

イベントを抑制できた APS 合併 SLE の若年女性例。
第 255 回日本循環器学会関東甲信越地方会。東京。2 月。

IV. 著 書

- 1) 本郷賢一. II. 疾患各論 知っておきたい循環器希少疾患・病態 D. 心筋疾患 10. Fabry 病. 安斉俊久編. 実は知らなかった循環器希少疾患: どう診る? どう対応する? 東京: 南江堂, 2019. p.147-54.
- 2) 名越智古, 吉村道博. 巻頭トピックス 7. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) の多面的作用. 伊藤 浩, 山下武志編. 循環器疾患最新の治療 2020-2021. 東京: 南江堂, 2020. p.26-9.
- 3) 川井 真. II 章: 慢性疾患を有した渡航者 1. 循環器疾患. 大越裕文編著. 診療所で診るトラベルメディスン. 東京: 日本医事新報社, 2020. p.148-57.

V. その他

- 1) Yuzawa-Tsukada N, Tanaka TD, Morimoto S, Yoshimura M. Unicuspid aortic valve concomitant with aortic insufficiency presenting with infectious endocarditis: a case report. J Med Case Rep 2019; 13(1): 297.
- 2) Yuzawa-Tsukada N, Kashiwagi Y, Fukushima K, Shirasaki K, Oki Y, Kamba T, Kubota T, Miyanaga S, Muramatsu K, Kawada N, Naganuma H, Komukai K, Yoshimura M. ¹²³I-BMIPP/²⁰¹Tl dual myocardial SPECT proves the efficacy of surgical treatment for an adult with Bland-White-Garland syndrome. J Cardiol Cases 2019; 21(1): 39-42.
- 3) Hachisuka EO, Yamashita S, Yoshimura M, Yamane T. Ultra-high-resolution mapping of parahisian ventricular arrhythmia. J Interv Card Electrophysiol 2020; 57(1): 161-2.
- 4) Tanaka TD, Nagai T, Nagoshi T, Yoshimura M. Diagnosis of cardiac sarcoidosis despite negative findings on serial late gadolinium enhancement with cardiac magnetic resonance imaging/¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Nucl Cardiol 2019 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 5) Tokutake K, Tokuda M, Yamashita S, Sato H, Ikewaki H, Okajima E, Oseto H, Yokoyama M, Isogai R, Yokoyama K, Kato M, Narui R, Tanigawa S, Matsuo S, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Anatomical and procedural factors of severe pulmonary vein stenosis after cryoballoon pulmonary vein ablation. JACC Clin Electrophysiol 2019; 5(11): 1303-15.

糖尿病・代謝・内分泌内科

講座担当教授:	西村 理明	糖尿病・内分泌
教 授:	森 豊	糖尿病・内分泌
教 授:	根本 昌実	糖尿病
教 授:	横田 太持	糖尿病
准 教 授:	藤本 啓	糖尿病
准 教 授:	坂本 昌也	糖尿病・内分泌
講 師:	加藤 秀一	糖尿病
講 師:	佐野 浩斎	糖尿病
	(津南病院に outward)	
講 師:	安藤 精貴	糖尿病
	(富士市立中央病院に outward)	
講 師:	金澤 康	糖尿病
	(川口市立医療センターに outward)	
講 師:	山城 健二	糖尿病・内分泌
講 師:	的場圭一郎	糖尿病

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が出来る質の高い基礎的・臨床的研究を行っている。また学生教育においては本学学生にとどまらず、国内外から広く希望者を受け入れている。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. 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 Monitoring Glucose, 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

糖尿病・代謝・内分泌内科の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。

II. 糖尿病合併症に関する研究

1. 糖尿病細小血管症と Rho-kinase (ROCK) シグナル

低分子量 G 蛋白 Rho の標的分子である ROCK 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 ROCK 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、尿細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、ROCK2 アイソフォームが糸球体上皮細胞のアポトーシスやメサンギウム細胞の線維化、血管内皮の炎症機転に関与することを見出した。

2. 糖尿病大血管症と ROCK シグナル

ROCK は血管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、ROCK 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 ROCK 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。

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。以下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体の制御機構
3. グルコースモニタリング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. 圧受容体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いる。糖尿病においては Sensor Augmentde Pump (SAP) 等の先進的な治療をいち早く取り入れており、また内分泌疾患においては泌尿器科や脳神経外科、および乳腺・内分泌外科とは緊密な連携を組んでいる。近年、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。これは近年糖尿病治療薬の相次ぐ導入で治療の選択肢が広がったことや、外来でのインスリン導入可能な体制の構築等により、外来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、内分泌精査目的の症例を増やす等、該当症例の抽出に引き続き努力を行いたい。当科の特性として、他科で入院中の糖尿病症例を依頼を受けて診る、いわゆる兼科症例数は月 800 件前後と突出しており、外来患者数の増加も加わり、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) Pieber TR, Bardtrum L, Isendahl J, Wagner L, Nishimura R. Commentary to “Differential effect of hypoalbuminemia on hypoglycemia on type 2 diabetes patients treated with insulin glargine 300 U/ml and insulin degludec” by Kawaguchi et al. *Diabetes Ther* 2019. *Diabetes Ther* 2020; 11(2) : 561-7.
- 2) Aranishi T, Nagai Y, Takita Y, Zhang S, Nishimura R. Usability of nasal glucagon device: partially randomized caregiver and third-party user experience trial with simulated administration at a Japanese site. *Diabetes Ther* 2020; 11(1) : 197-211.
- 3) Nishimura R, Osonoi T, Koike Y, Miyata K, Shimasaki Y. A randomized pilot study of the effect of trelagliptin and alogliptin on glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2019; 36(11) : 3096-109.
- 4) Nishimura R, Tanaka Y, Koizumi K, Ishida K, Salsali A, Kaspers S, Kohler S, Lund SS. Effect of empagliflozin on free fatty acids and ketone bodies in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Adv Ther* 2019; 36(10) : 2769-82.
- 5) Shikata K, Kodera R, Utsunomiya K, Koya D, Nishimura R, Miyamoto S, Tajima N; JDCP study group. Prevalence of albuminuria and renal dysfunction, and related clinical factors in Japanese patients with diabetes: the Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study 5. *J Diabetes Investig* 2020; 11(2) : 325-32.

- 6) Kanda K, Mori Y, Yamasaki K, Kitano H, Kanda A, Hirao T. Long-term effects of low-intensity training with slow movement on motor function of elderly patients: a prospective observational study. *Environ Health Prev Med* 2019; 24(1) : 44.
- 7) Okamura K, Nakagama Y, Takeda N, Soma K, Sato T, Isagawa T, Kido Y, Sakamoto M, Manabe I, Hirata Y, Komuro I, Ono M. Therapeutic targeting of mitochondrial ROS ameliorates murine model of volume overload cardiomyopathy. *J Pharmacol Sci* 2019; 141(1) : 56-63.
- 8) Takahashi H, Nishimura R, Tsujino D, Utsunomiya K. Which is better, high-dose metformin monotherapy or low-dose metformin/linagliptin combination therapy, in improving glycemic variability in type 2 diabetes patients with insufficient glycemic control despite low-dose metformin monotherapy? a randomized, cross-over, continuous glucose monitoring-based pilot study. *J Diabetes Investig* 2019; 10(3) : 714-22.
- 9) Akamine T, Takaku S, Suzuki M, Niimi N, Yako H, Matoba K, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R, Sango K. Glycolaldehyde induces sensory neuron death through activation of the c-Jun N-terminal kinase and p-38 MAP kinase pathways. *Histochem Cell Biol* 2020; 153(2) : 111-9.
- 10) Nagai Y, Matoba K, Kawanami D, Takeda Y, Akamine T, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. ROCK2 regulates TGF- β -induced expression of CTGF and profibrotic genes via NF- κ B and cytoskeleton dynamics in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 317(4) : F839-51.
- 11) Honzawa N, Fujimoto K, Kitamura T. Cell autonomous dysfunction and insulin resistance in pancreatic α cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20(15) : 3699.
- 12) 的場圭一郎. 糖尿病腎症の病態における糸球体上皮細胞 ROCK2 の意義. *上原生命科団研報* 2019; 33 : 1-4.
- 13) 高橋 紘, 森 豊, 春日英里, 澤野祥子, 宇都宮 一典. 2 型糖尿病患者におけるメトホルミン増量に伴う血糖日内変動の変化. *Prog Med* 2019; 39(2) : 207-13.
- Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective (JDCP) study. *Lipid* 2019; 30(3) : 260-6.
- 3) 的場圭一郎, 宇都宮 一典. 【GLP-1 受容体作動薬 - こいつはいったい何者なのか】腎臓への影響. *カレントレパピー* 2019; 37(7) : 679-83.
- 4) 森 豊, 大西哲郎. 【SGLT2 阻害薬の可能性～これまで、そしてこれから～】SGLT2 阻害薬との併用療法 DPP-4 阻害薬. *月刊糖尿病* 2019; 11(6) : 47-57.
- 5) 高橋 紘. 【基礎インスリン補償を見直す】【1 型糖尿病】血糖変動. *糖尿病の最新治療* 2019; 11(1) : 12-8.
- 6) 澤野祥子, 森 豊. 【SGLT2 阻害薬の可能性～これまで、そしてこれから～】SGLT2 阻害薬との併用療法 GLP-1 受容体作動薬. *月刊糖尿病* 2019; 11(6) : 58-67.

III. 学会発表

- 1) 西村理明. Flash Glucose Monitoring とグルコースプロファイリングを用いた糖尿病治療の最適化. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 2) 西村理明. 血糖変動を意識した糖尿病治療. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 3) 西村理明, ティバルディ・ジョセフ, ハルドラブ・ステファン, サンドバーグ・ビクター, ウォルデン・マイケル, ロッドバード・ヘレナ. インスリン未使用の 2 型糖尿病患者に対するインスリンデグルデクとインスリン グラルギン U300 の実臨床における有用性 CONFIRM. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 4) 加藤秀一, 豊島裕子, 阪本要一, 宇都宮 一典. 国民健康・栄養調査のコホートの解析 糖尿病の可能性を否定できない者の割合の増減と他の調査項目の関連. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 5) 的場圭一郎, 川浪大治, 永井洋介, 赤嶺友代, 竹田裕介, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮 一典. 腎組織における ROCK アイソフォーム発現分布. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 6) 竹田裕介, 的場圭一郎, 川浪大治, 永井洋介, 石澤 将, 金澤 康, 横田太持, 宇都宮 一典. ROCK2 は血管内皮において単球の遊走と接着を制御する. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 7) 佐野浩斎, 西村理明, 石川眞一郎, 田嶋尚子, 宇都宮 一典. 高齢者のインスリン分泌とインスリン抵抗性に関連する因子の多変量解析による男女別の検討. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 8) 金澤 康, 谷澤美佳, 倉内洋輔, 山崎博之. 質問票による糖尿病患者のタイプ分けと、タイプによる血糖コントロールへの影響. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 9) 高橋 紘, 西村理明, 須藤英訓, 澤野祥子, 宇都宮

II. 総 説

- 1) 西村理明. 進化する血糖変動の世界 リアルタイム CGM 機器の登場にあたって. *Calm* 2019; 6(2) : 54-60.
- 2) 西村理明. わが国の最近の生活習慣病コホート / ビッグデータ研究と臨床試験【患者コホート研究

一典. 日本人 2 型糖尿病患者における新規 SGLT2 阻害薬処方時の選択順序と患者背景因子は経時の変化があるか. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.

- 10) 湊聡一郎, 坂本昌也, 辻本裕紀, 松谷大輔, 宇都宮一典. 2 型糖尿病患者における左室拡張能障害の割合. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 11) 澤野祥子, 西村理明, 高橋 紘, 須藤英訓, 宇都宮一典. 5 剤以上の経口血糖降下薬を服用する現代 2 型糖尿病患者の特徴 SS-MIX2 を用いた解析. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 12) 金井里奈, 高橋 紘, 春日英里, 澤野祥子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. 肥満 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬とリラグルチドの併用 18 ヶ月後までの長期効果. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 13) 春日英里, 高橋 紘, 澤野祥子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. Insulin degludec 週 3 回投与時の投与 2 日目以降の朝食前血糖値に及ぼす Dulaglutide 併用の効果. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 14) 松井牧子, 高橋 紘, 春日英里, 澤野祥子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. 強化インスリン療法による短期間の血糖改善がインスリン, グルカゴン分泌に及ぼす影響 SGLT2 阻害薬併用とインスリン離脱の関係. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 15) 石黒瑞稀, 高橋 紘, 春日英里, 澤野祥子, 鈴木博史, 森 豊, 宇都宮一典. SGLT2 阻害薬による短期間の血糖改善がインスリン, グルカゴン分泌に及ぼす影響 DPP-4 阻害薬併用の有無, SGLT2 阻害薬間の違い. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会. 仙台, 5 月.
- 16) 辻本裕紀, 須藤英訓, 森武美帆, 山城健二, 的場圭一郎, 宇都宮一典. ALP 高値を契機に診断され両側副腎腺腫を合併した Multiple endocrine neoplasia 1 の 1 例. 第 92 回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 17) 安藤精貴, 廣津貴夫, 浅野 裕, 藤本 啓, 宇都宮一典. 異なる薬物治療で長期コントロール安定を得られている高齢者インスリノーマの 2 例. 第 92 回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 18) 浅野 裕, 佐々木敬, 光吉悦子, 廣津貴夫, 安藤精貴, 坂本敬子, 藤本 啓, 東條克能, 宇都宮一典. 超音波内視鏡下穿刺吸引法により診断し得た, 造影剤アレルギーを持つインスリノーマの一例. 第 92 回日本内分泌学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 19) 山崎永幹, 小林久美, 伊藤綾香, 渡邊侑衣, 的場圭一郎, 山城健二, 西村理明. 嗅神経芽細胞腫に伴う異所性 ACTH 症候群の一例. 日本内分泌学会第 29 回臨床内分泌代謝 Update. 高知, 11 月.

20) 浮地里佳子, 高橋由香里, 杉村弥恵, 西村理明, 加藤総夫. 社会階位-血糖制御連関を司る生物学的メカニズムの解明. 第 40 回日本肥満学会・第 37 回日本肥満症治療学会学術集会. 東京, 11 月.

V. その他

- 1) 高橋 紘, 澤野祥子, 森 豊, 宇都宮一典. 強化インスリン療法中の 1 型糖尿病患者へのイブラグリフロン併用に伴う血糖日内変動の変化. *Calm* 2019; 6(2): 79-83.