

シヨンの現状と展望2) シミュレーションからナビゲーション手術への課題と展望. 第77回日本臨床外科学会総会. 福岡, 11月.

- 14) 鈴木直樹, 服部麻木, 橋爪 誠 (九州大). (一般演題: セッションV/VR・トレーニング・シュミレーション2) 全身運動における内部構造の変形が可能な四次元人体モデルの開発. 第24回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 15) 服部麻木, 鈴木直樹, 中田亮輔¹⁾, 小幡 聡¹⁾, 神保教広¹⁾, 宗崎良太¹⁾, 赤星朋比古¹⁾, 田口智章¹⁾, 家入里志 (鹿児島大), 橋爪 誠¹⁾ (¹九州大). (一般演題: セッションII/VR・トレーニング・シュミレーション1) 小児の成長を解析するための四次元現象表示システムの開発. 第24回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 16) 木村 正, 窪田 誠, 田口哲也, 服部英和, 皆川和彦, 磯谷綾子, 坂本佳那子, 鈴木直樹, 服部麻木, 丸毛啓史. (一般演題: セッションX/画像2) オリジナルCT用荷重装置と3次元解析システムによる足部の不安定性評価〜正常足と外反母趾の荷重前後像の3次的比較〜. 第24回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 17) 安田淳吾, 恩田真二, 鈴木文武, 船水尚武, 藤岡秀一, 岡本友好, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. (一般演題: セッションI/ナビゲーションI) 腹腔鏡手術におけるAugmented Reality技術を用いた立体視によるナビゲーション手術の成績と展望. 第24回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 18) 川上秀夫 (住友病院), 菅野伸彦 (大阪大), 三木秀宣 (大阪医療センター), 米延策雄 (滋慶医療科学大), 服部麻木, 鈴木直樹. (一般演題: セッションV/VR・トレーニング・シュミレーション2) 膝矯正骨切り手術による足関節の動態解析. 第24回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 19) 小川 剛¹⁾, 三木秀宣 (大阪医療センター), 服部麻木, 高尾正樹¹⁾, 鈴木直樹, 米延策雄 (滋慶医療科学大), 菅野伸彦¹⁾ (¹大阪大). (一般演題: セッションIV/画像1) 正常股関節を用いた骨性可動域simulation. 第24回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 20) 鈴木大介¹⁾, 花房昭彦¹⁾, 黄木剛正¹⁾ (¹芝浦工業大), 鈴木直樹, 服部麻木. 車 (一般演題: セッションV/VR・トレーニング・シュミレーション2) いす着座時の脊椎形状推定システムの開発. 第24回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.

臨床医学研究所

教授: 大橋 十也 小児科学, 遺伝子治療, 先天代謝異常
(所長・兼任)

教授: 佐々木 敬 糖尿病学, 分子遺伝学
(副所長)

教育・研究概要

平成27年度は大橋十也所長(兼任)以下, 専任教員として佐々木敬(副所長), 吉澤幸夫の編成で研究・教育が行われた。また研究所の研究技術員として湯本陽子, 実験動物研究施設の研究技術員として青木正隆, 研究所事務員吉澤麻貴は, 前年度までと同様に業務に携わった。この体制のもと, 当研究所独自の研究を主たる業務とするとともに, 平成27年度からは医学部医学科の研究室配属に対応した。このプログラムにより, 医学科3年生1名の配属を得て, 研究活動を指導した。また, 附属柏病院診療部(消化器・肝臓内科, 臨床検査医学, 脳神経外科, 糖尿病・代謝・内分泌内科, 産婦人科)から登録された教員が一般研究員として存分に活動できるように支援を行い, それぞれの研究テーマに進捗があった。

I. 糖尿病における膵ランゲルハンス島(膵島)の傷害機序と再生医学に関する研究

膵島内の内分泌細胞は内胚葉由来であるが, 非内分泌細胞である末梢神経繊維, 毛細血管, 外胚葉神経堤由来の傍膵島シュワン(Schwann)細胞なども膵島を構成している。このシュワン細胞の機能については, 他の神経系における同種細胞アストロサイトやシュワン細胞の機能からの推定で膵島構造を構成する細胞, 特に血管への栄養, 並びに内分泌細胞への化学的あるいは電気的なストレスからの遮蔽, 情報伝達へのサポートなどを行っていると考えられているが, 未だに明らかにされていない。この機能構造連関を明らかにすることは, 膵島というコンパートメント構造の構成を機能面から成立機序を解明することになり, 糖尿病における膵島障害の成り立ちや予防に役立つと考えられる。このような概念のもと, 平成26年度に「膵島の自己組織化」「代謝ストレスからの細胞保護」という新しい概念に基づく研究を開始した。さらに平成27年度においては, マウス膵 β 細胞株であるMIN6(M9株: 神戸大学より供与, C4株: 大阪大学より供与)を用い, マウスのシュワン細胞株であるIMS32細胞(東京都

医学総合研究所より供与)を用いて、まず培養下における活性酸素種である H_2O_2 がそのブドウ糖応答性インスリン分泌能 (Glucose Stimulated Insulin Secretion: GSIS) に及ぼす影響を明らかにした。次に、傍膵島シュワン細胞と同種の IMS32 細胞も存在させた MIN6 との共培養系では GSIS がどのように変化するのか、また GSIS が低下する場合にもシュワン細胞の存在で回復するかどうかについて検討した。GSIS については、MIN6 を 6×10^5 /well, IMS32 を 1.2×10^5 /well に対し、酸化ストレスを与える活性酸素種として $50 \mu M$ の H_2O_2 処理を行った。その結果、MIN6 と IMS32 の共培養条件下においては MIN6 の単独培養系に比較して有意に GSIS すなわちインスリン分泌能が高く、シュワン細胞保護作用が存在すると考えられた ($p < 0.01$)。今後はこの GSIS 高進の機序を詳細に検討すべく計画している。本研究は佐々木敬が研究代表者を務める科学研究費：基盤研究 (C) などにより行われた。

II. 極微量生体ガス成分を応用した糖・脂質代謝異常に関する研究

平成 26 年度に施行した基礎的・臨床的検討結果を基盤として、平成 27 年度は新たなバイオマーカーの探索、非侵襲的な検出法の開発に向けて着手した。ガス成分の分析を行う皮膚ガスは専用のバッグに採取したのち、固相マイクロ抽出法に対応した捕集管を使用し、ガスクロマトグラフィーにて量的、質的变化を分析することとなった。本研究テーマにおけるキヤノン株式会社と共同研究は平成 26 年度をもって終了し、学内の SI 医学応用研究基盤形成プロジェクトからの支援のもと、基盤研究施設の岩本武夫教授との共同にて新たに研究体制が組織された。

III. 糖尿病治療における体組成変化に関する臨床研究

2 型糖尿病の治療においては食事制限や薬物治療が行われ、それに伴う体組成変化、特に骨格筋量の喪失や体脂肪量増大などの可能性が問題となっている。特に近年、体重減少を期待できる新規経口糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬は体脂肪が減少することが判明し、体組成変化の詳細が注目されている。さらにこれが骨格筋量の減少 (サルコペニア) による生命予後の悪化を招来するのではないか、と危惧されている。そこで私たちは平成 27 年度にこの薬剤の効果が体組成として好ましい変化であるのかどうかについて、多施設共同の前向き臨床研究を開始した。佐々木敬が研究代表者となり本学、その他機

関の倫理委員会承認のもと、11 医療施設における多施設共同の前向き研究が開始された。平成 27 年度に行った中間解析では、DXA 法により測定された体組成のうち、体脂肪量は 24 週まで効率よく減少し続けた。一方の骨格筋量の減少は 12 週まで比較的少ない減少幅にとどまり、しかも 12 週以降はそれ以上の減少は観られなかった。今後、多くのパラメータとともに 1 年後の評価に向けて継続する計画である。

「点検・評価」

一般研究員による臨床と基礎医学を結ぶ研究に対して当研究所が支援を行い、従来通り活発に研究活動が行われたことは評価に値する。また医学科 3 年生の研究室配属の受け入れを開始したことも研究所の活性化、医学教育への貢献の面から評価されると考える。今後は当研究所の幅広い研究分野への対応能力を生かし、他学との共同研究などにも取り組むことが求められる。

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). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of Luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther* 2015; 32(4): 319-40.
- 2) Koido S, Homma S, Kan S, Takakura K, Namiki Y, Kobayashi H, Ito Z, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M, Ohkusa T, Gong J (Boston Univ), Tajiri H. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by fusion cells generated from allogeneic plasmacytoid dendritic and tumor cells. *Int J Oncol* 2015; 45(1): 470-8.
- 3) 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.
- 4) Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Kaku K (Kawasaki Med Sch), Inagaki N (Kyoto Univ), Haneda M (Asahikawa Med Univ), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Fifty-two-week

long-term clinical study of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Endocr J* 2015; 62(7): 593-603.

- 5) Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Inagaki N (Kyoto Univ), Haneda M (Asahikawa Med Univ), Kaku K (Kawasaki Med Sch), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Ubukata M¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2015; 6(4): 443-53.
- 6) Tsukinaga S, Kajihara M, Takakura K, Ito Z, Kanai T, Saito K, Takami S, Kobayashi H, Matsumoto Y, Odahara S, Uchiyama K, Arakawa H, Okamoto M, Sugiyama H, Sumiyama K, Ohkusa T, Koido S. Prognostic significance of plasma interleukin-6/-8 in pancreatic cancer patients receiving chemioimmunotherapy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(39): 11168-78.
- 7) Manita D (TOSOH Corporation), Hirowatari Y (Saitama Prefectural Univ), Yoshida H. A rapid anion-exchange chromatography for measurement of cholesterol concentrations in five lipoprotein classes and estimation of lipoprotein profiles in male volunteers without overt diseases. *Ann Clin Biochem* 2015; 52 (Pt.6): 638-46.
- 8) Takakura K, Shibazaki Y¹⁾, Yoneyama H¹⁾, Fujii M¹⁾, Hashiguchi T¹⁾ (¹Stelic Institute & Co.), Ito Z, Kajihara M, Misawa T, Homma S, Ohkusa T, Koido S. Inhibition of cell proliferation and growth of pancreatic cancer by silencing of carbohydrate sulfotransferase 15 in vitro and in a xenograft model. *PLoS One* 2015; 10(12): e0142981.
- 9) Haneda M (Asahikawa Med Univ), Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Inagaki N (Kyoto Univ), Kaku K (Kawasaki Med Sch), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Kakiuchi H¹⁾, Sato Y¹⁾, Sakai S¹⁾, Samukawa Y¹⁾ (¹Taisho Pharmaceutical). Influence of renal function on the 52-week efficacy and safety of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2016; 38(1): 66-88.
- 10) 佐藤 亮, 阿部美佐子, 齋藤正二, 小池 優, 真仁田大輔(東ソー), 廣渡祐史(埼玉県立大), 吉田 博. イオン交換クロマトグラフィーによるリポ蛋白分析システムの基礎的評価および臨床的有用性. *臨病理* 2015; 63(9): 1023-8.

II. 総 説

- 1) 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.

III. 学会発表

- 1) 佐々木敬, 羽田勝計(旭川医科大), 稲垣暢也(京都大), 加来浩平(川崎医科大), 清野裕(関西電力病院), 坂井莊一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬). (一般演題(口演)): 薬物療法(SGLT-2阻害薬14)) SGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの増量による有効性と安全性への影響: 国内における52週投与試験併合解析. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5月. [糖尿病 2015; 58(Suppl. 1): S359]
- 2) 久保祐典¹⁾, 小野 剛¹⁾, 垣内 悠¹⁾, 坂井莊一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬), 佐々木敬, 羽田勝計(旭川医科大), 稲垣暢也(京都大), 加来浩平(川崎医科大), 清野裕(関西電力病院). (一般演題(ポスター)): 薬物療法(SGLT-2阻害薬11)) SGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの特殊患者における薬物動態の検討. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5月. [糖尿病 2015; 58(Suppl. 1): S299]
- 3) 坂井莊一¹⁾, 小野 剛¹⁾, 久保祐典¹⁾, 垣内 悠¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬), 佐々木敬, 羽田勝計(旭川医科大), 稲垣暢也(京都大), 加来浩平(川崎医科大), 清野裕(関西電力病院). (一般演題(ポスター)): 薬物療法(SGLT-2阻害薬4)) SGLT2阻害薬ルセオグリフロジン投与時の国内における皮膚症状関連事象の発現状況の検討: 12~52週投与試験併合解析. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5月. [糖尿病 2015; 58(Suppl. 1): S176]
- 4) 垣内 悠¹⁾, 小野 剛¹⁾, 久保祐典¹⁾, 坂井莊一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬), 佐々木敬, 羽田勝計(旭川医科大), 稲垣暢也(京都大), 加来浩平(川崎医科大), 清野裕(関西電力病院). (一般演題(ポスター)): 薬物療法(SGLT-2阻害薬2)) 患者背景別におけるSGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの血圧への影響: 12~52週投与試験併合解析. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5月. [糖尿病 2015; 58(Suppl. 1): S174]
- 5) 小野 剛¹⁾, 久保祐典¹⁾, 垣内 悠¹⁾, 坂井莊一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹大正製薬), 佐々木敬, 羽田勝計(旭川医科大), 稲垣暢也(京都大), 加来浩平(川崎医科大), 清野裕(関西電力病院). (一般演題(ポスター)): 薬物療法(SGLT-2阻害薬2)) SGLT2阻害薬ルセオグリフロジン投与時の国内における尿路, 性器感染の発現状況の検討: 12~52週投与試験併合解析. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5月. [糖尿

病 2015 ; 58(Suppl. 1) : S174]

- 6) 地野之浩¹⁾, 宮田敦徳¹⁾, 長谷川雅俊¹⁾, 八馬賢次¹⁾, 森 治之¹⁾, 堀内伸子¹⁾, 安平明公¹⁾, 神宮茂司¹⁾, 坂井壮一¹⁾, 寒川能成¹⁾, 中井康博¹⁾, 山口順一¹⁾ (¹大正製薬), 佐々木敬, 清野 裕 (関西電力病院). (一般演題 (ポスター): 薬物療法 (SGLT-2 阻害薬 2)) SGLT2 阻害剤ルセオグリフロジンの代謝経路及び代謝酵素. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5 月. [糖尿病 2015 ; 58(Suppl. 1) : S174]
- 7) 佐々木敬. (教育講演 9) β 細胞におけるインスリン分泌の制御機構. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 下関, 5 月. [糖尿病 2015 ; 58 (Suppl. 1) : S97]
- 8) 真仁田大輔, 廣渡祐史, 中村雅一, 吉田 博. リボ蛋白分画 (HPLC 法) と CDC/CRMLN による基準測定法に対する正確性の評価. 第 47 回日本動脈硬化学会. 仙台, 7 月.
- 9) 堀内公子, 箕輪はるか, 吉澤幸夫. 東京都の湧水中のラドン濃度 (東京の名湧水 57 選). 日本温泉科学会 第 68 回大会. 天童, 9 月.
- 10) Shiozaki M, Fujimoto K, Sasaki T, Yoshida K, Utsunomiya K. PKCdelta is a key regulator of palmitate-induced beta cell death. 51st EASD (European Society for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Stockholm, Sept. [Diabetologia 2015 ; 58(Suppl.1) : S233]
- 11) 伊藤公美恵 (八重洲さくら通りクリニック), 吉田 博, 柳井秀勝 (国立国際医療研究センター), 黒沢秀夫 (印西総合病院), 佐藤 亮, 多田紀夫. (ポスター発表 (一般演題): 健診・人間ドック) 健康診断を受診した日本人男性におけるフラミンガムリスクスコア (FRS) とリボ蛋白プロファイルの関連性. 第 22 回日本未病システム学会学術集会. 札幌, 10 月.
- 12) 廣渡祐史 (埼玉県立大), 伊藤公美恵 (八重洲さくら通りクリニック), 真仁田大輔 (東ソー), 吉田 博, 多田紀夫. (一般演題: 脂質 2) 健康診断を受診した男性のリボ蛋白プロファイルと Framingham Risk Score, Suita score の比較検討. 第 55 回日本臨床化学会年次集会. 吹田, 10 月.
- 13) 佐藤 亮, 小池 優, 真仁田大輔 (東ソー), 廣渡祐史 (埼玉県立大), 吉田 博. (一般演題: 血栓・止血/症例) アンジオテンシン II 刺激による血管内皮細胞培養液中 MMP2mRNA 発現量の変化. 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会. 吹田, 11 月.
- 14) Yoshida H, Ito K, Hirowatari Y, Manita D, Tada N. (ポスターセッション (日本語) 25: Atherosclerosis, clinical 4) Relevance of HPLC-determined lipoprotein profile to coronary heart disease scores in Japanese men. 第 80 回日本循環器学会学術集会. 仙台, 3 月.