

Computer Aided Surgery). Daejeon, Oct.

- 15) 鈴木直樹, 服部麻木, 北川 久, 橋爪 誠 (九州大). 四次元人体モデルにおける軟組織変形手法のMRIによる評価. 第25回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 16) 高木偉博, 服部麻木, 鈴木直樹. 手術室内での超音波画像を用いた, 婦人科腹腔鏡手術用ナビゲーションシステムのための基礎的検討. 第25回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 17) 服部麻木, 安田淳吾, 岡本友好, 藤原佑樹, 鈴木文武, 二川康郎, 恩田真二, 矢永勝彦, 鈴木直樹. 開腹下手術におけるタブレット型PCを用いたナビゲーションシステムの開発. 第25回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 18) 安田淳吾, 藤原佑樹, 恩田真二, 岡本友好, 矢永勝彦, 鈴木直樹, 服部麻木. タブレットPCを用いたナビゲーション手術の臨床応用. 第25回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 11月.
- 19) Yasuda J, Okamoto T, Fujiwara Y, Suzuki F, Futagawa Y, Onda S, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A. Novel development of navigation surgery by augmented reality using a tablet PC. The 12th Academic Surgical Congress. Las Vegas, Feb.
- 20) Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Hattori H, Minagawa K, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Evaluation of mobility at the articulation between the medial and middle cuneiform using a 3D analysis system and weightbearing CT in normal versus hallux valgus patients: is arthrodesis of this articulation necessary for the lapidus procedure? AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) 2017 Annual Meeting. San Diego, Mar.

## 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

2016年度は大橋十也所長(兼任)と佐々木敬副所長(専任)のもとに研究・教育が行われた。また本研究所の教員として吉澤幸夫, 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, 研究所の事務員として吉澤麻貴が業務に携わった。この体制のもと, 本研究所独自の研究を主たる業務とするとともに, 2015年度に引き続いて医学部医学科の研究室配属の学生教育に対応した。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MD-PhDコースを採る可能性のある医学科学生1名を4月より指導した。附属柏病院診療部の研究への支援活動としては, 消化器・肝臓内科, 臨床検査医学, 腫瘍・血液内科, 糖尿病・代謝・内分泌内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. 糖尿病における膵島の傷害機序と再生医学に関する研究

膵ランゲルハンス島(膵島)内の内分泌細胞に関しては, 再生医学的な観点から膵島内細胞コミュニケーションに着目した検討を進展させた。膵内分泌細胞は内胚葉由来であるが, 非内分泌細胞である間葉系細胞(中胚葉由来)や神経堤から分化した傍膵島シュワン(Schwann)細胞(外胚葉由来)なども膵島を構成している。これまでの私たちの検討において,  $\beta$ 細胞どうし並びに $\beta$ 細胞と非内分泌細胞との間の細胞間コミュニケーションが存在し, インスリン分泌にとってこの機構が必要であることを示唆する結果が得られていた。このような「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」の成り立ちを「機能面」から解明することになり, 糖尿病における膵島障害の機序や再生医学の発展に役立つと考えられる。このような概念のもと, 2014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ものである。2016年度においては, マウス膵 $\beta$ 細胞株であるMIN6, マウスのシュ

ワン細胞株である IMS32 細胞と无论如何も睥島構成細胞を用いて、MIN6 単独培養、およびこれらの共培養下におけるブドウ糖応答性インスリン分泌能 (Glucose Stimulated Insulin Secretion: GSIS) に及ぼす細胞間接触の影響を明らかにした。これによると、MIN6 細胞は単独で培養する場合には、基礎インスリン分泌は培養細胞密度には大きな影響を認めないが、追加分泌 (GSIS) では細胞数に大きく依存することが判明した。

次に、傍睥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、またシュワン細胞以外の間葉系細胞である NIH3T3 の存在でも変化するかどうかについて検討した。また、これら付着系の細胞が互いの細胞を足場にする matrigel 内での 3 次元培養によりどう変化するかも検討した。その結果、MIN6 と IMS32 の 2 次元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 MIN6 細胞あたりの GSIS すなわちインスリン分泌能が高く、シュワン細胞からの何らかの作用が存在すると考えられた ( $p < 0.01$ )。また、matrigel による 3 次元培養法においては、さらにこの共培養による分泌促進効果は強くなることは判明した。3 次元培養では 2 次元培養に比較して細胞間の接触がより容易に起こりやすいと考えられ、細胞間接触がインスリン分泌の亢進に影響していることが示唆された。そこで、細胞間の接触に基づくコミュニケーションとして Gap Junction 構造の関与を想定した実験として、Gap Junction を構成する分子、connexin36 を標的に siRNA を作用させる実験を行った。しかしこの knockdown 実験では有意な差が示されなかった。試薬による siRNA 導入の操作が  $\beta$  細胞からのインスリン分泌に影響しているためであることが考えられた。今後、各細胞における connexin36 遺伝子の knockout を計画している。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

2014 年度に施行した基礎的・臨床的検討結果を基盤として、2015 年度から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ている。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。特に、生体の被

る種々のストレス、特に脂肪酸や高血糖、炎症や酸化ストレスなどによる「メタボリックストレス」に注目し、これを超早期に診断できるバイオマーカーを探索することとなった。試料は患者さんが非常にバラエティに富む葛飾医療センター総合内科 (根本昌実教授) において採取することとし、ガスクロマトグラフィーについては基盤研究施設 (分子細胞生物学) 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 2015 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行ってきた。佐々木敬が研究代表者となり 52 週にわたる本学その他 11 医療施設における多施設共同前向き研究を施行した。最終解析では、DXA 法により測定された体組成のうち、体脂肪量は減少し続けたが、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ず好ましい変化パターンであった。本臨床研究の結果は学会で発表し、英語論文として国際雑誌へ投稿を準備中である。

### 「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も 2 年連続で行ったことは研究所の活性化、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) Sakai S<sup>1)</sup>, Kaku K (Kawasaki Med Sch), Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Inagaki N (Kyoto

- Univ), Haneda M (Asahikawa Med Univ), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Kakiuchi H<sup>1)</sup>, Samukawa Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Taisho Pharmaceutical). Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor Luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified according to baseline body mass index: pooled analysis of data from 52-week Phase III trials. *Clin Ther* 2016; 38(4): 843-62.
- 2) 佐々木敬, 坂井莊一<sup>1)</sup>, 小野 剛<sup>1)</sup>, 寒川能成<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>大正製薬). SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの患者背景別にみた有効性と安全性の検討 国内52週投与試験の併合解析. *Prog Med* 2016; 36(7): 961-71.
- 3) 佐々木敬, 玉置浩之<sup>1)</sup>, 坂井莊一<sup>1)</sup>, 寒川能成<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>大正製薬). SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの患者背景別にみた血圧への影響 国内臨床試験の併合解析. *Prog Med* 2017; 37(1): 101-9.
- 4) Yanai H (Natl Ctr Global Health Med Kohnodai Hosp), Hirowatari Y (Saitama Prefectural Univ), Ito K (Yaesu Sakura Dori Clin), Kurosawa H (Inzai General Hosp), Tada N, Yoshida H. Understanding of diabetic dyslipidemia by using the anion-exchange high performance liquid chromatography data. *J Clin Med Res* 2016; 8(5): 424-6.
- 5) Shibahara-Sone H<sup>1)</sup>, Gomi A<sup>1)</sup>, Iino T<sup>1)</sup>, Kano M<sup>1)</sup>, Nonaka C<sup>1)</sup>, Watanabe O<sup>1)</sup>, Miyazaki K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Yakult Central Inst), Ohkusa T. Living cells of probiotic *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 detected on gastric mucosa in humans. *Benef Microbes* 2016; 7(3): 319-26.
- 6) Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S, Koido S, Ohkusa T, Tasaki T, Hayashi K, Komita H, Watanabe N, Suzuki Y, Yamamoto Y, Mori R, Arai T, Tanaka T, Joki T, Yanagisawa T, Murayama Y. Phase I/II trial of combination of temozolomide chemotherapy and immunotherapy with fusions of dendritic and glioma cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65(12): 1499-509.
- 7) Manita D (TOSOH), Yoshida H, Hirowatari Y (Saitama Prefectural Univ). Cholesterol levels of six fractionated serum lipoproteins and its relevance to coronary heart disease risk scores. *J Atheroscler Thromb* 2016 Dec 26. [Epub ahead of print]
- 8) Koido S, Ohkusa T, Koido S. Advances in inducing adaptive immunity using cell-based cancer vaccines: clinical applications in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(18): 4446-58.
- 3) Kajihara M, Takakura K, Kanai T, Ito Z, Saito K, Takami S, Shimodaira S (Shinshu Univ), Okamoto M (Kitasato Univ), Ohkusa T, Koido S. Dendritic cell-based cancer immunotherapy for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(17): 4275-86.
- 4) Koido S, Okamoto M (Kitasato Univ), Shimodaira S (Shinshu Univ), Sugiyama H (Osaka Univ). Wilms' tumor 1 (WT1)-targeted cancer vaccines to extend survival for patients with pancreatic cancer. *Immunotherapy* 2016; 8(11): 1309-20.
- 5) Koido S. Dendritic-tumor fusion cell-based cancer vaccines. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6): E828.
- 6) de Carvalho LS (State Univ Campinas, Brazil), Yoshida H. Monthly PCSK9 inhibitors: The CHOICE for prolonged duration of effect. *Atherosclerosis* 2016; 254: 300-2.
- 7) 平石千佳, 吉田 博. 【PCSK9: 基礎から応用まで】 PCSK9のクローニングと発現調節機構. *Prog Med* 2016; 36(5): 599-604.
- 8) 大草敏史. 【腸内細菌の臨床応用の可能性】 腸内細菌と各種疾患 腸疾患. *医事新報* 2016; 4807: 26-31.
- 9) 吉田 博. 臨床検査のガイドライン JSLM2015 活用のポイント 臨床検査のガイドライン JSLM2015 における代謝・栄養分野の概要. *臨病理* 2017; 65(3): 309-13.

### Ⅲ. 学会発表

## Ⅱ. 総 説

- 1) 安藤精貴, 藤本 啓, 佐々木敬. 【今日の旅行医学】 糖尿病患者. 成人病と生活習慣病 2016; 46(11): 1455-60.
- 2) Kajihara M, Takakura K, Kanai T, Ito Z, Matsumoto Y, Shimodaira S (Shinshu Univ), Okamoto M (Ki-

- 1) 富田康之(富田医院), 佐々木敬, 黒坂大太郎. (ポスター) 当院におけるエタネルセプトの長期臨床効果と治療継続率の検討. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 4月. [日リウマチ会抄集 2016; 60回: 562]
- 2) 佐々木敬, 菅原正弘(菅原医院), 福田正博(ふくだ内科クリニック). (口頭) 治療に伴う体組成の変化とその予測因子~個別化・精密医療の実現に向けて~. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5月. [糖尿病 2016; 59(Suppl.1): S-429]
- 3) 黒瀬 健<sup>1)</sup>, 稲垣暢也(京都大), 深津敦司(八千代病院), 佐々木敬, 清野 裕<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>関西電力病院). (ポスター) SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの高齢2型糖尿病患者における安全性と有効性の検討-高齢者における特定使用成績調査-. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5月. [糖尿病 2016; 59(Suppl.1): S-389]
- 4) 塩崎正嗣, 藤本 啓, 佐々木敬, 宇都宮一典. (ポ

- スター) 膵 $\alpha$ 細胞における PKC $\delta$ 依存性グルカゴン分泌機序の解明. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5月. [糖尿病 2016; 59(Suppl.1): S-352]
- 5) 早乙女恵, 石崎知子, 細田暁彦, 種村陽子, 篠田良行, 小川篤美, 赤石定典, 湯浅 愛, 小沼宗大, 林 進, 濱 裕宣, 佐々木敬. (ポスター) 健常者における麦飯と粘性食品の併用による食後血糖上昇抑制効果の検討. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5月. [糖尿病 2016; 59(Suppl.1): S-211]
- 6) 佐々木敬. (ワークショップ: 質量分析技術を用いた安定同位体・生体ガス医学応用研究) 呼吸・皮膚ガスの分析による非侵襲代謝モニタリングの可能性. 第8回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会. 東京, 10月.
- 7) 友野義晴, 林 進, 佐々木敬, 吉田 博. (口頭) 大麦と粘性食品の組み合わせによる血糖上昇抑制の相互作用の検討. 第38回日本臨床栄養学会総会. 大阪, 10月. [New Diet Ther 2016; 32(2): 205]
- 8) 大草敏史. (シンポジウム 1: IBD 関連腫瘍に対する内視鏡診療の課題と将来展望) 特別発言. 第91回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 5月.
- 9) 吉田 博. (イブニングセミナー 2: 高コレステロール血症治療の新たなアプローチ) 残存リスクを考慮したハイリスク高コレステロール血症患者の治療戦略. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 京都, 5月.
- 10) 大草敏史, 五味 淳 (ヤクルト中央研究所), 大崎敬子<sup>1)</sup>, 米澤英雄<sup>1)</sup>, 神谷 茂<sup>1)</sup> (杏林大). (パネルディスカッション 4: 新しい除菌薬を含めたこれからの除菌治療) *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 発酵乳は Dysbiosis を緩和し *H. pylori* 除菌治療時の下痢の重症化を抑制する. 第22回日本ヘリコバクター学会学術集会. 大分, 6月.
- 11) 大草敏史. (シンポジウム II: *C. difficile* 感染症 (CDI) Update - 疫学, 診断そして治療 -) *Clostridium difficile* 感染症の治療 - 糞便移植療法 (FMT) も含めて -. 第19回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 三鷹, 8月.
- 12) 吉田 博. (臨床専門医キャッチアップセミナー 2) 脂質異常症検査の活用法 - 高トリグリセライド血症の検査手順 -. 第63回日本臨床検査医学会学術集会. 神戸, 9月.
- 13) 吉田 博. (基調講演 2) 動脈硬化リスクからみた未病と臨床検査. 第15回日本未病システム学会臨床検査セミナー. 前橋, 10月.
- 14) 伊藤善翔, 高倉一樹, 金井友哉, 齋藤恵介, 松本喜弘, 小田原俊一, 北村博頭, 齋藤良太, 藤岡秀一, 三澤健之, 梶原幹生, 大草敏史, 小井戸薫雄. 膵臓がんにおける carbohydrate sulfotransferase 15 発現による術後再発の予測因子. 第58回日本消化器病学会大会. 神戸, 11月. [日消誌 2016; 113(臨増大会): A693]
- 15) 高見信一郎, 大草敏史, 五味 淳 (ヤクルト中央研究所), 大崎敬子<sup>1)</sup>, 米澤英雄<sup>1)</sup>, 神谷 茂<sup>1)</sup> (杏林大). (ポスター) *B. bifidum* YIT 10347 発酵乳は腸内菌叢の乱れを緩和し抗生剤関連下痢の重症化を抑制する. 第58回日本消化器病学会大会. 神戸, 11月. [日消誌 2016; 113(臨増大会): A777]
- 16) 佐藤 亮, 長谷川智子, 吉田 博. アンジオテンシン II 刺激による血管内皮細胞における MMP2 mRNA 発現量の変化と AGTR2 の発現. 第56回日本臨床化学学会年次学術集会. 熊本, 12月.
- 17) 吉田 博. (ランチョンセミナー10) 残余リスクとしての高トリグリセライド血症と n-3 系多価不飽和脂肪酸の役割. 第81回日本循環器学会学術集会. 金沢, 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 吉田 博. II. 代謝 B. 臨床分野での進歩 2. リポタンパク関連臨床指標の進歩と課題. 寺内康夫 (横浜市立大), 伊藤 裕 (慶應義塾大), 石橋 俊 (自治医科大) 編. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2016. 東京: 中外医学社, 2016. p.126-35.
- 2) 大草敏史. II 章: 主要な消化器症状へのアプローチ 5. 慢性便秘. 小池和彦<sup>1)</sup>, 山本博徳 (自治医科大), 瀬戸泰之<sup>1)</sup> (東京大) 編. 消化器疾患最新の治療 2017-2018. 東京: 南江堂, 2017. p.95-100.
- 3) 吉田 博. 第5章: 症例と栄養 2. 高齢者の糖尿病. 折茂英生 (日本医科大), 勝川史憲 (慶應義塾大), 田中芳明 (久留米大), 吉田 博編著. 研修医・医学生のための症例で学ぶ栄養学. 東京: 建帛社, 2017. p.132-3.