いて検討した。

プレクリニカルクッシング病の臨床的ならびに組織学的特徴に関し、各種臨床所見ならびに手術により得られた下垂体腫瘍組織を用いて検討した。

胃から発見された新規ペプチドであるグレリンの膵β細胞再生能に関する検討をストレプトゾトシン誘発性の新生仔糖尿病ラットを用いて施行した。

Heat Shock Transcription Factor-1(HSF-1)の心保護作用に関してHSF-1トランスジェニックマウスを用いて検討した。

先天性GH, PRL, TSH複合欠損症症例において、原因遺伝子である*PIT-1*遺伝子の新たな遺伝子変異S179Rを見出し、その機能解析を施行した。

抗甲状腺薬の有効性と安全性について、未治療のバセドウ病患者214例を対象に後ろ向きに検討した。

妊娠可能年齢のバセドウ病患者における放射性ヨード治療後の抗TSH受容体抗体の推移を検討した。

VI. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病性血管障害の研究は、分子血管生物学的検討として培養血管平滑筋細胞、メサングウム細胞ならびに網膜上皮細胞を対象とし、糖尿病状態におけるシグナル伝達系の変化を中心に研究を展開している。特に、低分子量G蛋白Rhoが動脈硬症ならびに糖尿病性腎症の発症機転に関与することを明らかにした。また臨床研究として、微量アルブミン尿ならびにエストロゲン受容体の遺伝的多型とインスリン抵抗性の関連を明らかにした。臨床栄養学的研究は、糖尿病の食事療法、特に腎症に対する低蛋白食の臨床的有用性の検討を中心課題としている。低蛋白食の臨床的有用性、蛋白摂取量の評価法につき、教室独自の研究を確立している。

VII. 動脈硬化症進展機序に関する研究

動脈硬化性プラークの安定化に関与する因子である、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-9および2の発現調節機構に関してミラノ大学、お茶の水女子大学との共同研究を行い、プラーク安定化に対する降圧薬および高脂血症治療薬の作用機序を一部解明した。

「点検・評価」

1. 臨床疫学

グリコアルブミンと小児肥満の間に負の相関関係があること、小児では腹囲とBMIが極めて良好に相関することを欧文誌に報告した。小児1型糖尿病生命予後及び下肢切断の国内成績がまとまった。

2. 糖尿病の遺伝疫学的研究

MSCTによるCalcium Scoreと抗酸化酵素遺伝子SNPsとの間に関連を認め、学会および欧文誌での発表準備中である。

3. 糖尿病の再生・遺伝子治療に関する研究

膵島への遺伝子導入ベクターの検討を行った。また膵島を単離し観察を行った。今後、目的の遺伝子発現、膵島の細胞増殖等の検討を行い、欧米の一流医学雑誌に投稿する予定である。

4. 糖尿病の食事療法に関する研究

発芽玄米は白米に比べて、食後高血糖の是正だけでなく、インスリン分泌への負担軽減がみられた。

5. 内分泌学に関する研究

HL-1心筋細胞においては、LPS, TNF α 等の炎症性刺激によりUcn分泌が促進され、CRH2型受容体を介して、炎症性サイトカインと相互作用を有している可能性が示唆された。

プレクリニカルクッシング病は下垂体マクロアデノーマに由来し、成熟したACTHのみならずACTH precursorを分泌し、大量のデキサメサゾン投与でもACTHレベルは抑制されないことが判明した。また腫瘍組織においてACTHのプロセッシングに必要な切断酵素であるP1/3の免疫染色性が低下し、ACTH前駆体であるPOMCの染色性が増強していることを見出した。

グレリンはストレプトゾトシン誘発ラット新生仔糖尿病モデルにおいて膵 β 細胞の再生を促進した。膵 β 細胞破壊後早期にグレリンを投与することにより糖尿病の進展を抑制する可能性が示唆された。

HSF-1はラットにおいて生理的心肥大にのみ著明が発現上昇し、さらに病的な心肥大作成モデルではHSF-1トランスジェニックマウスにおいては

sham ope群に比較し心機能の低下は抑えられていた。以上よりHSF-1は心保護的に作用することが示唆された。

PIT-1遺伝子のS179R変異では野生型PIT-1遺伝子と同様に核移行は認められたが、転写共役因子であるCBPとの相互作用の障害が認められ、PIT-1遺伝子の機能発現には標的DNAへの結合だけでなく、転写共役因子との相互作用も重要であることが明らかになった。

MMI 15 mg/日の投与はMMI 30 mg/日ないしはPTU 300 mg/日の投与と同程度に有効であり、副作用の出現において、より安全性が高いことが判明した。

放射性ヨード治療後の抗TSH受容体抗体値は治療前に高値の症例においてとくに注意が必要であるが、治療前低値の症例でも治療後に上昇する症例も認められた。妊娠可能年齢の女性において抗TSH受容体抗体の高値は新生児バセドウ病を引き起こす可能性があり危険であるため、引き続き検討が必要である。

6. 糖尿病性血管障害に関する研究

培養網膜上皮細胞を対象とした糖尿病状態におけるVEGFの発現機構に関する研究の論文を作成中である。また、血管平滑筋の細胞増殖機序に関わるRho-Rho kinase系の意義に関する研究、レジスチンに関する研究も英文誌に成果を発表した。麦飯食の食後高血糖は正効果を見出し学会報告した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Irako T, Akamizu T, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Tojo K, Tajima N, Kangawa K. Ghrelin prevents development of diabetes at adult age in streptozotocin-treated newborn rats. *Diabetologia* 2006; 49: 1264-73.
- 2) Mori Y, Hoshino K, Yokota K, Itoh Y, Tajima N. Japanese IGT Subjects with high insulin response are far more frequently associated with the metabolic syndrome than those with low insulin response. *Endocrine* 2006; 29: 351-5.
- 3) Mori Y, Hoshino K, Yokota K, Itoh Y, Tajima N. Role of hypoadiponectinemia in the metabolic syndrome and its association with post-glucose challenge hyper-free fatty acidemia: a study in prediabetic Japanese males. *Endocrine* 2006; 29: 357-61.
- 4) Morimoto A, Nishimura R, Kanda A, Sano H,

- Matsudaira T, Miyashita Y, Shirasawa T, Takahashi E, Kawaguchi T, Tajima N. Waist circumference estimation from BMI in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 71: 96-8.
- 5) Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, Kawaguchi T, Tajima N. Glycated albumin is low in obese, non-diabetic children. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71: 334-8.
 - 6) Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, Kawaguchi T, Tajima N. Childhood Obesity and its Relation to Serum Adiponectin and Leptin: A Report from a Population-Based Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 245-50.
 - 7) Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1514-23.
 - 8) Sakamoto M, Minamino T, Toko H, Kayama Y, Zou Y, Sano M, Takaki E, Aoyagi T, Tojo K, Tajima N, Nakai A, Aburatani H, Komuro I. Upregulation of heat shock transcription factor 1 plays a critical role in adaptive hypertrophy. *Circ Res* 2006; 99: 1411-8.
 - 9) The Mega Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155-63.
 - 10) Takeuchi M, Yoshimura H, Tojo K, Ito K. Comparison of the efficacy and safety of antithyroid drugs. *Jikeikai Med J* 2006; 53: 93-9.
- 6) 森 豊, 食事性低血糖症. 日臨 2006; 別冊 (新領域別症候群シリーズ No.3 内分泌症候群 (第2版)): 224-9.
 - 7) 石井博尚, 田嶋尚子. 持効(持続)型溶解インスリンアナログ製剤はインスリン療法を効果的にしたか. 内分泌糖尿病 2006; 23: 474-9.
 - 8) 森本 彩, 西村理明. 低炭水化物・高蛋白・高脂肪食は, 女性において心疾患リスクと関係しない. 糖尿診療マスター 2007; 5: 225-6.
 - 9) 藤本 啓, 佐々木敬. 最新技術を応用したインスリン補充療法. 総合臨 2006; 55: 1535-6.

III. 学会発表

- 1) Gojo A, Utsunomiya K, Yokota T, Ishizawa S, Kurata H, Tajima N. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) BB is involved in the development of diabetic nephropathy via activation of Rho/Rho kinase signaling. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A179]
- 2) Itoh Y, Mori Y, Tajima N. Telmisartan downsize adipocytes and increase adiponectin production to a greater degree than valsartan. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A117]
- 3) Kuriyama G, Mori Y, Itoh Y, Tajima N. Telmisartan improves lipid metabolism and adiponectin production but does not affect glycemic control in type 2 diabetic patients with hypertension. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A121]
- 4) Morimoto A, Nishimura R, Matsudaira T, Nishimura T, Sano H, Asao K, Tajima N, DERI Mortality Study Group. A long term prognosis of childhood onset type 1 diabetes mellitus in Japan: DERI 2000 Results. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A54]
- 5) Nishimura R, Sano H, Morimoto A, Matsudaira T, Shirasawa T, Takahashi E, Kawaguchi A, Tajima N. Possible predictors of obesity status in three years among Japanese school children aged 9 to 10 years old. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A408]
- 6) Yoshihara R, Utsunomiya K, Gojo A, Ishizawa S, Taniguchi K, Yokota T, Kurata H, Yokoyama J, Urashima M, Tajima N. Association with gene

II. 総 説

- 1) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症治療におけるスタチン系薬剤の意義. 最新医 2006; 61: 71-7.
- 2) 坂本昌也, 佐々木敬. DPP-IV インヒビター関連物質. ホルモンと臨 2006; 54: 1093-6.
- 1) 佐々木敬, 田嶋尚子. その他の内分泌疾患を含めて. 日臨 2006; 別冊 (新領域別症候群シリーズ No.3 内分泌症候群 (第2版)): 26-30.
- 3) 西村理明. 糖尿病の一次予防からみた耐糖能異常の早期診断と介入の意義. Prog Med 2006; 26: 2069-76.
- 4) 山口いずみ, 神谷直樹. 更年期障害におけるホルモン療法. 総合臨 2006; 55: 2335-7.
- 5) 森 豊, 池田義雄. メタボリックシンドロームにおける「糖毒性」と食物繊維の役割. FOOD Style 21 2006; 10: 46-8.

- polymorphism of estrogen receptor α and serum adipokines in postmenopausal women with type 2 diabetes. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A168]
- 7) Miyashita Y, Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Morimoto A, Tajima N. Glycated albumin is low in obese, Type 2 diabetic patients. 66th Scientific Sessions, American Diabetes Association. Washington, DC, June. [Diabetes 2006; 55(S1): A397]
- 8) Fujimoto K, Sasaki T, Nemoto M, Nakai N, Hiki Y, Eto Y, Tajima N. Mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 β causes damped insulin secretion in pancreatic β -cells. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Copenhagen, Sept. [Diabetologia 2006; 49(S1): 189]
- 9) Nemoto M, Sasaki T, Hiki Y, Fujimoto K, Nishimura R, Miyashita M, Ohashi T, Tajima N. Genetic association of Pro197Leu allele at GPX-1 gene to coronary artery calcification suggests importance of shifted redox balance for development of atherosclerosis in diabetes. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Copenhagen, Sept. [Diabetologia 2006; 49(S1): 223]
- 10) Nishimura R, Sano H, Morimoto A, Miyashita Y, Shirasawa T, Takahashi E, Kawaguchi T, Tajima N. Metabolic syndrome and adipocytokines in Japanese children aged 12-13 years old. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Copenhagen, Sept. [Diabetologia 2006; 49(S1): 242]
- 11) Ebara F, Borch-Johnsen K, Glumer C, Vistisen D, Jorgensen T, Tominaga M, Tajima N. Comparison of prevalence of the metabolic syndrome and its components in population from Denmark and Japan. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Copenhagen, Sept. [Diabetologia 2006; 49(S1): 233]
- 12) Ebisawa T, Tojo K, Akashi T, Tajima N, Kamio M, Oki Y, White A. Failure of suppression of ACTH and ACTH precursors by dexamethasone in a patient with preclinical Cushing' disease (Case report); quantitative assessment of ACTH precursors and ACTH by using two-site immunoradiometric assays. 88th Annual Meeting of The Endocrine Society. Boston, June.
- 13) Sakamoto N, Tojo K, Tajima N, Sasano H. Coexistence of aldosterone producing adenoma and pheochromocytoma in an unilateral adrenal gland. 88th Annual Meeting of The Endocrine Society. Boston, June.
- 14) Ikeda K, Tojo K, Ishikawa M, Tokudome G, Hosoya T, Tajima N, Nakao K, Kawamura M. Change in secretory pattern of natriuretic peptides from cultured rat cardiac myocytes (MCs) in MCs/cardiac non-myocytes (NMCs) co-culture system in the number of NMCs-dependent manner. 88th Annual Meeting of The Endocrine Society. Boston, June.
- 15) Sakamoto M, Toko H, Kayama Y, Minamoto T, Tojo K, Tajima N, Komuro I. Protective role of heat shock transcription factor-1 in physiological and pathological cardiac hypertrophy. 88th Annual Meeting of The Endocrine Society. Boston, June.
- 16) 宇都宮一典. (シンポジウム 3: 糖尿病性腎症の成因と治療) 高脂血症とインスリン抵抗性の意義. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2006; 49(S1): S-13]
- 17) 佐々木敬. (シンポジウム 10: インクレチン: 病態から治療薬としての展望) Future Prospects of DPP-IV Inhibitor. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2006; 49(S1): S-32]
- 18) 田嶋尚子. (会長講演) グローバル化する糖尿病 アジアからの発信. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月.
- 19) 森 豊. (シンポジウム 14: 2 型糖尿病の薬物治療 "Treat to Target" を目指して) Postprandial Hyperglycemia and the Role of Oral Hypoglycemic Agents. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2006; 49(S1): S-43]
- 20) 横田太持, 宇都宮一典, 谷口幹太, 五條 淳, 石澤将, 蔵田英明, 田嶋尚子. (シンポジウム 11: 糖尿病性血管障害の分子機構-新たな治療戦略に向けて) 糖尿病性血管障害の発症進展機転における Rho/Rho キナーゼ系シグナルの意義と Rho キナーゼ阻害薬の効果の検討. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月. [糖尿病 2006; 49(S1): S-37]

IV. 著 書

- 1) 宇都宮一典, 蒲池桂子. 糖尿病性腎症の安心レシピ 103: 弘文堂安心レシピシリーズ 3. 東京: 弘文堂, 2006.
- 2) 宇都宮一典. 脂質管理とスタチン使用の意義. 羽田勝計, 荒木栄一編. 糖尿病性細小血管症. 東京: 文光堂,

2006. p.148-52.

- 3) 横山淳一. XIV. 代謝・栄養障害 4. 代謝・栄養障害と主要症候. 金澤一郎, 北原光夫, 山口 徹, 小俣政男総編集. 内科学. 東京: 医学書院, 2006. p. 2317-20.
- 4) 東條克能. 内分泌障害. 望月正武監修. 術前患者評価・管理の手引. 東京: メディカルサイエンスインターナショナル, 2006. p.133-66.
- 5) 西村理明, 田嶋尚子. チアゾリジン薬が期待される理由 4) 糖尿病発症抑制. 門脇 孝. 期待されるチアゾリジン薬. 東京: フジメディカル, 2006. p.82-7.
- 6) 加藤秀一, 森 豊, 田嶋尚子. インスリン抵抗性の予防と治療, 食事療法. 松澤祐次, 藤田敏郎, 門脇 孝編. インスリン抵抗性. 東京: 医学書院, 2006. p. 112-6.

V. その他

- 1) 伊藤朝子, 桑田雅雄, 川口美佐男, 成宮 学. 深部静脈血栓症を合併したグレーブス病の一例. 医療 2006; 60(10): 648-51.
- 2) 竹内瑞穂, 東條克能, 齊藤隆俊, 神尾正巳, 佐野壽昭, 沖 隆, 柴田洋孝, 田嶋尚子. ACTH 高値を示した GH・PRL 同時産生腺腫の 1 例. ホルモンと臨 2007; 55: 85-9.
- 3) 中井 望, 岡 尚省, 林 毅, 海老澤高憲, 阿久津寿江, 蔵田英明, 田嶋尚子. 典型的な経過と画像診断により診断しえた糖尿病性舞踏病の一例. Diabetes J 2007; 35(1): 20-3.
- 4) 井坂 剛, 谷口幹太, 海老澤高憲, 坂本敬子, 東條克能, 田嶋尚子. オクトレオチド LAR 投与により安定した血糖コントロールが得られたインスリノーマの 1 例. ホルモンと臨 2006; 54: 184-9.
- 5) 吉原理恵, 染谷泰寿, 横山淳一, 田嶋尚子. 生活習慣は正による減量でインスリン抵抗性が著明に改善し, 妊娠, 出産に至った多嚢胞性卵巣症候群併糖尿病の 1 例. 糖尿病 2006; 49(7): 541-4.

腫瘍・血液内科

教授: 相羽 恵介	臨床腫瘍学, 癌の化学療法
教授: 小林 直	臨床腫瘍学, 癌の化学療法
助教授: 溝呂木ふみ	血液腫瘍学
助教授: 薄井 紀子	血液腫瘍学, 癌の化学療法
助教授: 井上 大輔	臨床腫瘍学, 緩和医療学
講師: 片山 俊夫	血液内科学
講師: 柵山 年和	臨床腫瘍学, 医学教育学
講師: 島田 貴	血液内科学
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: 土橋 史明	血液腫瘍学, 癌の化学療法
講師: 西脇 嘉一	臨床腫瘍学, 造血幹細胞移植学

研究概要

当教室は平成 18 年 (2006 年) 9 月 1 日に旧血液・腫瘍内科と旧臨床腫瘍部が合同し, 腫瘍・血液内科として新設された。よって 2006 年度の両組織の活動を可及的に記載した。

I. 臨床研究

1. 急性骨髄性白血病

i) 本邦最大の日本白血病研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG) に参加し, 65 歳未満の成人未治療急性骨髄性白血病 (AML) に対して, dose-dense therapy のコンセプトを導入した AML201 プロトコールは, 2005 年 11 月で 1075 例が登録終了された。

ii) gemtuzumab ozogamicin (GO) は CD33 に対するヒト化モノクローナル抗体に calicheamycin を結合させた新規抗癌剤で 2006 年 9 月に承認された。65 歳未満の成人再発・治療抵抗性 AML に対して, JALSG の AML206 プロトコールを立案し, 当科に研究事務局を設置して研究が開始された。併用化学療法 GO+IDR+Ara-C 療法と GO+DNR+Ara-C 療法の第 I 相臨床試験である。

iii) 65 歳以上の高齢 AML に対しては, Aged Double-7 プロトコールを継続研究した。

iv) 65 歳未満の未治療成人 AML に対しては, JALSG AML201 VLA4 研究に参加し, VLA4 分子の発現と予後の関連性を探索研究中である。

2. 急性リンパ性白血病 (ALL)

i) ALL202 に引き続き参加し, 寛解導入例には