

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授：宇都宮 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 (津南病院に出自中)	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（1型、2型）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1.2万人を数え、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。また学生教育においては当学学生のみならず、国内外から広く受け入れている。卒後研修医・レジデントに対しても積極的な学会発表を指導している。

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2型糖尿病患者における血糖変動パターンを評価し論文化してきた。薬物を用いた臨床研究や、低血糖の予測因子にも取り組んでいる。今後、Flash Monitoring Glucose を用いた臨床研究にも取り組む予定である。

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・インスリン分泌能や脂肪酸分画の詳細について検討している。

3. 病院データベースについての検討

東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科の4附属病院外来に通院中のデータベースを作成中である。外来患者の血糖コントロールの状況、処方状況ならびにこれらの動向を評価し、我が国屈指のデータベースとして活用できるように検討して行く。

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 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、 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与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PKC δ は、活性化にジアセリグリセロールを必要とする。ジアセリグリセロールは脂質の代謝産物のため、高脂肪食ではPKC δ が活性化される。そこで、当研究室ではPKC δ に注目し、「糖脂肪毒性におけるPKC δ を介した 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PKC δ flox 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PKC δ を 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 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) 糖尿病腎症におけるミネラルコルチコイド受容体の作用に関する研究
- 2) 糖尿病黄斑浮腫におけるミネラルコルチコイド受容体の作用に関する研究

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（無機能腺腫・原発性アルドステロン症）に関する臨床研究
- 3) 稀少症例に関する症例報告
- 4) GH 分泌不全症の臨床像に関する研究

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・化学受容器の制御機構
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1.2万人を数え、年々増加機構。特に2015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。また上級医に関しては、今日の情報の発展や外来指導の充実から病棟業務形態から外来業務へ移行しており、負担が多くなっていることである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sasaki T, Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Absence of drug-drug interactions between luseogliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, and various oral antidiabetic drugs in healthy Japanese males. *Adv Ther* 2015; 32(5) : 404-17.
- 2) Nemoto M, Sasaki T. High-throughput screening of small interfering ribonucleic acid identifies important modulators in islet dysfunction and apoptosis. *J Diabetes Investig* 2015; 6(4) : 390-2.
- 3) Nishimura R, Osonoi T (Naka Kinen Clin), Kanada S (OCROM Clin), Jinnouchi H (Jinnouchi Hosp), Sugio K¹⁾, Omiya H¹⁾, Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Effects of luseogliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, on 24-h glucose variability assessed by continuous glucose monitoring in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(8) : 800-4.
- 4) Tsukamoto M, Sango K¹⁾, Niimi N¹⁾, Yanagisawa H¹⁾, Watabe K¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Med Sci), Utsunomiya K. Upregulation of Galectin-3 in immortalized Schwann cells IFRS1 under diabetic conditions. *Neurosci Res* 2015; 92 : 80-5.
- 5) Tsukamoto M, Niimi N¹⁾, Sango K¹⁾, Takaku S¹⁾, Kanazawa Y¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Med Sci), Utsunomiya K. Neurotropic and neuroprotective properties of exendin-4 in adult rat dorsal root ganglions: involvement of insulin and RhoA. *Histochem Cell Biol* 2015; 144(3) : 249-59.
- 6) Onda Y, Nishimura R, Morimoto A (Morimoto Hosp), Sano H, Utsunomiya K, Tajima N; Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Mortality Study Group. Causes of death in patients with childhood-onset type 1 diabetes receiving dialysis in Japan: Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Mortality Study. *J Diabetes Complications* 2015; 29(7) : 903-7.
- 7) Mitsuishi S, Nishimura R, Ando K, Tsujino D, Utsunomiya K. Can fasting glucose levels or post-breakfast glucose fluctuations predict the occurrence of nocturnal asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetic patients receiving basal-bolus insulin therapy with long-acting insulin? *PLoS One* 2015; 10(12) : e0144041.
- 8) 宇都宮一典, 大杉 満 (東芝病院), 柴 輝雄 (東邦大), 林 道夫 (NTT 東日本関東病院), 平野 勉 (昭和 大), 森 保道 (虎の門病院). 2 型糖尿病患者におけるシタグリブチンの血糖コントロール目標達成率についての検討. *Prog Med* 2015; 35(3) : 563-9.
- 9) 横田太持, 宇都宮一典. 日本における Impaired awareness of hypoglycemia の調査. *糖尿病* 2015; 58(7) : 446-52.
- 10) 西村理明, 泉 和生 (日本医療研究開発機構), 林野泰明 (天理よろづ相談所病院), 折笠秀樹 (富山大), 野田光彦 (国立国際医療研究センター), 植木浩二郎 (東京大), 田嶋尚子, 日本糖尿病学会糖尿病データベース構築委員会. 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究 1 型糖尿病のベースラインデータ JDCP study(2). *糖尿病* 2015; 58(6) : 426-36.

II. 総 説

- 1) 宇都宮一典. 【糖尿病のすべて】治療法の考え方と位置づけ 2 型糖尿病における食事療法. *医のあゆみ* 2015; 252(5) : 561-5.
- 2) 西村理明. Sensor Augmented Pump (SAP: インスリンポンプ+リアルタイム CGM). *内分泌糖尿代謝内科* 2015; 40(2) : 145-9.
- 3) 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病治療薬 update - 適正な血糖管理を目指して -】糖尿病治療薬の変遷と今後の展望. *日臨* 2015; 73(3) : 375-8.
- 4) 鈴木博史, 坂本昌也, 宇都宮一典, 香山洋介, 吉村道博. 【新しい循環器病のバイオマーカー - 臨床的意義を理解する -】循環器疾患における各種バイオマーカーの意義 循環器疾患および糖尿病にかかわるアラキドン酸 12/15-リポキシゲナーゼの役割について疾患バイオマーカーとしての可能性. *Heart View* 2015; 19(12) : 147-53.

III. 学会発表

- 1) 林 毅, 牧野輝美, 鈴木里佳子, 藤原久美, 高橋 紘, 原興一郎, 辻野大介, 川浪大治, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮一典. (ポスター22: 高血圧・副腎4) 長期リチウム内服が原因と考えられた続発性アルドステロン症の一例. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 4 月.
- 2) 藤原久美, 浅野 裕, 瀬尾千顕, 山城健二, 坂本敬子, 東條克能, 宇都宮一典. (ポスター40: 甲状腺7) 亜急性甲状腺炎を合併した糖尿病透析患者の一例. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 4 月.
- 3) 鈴木里佳子, 林 毅, 牧野輝美, 大瀧雄一朗, 赤嶺友代, 藤原久美, 坂本昌也, 東條克能, 宇都宮一典. (ポスター51: 骨代謝・副甲状腺6) 高コルチゾール血症を来した特発性副甲状腺機能低下症の 1 例. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 東京, 4 月.

- 4) 森 豊. (シンポジウム 14: 日本高血圧学会と日本糖尿病学会の合同シンポジウム「低血糖—ここまで分かった脳心血管リスク—」糖尿病患者における夜間深夜帯の血糖変動, 交感神経活動, 血圧変動の関係—CGM, ホルターECG, ABPM 同時装着による検討—, 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 5) 西村理明, 田中優子, 小岩井和樹, 井上耕平, Afshin S, Broedl UC, Lund SS. (口演: 薬物療法 (SGLT-2 阻害薬 9)) 日本人 2 型糖尿病患者におけるエンバグリフロジン (EMPA) 投与時のケトン体の日内変動の検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 6) 坂本昌也. (口演: 薬物療法 (GLP-1 受容体作動薬 1)) GLP-1 受容体作動薬短時間作用型製剤および長時間作用型製剤投与時の血糖変動の検討—CGM を用いたパイロット研究—. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 7) 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. (口演: 動脈硬化症 1) 糖尿病性心筋症の発症における 12-Lipoxygenase のシグナル伝達機構. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 8) 恩田美湖, 西村理明, 高橋 紘, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. (口演: 1 型糖尿病 7) 持続血糖モニター (CGM) を用いた 1 型糖尿病における持続型溶解インスリングルーピング及びインスリンデグリュデック使用時の血糖変動の比較検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 9) 塩崎正嗣, 藤本 啓, 宇都宮一典. (口演: ラ氏島の生物学 4) 脂肪毒性は PKC δ を介して膵 β 細胞死を誘導する. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 10) 三石純江, 西村理明, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. (口演: 1 型糖尿病 5) 1 型糖尿病患者の夜間低血糖の存在は, 朝食前後の血糖変動から予測可能か? 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 5 月, 下関.
- 11) Funakoshi S, Hashiguchi J, Etoh R, Ikeda K, Harada T, Utsunomiya K, Mori Y. (Orals) Superior effects with combination of insulin degludec (IDeg) and liraglutide (Lira) (IDeg+Lira) compared with basal-bolus insulin therapy (BB) in hemodialysis (HD) patients with poorly controlled type 2 diabetes (T2D): an assessment by continuous glucose monitoring (CGM). American Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions. Boston, June.
- 12) Mitsuishi S, Nishimura R, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. (Posters: Acute and chronic complications) Is the presence of night time hypoglycemia predictable in type 1 diabetic patients from their glycemic fluctuations at breakfast time? American Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions. Boston, June.
- 13) Kiatagawa N, Mori Y, Taniguchi Y, Watanabe Y, Suzuki H, Utsunomiya K. (Posters: Clinical diabetes/therapeutics) Effects of once-daily morning dosing of lixisenatide on glucose excursion after dinner and usefulness of its divides dosing. American Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions. Boston, June.
- 14) Hashiguchi J, Ikeda K, Etoh R, Funakoshi S, Harada T, Mori Y, Utsunomiya K. (Posters: Clinical diabetes/therapeutics) Hemodialysis modalities may affect glycemic indicator in patients with type 2 diabetes: underestimation of glycosylated albumin in online-hemodiafiltration. American Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions. Boston, June.
- 15) Shiozaki M, Fujimoto K, Sasaki T, Yoshida K, Utsunomiya K. (Poster 027: Beta cell injury: lipotoxicity) PKC δ is a key regulator of palmitate-induced beta cell death. 51th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Stockholm, Sept.
- 16) Takahashi H, Nishimura R, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K. (Poster 092: Basal insulin analogue: effects on hypoglycaemia) Comparison of glycaemic variations in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin detemir vs insulin degludec as assessed by Continuous Glucose Monitoring (CGM). 51th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Stockholm, Sept.
- 17) 坂本昌也, 井内裕之, 松谷大輔, 鈴木博史, 原興一郎, 大橋謙之亮, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 2 型糖尿病合併高血圧患者における 24 時間連続血圧・血糖変動・BRS 測定からみる動脈硬化の進展. 第 38 回日本高血圧学会総会. 松山, 10 月.
- 18) Hayashi T, Sakamoto M, Watanabe Y, Iuchi H, Ohashi K, Hara K, Yamato A, Suzuki H, Yamashiro K, Asano H, Tojo K, Utsunomiya K. Salt reduction therapy does not have effect on patients with both primary aldosteronism and type 2 diabetes mellitus. 第 38 回日本高血圧学会総会. 松山, 10 月.
- 19) 原興一郎, 坂本昌也, 井内裕之, 大橋謙之亮, 林 毅, 渡邊侑衣, 鈴木博史, 東條克能, 宇都宮一典. 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬の投与による血圧・血糖値の変化を確認した研究. 第 38 回日本高血圧学会総会. 松山, 10 月.
- 20) 松谷大輔, 井内裕之, 坂本昌也, 内海智博, 原興一

郎, 大橋謙之亮, 鈴木博史, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 2型糖尿病ではHbA1cと圧受容器反射感受性が逆相関し, 圧受容器反射感受性の低下は血圧短期変動増大に繋がる. 第38回日本高血圧学会総会, 松山, 10月.

IV. 著 書

- 1) 宇都宮一典編. SGLT2 阻害薬入門. 東京: 診断と治療社, 2014.

V. その他

- 1) 田嶋尚子, 石原寿光, 西村理明, 野見山崇. 2型糖尿病における最適な血糖降下薬の選択とは? Pharma Med 2015; 33(7): 67-72.
- 2) 西村理明. 糖尿病 臨床分野での進歩糖尿病治療におけるCGMの有効性と今後の展望. Annu Rev 糖尿病・代謝・内分泌 2015; 45-51.
- 3) 宇都宮一典. 【糖尿病と腎疾患 2015】糖尿病の食事療法・経口薬治療 糖尿病における食事療法の在り方. 腎と透析 2015; 78(増刊): 176-9.
- 4) 宇都宮一典. 【糖尿病の食事療法 up to date】低炭水化物食と糖尿病およびその合併症. 月刊糖尿病 2015; 7(9): 34-40.
- 5) 東條克能, 坂本昌也. II. 疾患と薬物 第9章: 内分泌疾患 4. カルシウム代謝異常. 市田公美¹⁾ (¹東京薬科大), 細山田真 (帝京大) 編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 第2版. 東京: 廣川書店, 2015. p.541-4.

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画するとともに, 近年有用な新規薬物が臨床導入されたことより当科独自の臨床研究も計画し実施している. 高齢者急性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 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.

2015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: 26例, 急性リンパ性白血病: 9例, 慢性骨髄性白血病: CML 6例, 非ホジキンリンパ腫: 81例, ホジキンリンパ腫: 4例, 多発性骨髄腫: MM 11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: 累積症例数

AML209-GS (染色体・遺伝子変異が成人急性骨