

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
教授：宇都宮一典	糖尿病学，血管生物学
教授：佐々木 敬	糖尿病学，分子遺伝学
教授：東條 克能	内分泌学，心血管内分泌学，神経内分泌学
准教授：横田 邦信	循環器病学，糖尿病学
准教授：森 豊	糖尿病学
准教授：蔵田 英明	糖尿病学，代謝学
准教授：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，臨床疫学

教育・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、約 1,000 名を対象とした生活習慣病と関連遺伝子に関する地域研究を継続している。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な血糖コントロールの研究を開始した。

II. 糖尿病の再生医学ならびに分子医学研究

膵 β 細胞の複製促進を介した膵再生医学的研究として、 β 細胞の細胞周期調節遺伝子をマウス膵島細胞へ導入し成功した。欧米のトップジャーナルへ投稿中である。さらに増殖因子との関連性、膵 β 細胞の傷害機序についても遺伝子アブレーション法による研究を開始したところである。

酸化ストレスの亢進する糖尿病患者での大血管合併症が、内因性抗酸化酵素 GPX-1 の SNPs と酵素活性の相違に基づく遺伝的な疾患感受性のあることは、横断的研究にてこれまで欧文誌へ発表してきた。今年度は、日本人のゲノムワイド遺伝子スクリーニングにより明らかとなった 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子の SNPs に対する前向き研究の開始を計画した。これは当教室の疫学研究グループとのジョイントも含まれる。

III. 糖尿病の食事療法に関する研究

血糖コントロールと同時に、進行する血管合併症の抑止が食事内容に求められる。食後高血糖の是正、インスリン分泌を過度に促進させない、血清脂質のプロファイルへの好影響をもたらす食事として地中海型食事(低 Glycemic Index, 高一価不飽和脂肪食)について研究してきた。

IV. 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、腎糸球体メサンギウム細胞、ならびに網膜周皮細胞を対象とし、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。

特に今年度は糖尿病性神経障害の発症機転において低分子量 G 蛋白の Rho が関与することを腎症、網膜症に引き続き新たに確認した。

動脈硬化に関しては血管内皮細胞の KLF2 が低酸素環境下で HIF1 α の発現を制御する研究が進められ、ノックアウトマウスの検討に及んでいる。

網膜症では PPAR α 作動薬が網膜症の発症機転を阻害するメカニズムを分子生物学的に明らかにし、動物実験に応用を試みている。

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。

V. 内分泌学に関する研究

1. ヒト副腎皮質癌由来の継代細胞株である H295R 細胞を用い、各種カルシウムチャンネルの局在を確認したうえで、アンジオテンシン II ならびにカリウム刺激によるアルドステロン分泌に対する各種カルシウムチャンネル阻害薬の効果を検討した。

2. ヒト大動脈血管内皮細胞株である HAEC を用い、内因性心血管作動性ペプチドであるウロコルチン (Urocortin; UCN) ならびにその受容体である CRH1 型および 2 型受容体の局在とその役割について検討した。

3. マウス心房筋由来継代細胞株 HL-1 細胞を用い、炎症性刺激に対する内因性心血管作動性ペプチドであるウロコルチン (Urocortin; UCN) の分泌応答およびその細胞内シグナルを検討した。

4. クッシング病ならびにサブクリニカルクッシング病患者から摘出した下垂体腫瘍組織における 11 β -HSD type1 および type2, ならびにグルココ

ルチコイド受容体 (GR) の局在を免疫組織学的に検討し、両疾患におけるグルコルチコイドによるネガティブフィードバック機構、腫瘍形成・進展機序の相違について解析した。

5. バセドウ病に引き続き1型糖尿病を発症した親子例について、その遺伝的背景を検討した。

「点検・評価」

1. 疫学とEBMに関する研究

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型糖尿病生命予後および下肢切断の国内成績がまとまった。

2. 糖尿病の再生医学ならびに分子医学

膵再生医学的研究の成果は第44回欧州糖尿病学会にて発表することができた。学術雑誌への掲載を目指している。

3. 糖尿病の食事療法に関する研究

経腸流動食を用いて高一価不飽和脂肪食の有用性を検討した。高一価不飽和脂肪流動食は高糖質流動食と比較して2型糖尿病患者でのインスリン分泌に負担増となることなく摂取後の高血糖を抑えた。持続血糖測定装置を使った血糖日内変動を観察したが高一価不飽和流動食は高等室流動食に比べて明らかに2型糖尿病患者の食後高血糖を抑え、血糖値の変動を安定化させた。

4. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病性神経障害の発症メカニズムに低分子量G蛋白のRhoが関与する研究は一定の成果が得られ、現在英文誌に投稿中である。KLF2の研究に関しては、その成果を英文誌に発表した。PPAR α 作動薬の網膜症に対する研究成果は日本糖尿病学会において優秀演題に選出された。

5. 内分泌学に関する研究

1) 新規カルシウムチャンネル阻害薬アゼルニジピンはアンジオテンシンIIおよびカリウム刺激によるアルドステロンの分泌を強力に抑制することが明らかになった。

2) CRH1型受容体シグナルはTNF- α による血管の炎症性機転に対し保護的に機能すること、またピタバスタチンによりCRH1型受容体mRNAがup-regulationを受けることより、ピタバスタチンによる血管保護作用の少なくとも一部にCRH1型受容体を介する機序が関与していることが示唆された。

3) HL-1細胞にはUCN-CRH受容体システムが存在し、本システムは酸化ストレスと炎症性スト

レスという二つの異なったストレスにより調節を受け、心疾患におけるストレス応答において重要な役割を担っていることが示唆された。

4) クッシング病ならびにサブクリニカルクッシング病におけるグルコルチコイドによるネガティブフィードバック機構の障害には11 β -HSD type2以外の機序の存在が想定され、またグルコルチコイドの作用不全が両疾患における腫瘍形成に少なくとも一部関与している可能性が示唆された。

5) バセドウ病に1型糖尿病を合併した親子のDNA typingはDRB1*0405, DQB1*0401, DQB1*0303であった。自己免疫異常を基盤とする両疾患の家系内集積には共通の遺伝的背景が存在することが示唆された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Barengo NC, Katoh S, Moltchanov V, Tajima N, Tuomilehto J. The diabetes-cardiovascular risk paradox: results from a Finnish population-based prospective study. *Eur Heart J* 2008; 29(15): 1889-95.
- 2) Yokoyama J, Someya Y, Yoshihara R, Ishii H. Effects of high-monounsaturated fatty acid enteral formula versus high-carbohydrate enteral formula on plasma glucose concentration and insulin secretion in healthy individuals and diabetic patients. *J Int Med Res* 2008; 36(1): 137-46.
- 3) Nemoto M, Sasaki T, Fujimoto K, Hiki Y, Nakai N, Ohashi T, Eto Y, Tajima N. Epistatic interaction of LPL and PPAR γ genes in adipocytes by exposure to dioxin. *Jikeikai Med J* 2008; 55(1): 19-24.
- 4) Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Morimoto A, Tajima N. Does HbA1c represent a valid index for tight control of glucose in type 1 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(1): e23-4.
- 5) Sakamoto N, Tojo K, Saito T, Fujimoto K, Isaka T, Tajima N, Ikeda K, Yamada H, Furuta N, Sasano H. Coexistence of aldosterone-producing adrenocortical adenoma and pheochromocytoma in an ipsilateral adrenal gland. *Endocr J* 2009; 56(2): 213-9.
- 6) Ebisawa T, Tojo K, Tajima N, Kamio M, Oki Y, Ono K, Sasano H. Immunohistochemical analysis of 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and glucocorticoid receptor in subclinical Cushing's disease due to pituitary macroadenoma. *Endocr*

- Pathol 2008 ; 19 (4) : 252-60.
- 7) Isaka T, Ikeda K, Takada Y, Inada Y, Tojo K, Tajima N. Azelnidipine inhibits aldosterone synthesis and secretion in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Eur J Pharmacol* 2009 ; 605(1) : 49-52.
 - 8) Morimoto A, Nishimura R, Suzuki N, Matsudaira T, Taki K, Tsujino D, Miyashita Y, Ebara F, Ishikawa S, Tajima N. Low prevalence of metabolic syndrome and its components in rural Japan. *Tohoku J Exp Med* 2008 ; 216(1) : 69-75.
 - 9) Miyashita Y, Nishimura R, Nemoto M, Matsudaira T, Kurata H, Yokota T, Yokota K, Tojo K, Utsunomiya K, Tajima N. Prospective randomized study for optimal insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary failure. *Cardiovasc Diabetol* 2008 ; 29 : 7-16.
 - 10) 伊藤藤子, 蔵田英明, 田嶋尚子. 【性差を考慮した生活習慣病対策をめざして】生活習慣の予防・診断・治療における性差 糖尿病と性差. *EBM ジャーナル* 2008 ; 9(5) : 560-5.
 - 11) 坂本敬子, 東條克能, 田嶋尚子, 山田裕紀, 古田 希, 笹野公伸. 【内分泌クリニカル・カンファランス第49集】副腎(皮質・髄質) 同一副腎にアルドステロン産生副腎皮質腺腫と褐色細胞腫の重複病変を認めた一例. *ホルモンと臨* 2008 ; 56(臨時増刊) : 130-7.
 - 12) 森 豊, 田嶋尚子. 【糖尿病の新しい治療 完全なる目標達成を目指したこれからの治療・管理のあり方】糖尿病の新しい治療 経口糖尿病薬治療の現状と将来速効型インスリン分泌促進薬. *Mod Physician* 2008 ; 28(2) : 148-53.
 - 13) 海老澤高憲, 稲田豊里, 東條克能, 田嶋尚子. 副腎腫瘍における異所性ホルモン受容体の発現に対するMidkineの影響. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2009 ; 19 : 35-8.
 - 14) 海老澤高憲, 東條克能, 赤司俊彦, 田嶋尚子, 神尾正巳, 沖 隆, White A. 【内分泌クリニカル・カンファランス第49集】間脳・下垂体 高用量デキサメサゾン投与によりACTH precursorの抑制が不完全であったプレクリニカルクッシング病の一例 Two-Site Immunoassayを用いたACTH precursorの定量的検討. *ホルモンと臨* 2008 ; 56(臨時増刊) : 49-55.
 - 15) 中井 望, 根本昌実, 佐々木敬, 田嶋尚子. Tissue engineering により作製したインスリン産生細胞におけるインスリン分泌調節性に関する研究. *慈恵医大誌* 2008 ; 123(3) : 151-61.
- 2008 ; 7(別冊7) : 105-11.
 - 2) 宇都宮一典. 【糖尿病マネージメント up-to-date】合併症の診断と治療 糖尿病性腎症. *内科* 2008 ; 101(1) : 43-6.
 - 3) 佐々木敬. 【医師として知っておきたい Travel Medicine】安全な海外旅行のために 糖尿病を有する人. *臨と研* 2008 ; 85(9) : 1281-4.
 - 4) 佐々木敬. 【インクレチンの基礎と臨床】DPP-IVの基礎. *Prog Med* 2008 ; 28(8) : 1879-81.
 - 5) 森 豊, 伊藤洋太, 栗山源慎, 石井博尚, 横山淳一, 田嶋尚子. 持続血糖モニターを用いて評価した持効型溶解インスリン製剤の比較と α -グルコシダーゼ阻害薬の併用効果. *Prog Med* 2009 ; 29(2) : 459-64.
 - 6) 蔵田英明. 【脂質異常症のすべて メカニズムから栄養・食事療法まで】脂質異常症の病因 二次性脂質異常症 糖尿病性脂質異常症. *臨栄* 2008 ; 113(4) : 456-9.
 - 7) 根本昌実, 佐々木敬. 【糖尿病治療の Up-to-Date】インクレチン関連薬 インクレチンミメティクスとインクレチンエンハンサーの臨床成績. *最新医* 2009 ; 64(2) : 176-84.
 - 8) 西村理明. 【糖尿病 診断と治療の進歩】最近の話題 持続血糖モニター. *日内会誌* 2009 ; 98(4) : 802-7.
 - 9) 坂本敬子, 田嶋尚子. 【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】糖尿病の疫学・病態・診断学の進歩 糖尿病検査学の進歩 糖尿病関連諸検査 測定法, 臨床的意義, 評価法 画像検査 サーモグラフィ. *日臨* 2008 ; 66(増刊4 新時代の糖尿病学(2)) : 578-82.
 - 10) 佐野浩斎, 田嶋尚子. 糖尿病早期治療のエビデンス. *日臨* 2008 ; 66(10) : 2027-32.

III. 学会発表

- 1) Ishizawa S, Utsunomiya K, Yokota T, Taniguchi K, Gojo A, Kurata H, Watanabe M, Manome Y, Tajima N. The role of Rho kinase isoform in the expression of TGF- β and the control of cell formation in glomerular mesangial cell. *American Diabetes Association 68th Scientific Sessions*. San Francisco, California, June.
- 2) Miyashita Y, Nishimura R, Nemoto M, Matsudaira T, Kurata H, Yokota T, Yokota K, Tojo K, Utsunomiya K, Tajima N. Prospective randomized study for optimal insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary sulfonylurea failure. *American Diabetes Association 68th Scientific Sessions*. San Francisco, California, June.
- 3) Mori Y, Tajima N. Usefulness of aggressive

II. 総 説

- 1) 横山淳一. 地中海型食事法のすすめ. 肥満と糖尿

- lipid-lowering therapy with rosuvastatin in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes. American Diabetes Association 68th Scientific Sessions. San Francisco, California, June. [Diabetes 2008; 57(Suppl. 1): A652]
- 4) Itoh Y, Mori Y, Tajima N. Atherosclerosis-related findings in patients with the metabolic syndrome: An analysis of population-based health checkup data. American Diabetes Association 68th Scientific Sessions. San Francisco, California, June. [Diabetes 2008; 57(Suppl. 1): A652]
- 5) Matsuura K, Mori Y, Tajima N. Determination of an optimal 1,5AG value for detecting postprandial hyperglycemia by using ROC analysis. American Diabetes Association 68th Scientific Sessions. San Francisco, California, June. [Diabetes 2008; 57(Suppl. 1): A548]
- 6) Hiki Y, Sasaki T, Nemoto M, Hirai Y, Ohashi T, Tajima N. Reversal in beta cell mass and glucose tolerance of diabetic mice by reactivation of Cyclin-dependent kinases with in vivo gene transfer. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Rome, Sept.
- 7) Kurata H, Tajima N. Cardiovascular risk increases sharply in hypercholesterolemic patients with fasting plasma glucose of 95-110mg/dL, but not in patients treated by low-dose pravastatin. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Rome, Sept.
- 8) Ebisawa T, Inada Y, Tojo K, Tajima N. Effects of midkine on the ectopic hormone receptors mRNA expression in human adrenocortical tumor cell line H295R; Role of midkine in growth and development of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH). 90th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 9) Ebisawa T, Tojo K, Tajima N, Kamio M, Ikeda K, Oki Y, Ono K, Sasano H. Immunohistochemical analysis of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and glucocorticoid receptor in subclinical Cushing's disease due to pituitary macroadenoma. 90th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 10) Isaka T, Sakamoto M, Ikeda K, Tojo T, Tajima N, Azelnidipine, a dihydropyridine calcium channel blocker, potently inhibits synthesis and secretion by human adrenal carcinoma (H295R) cells. 90th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 11) Sakamoto M, Inada Y, Takada Y, Ikeda K, Tojo K, Tajima N. The role of 12-lipoxygenase on diabetic cardiomyopathy. 90th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 12) Sasaki T. Recent advance in molecular and cellular therapy. 8th Japan-China Friendship Symposium on Diabetes Mellitus. Wakayama, Apr.
- 13) 宇都宮一典(シンポジウム: 糖尿病血管合併症の発症機序に対する基礎的アプローチ)糖尿病性血管障害発症機における Rho/Rho キナーゼの意義. 第23回日本糖尿病合併症学会. 東京, 10月.
- 14) 横田太持, 宇都宮一典, 五條 淳, 蔵田英明, 田嶋尚子. 糖尿病性網膜症の発症進展におけるペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体(PPAR) α の役割. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 15) 西村理明, 森本 彩, 宮下 弓, 松平 透, 佐野浩斎, 白澤貴子, 子風 暁, 田嶋尚子. 地域住民の中学1年生における, 日本とIDFの小児メタボリックシンドローム診断基準による有病者の比較. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 16) 加藤秀一, Barengo N, Moltchanov V, 田嶋尚子, Tuomilehto J. Diabetes-Cardiovascular Risk Paradox: フィンランドにおける大規模 Population-Based Studyの結果より. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 17) 坂本敬子, 稲田豊里, 東條克能, 田嶋尚子, 石川智久, 石井恭子, 汐田剛史. テルミサルタンはHepatic stellate cells(HSC)の活性化を抑制する-LX2細胞における検討-. 第81回日本内分泌学会学術総会. 青森, 5月.
- 18) 佐野浩斎, 西村理明, 森本 彩, 松平 透, 宮下 弓, 田嶋尚子. 日本の小児期発症1型糖尿病における合併症に関する疫学研究-網膜光凝固療法施行症例の予後についての検討. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 19) 瀧謙太郎, 西村理明, 辻野大助, 宮下 弓, 森本 彩, 田嶋尚子. 持続血糖モニター(CGM)を用いた1型糖尿病患者の血糖変動の解析. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 20) 辻野大助, 西村理明, 瀧謙太郎, 宮下 弓, 森本 彩, 田嶋尚子. 持続血糖測定モニタリング(CGM)法を用いた耐糖能正常者における24時間血糖変動の検討. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.

IV. 著 書

- 1) 宇都宮一典. 糖尿病. 森山 寛, 岸本誠司, 小林俊光, 川内秀之編. 今日の耳鼻咽喉科頭頸部外科治療指針. 東京: 医学書院, 2008. p.568-9.

- 2) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症. 日本病態栄養学会編, 病態栄養専門医テキスト. 東京: 南江堂, 2008. p.139-44.
- 3) 東條克能. 内分泌障害. 望月正武監修. 術前患者評価・管理の手引き: 臨床的ナリスク評価と質の向上に向けて. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2008. p.133-6.

V. その他

- 1) 阪本要一, 糖尿病治療の新しい見方～メタボリックメモリーを中心に～. 医療スタッフのための糖尿病情報 BOX & Net 2009; 19: 1.
- 2) 阪本要一, インスリン療法でHbA1c6.5%を目指すコツ, 経口糖尿病薬との併用のコツ. DITN 2009; 370: 5.
- 3) 佐々木敬. 厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業・難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究・平成20年度総括・分担研究報告書. 2009.
- 4) 佐々木敬. 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業・2型糖尿病患者のQOL, 血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究 (Japan Diabetes Complications Study; JDCS) 平成20年度総括研究報告書. 2009.
- 5) 東條克能. 今日から始める一生ものの“骨美人”計画. 食とキレイの健康マガジン La Healthy (ラヘルシー) 2008; 2月号: 20-1.

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
教授: 溝呂木ふみ	血液腫瘍学
准教授: 薄井 紀子	血液腫瘍学, 癌の化学療法
准教授: 井上 大輔	臨床腫瘍学, 緩和医療学
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: 土橋 史明	血液腫瘍学, 癌の化学療法
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
講師: 矢野 真吾	血液内科学, 造血幹細胞移植

教育・研究概要

I. 臨床研究

1. 血液疾患

当教室では多施設共同臨床試験に積極的に参加する方針で臨んでおり, 造血器悪性疾患では, 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, リンパ腫では日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) に参加している。そして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, 多発性骨髄腫に対しては当科独自の臨床試験を策定実施した。

2008年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: AML 11例, 急性前骨髄性白血病: APL 1例, 急性リンパ性白血病: ALL 8例 (Ph+ 3例), 骨髄異形性症候群: MDS 9例, 慢性骨髄性白血病: CML 9例, 非ホジキンリンパ腫: NHL 61例, ホジキンリンパ腫: HL 4例, 多発性骨髄腫: MM 6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。JALSG

AML/MDS-HR CS-7 (新規AML, RAEB-II全例登録: コホート研究), 2007年7月～AML-201 VLA4研究 (新規AML予測因子としての研究),

AML-206 DNR群 (再発・難治AML: phase I) APL-204 (新規APL: phase III), 2004年4月～2008年3月

APL-205R (再発・難治APL: phase II),