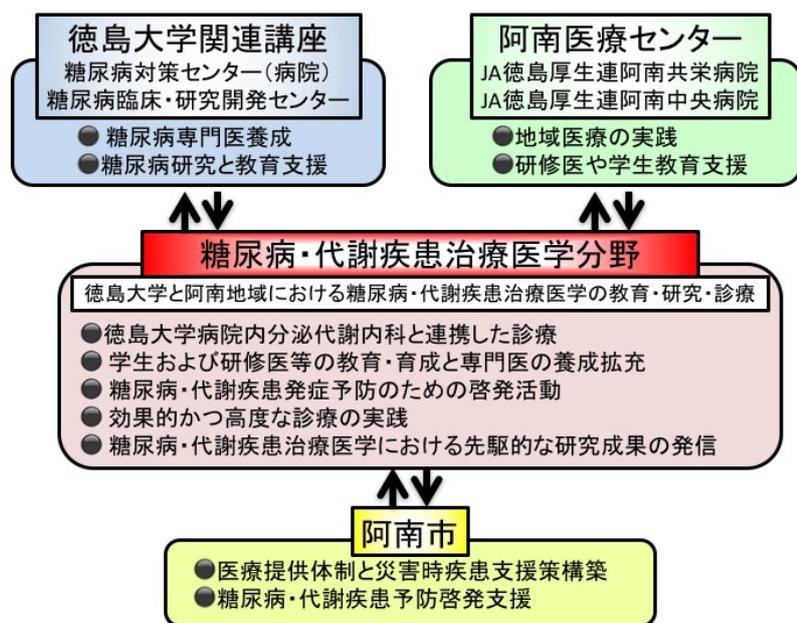


令和元年度寄附講座事業成果報告書
(徳島大学大学院医歯薬学研究所 糖尿病・代謝疾患治療医学分野)

1 概要

徳島大学大学院医歯薬学研究所 糖尿病・代謝疾患治療医学分野(寄附講座)は、JA 徳島厚生連阿南共栄病院と JA 徳島厚生連阿南中央病院の 2 病院が統合され、JA 徳島厚生連阿南医療センターに改組されることに鑑み、徳島大学と緊密に連携し、阿南地域医療の実践や研究活動を介した社会貢献、糖尿病・代謝疾患専門診療を担う人材育成および学生・研修医教育を行うことを目的として、2015 年 11 月 1 日付けで創設されました。構成員は、特任教授 1 名、特任准教授 1 名、特任助教 1 名、技術補佐員 2 名で活動中です。2020 年 5 月より阿南医療センターは稼働開始し、地域中核病院としての役割が増えています。

糖尿病・代謝疾患治療医学分野は、徳島大学大学院医歯薬学研究所 血液・内分泌代謝内科学教室、徳島大学病院 糖尿病対策センター、徳島大学 糖尿病臨床・研究開発センターとも有機的な連携と相互協力を行いながら、診療・研究・学生や研修医の後進指導に努めることで、生活習慣病予防と合併症の早期発見・早期介入に邁進し、阿南地域住民はじめ徳島県民の健康増進に貢献することを目標としています(左図)。



具体的な本講座の主要業務としては以下の 3 つの点であります。

(1) 阿南地域における代謝糖尿病医学教育および人材育成

＊徳島大学医学部が国際基準に基づく医学教育認証を取得するための学外実習施設の役割遂行

＊糖尿病・代謝疾患診療を担う人材育成プログラムの開発と実践
県内地域でのモデルとして阿南地域からの発信

＊新専門医制度にも対応できる指導医体制の構築と糖尿病専門医不足医療機関における教育指導体制

の構築

(2) 臨床データの収集・分析と治療方法の研究開発

＊生活習慣病モデル動物の解析や臨床サンプルを用いたバイオマーカー解析により、糖尿病・代謝疾患病態および血管合併症の発症機序解明

＊生活習慣病患者における早期動脈硬化病変の検出と治療介入の効果検証

＊高齢者糖尿病・代謝疾患患者に対する医療や在宅医療を含め、地域包括ケアシステムの中での新たなアプローチによる診療方法の開発

(3) 阿南地域における災害・感染症発生時の糖尿病・代謝疾患患者への支援および体制整備

＊災害時等における糖尿病・代謝疾患患者対策の推進(阿南市や阿南市医師会と防災対策の連携)

2 教育面

(1) 卒前教育

徳島大学医学部医学科の学生に対して、クリニカル・クラークシップにおける地域医療学実習として、これまで1班3名ずつ、計12班の受け入れを行い、リハビリ病棟での実習・訪問看護同行や、阿南医療センターでの選択実習における外来・病棟指導の実施とサポートを行っている他、糖尿病・代謝疾患での基礎や臨床に役立つ知識についてのレクチャーを行っています。

(2) 卒後教育

徳島大学病院卒後臨床研修センターおよび徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学教室と連携し、初期研修医の糖尿病・代謝疾患領域の教育や臨床指導を大学病院および阿南医療センター病院において実施しています。また大学病院での内分泌・代謝内科の診療科カンファレンスおよび臨床討論会にも参加し、研修医教育のサポートを行っています。

3 研究面

本講座では、徳島大学病院と阿南医療センターの診療を通じて、効果的な糖尿病・代謝疾患診療の推進に加えて、基礎および臨床面での病態解明と治療の開発研究を行うことを大きな使命としています。研究テーマとしては以下の3つの柱で進行中であり、研究論文発表も行いました。

(1) 生活習慣病モデル動物の解析や臨床サンプルを用いたバイオマーカー解析により、糖尿病・代謝疾患病態および血管合併症の発症機序解明

遺伝子改変動物を用いて、代謝・循環改善薬の介入による代謝変化や動脈硬化症の予防効果の検証や病態解明を行う他、受診患者さんの臨床サンプルや臨床データを解析することで、効果的な治療法の開発を目指しています。

① 妊娠経過における可溶性インスリン受容体の意義

妊娠期の糖代謝異常は、胎児の死亡や先天奇形・巨大児分娩また母体についても合併症の増加や分娩後に顕性糖尿病の発症を招くことが知られており医学上解決すべき重要な課題の一つですがその病態は十分には明らかになっていません。我々は独自の視点で新たな病態の同定とバイオマーカーとしての可溶性インスリン受容体の意義について検討してきました。妊娠の進行に伴い母体血中の可溶性インスリン受容体量は増加しており、また、モデル細胞系を用いた基礎研究によって性ホルモンがインスリン受容体の切断を促進しインスリンシグナルを負に調節することを見出すとともに、その分子機構を明らかにしました。研究成果の一部は学会発表を行い、現在論文を作成しています。

② 糖尿病性腎症におけるヘパリン・コファクターⅡの意義

糖尿病の細小血管合併症として重要である糖尿病性腎症の特徴的な所見であるアルブミン尿に関し、これまで我々が、研究を進めてきたセリンプロテアーゼインヒビターのヘパリン・コファクターⅡが、アルブミン尿の増加抑制に働く可能性を見出し、臨床サンプルを追加しています。現在症例数は250例程度に達し、交絡因

子を含めた相関解析を進めています。動物実験はヘパリン・コファクター II 遺伝子変異マウスを用いて、血管内皮機能障害マウスに高脂肪食を負荷したモデルを作成し、アルブミン尿排泄量などの腎機能評価や病理的探索に加え、分子生物学的な病態解析を進展させています。

③ 肥満関連腎臓病とオートファジーの関連

肥満関連腎臓病の発症要因となる腎組織における自然炎症反応の亢進には、自然免疫を担当するミエロイド系細胞のオートファジー障害が関与するとの仮説に則り、ミエロイド系細胞特異的にオートファジー機能異常を来す遺伝子変異マウスでの解析を進めています。当該マウスに脂肪酸結合アルブミンを投与する尿細管障害モデルを解析し、自然免疫担当細胞におけるオートファジーは、脂肪酸負荷による尿細管障害を和らげる役割を果たしていることを見出しています。また、当該マウスの腎組織・尿についてプロテオミクスを行い、複数の障害マーカーや自然免疫担当細胞が放出する炎症性タンパク質の上昇を確認しました。現在、オートファジーによる炎症性タンパク質の分泌制御機構を解析中です。

(2) 生活習慣病患者における早期動脈硬化病変の検出と治療介入の効果検証

受診患者さんの早期動脈硬化症の病態検出目的と心血管合併症発症や予後予測の強力なエビデンスを有する血管内皮機能検査(FMD)の積極的な導入を行い、FMDの正常化を目指した病態解析や治療法の開発を目指しています。我々は、セミオートマチックのFMD測定装置を阿南医療センターと徳島大学病院に導入しており、血管内皮機能の改善や悪化に関与する臨床指標の解析を行っています。またFMD検査の結果を患者さん個々の診療にフィードバックしており、特に生活習慣是正に活用しています。

(3) 高齢者糖尿病・代謝疾患患者に対する医療や在宅医療を含め、地域包括ケアシステムの中での新たなアプローチによる診療方法の開発と災害医療対策

* 高齢化が進み医療支援が今後困難となることが予想される地域において、増加の一途である糖尿病・代謝疾患診療をいかに効率的かつ安全に行っていくかという課題について阿南市保健センターや徳島県栄養協会、阿南医療センター糖尿病ケアチームと連携し対策を進めています。特に、糖尿病性腎症の重症化予防対策として、定期的に懇話会を開催し、情報交換や対策の強化に務めています。

(学会発表)

1. 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（仙台国際センター）2019年5月25日
インスリン受容体切断が妊娠中に果たすインスリン作用調節機構の可能性
湯浅智之、安藝菜奈子、國見幸太郎、佐藤美紀、新居真里、和泉佳彦、高田康徳、乙田敏城、大澤春彦、橋田誠一、粟飯原賢一
2. 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（仙台国際センター）2019年5月25日
当院での糖尿病性腎症重症化予防の取り組み
中野美恵子、坂根容子、山口由希、仁木裕子、山田多喜子、原倫世、乙田敏城、湯浅智之、粟飯原賢一
3. 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（仙台国際センター）2019年5月25日

血清 suPAR 値の糖尿病性腎臓病進展予測マーカーとしての有用性

乙田敏城、上元良子、関根明子、湯浅智之、栗飯原賢一

4. 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（仙台国際センター）2019年5月26日
糖尿病性腎症における血漿ヘパリンコファクターⅡ活性の臨床的意義
原倫世、上元良子、関根明子、乙田敏城、湯浅智之、吉田守美子、栗飯原賢一
5. 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会（国立京都国際会館）2019年7月11日
原発性アルドステロン症におけるエプレレノンの血管機能への影響
原倫世、遠藤ふうり、榎田志保、三井由加里、倉橋清衛、吉田守美子、乙田敏城、湯浅智之、遠藤逸朗、栗飯原賢一
6. 第19回日本内分泌学会四国支部学術集会（高知会館）2019年9月14日
生活習慣病患者における血管内皮機能の増悪群と改善群間における年間臨床指標に関する検討
原倫世、乙田敏城、吉田守美子、湯浅智之、栗飯原賢一
7. 日本糖尿病学会中国四国地方会第57回総会（阿波銀ホール）2019年12月7日
ANCA 関連血管炎にステロイドを投与し血糖コントロールが改善した1型糖尿病の1例
湯浅智之、鶴尾美穂、岸潤、黒田暁生、寺澤敏秀、松久宗英
8. 日本糖尿病学会中国四国地方会 第57回総会（阿波銀ホール）2019年12月7日
減塩指導中の糖尿病患者におけるeGFR年間変化量の因子解析
原倫世、乙田敏城、湯浅智之、栗飯原賢一

(論文発表)

1. Ikeda Y, Satoh A, Horinouchi Y, Hamano H, Watanabe H, Imao M, Imanishi M, Zamami Y, Takechi K, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Hirayama T, Nagasawa H, Ishizawa K, Aihara K, Tsuchiya K, Tamaki T. Iron accumulation causes impaired myogenesis correlated with MAPK signaling pathway inhibition by oxidative stress. FASEB J. 2019;33(8):9551-9564.
2. Miki H, Nakamura S, Oura M, Hamano H, Ikuta K, Okada N, Okamoto Y, Sogabe K, Takahashi M, Iwasa M, Udaka K, Harada T, Kurahashi K, Fujii S, Yoshida S, Kagawa K, Endo I, Aihara K, Abe M. Correlation between high serum alkaline phosphatase levels and denosumab-related hypocalcemia in patients with multiple myeloma. Br J Haematol. 2019;186(2):355-358.
3. Mori H, Kuroda A, Ishizu M, Ohishi M, Takashi Y, Otsuka Y, Taniguchi S, Tamaki M, Kurahashi K, Yoshida S, Endo I, Aihara K, Funaki M, Akehi Y, Matsuhisa M. Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2019;10(5):1332-1340.
4. Bat-Erdene A, Nakamura S, Oda A, Iwasa M, Teramachi J, Ashtar M, Harada T, Miki H, Tenshin H, Hiasa M, Fujii S, Sogabe K, Oura M, Udaka K, Kagawa K, Yoshida S, Aihara K, Kurahashi K, Endo I, Abe M. Class 1 HDAC

and HDAC6 inhibition inversely regulates CD38 induction in myeloma cells via interferon- α and ATRA. Br J Haematol. 2019;185(5):969-974.

4 診療面

(1) 徳島大学病院での診療

徳島大学病院内分泌・代謝内科において、本講座特任教授の粟飯原は外来診療を週2回(月曜日・木曜日)、担当しており、糖尿病および内分泌・代謝疾患(間脳下垂体疾患・甲状腺疾患・副甲状腺疾患・副腎疾患・脂質異常症・高血圧症・尿酸代謝異常など)の専門診療を行っています。再来患者さんの診療に加え、新患者さんの予約・紹介受診が可能です。入院が必要な患者さんの診療に関しては、血液・内分泌代謝内科学スタッフのサポートを得て外来と緊密な連携のもとで、治療を行っています。

(2) JA 徳島厚生連阿南医療センターでの診療

2019年5月より阿南医療センターにおいて診療を行っています(下表)。血糖管理にインスリン導入が必要な場合は、外来での積極的なインスリン導入の他、必要に応じて入院診療を行っております。また他職種連携の一環として、毎日糖尿病教室を院内で開催し、湯浅と粟飯原が交代で水曜日のレクチャーを担当しています。

	月	火	水	木	金
阿南医療センター	湯浅智之	乙田敏城	粟飯原賢一	乙田敏城	粟飯原賢一

5 社会貢献

講演活動・会議開催・患者会活動など

- 2019年4月18日 阿南ロイヤルガーデンホテル
阿南学術講演会
「生活習慣病患者における脂質管理を再考する～高トリグリセライド血症への介入を含めて～」
(講師:粟飯原賢一)
- 2019年4月19日 ザ・パシフィックハーバー
東四国医療セミナー 2019 in 徳島
「実臨床における2型糖尿病基盤薬の効果検証」(講師:粟飯原賢一)
- 2019年4月23日 リッチモンドホテル福山駅前
福山糖尿病治療勉強会
「代謝障害と大小血管合併症指標をマーカーとした2型糖尿病診療」(講師:粟飯原賢一)
- 2019年6月4日 ホテル金沢
北陸内分泌・代謝セミナー

「血管障害と糖代謝連関を考える-日本人における DPP4 阻害薬・メトホルミンの福音と病態関連凝固制御因子-」(講師:栗飯原賢一)

5. 2019年6月15日 阿南医療センター
糖尿病患者会ひまわり会総会
「糖尿病治療の目標値と治療法について再確認しましょう」(講師:栗飯原賢一)
6. 2019年6月23日 阿南市文化会館
JA 徳島厚生連 阿南医療センター開院記念市民公開講座
「医者まかせにしない糖尿病治療」(講師:栗飯原賢一)
7. 2019年7月6日 リーガロイヤルホテル小倉
DME Update Seminar in Kitakyushu
「包括的血管合併症予防のための糖尿病治療」(講師:栗飯原賢一)
8. 2019年7月25日 ロイヤルガーデンホテル
阿南エリア糖尿病腎症重症化予防懇話会
パネルディスカッション:阿南における糖尿病腎症重症化予防を考える(司会:栗飯原賢一)
9. 2019年7月25日 阿南健康づくりセンター
阿南市保健センター健康講演会
「知ってほしい、糖尿病のお話し」(講師:湯浅智之)
10. 2019年8月27日 米沢市医師会館
第9回置賜内科眼科糖尿病カンファランス
「包括的血管合併症予防のための糖尿病治療」(講師:栗飯原賢一)
11. 2019年9月12日 ホテルサンルート徳山
第3回糖尿病と眼疾患の会 in 周南
「大血管障害と細小血管合併症予防のための糖尿病診療の現状」(講師:栗飯原賢一)
12. 2019年9月13日 阿南健康づくりセンター
阿南市特定保健指導対象者講義
「あなたは大丈夫?~知らず知らずのうちに忍び寄る動脈硬化の危険!~」(講師:湯浅智之)
13. 2019年10月3日 阿南市保健所
糖尿病地域医療連携支援者研修会
「阿南医療センターにおける糖尿病性腎症重症化予防への取り組みと課題」(講師:栗飯原賢一)
14. 2019年10月10日 ホテルグランドパレス徳島
糖尿病診療スキルアップ セミナー
SGLT2 阻害薬とその配合錠を用いた治療戦略(講師:乙田敏城)

15. 2019年11月5日 徳島市医師会館
第2回性差から考える糖尿病セミナー
「妊婦の血糖管理のケーススタディ」 (講師:湯浅智之)
16. 2019年11月8日 阿南健康づくりセンター
阿南市特定保健指導対象者講義
「あなたは大丈夫? ~知らず知らずのうちに忍び寄る動脈硬化の危険! ~」 (講師:湯浅智之)
17. 2019年11月15日 サンラポーむらくも
島根 内科・眼科 連携の会
「大血管障害と細小血管合併症予防のための糖尿病診療の現状」 (講師:栗飯原賢一)
18. 2019年12月22日 徳島大学長井記念ホール
令和元年度徳島県糖尿病療養指導士研修会
「急性合併症とシックデイ」 (講師:湯浅智之)
19. 2020年1月15日 阿南医療センター
阿南地域連携講演会
「糖尿病治療に欠かさざるものとしての食事・運動療法」 (講師:栗飯原賢一)
20. 2020年1月16日 ホテルグランドパレス徳島
糖尿病・代謝疾患ネットワークセミナー
SGLT2 阻害薬と糖尿病合併症の発症抑制効果への期待 (講師:乙田敏城)
21. 2020年1月17日 徳島大学病院 日亜メディカルホール
肥満・糖尿病研究クラスター・ミニリトリート (クラスター代表:栗飯原賢一)
22. 2020年1月24日 阿南健康づくりセンター
阿南市特定保健指導対象者講義
「あなたは大丈夫? ~知らず知らずのうちに忍び寄る動脈硬化の危険! ~」 (講師:湯浅智)

6 活動写真

福山糖尿病治療研究会



北陸内分泌代謝セミナー



糖尿病患者会ひまわり会総会



糖尿病腎症重症化予防懇話会



内科・眼科糖尿病合併症連携の会



賜内科眼科糖尿病カンファランス



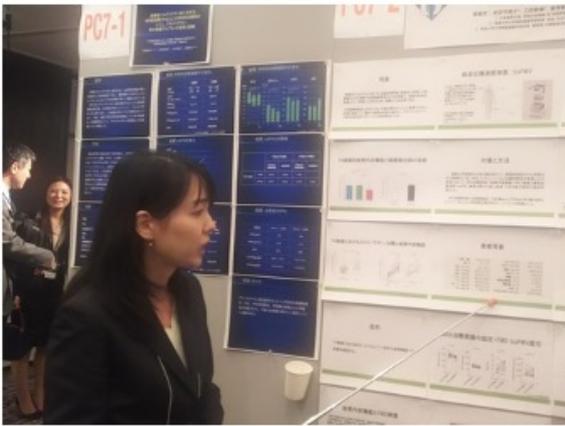
糖尿病患者会ひまわり会遠足



糖尿病患者会ひまわり会遠足



日本高血圧学会総会



肥満・糖尿病研究クラスター
ミニリトリート



肥満・糖尿病研究クラスター
ミニリトリート



肥満・糖尿病研究クラスター
ミニリトリート

