

不全患者では太っているほうが予後良好なのか？
CORE J 循環器 2013；3：66-74.

2) 小川久雄 (熊本大), 吉村道博. Historical Overview JAMIS, JPAD, OSCAR…努力と熱意で取り組んだ臨床研究が, 国を動かし, 世界を驚かせた. CIRC Up-to-Date 2013；8(4)：368-78.

3) 百村伸一 (自治医科大), 吉村道博, 平田恭信 (東京通信病院), 薦本尚慶 (豊郷病院). 【心不全とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系】心不全とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 その重要性を再考する. Fluid Manag Renaiss 2013；3(4)：335-43.

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, 腎臓病学, 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：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
講師：藤本 啓	糖尿病学, 分子遺伝学
講師：坂本 昌也	内分泌学, 糖尿病学, 心血管内分泌学
講師：川浪 大治	糖尿病学, 血管生物学

教育・研究概要

I. 疫学とEBMに関する研究

臨床研究については, 持続血糖モニターを用いた1型糖尿病並びに2型糖尿病における血糖変動の研究, 低血糖や合併症に関連する因子の研究, 薬効の評価に関する研究, を行っている。疫学的研究については, 1型糖尿病の生命予後・合併症に関する追跡調査, 小児科・内科の連携の研究, 新潟県津南町における小児約300名を対象とした肥満とインスリン抵抗性・インスリン分泌不全に関する地域調査, 同町における成人約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。

II. 糖尿病の膵島医学ならびに分子医学研究

傍膵島細胞 Peri-Islet Schwann (PIS) 細胞による膵島細胞の保護作用と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した。PIS細胞が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細胞が発生の過程で α 細胞と直接コンタクトとし膵島の形成に関与する可能性が高いことを報告した。

原因不明の低血糖の遺伝子診断に関する研究を開始した。低血糖の原因としては, 血糖降下薬の過量投与, 血糖値を上昇させるグルカゴン, アドレナリン, コルチゾールや成長ホルモンの低下やインスリン産生腫瘍 (インスリノーマ) などが多く報告されている。一方, 頻度は比較的低いが, 糖新生系酵素の質的または機能的な異常による低血糖も報告されている。糖新生系酵素の遺伝子異常による低血糖の

臨床像を明らかにし、糖新生系酵素の遺伝子異常による低血糖の予防や新たな治療法の開発を目的とする。さらに、資料提供者の家族を早期に診断することで、適切な低血糖の診断と治療が可能になるものと予想される。

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。臨床栄養学的研究として、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。

Ⅳ. 糖尿病性血管障害に関する研究

糖尿病合併症の進展制御を司る因子の探索とその機能解析を進めている。我々は、低分子G蛋白RhoとそのエフェクターであるRho-kinase (ROCK)の活性化が糖尿病合併症の発症機転に重要な意義をもつことを報告してきたが、今年度は、ROCKによる糖尿病腎症の進展制御機構に重点をおいて研究を進めた。2型糖尿病モデルであるdb/dbマウスでは尿中アルブミン排泄量が亢進し、糸球体硬化が進行する。我々はこの機序としてROCKの活性化によって、腎組織でのケモカインの産生が亢進しマクロファージの浸潤が関与することを明らかにした。

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. 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。

3. アラキドン酸カスケードの一つである12-lipoxygenase (12-LO)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-LOの役割を検討した。

4. 原発性アルドステロン症患者におけるT型チャンネルブロッカー及びN型チャンネルブロッカー

の抗アルドステロン作用についての検討を行った。

5. 高血圧合併2型糖尿病患者における24時間連続血糖測定と連続血圧モニターを行いその関連性を検討した。

「点検・評価」

1. 疫学とEBMに関する研究

持続血糖モニターを用いた、DPP-4阻害薬を含む各種経口血糖降下薬の薬効をクロスオーバーにて比較した研究、薬物をもちいていない2型糖尿病患者の血糖変動についての研究、の成果を欧文誌に報告した。

2. 糖尿病の再生医学ならびに分子医学

隣再生医学的研究の成果は、慈恵医大誌に報告した。また、糖新生系酵素の一つである、FBP1の変異を有する家系を発見した。今後は、FBP1の質的および機能的解析を分子遺伝学的方法で行う予定である。また、アジア地区の国際糖尿病学会で結果を報告する予定である。

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

ROCKによる糖尿病腎症に関する研究は英文誌に報告を行うとともに、日本糖尿病学会、日本糖尿病合併症学会、アメリカ糖尿病学会で発表した。

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は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) 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。

3) 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-LO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。またその産生にTNF α や酸化ストレスが関与していることが解った。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。

4) 原発性アルドステロン症患者において、T型及びN型チャンネルブロッカーは抗アルドステロン効果があることが解った。

5) 2型糖尿病合併高血圧患者の24時間血糖変動と血圧変動に正の相関が認められ、動脈硬化の進展にかかわることが解った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 塚本雅美, 三五一憲, 新見直子, 川野 仁, 渡部和彦, 宇都宮一典. GLP-1受容体作動薬Exendin-4による軸索伸長および髄鞘形成促進. 末梢神経 2013; 24(2): 355-6.

II. 総説

- 1) 宇都宮一典. 【食事運動療法の新しい動き】糖尿病の食事療法の現状と課題. 医と食 2013; 5(2): 73-5.
- 2) 宇都宮一典. 糖尿病における栄養素摂取比率の考え方. 医事新報 2013; 4673: 60-1.
- 3) 宇都宮一典. 【糖尿病治療の新しい方向性と課題】糖尿病の食事療法の現状と課題. 内分泌糖尿代謝内科 2013; 37(1): 19-25.
- 4) 宇都宮一典. 食事療法のエビデンスと課題. Diabetes J 2013; 41(3): 102-9.
- 5) 宇都宮一典. 糖尿病腎症の治療. 日内会誌 2013; 102(9): 2453-9.
- 6) 森 豊. 【～血糖変動から考える糖尿病治療の新たなアプローチ～DPP-4阻害薬のポジショニングを考える】DPP-4阻害薬以外の経口薬による血糖変動への影響を探る CGMデータをいかに臨床に生かすか. Life Style Med 2013; 7(2): 110-7.
- 7) 森 豊. 持続血糖モニター (CGM) による血糖管理. 日透析医会誌 2013; 28(2): 252-60.
- 8) 森 豊. 【DPP-4阻害薬, 最近の話題】他剤との併用効果. 糖尿病 2013; 56(10): 733-6.
- 9) 加藤秀一, 加地正伸, 佐々木敬. 【2型糖尿病治療の新時代を迎えて】インクレチンと血糖管理 DPP-4阻害薬治療薬の位置づけ 単独, 他経口血糖降下薬と

の併用療法の意義. Diabetes Fronti 2013; 24(6): 681-7.

- 10) 西村理明. 【～血糖変動から考える糖尿病治療の新たなアプローチ～DPP-4阻害薬のポジショニングを考える】DPP-4阻害薬による血糖変動への影響をCGMを用いて評価する. Life Style Med 2013; 7(2): 103-9.

III. 学会発表

- 1) Katoh S, Takahashi H, Kaji M, Zeniya M, Sakamoto Y, Utsunomiya K. Retrospective analysis of the Japanese diabetes risk score for incident diabetes and urinary albumin excretion in 2084 subjects and comparison with fatty liver markers. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Barcelona, Sept.
- 2) Mori Y, Taniguchi Y, Sezaki K, Miyazaki S, Utsunomiya K (General Poster Session 2) Relationships between nocturnal arterial oxygen saturation level, sympathetic activity, blood pressure variability, and glycaemic variability in patients with sleep apnea syndrome (SAS). American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.
- 3) Sakamoto M, Suzuki H, Iuchi H, Ohhashi K, Hayashi T, Nishimura R, Tojo K, Utsunomiya K. (Guided Audio Poster Tours) Relationship between glycaemic variability and blood pressure variability in diabetic patients with hypertension: Jikei variability of ABPM and CGM study. American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.
- 4) Kawanami D, Matoba K, Okada R, Tsukamoto M, Kinoshita J, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K. (General Poster Session 3) Rho-kinase inhibition attenuates endothelial inflammation by modulating ER stress signaling. American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.
- 5) Matoba K, Kawanami D, Okada R, Tsukamoto M, Kinoshita J, Ito T, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K. (Oral Sessions) Rho-kinase activation promotes diabetic glomerulosclerosis via stabilization of hypoxia-inducible factor 1 α . American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.
- 6) Seo C, Nishimura R, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. (General Poster Session 1) Correlation between neuropathy and progression of other diabetic complications in type 1 diabetic patients aged 40 years of age or younger. American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.

- 7) Onda Y, Morimoto A, Nishimura R, Sano H, Utsunomiya K, Tajima N. (General Poster Session 2) What are the factors determining the behavior of adult patients with childhood-onset type 1 diabetes still presenting to pediatricians? - Results from the DERI mortality study. American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions. Chicago, June.
- 8) 森 豊, 三浦恭子, 北原吉郎, 横山淳一, 宇都宮一典. CGMによる自然発症糖尿病 GK ラットの食後血糖上昇に及ぼすナテグリニド, シタグリブチン並びにその併用効果. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-146]
- 9) 横田太持, 渡邊 朗, 神前賢一, 小川俊平, 新井香太, 柳沼厚仁, 常岡 寛, 宇都宮一典. 糖尿病網膜症の発症進展における血中, 硝子体液中のアディポネクチンの検証. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-206]
- 10) 加藤秀一, 銭谷幹男, 阪本要一, 宇都宮一典. Japanese Diabetes Risk Scoreにおける糖尿病発症予測, 尿中微量アルブミン値予測の検証および脂肪肝の指標との比較検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-310]
- 11) 西村理明. 地域の学童検診におけるインスリン分泌能並びに関連する因子についての検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-214]
- 12) 藤本 啓. 瞬 β 細胞におけるアポトーシスとミトコンドリア依存性壊死の分子機序. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-21]
- 13) 佐野浩斎, 西村理明, 志田樹理, 風巻真理子, 安藤精貴, 辻野大助, 瀧謙太郎, 石川真一郎, 田嶋尚子, 宇都宮一典. HbA1c 5%台の高齢者のインスリン分泌能に関する地域調査 - BMI 高値症例の検討 - 新潟県津南町研究. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-270]
- 14) 坂本昌也, 西村理明, 辻野大助, 安藤精貴, 井内裕之, 鈴木博史, 東條克能, 宇都宮一典. 夜間血糖変動安定性は食後高血糖を反映する - CGM を用いた DPP-4 阻害薬比較検討試験: VICTORIA 試験サブ解析より -. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-267]
- 15) 川浪大治, 的場圭一郎, 岡田梨奈, 塚本雅美, 木下淳, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮一典. Rho-kinase の活性化は ER stress に伴う血管内皮機能障害に関与する. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-377]
- 16) 鈴木博史, 坂本昌也, 香山洋介, 井内裕之, 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56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月. [糖尿病 2013; 56(Suppl.1): S-231]
- 17) 坂本昌也, 西村理明, 辻野大助, 安藤精貴, 井内裕之, 鈴木博史, 東條克能, 宇都宮一典. (一般演題ポスター: 糖尿病・低血糖 11) CGM を用いた DPP-4 阻害薬投与下の HbA1c 別の血糖変動と低血糖発現頻度の検討 - J-VICTORIA 試験サブ解析より -. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 4月.
- 18) 井坂 剛, 海老澤高憲, 渡邊佑衣, 山城健二, 西村理明, 根本昌実, 東條克能, 宇都宮一典. (一般演題ポスター: 糖尿病・低血糖 14) 持続血糖モニター (CGM) を用い, 血糖変動を観察したインスリン自己免疫症候群の1例. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 4月.
- 19) 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. 高血圧合併2型糖尿病患者における血圧日内短期変動と血圧日差変動の関係 - JVACS-BP 解析 -. 第36回日本高血圧学会総会. 大阪, 10月.

IV. 著 書

- 1) 西村理明. 新しいCGM 機器: 医療従事者のための iPro[®]2 実践マニュアル - エンライトセンサ対応 -. 改訂版. 東京: 医薬ジャーナル社, 2013.
- 2) 東條克能. 12. 内分泌疾患 先端巨大症. 今日の治療指針: 私はこう治療している. 山口 徹 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫) 監修. 東京: 医学書院, 2014. p.724-5.