

- 4) 南井孝介, 吉村道博. 第2章: 病理・病態生理 冠
攣縮. 永井良三編. 最新医学別冊: 新しい診断と治療
のABC 69. 循環器 12. 狭心症. 大阪: 最新医学社,
2010. p.53-64.
- 5) 川井 真, 吉村道博. II. 専門医の管理・治療が必要
な疾患のガイドライン 循環器疾患 6. 心不全.
泉 孝英(京都大学) 編. ガイドライン外来診療
2011: 今日の診療のために. 第11版. 東京: 日経メ
ディカル開発, 2011. p.425-8.

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授: 宇都宮一典	糖尿病学, 血管生物学
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: 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
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: 横田 太持	糖尿病学
准教授: 西村 理明	糖尿病学, 臨床疫学
講師: 加藤 秀一	糖尿病学

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・合併症に
関する追跡調査ならびに, 小児約300名を対象とする
肥満とインスリン抵抗性に関する地域調査, 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。臨床研究は持続血糖
モニターを用いた薬効の評価に関する研究, 低血糖
に関連する因子の研究を行っている。

II. 糖尿病の膵島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(CDK4)をマ
ウス膵島細胞へアデノ随伴ウイルスベクター
(AAV)を用い導入し成功した。さらに各種増殖因
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進行中である。

研究グループはさらに, 傍膵島細胞 Peri-Islet
Schwann (PIS) 細胞による膵島細胞の保護作用に
つき, 研究を進めている。特に膵内分泌細胞の酸化
ストレス等による傷害機序からの保護と再生におけ
る働きについて明らかにする。PIS細胞が真に神経
堤由来であることをマウス発生工学的手法により突
き止めた。さらに, PIS細胞がグルカゴン分泌 α 細
胞を介して, β 細胞の形態・機能を調節しているこ
とを明らかにし, 現在これらの知見を投稿準備中
である。

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内皮細胞、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状態における腎組織のマクロファージ集積に低分子 G 蛋白 Rho とそのエフェクターである Rho-kinase の活性化が関与していることに着目し、そのメカニズムの解析を進めている。糖尿病性神経障害の発症機転においても Rho/Rho-kinase シグナルが関与することを確認し、その治療学的意義の解析を進めている。

動脈硬化に関してはトロンビンによる血管内皮細胞の活性化に Rho/Rho-kinase シグナルが関与することを見出し、動脈硬化形成メカニズムの新たな知見の獲得に取り組んでいる。

網膜症では PPAR α 作動薬がアディポネクチン受容体を介して網膜症を抑制するメカニズムを *in vitro*, *in vivo* の系において明らかにした。

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。

V. 内分泌学に関する研究

1. ヒト下垂体腺腫はその分化の違いにより GH-PRL-TSH, ACTH, FSH/LH の 3 系統に分類される。この 3 系統と stem cell との関連を stem cell marker を用いて免疫組織学的に検討した。

2. ヒト副腎皮質癌由来の継代細胞株である H295R 細胞を用い、アンジオテンシン II およびカリウム刺激下でのアルドステロン合成酵素 CYP11 β 1, CYP11 β 2mRNA の発現ならびにミトコンドリアへのコレステロール輸送蛋白である StARmRNA の発現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。

3. メタボリックシンドロームの構成因子の一つと考えられる NASH の進展には hepatic stellate cell (HSC) 局所における RA 系の活性化が関与している。今回、RA 系の下流に存在するアルドステ

ロンの役割をヒト HSC の継代細胞株である LX2 細胞を用いて検討した。

4. ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH) 組織を用いた cDNA マクロアレイならびに real time RT-PCR 法を用いた検討で胎生期蛋白である midkine が特異的に高発現していることより、ヒト副腎腫瘍細胞株 (H295R) を用いコルチゾール産生能におよぼす影響を検討した。

5. アラキドン酸カスケードの一つである 12-lipoxygenase (12-LOX) のノックアウトマウスで糖尿病の発症を抑えるとの報告がなされているがその詳細は不明である。今回、糖尿病性心筋症モデルを用い、糖尿病性心筋症における 12-LOX の役割を検討した。

「点検・評価」

1. 疫学と EBM に関する研究

血圧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。また、混合型インスリン製剤の混合比率と血糖変動の関係の検討、1 型糖尿病の血糖変動の定義に関しても欧文誌に報告した。

2. 糖尿病の再生医学ならびに分子医学

膝再生医学的研究の成果は日本糖尿病学会学術集会等にて発表することができた。学術雑誌へ投稿中である。

3. 糖尿病の食事療法に関する研究

今年度も引き続き高一価不飽和脂肪食(地中海型食事)の有用性を経腸流動食を用いて検討した。高一価不飽和脂肪流動食は高血糖流動食と比較して 2 型糖尿病患者での摂食後の高血糖を抑え、血糖の日内変動を安定化させることを持続血糖測定装置を用いて明らかにした。更に、高糖質流動食の糖質を低 Glycemic Index のものに調整しても同様の結果であることを米国糖尿病学会に発表した。

4. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病性腎症の発症に関する研究成果は米国糖尿病学会に発表を行い、欧文誌に報告した。動脈硬化に関する研究は日本動脈硬化学会学術集会にては発表を行った。糖尿病性神経障害の発症メカニズムと Rho の関連の研究は米国糖尿病学会に発表し現在、欧文誌に投稿中である。

5. 内分泌学に関する研究

1) Stem cell marker の陽性率は各種ホルモン産生性下垂体腺腫間でばらつきが認められたが、nestin は ACTH 産生細胞と ACTH 産生腺腫に特異的に認められ、その他の stem cell marker も ACTH

産生腺腫で高頻度に認められたことより ACTH 産生細胞の一部が stem cell としての性質を保持している可能性が示唆された。

2) Ca チャンネル拮抗薬 azelnidipine と amlodipine はいずれもアンジオテンシン II および高カリウム刺激による CYP11 β 1 および CYP11 β 2mRNA の発現を抑制したが azelnidipine がより強い抑制効果を示した。StARmRNA の発現についても同様に azelnidipine がより強い抑制効果を示した。azelnidipine の優れたアルドステロン分泌抑制作用の機序の一部に StAR への作用が関与することが示唆された。

3) LX-2 細胞においてミネラルコルチコイドおよびグルココルチコイド受容体, 11 β HSD type 1・2, SGK-1, ENaCa, β , γ の全ての発現が確認された。また TGF- β ならびにアルドステロンの刺激により ENaCa, γ , SGK-1mRNA 発現の有意な上昇を認め、 α SMARNA の発現も TGF β に比し弱いもののアルドステロン刺激にても増強を認めた。以上よりアルドステロンが HSC の活性化を促進することが示唆された。

4. midokine 単独下ではコルチゾール産生の増加は認められなかったが、AVP 同時添加ではコルチゾール産生の有意な増加を認めた。

5. ストレプトゾトシン誘発性糖尿病性心筋症ラットを作成した。本ラットでは野生型に比較し、心臓超音波検査における心機能の低下ならびに組織学的に心筋の繊維化およびアポトーシス細胞の増加を認めた。また心臓より抽出した RNA を野生型と比較した結果、本ラットでは 12-LOX およびその産生物である 12-HETE の発現が亢進していた。In vitro で高血糖状態下での心筋細胞では 12-HETE の産生が認められ、さらに 12-HETE の心筋細胞への添加はアポトーシス細胞の増加を誘発した。以上の結果より 12-HETE は糖尿病性心筋症発症・進展における増悪因子の一つである可能性が示唆された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matoba K, Kawanami D, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K. Rho-kinase mediates TNF- α -induced MCP-1 expression via p38 MAPK signaling pathway in mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402(4) : 725-30.
- 2) Yamashiro K, Sasano T, Tojo K, Namekata I, Kurokawa J, Sawada N, Suganami T, Kamei Y, Tanaka H, Tajima N, Utsunomiya K, Ogawa Y, Furukawa T. Role of transient receptor potential vanilloid 2 in LPS-induced cytokine production in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398(2) : 284-9.
- 3) Taki K, Nishimura R, Morimoto A, Tsujino D, Miyashita Y, Tajima N. Analysis of 24-hour glycemc excursions in patients with type 1 diabetes by using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12(7) : 523-8.
- 4) Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Morimoto A, Tajima N. Continuous glucose monitoring with Humalog Mix 25 versus Humalog Mix 50, twice daily: a comparative pilot study -results from the Jikei-Evaluation of insulin Lispro mixture on pharmacodynamics and glycemc Variance (J-EVOLVE) study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9 : 16.
- 5) Kinoshita J, Hata S, Yamazaki H, Tajima N. Slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus associated with pernicious anemia. *Intern Med* 2010; 49(2) : 155-9.
- 6) 根本昌実, 杉沢勇人, 西村理明, 田嶋尚子, 宇都宮 典. 日本人成人 1 型糖尿病におけるハネムーン期発現に関与する臨床的因子の解明. *糖尿病* 2011; 54(2) : 98-102.
- 7) 坂本敬子, 金澤 康, 井坂 剛, 斉藤隆俊, 佐々木 敬, 東條克能, 田嶋尚子, 沖 隆, White A. 【内分泌クリニカル・カンファランス】間脳・下垂体 カベルゴリン治療が奏効し ACTH プロセッシングへの関与が示唆された原発巣不明 ACTH 依存性クッシング症候群の 1 例. *ホルモンと臨* 2010; 58 (春季増刊) : 28-34.
- 8) 三浦順子, 小川和彦, 高添 典, 佐野順子, 吉澤祥子, 青木史恵, 上竹大二郎, 宇都宮 典, 三枝昭裕. 内臓脂肪面積より検証した, メタボリックシンドローム診断における腹囲の検討. *総合健診* 2011; 38(1) : 205
- 9) 町田雅美, 坂本昌也, 金澤 康, 松井寛昌, 市田彰子, 増淵佳苗, 伊藤公博, 東條克能, 宇都宮 典. 原発性アルドステロン症におけるアゼルニジピンの可能性. *日内分泌会誌* 2010; 86(3) : 734.
- 10) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 田嶋尚子, 宇都宮 典. 糖尿病性神経障害における接着性因子と Rho/Rho kinase シグナルとの関連. *末梢神経* 2010; 21(2) : 334-5.
- 11) 安藤精貴, 中村明日香, 石澤 将, 森本 彩, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮 典. 血小板減少を伴う原発巣不明 ACTH 依存クッシング症候群の 1 例. *日内分泌会誌* 2010; 86(3) : 707.

II. 総 説

- 1) 蔵田英明, 田嶋尚子. 【糖尿病における動脈硬化治療戦略 大規模臨床研究から学ぶ】脂質異常症. 糖尿病 2011; 54(1): 15-8.
 - 2) 横田太持, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 【糖尿病の新しい診断基準 早期診断・早期管理】糖尿病診断の手順. 月刊糖尿病 2010; 2(12): 33-40.
 - 3) 辻野大助, 田嶋尚子. 【最新 外来インスリン療法】インスリン単独療法 1型糖尿病の強化インスリン療法とは. 糖尿病レクチャー 2010; 1(2): 318-22.
 - 4) 佐野浩斎, 田嶋尚子. 【食後高血糖 UPDATE】食後血糖制御によるメリット 疫学的エビデンス. 月刊糖尿病 2010; 2(10): 48-57.
 - 5) 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病大血管症 エビデンスに基づく発症・進展制御】耐糖能異常への早期介入の臨床的意義. 日臨 2010; 68(5): 797-802.
 - 6) 石澤 将, 宇都宮一典. 【腎臓と心臓の連関メカニズム】糖尿病における心腎連関の病態と治療. 腎と透析 2010; 69(4): 482-6.
 - 7) 宇都宮一典. 【糖尿病性細小血管症 (第2版) 発症・進展制御の最前線】糖尿病性細小血管症の薬物療法の進歩 Rho-kinase 阻害薬. 日臨 2010; 68 (増刊9糖尿病性細小血管症): 190-4.
 - 8) 坂本昌也, 宇都宮一典. 【糖尿病 新しい診断と治療】最新の糖尿病実地診療のポイントとコツ 知っておくべき糖尿病の疫学 糖尿病合併症, 死因の現状. Med Pract 2011; 28(1): 47-50.
 - 9) 的場圭一郎, 宇都宮一典. 【糖尿病性細小血管障害と高血圧】糖尿病患者における細小血管障害の疫学. 血圧 2011; 18(2): 120-3.
 - 10) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 石澤 将, 的場圭一郎, 川浪大治, 横田太持, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 糖尿病の末梢神経における Rho/Rho-kinase 系シグナルの亢進による接着因子の変化. 糖尿病合併 2011; 24 (Suppl. 1): 71.
- 学術集会. 岡山, 5月. [糖尿病 2010; 53 (Suppl. 1): S-228]
- 4) 的場圭一郎, 川浪大治, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典, 田嶋尚子. Rho-kinase はメサンギウム細胞において TNF- α による MCP-1 の発現と機能を調節する. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月. [糖尿病 2010; 53 (Suppl. 1): S-166]
 - 5) 宇都宮一典, 菊池方利, 守屋達美, 寺尾新司, 北脇哲二, 三森信幸. 2型糖尿病患者に対するビルダグリブチンの長期投与での評価 単独 52 週間投与での安全性試験. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月. [糖尿病 2010; 53 (Suppl. 1): S-127]
 - 6) 川浪大治, 宇都宮一典, 的場圭一郎, 田嶋尚子, Jain M. 転写因子 KLF2 は血管内皮細胞において HIF-1 α の発現と機能を抑制する. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月. [糖尿病 2010; 53 (Suppl. 1): S-96]
 - 7) 森 豊, 有富 静, 新沼多美, 中村太朗, 島洋一郎, 今田智之, 松浦憲一, 横山淳一, 田嶋尚子. 肥満糖尿病モデルラットの高血圧, 交感神経と臓器障害に対するシルニジピンと ARB の併用効果. 第33回日本高血圧学会総会. 福岡, 10月.
 - 8) 金澤 康, 藤ヶ崎純子, 石澤 将, 的場圭一郎, 川浪大治, 横田太持, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 糖尿病の末梢神経における Rho/Rho-kinase 系シグナルの亢進による接着因子の変化. 第25回日本糖尿病合併症学会. 大津, 10月.
 - 9) 荏原 太, 荏原千登里, 松平 透, 高橋和子, 西村理明, 石川眞一郎, 田嶋尚子. 特定健診のメタボリックシンドローム診断 地域別に見た Individual risk score の比較. 第51回日本人間ドック学会学術大会. 旭川, 8月.
 - 10) 本間由希子, 森 豊, 松浦憲一, 伊藤洋太, 赤司俊彦, 横山淳一, 田嶋尚子. 持続血糖モニターを用いて評価したミグリトールの投与量と食後高血糖抑制効果の関係. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
 - 11) 張 綾芝, 森 豊, 松浦憲一, 伊藤洋太, 赤司俊彦, 横山淳一, 田嶋尚子. 持続血糖モニターにて評価した糖尿病患者の24時間血糖変動に及ぼすピオグリタゾンの効果. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
 - 12) 小林千顕, 西村理明, 辻野大助, 森本 彩, 田嶋尚子. 持続血糖モニター (CGM) を用いた1型糖尿病における自律神経障害と夜間低血糖の検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
 - 13) 内湯安子 (東京女子医科大学), 田嶋尚子, 西村理明, 吉岡成人, 伊藤光泰, 花房俊昭, 荒木栄一, 岩本安彦. 自発性低血糖症の原因疾患の全国調査 (第一報). 第

III. 学会発表

- 1) 真山大輔, 山口いづみ, 宮下 弓, 中井 望, 蔵田英明, 宇都宮一典. ミトコンドリア糖尿病の1例. 第574回日本内科学会関東地方会例会. 東京, 9月. [日内会関東会 2010; 574: 37]
- 2) 中井 望, 海老澤高憲, 伊藤朝子, 山口いづみ, 蔵田英明, 宇都宮一典. 非定型抗精神病薬による糖代謝異常が疑われた1例. 第574回日本内科学会関東地方会例会. 東京, 9月. [日内会関東会 2010; 574: 34]
- 3) 横田太持, 西村理明, 荏原 太, 東條克能, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 慈恵医大糖尿病・代謝・内皮内分泌科が取り組む糖尿病・病診連携 みなと DM 連携と慈恵糖尿病連携システム. 第53回日本糖尿病学会年次

- 53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 14) 西村理明, 森本 彩, 松平 透, 辻野大助, 瀧謙太郎, 石川眞一郎, 田嶋尚子. 地域の学童健診におけるインスリン抵抗性と肥満の関連についての検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 15) 伊藤洋太, 森 豊, 松浦憲一, 赤司俊彦, 横山淳一, 田嶋尚子. 高脂肪・低糖質食と高糖質・低脂肪食の食後代謝異常に及ぼす効果の比較 自然発症糖尿病モデルを用いた検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 16) 塩崎正嗣, 森 豊, 松浦憲一, 伊藤洋太, 赤司俊彦, 横山淳一, 田嶋尚子. SU薬投与中2型糖尿病患者におけるSU減量/ピオグリタゾン15mg併用の効果とSU継続/ピオグリタゾン7.5mg併用の効果の比較検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 17) 辻野大助, 西村理明, 小林千顕, 瀧謙太郎, 森本 彩, 田嶋尚子. 薬物治療を受けていない2型糖尿病患者における24時間血糖変動の持続血糖モニター (CGM) による検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 18) 赤司俊彦, 森 豊, 有富 静, 新沼多美, 今田智之, 塩崎 誠, 松浦憲一, 伊藤洋太, 横山淳一, 田嶋尚子. シルニジピンは肥満糖尿病ラットにおける腎障害進展をアンジオテンシンII受容体阻害薬 (ARB) 併用下で相加的に抑制する. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 19) 中神朋子 (東京女子医科大学), 西村理明, 田嶋尚子, 吉池信男. HbA1cと脳卒中, 冠動脈疾患死亡リスクとの関係. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 20) 瀧謙太郎, 西村理明, 辻野大助, 田嶋尚子. 2型糖尿病患者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬投与によるアディポカインの検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.

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: 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	臨床腫瘍学, 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

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優先的に参加する方針で臨んでいる。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) のリンパ腫グループ (LSG) に参加している。また多発性骨髄腫に対しては、近年有用な新規薬物が導入されたことより多施設共同臨床試験に参加している。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を策定実施した。

2010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: AML10例, 急性リンパ性白血病: ALL6例, 骨髄異形性症候群: MDS6例, 慢性骨髄性白血病: CML8例, 非ホジキンリンパ腫: NHL82例, ホジキンリンパ腫: HL2例, 多発性骨髄腫: MM8例, 慢性リンパ性白血病: CLL2例であり, その他非腫瘍性疾患としてITP7例, AA3例などであった。

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 (2010年4月~2011年4月)
AML/MDS-HR CS-7 (新規AML, RAEB-II 全例登録: コホート研究), 2007年7月~ 8例
APL-204 (成人急性前骨髄球性白血病に対する臨床第Ⅲ相試験 新規APL: phase III), 2004年4月~ 2例