

- 子、鈴木直樹、服部麻木、斎藤 充、丸毛啓史. 近位骨切り術による外反母趾手術前後の TMT 関節の可動性変化～荷重位 CT と 3 次元解析システムを用いて～. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術総会. 宜野湾, 10 月.
- 13) 木村 正, 窪田 誠, 服部英和, 皆川和彦, 磯谷綾子, 鈴木直樹, 服部麻木, 丸毛啓史. 近位骨切り術による外反母趾手術前後の母趾列の可動性変化～荷重位 CT と 3 次元解析システムを用いて～. 第 42 回日本足の外科学会・学術集会. 11 月, 名古屋.
- 14) 鈴木直樹. (特別講演 2) VR (仮想現実) 技術の整形外科領域での臨床応用と可能性. 第 12 回日本 CAOS 研究会. 大阪, 3 月.

臨床医学研究所

- | | |
|---|--------------------|
| 教授：大橋 十也
<small>(所長・兼任)</small> | 小児学, 遺伝子治療, 先天代謝異常 |
| 教授：佐々木 敬
<small>(副所長)</small> | 糖尿病学, 分子遺伝学 |
| 教授：渡部 文子 | 神経科学, 神経生理学 |
| 講師：河野 緑
<small>(臨床検査医学講座より出向中)</small> | 臨床微生物学 |

教育・研究概要

2017 年度は大橋十也(所長, 兼任)と佐々木敬(副所長, 専任)に加え渡部文子(専任)が着任した。また年度途中より助教(特任)の永瀬将志が着任した。教員としては河野 緑(臨床検査医学講座より出向)ならびに吉澤幸夫, 研究技術員として湯本陽子ならびに青木正隆(実験動物研究施設), 事務員として吉澤麻貴が研究所の業務に携わった。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, 医学部ならびに大学院における学生教育にあたった。コース研究室配属では医学科 3 年生 2 名を得て, 電気生理学的手法を用いた研究活動を指導した。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(ヒト進行膵臓癌に対する WT1 ワクチン療法ほか), 臨床検査医学講座(動脈硬化性疾患リスクとトリポ蛋白ほか)等からの一般研究員が存分に活動できるよう支援を行い, それぞれの研究テーマに進捗があった。

I. 生体ガス(呼気)中の揮発性有機化合物(VOCs)の分析と先制医療への応用

ヒトの呼気には 200 種以上の VOCs がガスとして存在しており, それらの多くは生体内における物質代謝に起因している。それゆえ, 病態ごとに存在する VOCs の種類が異なることが予想され, 無侵襲の早期診断, 先制医療への応用が期待される場所である。このたび私達は炎症性病態患者の呼気ガス中の VOCs の分析をガスクロマトグラフィー質量分析(GC-MS)により行い, 量的, 質的に健常者とは異なる VOCs の探索を開始した。検出された VOCs の同定は NIST (National Institute of Standards and Technology) によって編集された質量スペクトルデータベースを用いて行った。疾患との関連分析は多変量解析を用い, 炎症性病態患者特異的な VOCs の探索と物質名が未同定となった質量スペクトルを含めた総質量スペクトルを用いて炎症

病態患者特異的な質量スペクトルパターンの探索を行った。各種病態患者の呼吸は葛飾医療センター総合内科（根本昌実教授）において採取し、GC-MSについては基盤研究施設（細胞生物学） 岩本武夫教授との共同にて行われた。本研究は佐々木敬が研究代表者を務める東京慈恵会医科大学萌芽の共同研究推進費などにより行われた。

II. 膵島の構造・機能連関に関する研究

膵島β細胞は細胞周囲のグルコース濃度に依存してインスリンを分泌する機能（Glucose-Stimulated Insulin Secretion: GSIS）を持つ。生体の膵内分泌の構造単位である膵島においてはβ細胞が単独で存在するのではなく、他の内分泌細胞や神経堤由来の Schwann 細胞などに3次元的に取り囲まれた構造を持ち、インスリン分泌もこれらの細胞との間での作用により複雑な調節がなされているが、この構造・機能連関は未だ明らかではない。そこでマウス由来培養β細胞株 Min6 細胞とマウス astrocyte/Schwann 由来の培養細胞 IMS32 細胞をマトリゲル（基底膜マトリックス）内にて3次元培養した結果、単独に比べて IMS32 と共培養することにより Min6 の GSIS 3 倍に増加することが明らかになった。さらにこれらを共に3次元培養した場合の形状を観察するため、培養状態のまま観察の可能なオールインワン型デジタル顕微鏡を用いて観察した。3次元の培養は微小重力環境下に培養が可能である microgravity environment culture system (ZEROMO) を CO2 incubator 内に設置して行った。この培養状態をデジタル顕微鏡により観察したところ、通常重力 1G 下での培養に比べ微小重力下では細胞が大きくなり、プレートから内腔に向かって立体的に増殖していることが観察された。

Min6 細胞と IMS32 細胞の共培養によるインスリン分泌量の増加は細胞間の分子、特に Gap junction を構成する Connexin 36 (GJD2) タンパクが関与している可能性が示唆される。これを確認するため CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集により Gjd2 遺伝子の欠損した IMS32 細胞を作成中である。Gjd2 欠損の IMS32 細胞が Min6 細胞のインスリン分泌量を増強しうるかどうかが、また親株に比べ共培養した際に形態的にどのような変化が観察されるのかは重要であり、これらの検討を計画している。これらの研究は佐々木敬が研究代表者を務める科研費・基盤研究 (C) などによった。

III. 糖尿病治療における体組成変化に関する研究

糖尿病の治療では、体脂肪の減少とともに骨格筋量の減少/sarcopenia、骨塩減少、さらにそれに基づくフレイルへの進行が懸念されている。私達は新規糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬開始後 1 年の間、DXA 法により正確に体組成を測定し、体脂肪の減少は治療開始前の体脂肪量に逆相関すること、骨格筋量の減少は限定的であることなどを発見し論文投稿した。

IV. 情動制御における扁桃体の神経回路の解析

快・不快や好き・嫌いといった情動は、進化的には「毒や危険を避け、安全な食べ物や巣を選ぶ」という生存にとって大切な意義を持つ。一方で、糖尿病や COPD、リウマチなどの精神疾患とは一見無関係な慢性疾患においても、うつ、慢性痛、味覚障害、快情動の欠落（アンヘドニア）などの情動制御破綻から患者の QOL を大きく損なっている。本研究では、このような情動制御の中核として五感を通じた感覚情報とストレスや飢餓などの内的情報が集約する扁桃体の神経回路に着目した。これまでの研究で、橋にある腕傍核から扁桃体中心核への経路（直接経路）が恐怖記憶の形成に必要であることを見出している。

2017 年度は、直接経路の光遺伝学的操作による人工的活性化が忌避信号として機能することを Y 字型迷路を用いて見出した（投稿準備中）。また、遺伝子改変マウスを用いて、痛みペプチドとして知られるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が直接経路のシナプス可塑性に必須の役割を担うことを見出した (Shinohara K, et al. Eur J Neurosci 2017)。さらに共同研究として、記憶痕跡 (Engram) の制御に関する新規の知見を報告した (Yokose J, et al. Science 2017)。異なる 2 種類の恐怖記憶を連合する記憶課題を与えた際、それぞれの記憶痕跡が個別に形成され、その細胞集団には一部重複がある。連合課題の想起には、この重複した細胞集団のみが特異的な役割を担うことを世界で初めて見出した。さらに現在、遺伝子治療研究部との共同研究により、ムコ多糖症 II 型モデルマウスにおける高次脳機能の解析および遺伝子治療によるその介入の研究に従事している。本研究は渡部文子が研究代表者を務める科研費・基盤研究 (C)、新学術研究、および研究分担者を務める CREST、ならびに大橋十也センター長が代表を務める国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) などの支援により行われた。

「点検・評価」

佐々木研究グループにおける睥島研究では、従来のマウスで行った検討に加えヒト睥島の遺伝子発現を疾病と関連づけて解析することで展開が期待される。また新規に開始した生体ガスについての研究はAIを用いた臨床応用も含めて飛躍的な展開を期待できる。

渡部文子の着任に伴い、研究所として大学と協調して実験機器の設置や実験室の整備に努めた。本研究グループは遺伝子治療研究部との共同研究の推進、扁桃体神経回路の解析、および情動行動の操作・介入を通して成果が大いに期待される。

診療部への研究支援については研究部としての活動だけではなく、附属病院診療部における研究の発展に重要であると考えられ、今後も使命感を持って進めるものである。

研究業績

I. 原著論文

- Okita N¹⁾, Higami Y²⁾, Fukai F²⁾, Kobayashi M²⁾, Mitarai M¹⁾ (¹ Sasaki Inst), Sekiya T²⁾ (² Tokyo Univ Sci), Sasaki T. Modified Western blotting for insulin and other diabetes-associated peptide hormones. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6949.
- Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Yabe D (Kansai Electric Power Med Res Inst), Sasaki T, Fukatsu A (Yachiyo Hosp), Imazeki H¹⁾, Ochiai H¹⁾, Sakai S¹⁾ (¹ Taisho Pharmaceutical). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor luseoglitoflozin added to glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide improves glycemic control with bodyweight and fat mass reductions in Japanese patients with type 2 diabetes: A 52-week, open-label, single-arm study. *J Diabetes Investig* 2018; 9(2): 332-40.
- 黒瀬 健¹⁾, 稲垣暢也 (京都大), 深津敦司 (八千代病院), 佐々木敬, 北島壮一 (大正製薬), 清野 裕¹⁾ (¹ 関西電力病院). 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 (最終報告). *薬理と治療* 2017; 45(4): 559-69.
- 佐々木敬, 玉置浩之¹⁾, 坂井莊一¹⁾, 寒川能成¹⁾ (¹ 大正製薬). 日本人 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの増量効果の検討 国内第Ⅲ相 52 週投与試験の併合解析. *Prog Med* 2017; 37(6): 769-76.
- Shinohara K, Watabe AM, Nagase M, Okutsu Y, Takahashi Y, Kurihara H (Tokyo Univ), Kato F. Essential role of endogenous calcitonin gene-related peptide in pain-associated plasticity in the central amygdala. *Eur J Neurosci* 2017; 46(6): 2149-60.
- Manita D (TOSHO), Yoshida H, Hirowatari Y (Saitama Pref Univ). Cholesterol levels of six fractionated serum lipoproteins and its relevance to coronary heart disease risk scores. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24(9): 928-39.
- Tomono Y, Hiraishi C, Yoshida H. Age and sex differences in serum adiponectin and its association with lipoprotein fractions. *Ann Clin Biochem* 2018; 55(1): 165-71.
- Uchiyama K, Aiki H, Matsumura A, Saruta K, Yuasa A, Ito Z, Takami S, Saito K, Ohtaki Y, Suzuki S, Hayashi S, Koido S, Yoshida H, Ohkusa T, Saruta M. The efficacy of the consumption of n-3 polyunsaturated fatty acids for the maintenance of remission in patients with inflammatory bowel disease. *Food and Nutrition Sciences* 2018; 9(2): 105-18.
- Ito Z, Takakura K, Suka M, Kanai T, Saito R, Fujioaka S, Kajihara M, Yanagisawa H, Misawa T, Akiba T, Koido S, Ohkusa T. Prognostic impact of carbohydrate sulfotransferase 15 in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2017; 13(6): 4799-805.
- Nishida S¹⁾, Ishikawa T²⁾, Egawa S³⁾, Koido S, Yanagimoto H⁴⁾, Ishii J⁵⁾, Kanno Y⁶⁾, Kokura S²⁾, Yasuda H²⁾ (² Kyoto Pref Univ Med), Oba MS⁷⁾, Sato M⁷⁾ (⁷ Yokohama City Univ), Morimoto S¹⁾, Fujiki F¹⁾, Eguchi H¹⁾, Nagano H¹⁾, Kumanogoh A¹⁾, Unno M³⁾ (³ Tohoku Univ), Kon M⁴⁾ (⁴ Kansai Med Univ), Shimada H⁵⁾ (⁵ Toho Univ), Ito K (Sendai City Med Ctr), Homma S, Oka Y¹⁾, Morita S (Kyoto Univ), Sugiyama H¹⁾ (¹ Osaka Univ). Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase II randomized study. *Cancer Immunol Res* 2018; 6(3): 320-31.

II. 総 説

- 佐々木敬. SGLT2 阻害薬によるケトン体の上昇の意味は? 心血管イベントのリスク減少機序としては、高ケトンよりも血圧低下、体液減少、交感神経の過緊張の解除が有力. *医事新報* 2017; 4882: 62-3.
- 渡部文子. 【うま味と脳: うま味が脳を育てる】味覚による快・不快情動の制御機構. *日味と匂会誌* 2017; 24(2): 81-5.
- Yoshida H. Determination of fasting and non-fasting cholesterol levels of low- and high-density lipoproteins with homogenous assays: a promising reli-

- able way to assessment of dyslipidemia. J Atheroscler Thromb 2017; 24(6) : 569-71.
- 4) 吉田 博. 【臨床検査の最前線 - 将来の検査を展望する】代謝 脂質異常症の診断. 医のあゆみ 2017; 263(13) : 1075-80.
 - 5) 吉田 博. 【動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版をひも解く - 食事と運動の視座から】動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版の改訂のポイント. 臨栄養 2017; 131(6) : 772-5.
 - 6) 吉田 博. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版をひも解く - 食事と運動の視座から. 臨栄養 2017; 131(6) : 771.
 - 7) 平石千佳, 吉田 博. 【脂質異常症診療が変わる新GLの特徴から新薬の使い方まで】脂質異常症に関わる基本的な検査値の読み方. 薬事 2017; 59(16) : 3275-82.
 - 8) 平石千佳, 吉田 博. 【病態から学ぶ生化学】脂質代謝・動態から考える脂質異常症の病態と治療. 臨検査 2017; 61(8) : 920-7.
 - 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.
 - 10) Koido S, Okamoto M¹⁾, Kobayashi M¹⁾, Shimodaira S (Kanazawa Med Univ), Sugiyama H¹⁾ (Osaka Univ). Significance of Wilms' tumor 1 antigen as a cancer vaccine for pancreatic cancer. Discov Med 2017; 24(130) : 41-9.
- ### III. 学会発表
- 1) 沖田直之, 樋上賀一¹⁾, 深井文雄¹⁾, 小林正樹¹⁾ (1 東京理科大学), 御手洗光来²⁾, 関谷剛男²⁾ (2 佐々木研究所), 佐々木敬. Western blottingのプロトコール改変による insulin 及び糖尿病関連ペプチドホルモンの定量検出の実現. 第60回日本糖尿病学会学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2017; 60(Suppl.1) : S-465]
 - 2) 黒瀬 健¹⁾, 稲垣暢也 (京都大), 深津敦司 (八千代病院), 佐々木敬, 笠井良樹²⁾, 北島壮一²⁾ (2 大正製薬), 清野 裕¹⁾ (1 関西電力病院). SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの長期使用における安全性と有用性の検討 長期使用に関する特定使用成績調査 (中間報告). 第60回日本糖尿病学会学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2017; 60(Suppl.1) : S-304]
 - 3) 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). SGLT2 阻害薬による治療に伴う体組成の変化と代謝の連関 52週間の前向き研究 LIGHT Study. 第60回日本糖尿病学会学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2017; 60(Suppl.1) : S-279]
 - 4) 矢部大介 (関西電力医学研究所), 佐々木敬, 深津敦司 (八千代病院), 今関寿恵¹⁾, 落合秀和¹⁾, 坂井 莊一¹⁾ (1 大正製薬), 清野 裕 (関西電力病院). リラグルチド単独で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者へのルセオグリフロジン追加投与時の長期安全性・有効性に関する検討. 第60回日本糖尿病学会学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2017; 60(Suppl.1) : S-147]
 - 5) 小川篤美, 石崎知子, 細田暁彦, 種村陽子, 篠田良行, 赤石定典, 湯浅 愛, 小沼宗大, 濱 裕宣, 佐々木敬, 吉田 博. 健常者における麦飯と主菜の併用による食後血糖上昇の検討. 第12回日本機能性食品医学学会総会. 京都, 12月. [機能食品と薬理栄養 2017; 11(3) : 253]
 - 6) 杉原聡子, 石崎知子, 早乙女恵, 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, 濱 裕宣, 佐々木敬, 吉田 博. 健常者における麦飯と主菜の併用による食後血糖上昇の検討. 第39回日本臨床栄養学会総会. 幕張, 10月. [New Diet Ther 2017; 33(2) : 243]
 - 7) 佐々木敬. (ランチョンセミナー3) SGLT2 阻害薬による治療に伴う体組成変化と代謝の連関: LIGHT study. 第31回日本臨床内科医学会. 大阪, 10月. [日臨内科医会誌 2017; 32(3) : 451]
 - 8) 根本昌実, 溝渕杏子, 佐々木敬, 藤本 啓, 比企能人, 大橋十也, 宇都宮一典. 日本人1型糖尿病家系における非HLA遺伝子の連鎖と両親からの遺伝様式の検討. 第21回日本適応医学学会学術集会. 東京, 12月. [適応医 2017; 21(1) 19]
 - 9) 渡部文子. 味覚による快・不快情動の制御機構. うま味研究会公開シンポジウム「うま味と脳: うま味が脳を育てる」. 東京, 6月.
 - 10) 渡部文子. (教育講演) 情動の神経回路基盤. 第40回日本神経科学大会. 千葉, 7月.
 - 11) 渡部文子. (企画シンポジウム1: 日中合同シンポジウム-FAOPS2019に向けて-) 情動行動を制御する扁桃体神経回路基盤. 第95回日本生理学会大会. 高松, 3月.
 - 12) 吉田 博. (会長講演) 健康長寿と歩む機能性食品～脂質異常症と動脈硬化の視座から～. 第15回日本機能性食品医学学会総会. 東京, 12月.
 - 13) 吉田 博. (シンポジウム) 動脈硬化の総論. 第9回日本未病システム学会近畿地方会・第16回未病臨床検査セミナー. 大阪, 12月.
 - 14) 吉田 博. (シンポジウム4: 脂質関連マーカーのUpdate) 追加提言. 第64回日本臨床検査医学学会学術集会. 京都, 11月.
 - 15) 吉田 博. (シンポジウム13: 脂質異常症治療薬の新展開) 冠動脈疾患のリスク抑制に貢献するLp(a)低下の期待. 第65回日本心臓病学会学術集会. 大阪, 10月.

- 16) 吉田 博. (明日へのシンポジウム2: 脂質異常症診療の update) 再び注目されるリスクファクター Lp (a). 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 広島, 7月.
- 17) 佐藤 亮, 長谷川智子, 吉田 博. Angiotensin II 刺激による血管内皮細胞培養中 MMP2 濃度の変化に対する Angiotensin II 受容体拮抗薬の影響. 第64回日本臨床検査医学会学術集会. 京都, 11月.
- 18) 小峯直彦, 長谷川智子, 平石千佳, 吉田 博. 臨床検査値から見た高齢者慢性腎臓病の評価. 第24回日本未病システム学会学術総会. 横浜, 11月.
- 19) 金井友哉, 伊藤善翔, 尾路祐介¹⁾, 須賀万智, 西田純幸¹⁾, 高倉一樹, 梶原幹生, 藤岡秀一, 三澤健之, 秋葉直志, 柳澤裕之, 猿田雅之, 岡本正人 (北里大), 杉山治夫¹⁾ (¹ 大阪大), 小井戸薫雄. 膵臓癌患者におけるウィルムス腫瘍遺伝子 (WT1) 発現の臨床的意義. JDDW (Japan Digestive Disease Week) 2017. 福岡, 10月.
- 20) 岡本正人¹⁾, 小井戸薫雄, 金井友哉, 西田純幸¹⁾, 尾路祐介¹⁾, 杉山治夫¹⁾ (¹ 大阪大). (パネルディスカッション3: がん免疫療法におけるバイオマーカーの開発 (2)) 膵臓における WT1 タンパク発現と予後. 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 岐阜, 11月.

IV. 著 書

- 1) 吉田 博. 12. 糖代謝検査, 13. 脂質代謝検査. 櫻林郁之介 (自治医科大学) 監修. 今日の臨床検査 2017-2018. 東京: 南江堂, 2017. p.143-72.
- 2) 吉田 博. 感染症. 石川俊次 (たまち徳栄ビルクリニック), 本間康彦¹⁾²⁾ (² ひらつか生活習慣病・透析クリニック), 藤井穂波¹⁾ (¹ 東海大) 編. スタンダード人間栄養学: 臨床栄養学. 東京: 朝倉書店, 2017. p.144-6.
- 3) 吉田 博. 第2章: 栄養学の基礎-医師のためのミニマムエッセンス 4. 三大栄養素とその異常 (3) 脂質代謝異常. 折茂英生 (日本医科大学), 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.18-22.
- 4) 岸本良美¹⁾, 吉田 博, 近藤和雄¹⁾ (¹ お茶の水女子大). 第2章: 栄養学の基礎-医師のためのミニマムエッセンス コラム: 抗酸化物質: 酸化ストレス, 活性酸素. 折茂英生 (日本医科大学), 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.41-2.
- 5) 森山純江¹⁾, 柳内秀勝¹⁾ (¹ 国立国際医療センター), 吉田 博. 第5章: 症例と栄養 2. 高齢者の糖尿病.

折茂英生 (日本医科大学), 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.