

医薬ジャーナル社, 2017. p.250-4.

- 4) 本郷賢一監訳, 4章:心血管系, 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳, イラストレイテッド統合臨床基礎医学:リップニコットシリーズ, 東京:丸善出版, 2018. p.173-233.
- 5) 川井 真訳, 4章:心血管系, III. 脈管構造, IV. 微小循環, 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳, イラストレイテッド統合臨床基礎医学:リップニコットシリーズ, 東京:丸善出版, 2018. p.195-207.

V. その他

- 1) 宮永 哲, 大井悠平, 姜 鍊偲, 武藤エリ, 鈴木健一朗, 柏木雄介, 富永光敏, 中田耕太郎, 石川哲也, 小武海公明, QT 延長症候群が疑われて挿入した植え込み型心電図計でてんかんが失神の原因と判明した1症例. Ther Res 2017; 38(12): 1193-7.
- 2) 宮永 哲, 大井悠平, 姜 鍊偲, 武藤エリ, 鈴木健一朗, 柏木雄介, 富永光敏, 中田耕太郎, 石川哲也, 小武海公明, 山根禎一, 吉村道博. 下壁誘導に顕著なJ波を伴ったBrugada 症候群の1例. 心臓 2017; 49(Suppl.2): 213-7.
- 3) 平野悠太, 中田耕太郎, 吉田 純, 姜 鍊偲, 鈴木健一朗, 宮永 哲, 石川哲也, 小武海公明, 佐藤 峻, 金網友木子, 吉村道博. 診断に難渋した pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の1例. 心臓 2018; 50(2): 174-9.
- 4) 湯澤尚子, 佐藤伸孝, 関山裕士, 村嶋英達, 堤 稔志, 稲田慶一, 野田一臣, 森 力, 芝田貴裕, 吉村道博. 妊娠第14週で亜広範型肺血栓塞栓症を発症した1例. 心臓 2017; 49(10): 1070-5.

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授: 宇都宮一典	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
教授: 根本 昌実	糖尿病・代謝・内分泌内科
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
准教授: 藤本 啓	糖尿病・代謝・内分泌内科
准教授: 坂本 昌也	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	糖尿病・代謝・内分泌内科
<small>(津南病院に出勤中)</small>	
講師: 川浪 大治	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 金澤 康	糖尿病・代謝・内分泌内科
<small>(川口市立医療センターに出勤中)</small>	
講師: 石澤 将	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 的場圭一郎	糖尿病・代謝・内分泌内科
講師: 辻野 大助	糖尿病・代謝・内分泌内科
<small>(富士市立中央病院に出勤中)</small>	

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, 年々増加傾向にある。このような背景から, 当科では, 糖尿病学および内分泌学の進歩に貢献するのみならず, 患者一人ひとりに還元することを指向した質の高い基礎的・臨床的研究を行っている。また教育においては本学学生にとどまらず, 国内外から学生を広く受け入れている。若手医師には積極的な学会発表や論文作成を促し, 指導を行っている。

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。我々は、今回新たに糸球体上皮細胞のアポトーシスに Rho-kinase が関与することを見出した。

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。Flash Glucose Monitoring, 低血糖でインスリン注入が停止するインスリンポンプ、低血糖の予知ならびに警告を発する機器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することを目的に研究を行っている。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肝に関連する因子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

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する予定である。

III. 膵ランゲルハンス島の分子生物学的研究

糖尿病はインスリン分泌障害とグルカゴン分泌異常による bihormonal disorder と考えられている。インスリン分泌障害の原因の1つとして、高血糖に脂質異常が合併した糖脂肪毒性により強く誘導される膵β細胞容積減少があるが、その詳細な機序は不明である。さらに、グルカゴンの重要性が糖尿病治

療において注目されているが、グルカゴン分泌の分子機序は不明な点が多い。我々はセリン/スレオニンキナーゼの protein kinase c (Pkc) δ に着目し、膵β細胞死、膵 α 細胞におけるグルカゴン分泌およびインスリン抵抗性に関する研究を行っている。また、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を併せて行っている。

1. 糖脂肪毒性条件下における Pkc δ 依存性膵β細胞死の検討

高血糖に脂質異常が合併した糖脂肪毒性条件下において、膵β細胞死が強く誘導される。インスリン分泌マウスインスリノーマ (MIN6) 細胞を用いた in vitro の検討に加え、Cre/loxP システムにより膵β細胞特異的 Pkc δ マウスを樹立し糖脂肪毒性モデルを作製することで、膵β細胞の Pkc δ を介して糖脂肪毒性による膵β細胞死が制御される知見を得た。

2. Pkc δ 応答性グルカゴン分泌の検討

膵 α 細胞からのグルカゴン分泌は高グルコース応答性に惹起される。agouti 関連ホルモンである peptide tyrosine tryrosine (PYY) がグルカゴン分泌を抑制することに着目し、グルカゴン分泌 α TC1 細胞および膵島を用いた検討により、in vitro において高グルコースおよび PYY によるグルカゴン分泌調節が Pkc δ 依存性である知見を得た。

3. 膵 α 細胞特異的 Pkc δ ノックアウトマウスの樹立

当研究班の所有する Pkc δ flox マウスを用い、Cre/loxP システムにより膵 α 細胞特異的 Pkc δ ノックアウト (α Prkcd $^{-/-}$) マウスの樹立を行っている。

4. 膵 α 細胞におけるインスリン抵抗性の検討

糖尿病においてインスリン抵抗性は重要な因子であり、膵 α 細胞においてもインスリン抵抗性が近年注目されている。 α TC1 細胞および膵島を用いてインスリン抵抗性モデルを作製し、Pkc δ の関与を検討している。さらに、 α Prkcd $^{-/-}$ マウスを用いてインスリン抵抗性モデルを作製し、in vivo の検討を併せて行う予定である。

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。次のうち5以外はすべて基礎及び臨床にまたがるトランスレーショナルリサーチである。

1. 糖尿病性心筋症と12-LOX (lipoxygenase)
2. 血糖変動と血圧変動の共通メカニズムとしての圧受容器の制御機構
3. Glucose Monitoring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. 短期血糖変動から長期血糖変動の関連とそれにかかわる因子の解明
6. 圧受容器に各糖尿病薬が与える影響

「点検・評価」

1. 長所

先述のように、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、外来患者数は、年々増加傾向にある。他施設からの紹介患者も増加していることから、この領域における国内随一の臨床・研究施設となった。公的研究助成の獲得も順調であり、研究環境の整備が進んでいる。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

外来診療体制が充実した反面、入院患者が減少した。これは外来での糖尿病管理が向上した結果であるともいえる。しかし、一定数の入院患者数の維持は大きな課題であり、該当症例の抽出に引き続き努力を行いたい。患者数の増加を背景に、医局員の診療にかかる負担が増大しているが、限られた時間の中で質の高い研究成果を生み出す努力が今後も必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima SI, Kawamura T, Tsujino D, Koide K, Nishimura A, Utsunomiya K, Inagaki N, Atsumi Y. The effect of novel glucose monitoring system (flash glucose monitoring) on mental well-being and treatment satisfaction in Japanese people with diabetes. *Adv Ther* 2018; 35(1): 72-80.
- 2) Ohashi K, Hayashi T, Watanabe Y, Hara K, Ukichi R, Asano H, Suzuki H, Yamashiro K, Tojo K, Sakamoto M, Utsunomiya K. Primary aldosteronism with type 2 diabetes mellitus requires more antihypertensive drugs for blood pressure control: a retrospective observational study. *J Clin Med Res* 2018; 10(1): 56-62.
- 3) Matsuoka R, Kamachi K, Usuda M, Wang W, Masuda Y, Kunou M, Tanaka A, Utsunomiya K. Lactic-fermented egg white improves visceral fat obesity in Japanese subjects-double-blind, placebo-controlled study. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1): 237.
- 4) Tsujino D, Nishimura R, Onda Y, Seo C, Ando K, Utsunomiya K. Biphasic insulin aspart-30 reduces glycemic variability to a greater degree than insulin detemir: a randomized controlled trial of once-daily insulin regimens using continuous glucose monitoring. *J Diabetes Investig* 2017 Sep 16. [Epub ahead of print]
- 5) Takahashi H, Nishimura R, Onda Y, Ando K, Tsujino D, Utsunomiya K. Prediction of nocturnal hypoglycemia unawareness by fasting glucose levels or post-breakfast glucose fluctuations in patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec: a pilot study. *PLoS One* 2017; 12(7): e0177283.
- 6) Iuchi H, Sakamoto M, Matsutani D, Suzuki H, Horiuchi R, Utsunomiya K. The durability of basal insulin affects day-to-day glycemic variability assessed by

- continuous glucose monitoring in type 2 diabetes patients: a randomized crossover trial. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(8): 457-62.
- 7) Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Yokota T, Sango K, Utsunomiya K. SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci* 2017; 18(5): E1083.
- 8) Nishimura R, Sano H, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Ebara F, Matsudaira T, Ishikawa S, Sakamoto T, Tajima N, Utsunomiya K. Population-based cross-sectional study on insulin resistance and insulin-secreto-ry capacity in Japanese school children. *J Diabetes Investig* 2017; 8(5): 672-6.
- 9) Nitta H, Katagiri S, Nagasawa T, Izumi Y, Ishikawa I, Izumiyama H, Uchimura I, Kanazawa M, Chiba H, Matsuo A, Utsunomiya K, Tanabe H, Takei I, Asanami S, Kajio H, Ono T, Hayashi Y, Ueki K, Tsuji M, Kurachi Y, Yamanouchi T, Ichinokawa Y, Inokuchi T, Fukui A, Miyazaki S, Miyauchi T, Kawahara R, Ogiuchi H, Yoshioka N, Negishi J, Mori M, Mogi K, Saito Y, Tanzawa H, Nishikawa T, Takada N, Nanjo K, Morita N, Nakamura N, Kanamura N, Maki-no H, Nishimura F, Kobayashi K, Higuchi Y, Sakata T, Yanagisawa S, Tei C, Ando Y, Hanada N, Inoue S. The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetes patients: results of a multi-center hospital-based cross-sectional study. *J Diabetes Investig* 2017; 8(5): 677-86.
- 10) Utsunomiya K, Shimmoto N, Senda M, Kurihara Y, Gunji R, Fujii S, Kakiuchi S, Fujiwara H, Kameda H, Tamura M, Kaku K. Safety and effectiveness of tofogliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a post-marketing study (J-STEP/EL Study). *J Diabetes Investig* 2017; 8(6): 766-75.
- ## II. 総 説
- 1) 川浪大治, 宇都宮一典. 【腎と糖尿病: 変革期の診断と治療】【DKD 変革期の診断】腎症病期分類, 腎と透析 2018; 84(2): 196-201.
- 2) 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病介入研究と動脈硬化】LEADER Liraglutide (GLP-1 受容体作動薬) 追加使用の長期心血管転帰. 動脈硬化予防 2017; 16(4): 18-25.
- 3) 川浪大治. 【エビデンスを2型糖尿病臨床にどう生かせばいい? - Evidence Based Medicine を Real World へ】糖尿病薬物療法 SGLT2 阻害薬. 内科 2018; 121(1): 81-3.
- 4) 西村理明. 【エビデンスを2型糖尿病臨床にどう生かせばいい? - Evidence Based Medicine を Real World へ】糖尿病薬物療法糖尿病の薬物療法の考え方. 内科 2018; 121(1): 49-54.
- 5) 大村有加, 川浪大治, 宇都宮一典. 【高齢者糖尿病 - 病態・臨床の最新知見 -】高齢者糖尿病の管理・治療上の留意点 食事療法. 日臨 2017; 75(11): 1671-7.
- 6) 川浪大治, 宇都宮一典. 【診断と治療の ABC [124] 糖尿病合併症】(第5章) 合併症治療のエビデンスと今後の展望 生活習慣の修正 食事療法. 最新医 2017; 別冊糖尿病合併症: 234-41.
- 7) 好川有希子, 川浪大治, 宇都宮一典. 【糖尿病の日本人特異性~日本の糖尿病学の確立へ~】日本人糖尿病患者における食事療法の考え方. 月刊糖尿病 2017; 9(5): 41-6.
- 8) 西村理明. 【糖尿病診療の trends & topics 2017】糖尿病診療における医療機器の進歩. *Mebio* 2017; 34(5): 52-7.
- 9) 西村理明. 【腎と糖尿病: 変革期の診断と治療】【DKD 変革期の治療】スルホニル尿素 (SU) 薬, 速効型インスリン分泌促進薬. 腎と透析 2018; 84(2): 243-7.
- 10) 西村理明. 【2型糖尿病の最新治療のために必要な知識】CGM, FreeStyle リブレ Pro を糖尿病診療にどう生かす. *Pharm Med* 2017; 35(4): 31-5.
- ## III. 学会発表
- 1) 宇都宮一典. (眼学会教育講演: 糖尿病網膜症と全身管理の関わりについて) 全身管理から見た糖尿病網膜症. 第32回日本糖尿病合併症学会/第23回日本糖尿病眼学会総会. 東京, 10月.
- 2) 松谷大輔, 坂本昌也, 宇都宮一典. 2型糖尿病患者における吹田スコアと mean IMT の関連の検討. 第21回日本適応医学会学術集会. 東京, 12月.
- 3) 安藤精貴, 西村理明, 井手華子, 廣津貴夫, 浅野 裕, 藤本 啓, 宇都宮一典. インスリンを離脱した2型糖尿病患者におけるインスリン再開と関連する因子の検討. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 4) 澤野祥子, 辻野大助, 西村理明, 須藤英訓, 高橋 紘, 三石純江, 恩田美湖, 安藤精貴, 宇都宮一典. 1型糖尿病患者において CGM で得られた血糖変動指標と HbA1c は関連するか? 他に関連する因子は存在するか? 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 5) 高橋 紘, 西村理明, 三石純江, 恩田美湖, 辻野大助, 宇都宮一典. Flash Glucose Monitoring 施行中のスキャン回数, 施行前の自己血糖測定回数と施行前後の QOL の変化に関する検討. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.

- 6) 三石純江, 西村理明, 原島伸一, 川村智行, 辻野大助, 西村亜希子, 小出景子, 宇都宮一典, 稲垣暢也, 渥美義仁. 先進的血糖測定技術 (Flash Glucose Monitoring) は糖尿病患者の精神健康状態と満足度を改善する. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 7) 三浦 茜, 高橋 紘, 鈴木里佳子, 好川有希子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. インスリン離脱時のインスリンアスパルトからミチグリニド/ボグリボース配合剤への切り替えの有用性. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 8) 関口賢介, 高橋 紘, 鈴木里佳子, 好川有希子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. 肥満を伴う2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の長期併用効果 GLP-1受容体作動薬非併用症例との比較. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 9) 加藤秀一, 石井博尚, 阪本要一, 加地正伸, 宇都宮一典, リラグルチドによる尿中アルブミン排泄の減少度と, 血糖, 体重および血圧の減少度の相関の検討. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 10) 鈴木博史, 坂本昌也, 井内裕之, 宇都宮一典. 糖尿病合併心不全患者の剖検心組織における12-リポキシゲナーゼの発現に対する検討. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 11) 佐野浩斎, 西村理明, 志田樹里, 小海亜矢, 石川真一郎, 田嶋尚子, 宇都宮一典. 後期高齢者のインスリン抵抗性とインスリン分泌能に関する検討 BMI20以上25未満と25以上30未満での比較. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 12) 湊聡一郎, 井内裕之, 松谷大輔, 鈴木博史, 坂本昌也, 宇都宮一典. インスリン使用中2型糖尿病患者における外来時血糖変動と血糖日差変動は相関している. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 13) 辻野大助, 西村理明, 高橋 紘, 三石純江, 恩田美湖, 宇都宮一典. 1型糖尿病におけるFlash Glucose Monitoringによる血糖変動指標の変化と関連する因子の検討. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 14) 須藤英訓, 西村理明, 三石純江, 辻野大助, 安藤精貴, 宇都宮一典. CGMによる前日夕方から夜間帯の血糖プロファイル及び血糖変動指標により, 1型糖尿病患者の夜間の無症候低血糖の予測は可能か? 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 15) 西村理明. (シンポジウム27:世界と日本の大規模臨床研究の現在) JDGP. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 16) 西村理明. (シンポジウム21: SGLT2 阻害薬) SGLT2 阻害薬の血糖変動改善効果 (低糖質食との関係も含めて). 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月.
- 17) 川浪大治. (シンポジウム5:CKD, 腎機能低下と食事療法) DKDの病態と食事療法 第15回日本機能性食品医学会総会. 東京, 12月.
- 18) 宇都宮一典. (特別講演2) 糖尿病における食事療法の新しい考え方. 第15回日本機能性食品医学会総会. 東京, 12月.
- 19) 川浪大治, 宇都宮一典. (ワークショップ2: 高齢者の栄養療法, 摂食嚥下, 地域包括ケア) 高齢者の特性に配慮した糖尿病の栄養療法. 第39回日本臨床栄養学会総会・第38回日本臨床栄養協会総会第15回大連合大会. 千葉, 10月.

IV. 著 書

- 1) 西村理明. 19. 持続血糖モニターの進歩と展望. 門脇 孝 (東京大) 編. 糖尿病学 2017. 東京: 診断と治療社, 2017. p.153-8.
- 2) 西村理明. 第6章: 臨床検査の意義と評価法 ①検査の意義と評価法 持続血糖モニター (CGM). 日本糖尿病学会編著. 糖尿病専門医研修ガイドブック. 改訂第7版. 東京: 診断と治療社, 2017. p.99-100.