

## 臨床医学研究所

教授：大橋 十也 小児科学, 遺伝子治療, 先天性代謝異常  
 教授：佐々木 敬 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 臨床微生物学  
 (臨床検査医学講座より出向中)

### 教育・研究概要

2018年度は大橋十也(所長, 兼任), 佐々木敬(副所長, 専任) および渡部文子(専任)のもとに研究・教育が行われた。教員としては永瀬将志(特任助教), 河野 緑(講師, 臨床検査医学講座より出向)ならびに吉澤幸夫教員(臨床医学研究所), 湯本陽子研究技術員(臨床医学研究所)と青木正隆研究技術員(実験動物研究施設), さらに事務員として吉澤麻貴ら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と診療部の研究に対する支援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, 行動学的手法を用いた研究活動を指導した。またMD-PhDコースに進む可能性のある医学科生を1名指導した。さらに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(動脈硬化性疾患リスクとリポ蛋白ほか), 糖尿病・代謝・内分泌内科, 眼科等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VOCs由来の物質が400種類以上の揮発性成分として検出され, 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。病態ごとに存在するVOCsの種類は異なることが予想され, この変位の検出は無侵襲の早期診断, 先制医療への応用が期待されるところである。昨年度に引き続いて, 根本昌実教授(葛飾医療センター総合内科)との共同研究により本学倫理委員会の承認のもと, 炎症性病態を持つ患者の呼気VOCsの分析を行った。ガス分析は岩本武夫教授(基盤研究施設(分子細胞生物学))との共同研究にてGC-MSにより行い, 量的, 質的に健常者とは異なるVOCsの探索を行っ

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, 疾患との関連分析は多変量解析を用いた。その結果, これまでのところ, 炎症病態患者において特異的なVOCsのパターン(複数のVOCsが形成するプロファイル)が存在することが明らかになってきた。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。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。生体内においては, この機能は神経性, 微小循環系, ホルモンならびに代謝物質によりfineに調節されているが, この機能の失調は2型糖尿病の原因となる。また神経内分泌腫瘍であるヒトに発生するインスリノーマでは, GSISに観るような生体の恒常性維持のための調節機能は失われて栄養素に非依存的に調節が失われて不適切な過剰分泌を起こす。このことに着目して当該年度においては, 我々の担当した臨床1例について倫理委員会の承認のもと手術材料のインスリノーマからゲノムDNA, total RNA およびタンパク質成分を抽出した。これと対比させながら, 同一人(インスリノーマ患者)のgermlineのゲノムを反映していると考えられる末梢血の有核細胞からのゲノムと比較した。germlineのゲノムの解析としては16億5千万リード・2,480億塩基, インスリノーマのゲノムの解析では19億2千万リード・2,879億塩基の解析を行ったところ, 国際標準UCSC hg19と比較した変異としては血球とインスリノーマ合計で130万箇所, シークエンスの精度の高いリードに限ると54万箇所(以下PASS)があった。またこのPASSのうち, germlineで変異が無く, インスリノーマで変異があるものは67遺伝子で, またPASSのうちインスリノーマで変異が無く, 血球で標準と比較して変異があるものが92遺伝子であった。さらにこのPASSのうち, エクソン部分の変異は90,787箇所, うちPathogenic41箇所, Likely Pathogenic7箇所であることが判明した(但し, これらはgermlineとインスリノーマの双方でUCSC hg19と同様に異なっており, germline由来であると考えられた)。このexon部分の48箇所のvariationと変

位したGSISとの関連性を明らかにすることで、膝島の自己組織化と生体恒常性維持のメカニズムが明らかにできると考えられる。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. 情動行動制御を支える神経回路メカニズムの解明

糖尿病やCOPD、リウマチや炎症性腸疾患など、一見脳とは直接関係しないような様々な慢性疾患において、うつ、不安障害、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が知られ、患者のQOLを大きく損なっている。このような快・不快や好き・嫌いといった情動の制御は、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、その制御破綻が様々な疾患に繋がると考えられるが、その発症機序については未だ不明な点が多い。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脳幹から扁桃体の神経回路に着目した。これまでの研究で、腕傍核から扁桃体中心核への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。2018年度は、直接経路の光遺伝学的操作による人工的な活性化がリアルタイムに回避信号として機能することを見出した(投稿準備中)。さらに腕傍核が痛みのみならず飢餓や味覚情報、温度や代謝制御など多様な感覚情報の統合の部位となり、経路特異的なシナプス可塑性が異なる感覚情報に伴う情動価値の可塑的変容に関与することを総説にまとめた(Nagase M, et al. *Curr Opin Behav Sci* 2019)。さらに共同研究として、遺伝子改変マウスを用いた発達障害モデルにおける皮質発生異常とシナプス活動および情動行動の制御破綻、患者由来iPS細胞における同様の遺伝子変異を見出した(投稿準備中)。

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を展開している。当該モデルマウスでは、運動能力および不安様行動には障害が無い一方で、空間記憶および恐怖記憶の形成や想起に顕著な障害があることを見出した。さらに遺伝子治療への試みとして、造血幹細胞に対して強いプレコンディショニングを行った治療群では、記憶学習行動の障害に対して優れた治療効果を認めた一方、マイルドなプレコンディショニングでは有意な治療効果は認められなかった(投稿準備中)。また内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科)に細胞特異的Creドライバー

マウスの確認と細胞株樹立を目的としてAi14マウスを供与した。Ai14マウスはCreリコンビナーゼ依存的にtdTomatoを発現するレポーターマウスであり、個体レベルでの可視化への貢献が期待できる。以上の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AMED、科研費・基盤研究(B)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膝島研究では、従来のマウスで行った検討に加えヒト膝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。渡部研究グループにおける情動研究では、特定の神経核の特定の細胞種を操作・介入する技術開発が期待される。さらに遺伝子治療研究部との共同研究の推進、東京大学や大阪大学との共同研究など学内外研究室との連携を介した発展が期待される。

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

- 1) Sasaki T. Sarcopenia, frailty circle and treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Diabetes Investig* 2019; 10(2): 193-5.
- 2) Saito K, Koido S, Odamaki T<sup>1)</sup>, Kajihara M, Kato K<sup>1)</sup>, Horiuchi S, Adachi S, Arakawa H, Yoshida S, Akasu T, Ito Z, Uchiyama K, Saruta M, Xiao JZ<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Morinaga Milk Industry), Sato N (Juntendo Univ), Ohkusa T. Metagenomic analyses of the gut microbiota associated with colorectal adenoma. *PLoS One* 2019; 14(2): e0212406.
- 3) Sasaki T, Sugawara M (Sugawara Clin), Fukuda M (Fukuda Clin). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52-week prospective LIGHT (Luseogliflozin: the Components of Weight Loss in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) Study. *J Diabetes Investig* 2019; 10(1): 108-17.
- 4) Samukawa Y<sup>1)</sup>, Haneda M (Asahikawa Med Univ), Seino Y (Kansai Electric Power Hosp), Sasaki

- T, Fukatsu A, Kubo Y, Sato Y, Sakai S<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Taisho Pharm). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of luseogliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes with mild to severe renal impairment. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018; 7(8): 820-8.
- 5) Miyazawa Y, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F. Predominant synaptic potentiation and activation in the right central amygdala are independent of bilateral parabrachial activation in the hemilateral trigeminal inflammatory pain model of rats. *Mol Pain* 2018; 14: 1744806918807102.
- 6) Kinoshita M (Toray Industries), Yokote K (Chiba Univ), Arai H (Natl Ctr Geriatrics Gerontology), Iida M (Gifu Pref General Med Ctr), Ishigaki Y (Iwate Med Univ), Ishibashi S (Jichi Med Univ), Umemoto S (Hiroshima Univ), Egusa G (Egusa Genshi Clin), Ohmura H<sup>1)</sup>, Okamura T (Keio Univ), Kihara S (Osaka Univ), Koba S<sup>2)</sup>, Saito I (Ehime Univ), Shoji T (Osaka City Univ), Daida H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Juntendo Univ), Tsukamoto K<sup>3)</sup>, Deguchi J (Saitama Med Ctr), Dohi S (Mitsui Chemicals), Dobashi K<sup>2)</sup>(<sup>2</sup> Showa Univ), Hamaguchi H (Kita-Harima Med Ctr), Hara M<sup>3)</sup>(<sup>3</sup> Teikyo Univ), Hiro T (Nihon Univ), Biro S (Tsukase Health Care Hosp), Fujioka Y (Kobe Gakuin Univ), Maruyama C (Japan Women's Univ), Miyamoto Y (Natl Cerebral Cardiovascular Ctr), Murakami Y (Toho Univ), Yokode M (Kyoto Univ), Yoshida H, Rakugi H<sup>4)</sup>, Wakatsuki A (Aichi Med Univ), Yamashita S<sup>4)5)</sup>(<sup>4</sup> Osaka Univ, <sup>5</sup> Rinku General Med Ctr); Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(9): 846-984.
- 7) Kanai T, Ito Z, Oji Y<sup>1)</sup>, Suka M, Nishida S<sup>1)</sup>, Takakura K, Kajihara M, Saruta M, Fujioka S, Misawa T, Akiba T, Yanagisawa H, Shimodaira S (Kanazawa Univ), Okamoto M<sup>1)</sup>, Sugiyama H<sup>1)</sup>(<sup>1</sup> Osaka Univ), Koido S. Prognostic significance of Wilms' tumor 1 expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2018; 16(2): 2682-92.
- 8) Seino Y (Kansai Electric Power), Sasaki T, Fukatsu A, Imazeki H, Ochiai H, Sakai S (Taisho Pharm). Efficacy and safety of luseogliflozin added to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: a multicenter, 52-week, clinical study with a 16-week, double-blind period and a 36-week, open-label period. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(6): 981-94.
- 9) Sato R, Hiraishi C, Yoshida H. Effect of angiotensin II on matrix metalloproteinase-2 secretion in human umbilical vein endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 71(4): 233-9.
- ## II. 総 説
- 1) Yanai H (Kohnodai Hosp), Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci* 2019; 20(5): 1190.
- 2) Yoshida H. An intriguing and important concept relevant to oxidized low-density lipoprotein and atherogenesis is still problematic for its contribution to the better understanding of clinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(10): 1007-8.
- 3) 吉田 博. 疾患対策の最新動向 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2018 主な改訂点と背景. *循環 plus* 2018; 19(2): 7-9.
- 4) 吉田 博. 【診断と治療のABC [138] 高TG血症】(第4章) 管理・治療 高TG血症の管理と治療 治療薬剤 スタチン. *最新医* 2018; 別冊高TG血症: 143-8.
- 5) 廣渡祐史 (埼玉県立大), 真仁田大輔 (東ソー), 吉田 博. 脂質関連マーカーのUpdate 陰イオン交換クロマトグラフィーによるリポ蛋白分析の技術と臨床応用. *臨病理* 2018; 66(4): 445-6.
- 6) 吉田博. 【実地臨床に活かす「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」】FH以外の原発性脂質異常症に新ガイドラインを活かす. *Mebio* 2018; 35(3): 84-9.
- 7) 柳内秀勝 (国府台病院), 吉田 博. 【脂質代謝異常と循環器疾患】識る 続発性脂質異常症と動脈硬化. *Heart View* 2018; 22(7): 644-9.
- 8) 吉田 博. 動脈硬化性疾患のリスク評価と管理 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版の改定ポイント オープニング・リマークス. *日冠疾患誌* 2018; 24(1): 11-2.
- 9) 藤本 啓. 【ラ氏島の生物学】特集にあたって. *糖尿病* 2018; 61(2): 35.
- 10) 塩崎正嗣, 藤本啓. 【ラ氏島の生物学】糖尿病における $\alpha$ 細胞量調節とグルカゴン分泌制御編. *糖尿病* 2018; 61(2): 42-4.
- ## III. 学会発表
- 1) 平石千佳, 吉田 博, 小峯直彦, 長谷川智子, 藤本啓. 臨床検査から見た高齢者腎臓病の評価. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 2) 芳村浩明, 堀 淑恵, 山川奈菜子, 丹野純子, 中川知佐子, 長谷川智子, 吉田 博, 増岡秀一. 当院における照射洗浄血小板-LR「日赤」の使用状況. 第66

- 回日本輸血・細胞治療学会総会, 宇都宮, 5月.
- 3) 藤本 啓. (シンポジウム2: グルカゴンはどこまで判ったか) Pkcdelta-dependent glucagon secretion in pancreatic alpha cells. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 5月.
  - 4) 安藤精貴, 西村理明, 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薬物療法の種類とインスリン再開の関連についての検討. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 5月.
  - 5) 渡部文子. 痛みから捉える情動記憶の神経回路メカニズム. 第1193回生物科学セミナー(東京大学大学院理学系研究科生物学専攻), 東京, 6月.
  - 6) Watabe A. (Symposium: Forming and Reforming Aversive Emotional Memories) Neuronal circuits underlying emotional memories. 第41回日本神経科学大会, 神戸, 7月.
  - 7) Watabe A. Neuronal circuits underlying the regulation of aversive valence. 第10回光操作研究会・第2回脳情報動態合同国際シンポジウム, 東京, 7月.
  - 8) 吉田 博. (合同シンポジウム1: 日本臨床検査医学会合同シンポジウム Lp(a)の新展開) 動脈硬化性疾患リスク因子Lp(a)の構造と代謝. 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 大阪, 7月.
  - 9) 菱木光太郎, 丹野純子, 堀口久孝, 齊藤正二, 長谷川智子, 吉田 博. 中央検査部血液検査業務におけるインシデント事例再発防止の取り組み. 第58回成医学会柏支部例会, 柏, 7月.
  - 10) 吉田 博. (シンポジウム5: 日本未病システム学会共催シンポジウム) 食後高脂血症と未病対策. 第58回日本臨床化学会年次学術集会, 名古屋, 8月.
  - 11) 渡部文子. 正と負の情動を担うシナプス制御機構とその破綻. 第2回和光精神神経談話会, 湯河原, 8月.
  - 12) Shimizu A, Horino T, Hosaka Y, Hoshina T, Nakaharai K, Lee K, Miyajima M, Nakazawa Y, Yoshida M, Yoshida H, Hori S. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. ID Week 2018. San Francisco, Oct.
  - 13) 吉田 博. (会長講演) 健康長寿と歩む未病へのアプローチ~脂質異常症と動脈硬化の視座から~. 第25回日本未病システム学会学術総会, 東京, 10月.
  - 14) 平石千佳, 吉田 博, 佐藤 亮, 小峯直彦, 長谷川智子, 藤本 啓. 臨床検査値から見た高齢者の糖尿病腎症の評価. 第25回日本未病システム学会学術総会, 東京, 10月.
  - 15) 佐藤 亮, 大原布由美, 平石千佳, 真仁田大輔, 廣渡祐史, 田中 明, 吉田 博. 女性の減量ダイエットによる各リポ蛋白のコレステロールおよび $\alpha$ トコフェロールへの影響. 第65回日本臨床検査医学会学術集会, 東京, 11月.
  - 16) 小島貴衣, 鈴木亮平, 鶴川治美, 佐藤 亮, 菱木光太郎, 堀口久孝, 齊藤正二, 長谷川智子, 平石千佳, 吉田 博. 全自動化学発光免疫測定装置 (ARCHITECT) を用いた尿中NGALの院内実施に向けた基礎的検討. 第65回日本臨床検査医学会学術集会, 東京, 11月.
  - 17) 渡部文子. 味覚情動の形成と変容を支える神経回路基盤. 第11回香りと味に関する産学フォーラム, 東京, 11月.
  - 18) 後藤萌子, 市村奈津子, 矢ヶ部美也子, 永野裕子, 長谷川智子, 吉田 博. 当院における *Clostridium difficile* 検査運用法の評価. 第59回成医学会柏支部例会, 柏, 12月.
  - 19) Watabe A. (Amygdala Neuronal Circuits in Adaptive Behaviors) Neuronal circuits underlying regulation of aversive valence in mice. The 9th FAOPS (Federation of the Asia and Oceanian Physiological Societies) Congress in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Kobe, Mar.
- #### IV. 著 書
- 1) 吉田 博. 第3章: 生化学検査 I. 宮澤幸久(帝京大), 米山彰子(虎の門病院) 監修. 日本臨床検査医学会編集協力. 最新検査・画像診断事典: 保険請求・適応疾患がすべてわかる. 2018-19年版. 東京: 医学通信社. 2018. p.52-82.
  - 2) 日本動脈硬化学会編(荒井秀典委員長, 横手幸太郎副委員長, 飯田真美, 石橋 俊, 稲垣恭子, 大村寛敏, 岡村智教, 北川一夫, 木原進士, 齊藤 功, 澤田 亨, 庄司哲雄, 代田浩之, 塚本和久, 出口順夫, 土橋一重, 野原 淳, 浜口浩敏, 原 真純, 枇榔貞利, 増田大作, 丸山千寿子, 三井田孝, 吉田 博, 楽木宏美, 若槻明彦委員). 脂質異常症診療ガイド: 動脈硬化性疾患予防のための. 2018年版. 東京: 日本動脈硬化学会, 2018.