

〔学会〕 第1325回 千葉医学会例会 平成27年度 細胞治療内科学例会

日 時：平成28年2月11日（木） 8:30～

場 所：京成ホテルミラマーレ 6階 ローズルーム

【糖尿病緊急症, 高血糖】

1. オランザピン投与により高血糖を誘発した双極性障害合併高齢2型糖尿病の1例

武田健治, 石川 耕, 熊谷 仁
栗田健市, 井上宏美, 前澤善朗
横手幸太郎

(千大・糖尿病・代謝・内分泌内科)

症例は76歳男性。27歳時に双極性障害と診断され内服治療を受けていた。68歳時に2型糖尿病と診断され、以後食事・運動療法を実施していた。76歳時に軽躁状態が出現し前医精神科でオランザピン10mgが処方された。その3週間後に白内障手術のため当院眼科へ入院したが、随時血糖が676mg/dlであり、オランザピン投与開始後約一ヶ月でHbA1c7.3から9.5%へと著しい上昇がみられたため、血糖管理を目的に当科へ緊急転科となった。グルカゴン負荷による Δ CPR (6 min) は0.75ng/mlと低下していた。オランザピンを中止し、食事療法の徹底と共に強化インスリン療法を開始した。その結果、血糖値が安定し、最終的に、インスリンから速効型インスリン分泌促進薬とDPP4阻害薬の併用へと切り替え、退院となった。高血糖誘発の要因として、オランザピンの腓ラ氏島への直接作用や食欲増進効果が想定され、考察を加え発表する。

2. 腹部MRIで膵臓の炎症性変化を経時的に観察し得た劇症1型糖尿病の1例

大久保友子, 栗田健市, 太田有紀
熊谷 仁, 藤本真徳, 井上宏美
坂本憲一, 石川 耕, 横手幸太郎
(千大・糖尿病・代謝・内分泌内科)

症例は58歳女性。37℃台の発熱、全身倦怠感、腹部の違和感を自覚し近医で感冒と診断された。その後解熱するも倦怠感が持続し、近医を再受診した際に血糖638mg/dlを指摘され、当院紹介となった。HbA1c 6.8%, 尿ケトン体4+, 動脈血液ガスにてpH 7.34, 空腹時Cペプチド0.07ng/mlと内因性インスリン欠乏

を認め、劇症1型糖尿病発症によるケトアシドーシスとの診断で緊急入院となった。インスリン静脈内投与を開始し翌日には血糖値は改善し尿ケトン体も陰性化した。膵外分泌酵素の上昇を認め、腹部MRI拡散強調像で膵全体に炎症性変化の存在を示唆する高信号を認めた。退院後約2か月後の腹部MRIでは膵の高信号が消失し外分泌酵素も正常化していた。劇症1型糖尿病の発症時からMRIにより膵の炎症性変化を経時的に観察し得た1例として、考察とともに報告する。

3. 劇症1型糖尿病による糖尿病ケトアシドーシスに急性心筋障害を合併した1例

小林明菜, 土屋恵美, 根本浩一郎
三村正裕
(千葉労災・糖尿病・内分泌内科)

60歳女性。2015年3月、感冒症状を認め、4日後に意識レベルが低下し当院救急搬送となった。血糖値1,358mg/dl, pH 6.911, 尿ケトン体陽性よりDKAと診断し、HbA1c 7.2%, グルカゴン負荷後の血中CPR 0.03ng/ml, 抗GAD/IA-2抗体陰性より、劇症1型糖尿病と診断した。CK高値と心電図ST上昇、心臓超音波検査で壁運動異常を認めた。CAGでは有意狭窄は認めず、経過からウイルス性心筋炎が疑われた。劇症1型糖尿病によるDKAに急性心筋障害を合併した1例を経験したので報告する。

4. 糖尿病ケトアシドーシス (DKA) に虚血性腸炎を合併した1例

出口ハンナ, 堀井敏喜, 須田博之
橘香穂里, 横山三尚, 松尾 哲
(成田赤十字・糖尿病・内分泌代謝内科)

55歳男性。口渇、多尿等を認め、清涼飲料水を大量に摂取。意識障害のため当院救急搬送。意識JCSI-2, 血糖1,234mg/dL, HbA1c 13.4%, 3OHBA12423 μ M, pH 7.064, HCO₃⁻ 5.1mEq/L, AG27.9でDKAと診断。入院日より下血を認め、大腸内視鏡等で虚血性腸炎と診断し、保存的治療で軽快。動脈硬化等の血管側因子

による腸管内圧の亢進や血管内脱水等による腸間膜の血流障害に電解質異常等の代謝性変化が加わり、腸管運動障害が起きたためと考えられる。DKA症例では消化管疾患合併を考える必要がある。

【血液 (1)】

5. 同種移植後に発症した重篤なサイトメガロ髄膜炎に対して γ -グロブリンの髄腔内投与、ドナーリンパ球輸注が奏功した1例

栢森健介, 三科達三, 鐘野勝洋
小野田昌弘, 横田 朗
(千葉市立青葉・血液内科)

50歳女性。急性リンパ性白血病に対してVP-16+CY+TBI+ATGを前処置として6月3日に息子からのHLA半合致移植を施行した。その後、経過中に重篤なサイトメガロ(CMV)髄膜炎を起こしたが、 γ -グロブリンの髄腔内投与、ドナーリンパ球輸注(DLI)を繰り返すことで徐々に改善が得られつつある症例を経験した。文献的考察なども加えここに報告する。

6. 同種造血幹細胞移植後に赤芽球癆をきたした3例の検討

三科達三, 栢森健介, 鐘野勝洋
小野田昌弘, 横田 朗
(千葉市立青葉・血液内科)

同種造血幹細胞移植後の赤芽球癆(PRCA)は、ABO主不適合がリスク因子として知られており、レシピエント由来のリンパ球や形質細胞が産生する赤血球凝集素が原因と考えられている。我々はこれまで3例の移植後PRCAの発症を経験し、2例は1年前後で自然回復しているが、1例は未だ輸血依存が続いている。長期にわたる赤血球輸血依存は鉄過剰症による臓器不全のリスクを高めるため、標準治療の確立が求められる。

7. 関節リウマチ治療中、MTXの副作用で汎血球減少と難治性の浮腫・腹水を生じた1例

木村賢司, 上原多恵子, 原 暁
(千葉労災・腫瘍血液内科)

78歳女性。X-9年、関節リウマチを発症し、X-5年よりメソトレキセート(MTX)の使用を開始した。X年1月、両下肢浮腫・食欲低下出現し、精査するも原因不明であった。肝障害あるが、肝生検困難であり施行できず。X年8月、貧血・血小板減少出現しMTXの副作用として治療し血算は改善したが、そ

の後難治性の腹水を生じ改善ないまま11月に永眠された。肝機能障害の原因検索のため病理解剖を行った。

8. TPN管理中に銅欠乏症に伴う汎血球減少をきたした1例

赤尾健一, 藤川一壽, 趙 龍桓
(済生会習志野・血液内科)

53歳男性。上腸間膜動脈血栓症術後、短腸症候群に伴う低栄養があり、間欠的なTPN管理が行われていた。TPN管理中にのみ汎血球減少を来し紹介、骨髓検査で巨赤芽球様変化や骨髓球系・赤芽球系細胞に空胞形成を認め、血清銅 $2\mu\text{g/dL}$ と著明低値で、銅欠乏症に伴う汎血球減少と診断した。TPN製剤は銅を含まず亜鉛は含んでいた。亜鉛の相対的な過剰が銅欠乏の症状を悪化させるとの報告もあり、文献的考察を加える。

9. 自己免疫性多内分泌腺症I型に合併した赤芽球癆に対しATG療法が奏功した1例

中尾三四郎, 杉田泰雅, 高石浩司
一色佑介, 永尾侑平, 長谷川 渚
東ヶ崎絵美, 清水 亮, 川尻千華
竹田勇輔, 武内正博, 大和田千桂子
堺田恵美子, 中世古知昭
(千大・血液内科)
三村尚也, 酒井紫緒, 井関 徹
(同・輸血・細胞療法部)
後藤茂正
(国立病院機構千葉医療センター・血液内科)

赤芽球癆(PRCA)は、様々な自己免疫性疾患に合併することが知られる。一方、自己免疫性多内分泌腺症I型(APS-I)は多彩な内分泌障害を呈する遺伝性の自己免疫疾患である。今回我々はAPS-Iを基礎疾患とするPRCAに対し、ATG療法が奏功した症例を経験したため、報告する。AIRE(autoimmune regulator)が不活性化ため生じた自己障害性T細胞がPRCAの原因と思われ、T細胞を抑制するATG療法が奏功したものと考える。

【肥満、脂質、腎障害】

10. 肥満外科治療に伴う骨密度・体組成変化の検討

前田祐香里, 林 愛子, 徳山宏丈
北原 綾, 服部暁子, 小林一貴
竹本 稔, 横手幸太郎
(千大・糖尿病・代謝・内分泌内科)
林 秀樹 (同・食道・胃腸外科)

高度肥満患者に対する外科治療の減量・糖尿病改善効果は確立されつつある。一方で筋肉量, 骨密度の低下や骨折リスクの増加が報告されている。そこで当院において腹腔鏡下袖状胃切除術を施行した10名に対し, 骨密度・体組成の変化を術前後1年で比較した。大腿骨頸部の骨密度は有意に減少し, 特に65歳女性では除脂肪量が脂肪量の減少率より大きかった。術前後の慎重な経過観察と必要に応じた介入の重要性が示唆された。

11. 糖質制限・脂肪摂取増加により著明な高トリグリセライド血症を呈したV型高脂血症合併妊娠糖尿病の1例

馬場雄介, 吉田知彦, 山本 雅
山本恭平, 寺野 隆
(千葉市立青葉・糖尿病・代謝・内分泌内科)

25歳女性。妊娠32週時 75g OGTTで妊娠糖尿病と診断。初診時血糖 65mg/dL, T-CHO 488mg/dL, TG 2,436 mg/dL, 血清静置試験でクリーム層と血清混濁を認めた。糖質制限と脂肪過剰摂取が原因と考えられ, 食事・インスリン療法で脂質異常は改善し, 経膈分娩にて2,210gの児を出産。LPL蛋白量は正常であり, 出産後の脂質は正常化した。

【結語】妊娠時はhPLなどの変化で脂質異常を来たしやすく, 偏った食事による重篤な高TG血症に注意が必要である。

12. 高TG血症誘発性急性膵炎の1例

南塚拓也, 井出真太郎, 坂本憲一
田村 愛, 鈴木佐和子, 前澤善朗
小林一貴, 竹本 稔, 横手幸太郎
(千大・糖尿病・代謝・内分泌内科)

42歳男性。2型糖尿病・脂質異常症治療中であったがアドヒアランス不良, HbA1c 8%前後・TG 3,000 mg/dlとコントロール不良であった。今回心窩部痛を主訴に当院受診し血液検査でAMY・リパーゼ高値, 造影CTで膵腫大及び周囲炎症所見を認め急性膵炎と診断。アルコール多飲歴, 胆石症認めず, 受診時TG

8,240mg/dlと著明高値であり, 高TG血症誘発性急性膵炎と考えられた。文献的考察を加えて報告する。

13. 急速な腎機能低下を認め, 薬剤性間質性腎炎の関与が疑われた糖尿病腎症の1例

我妻久美子, 横尾英孝, 大西俊一郎
(国保旭中央・糖尿病代謝内科)
渡邊 隆 (同・腎臓内科)
鈴木義史 (黄内科)

症例は39歳男性。25歳時糖尿病を指摘されるも通院不定期でHbA1cは10%以上が持続, 左眼は失明。頭痛と尿蛋白増加のため当科紹介, ネフローゼ症候群を呈し血圧は160/90mmHg, 血尿も認めた。全身管理を図るも腎機能と尿蛋白は悪化, 腎生検の結果はclass IIIの糖尿病腎症であったが, 間質に炎症細胞浸潤を認め常用薬(鎮痛剤)の影響が考えられた。糖尿病患者で血尿や急激な腎機能や尿蛋白の悪化を伴う場合には, 他の腎臓病との鑑別が必要である。

14. リンパ濾胞を伴う高度の間質性腎炎を呈したシェーグレン症候群の1例

永田真依子, 川口武彦, 西村元伸
今澤俊之
(国立病院機構千葉東・腎・糖尿病・内分泌内科)
北村博司 (同・腎病理研究部)
杉崎祐一 (日本医大・病理部)
小池淳樹 (川崎市立多摩・病理診断科)
中世古知昭 (千大・血液内科)

66歳女性。多クローン性高 γ グロブリン血症とCr値の上昇があり, 当科紹介。抗SS-A抗体陽性, 腎生検で間質に高度の炎症細胞浸潤とリンパ濾胞の形成を認めた。口唇生検では, 導管周囲に胚中心様の構造をもつリンパ球の高度浸潤を認め, シェーグレン症候群(SS)の診断となった。免疫染色で腫瘍性変化はなかった。リンパ濾胞を伴う間質性腎炎を呈するSSは非常に稀であり, 悪性リンパ腫との関連について考察し, 報告する。

【内分泌】

15. 区域別支脈採血を用いた原発性アルドステロン症精密術前診断による低侵襲治療

石田晶子, 大村昌夫, 杉澤千穂
鶴谷悠也, 齋藤 淳, 西川哲男
(横浜労災・内分泌・糖尿病センター)

従来の原発性アルドステロン症 (PA) 診断では, 副腎静脈採血 (AVS) による片側副腎が原因のPA (片側PA) と両側副腎が原因のPA (両側PA) の鑑別診断で, 片側副腎全摘術 (全摘) もしくは薬物治療が選択されてきた。副腎結節支脈や副腎内複数箇所支脈で採血を行う区域別副腎支脈採血 (S-ATS) による300例のPAの診断を基に治療を行い, AVSによる治療と比較した。

16. 人工股関節置換術後に診断されたシーハン症候群

寺本直弥, 山崎健也, 時永耕太郎
粕谷忠道, 鈴木一正, 中村海人
海辺剛志, 田代 淳, 木村 亮
(松戸市立・内科)

54歳女性。52歳時より甲状腺機能低下症で甲状腺ホルモン補充中。右変形性股関節に対し人工股関節置換術後, 全身倦怠感, 吐き気出現。低Na血症 (107mEq/l) を認め当科紹介。問診にて35歳の分娩時大出血 その後の無月経が判明, 腋毛脱落あり。

4者負荷試験等でシーハン症候群による下垂体前葉機能低下症と診断した。ヒドロコルチゾン投与により経過良好である。分娩歴, 月経歴を含めた詳細な病歴聴取が重要である。

17. Toxic thyroid carcinoma (ToxTCa) の2症例

佐々木憲裕 (佐倉厚生園・糖尿病・代謝内科)

機能性甲状腺癌 (ToxTCa) を認めた2症例: 1. 無症候性甲状腺機能亢進症の43歳の女性でRIにてhot noduleを認め吸引細胞診で悪性所見を認めた。手術待機中に抗甲状腺剤の使用で甲状腺機能は正常化し, 病理組織は乳頭癌で腺内リンパ節への転移は認めるが, 腫瘍摘出後は再発なく経過している。2. 体重減少, 易疲労感の症状がある65歳の女性でMarine Lenhart症候群で吸引細胞診で悪性所見が得られた。1例目と同様に抗甲状腺剤で正常化し抗甲状腺剤は中止された。ToxTCaの頻度は分化型甲状腺癌の内2.1%であるが細胞診とRIによる腫瘍の機能測定が必須である。

18. バソプレッシン (AVP) 反応性サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) 症例と77例におけるAVP応答性の臨床的意義の検討

大野友寛, 間山貴文, 田村 愛
樋口誠一郎, 駒井絵里, 橋本直子
鈴木佐和子, 小出尚史, 田中知明
横手幸太郎

(千大・糖尿病・代謝・内分泌内科/
千大院・細胞治療内科学)
山崎有人, 笹野公伸
(東北大院・病理診断学分野)

【背景】副腎皮質腺腫や原発性大結節性副腎皮質過形成において, 異所性受容体を介してバソプレッシン (ADH) 反応性を認める症例が存在することが知られている。しかしながらその臨床的意義については病因との関わりが示唆されているものの, 未だ十分に明らかにされていない。今回我々は, 副腎偶発腫として発見され, ADH反応性を認めたサブクリニカルクッシング症候群 (SCS) を経験した。ADHに対しコルチゾール (CS) の顕著な奇異性上昇を呈し, 興味深い症例であったため, SCS自験例のデータと合わせて報告する。

【症例】57歳女性。10年前より高血圧に対して近医より処方を受けており, コントロールは良好であった。1年前の大腸ポリープ精査時に行った腹部CTにて左副腎偶発腫を認め, 精査目的に入院となった。CTでは左副腎に57mm大の辺縁整で不均一に造影される腫瘍を認め, MRIでは一部T2強調像高信号を含み, chemical shift imagingにてout-of-phaseで信号低下を認める腺腫の所見であった。FDG-PETでは腫瘍への異常集積は認めず, 左副腎腫瘍に一致してアドステロール集積を認めた。クッシング徴候は認めないものの, 深夜ACTH<5.0pg/ml, CS 10.8 μ g/dlとCSの日内変動は消失, 尿中CS 32.9 μ g/日, 1mgデキサメサゾン抑制試験でCS 4.5 μ g/dlと抑制認めずSCSと診断した。さらにADHに対してCSは5.17倍の著明な奇異性反応を認めた (前値 5.1 μ g/dl, 頂値30分 26.4 μ g/dl)。合併症としては, 骨塩定量にて大腿骨頸部YAM 77%と骨塩減少を認め, PWV 1,376/1,412cm/sであったが高血圧は単剤にてコントロールされており, 75g OGTTでは正常型であった。腫瘍サイズを考慮し, 左副腎摘除術を予定している。

【考察】以前我々はサブクリニカルクッシング症候群において, ADH反応性を呈する群では, 呈しない群に比較してCSは低値にも関わらず合併症の頻度が高いことを報告している。SCS自験例を含めた解析結果を加え報告する。

19. 下垂体静脈サンプリングが局在診断に有用であった、左副腎結節を伴うGR反応性Cushing病の1例

吉井聡美, 河野貴史, 橋本直子
小出尚史, 田中知明, 横手幸太郎
(千大・糖尿病・代謝・内分泌内科)
堀口健太郎, 小林英一, 佐伯直勝
(千大院・脳神経外科)
石渡規生, 井下尚子
(虎の門・病理診断科)

56歳男性。糖尿病悪化の精査中に両側副腎腫大を指摘された。Cushing徴候を認め、各種負荷試験の結果はCushing病に矛盾せず、造影MRIでは下垂体前葉に造影不良域を認めたが、デキサメサゾン抑制試験でACTHの奇異性上昇を呈した。異所性ACTH産生腫瘍鑑別のために施行した下垂体静脈サンプリングの結果からCushing病と診断した。摘出した腫瘍の病理所見、in vitro解析を交えて報告する。

20. 精神疾患として治療された、汎下垂体機能低下症を伴う胚細胞腫瘍の1例

山本 雅, 吉田知彦, 高橋典子
飯野貴明, 馬場雄介, 山本恭平
寺野 隆
(千葉市立青葉・糖尿病・代謝・内分泌内科)

生来健康な18歳男性。多飲多尿、食思不振と倦怠感を主訴に近医を受診しうつ病・心因性多飲症と診断された。しかし治療に反応せず当院紹介となった。血漿浸透圧高値・低張尿から尿崩症を疑い、負荷試験・画像検査から鞍上部胚細胞腫瘍による汎下垂体機能低下症の診断に至った。ホルモン補充を行い症状の劇的な改善を認めた。食思不振などの非特異的な症状のみで発症する胚細胞腫瘍もあり鑑別として考慮が必要であると考えられた。

【血液 (2)】

21. 高齢者の初発、再発、難治性悪性リンパ腫に対するVDS + DEXの有効性

柴宮明日香, 湯浅博美, 仲村彩子
稲垣俊一郎, 新井宏典, 宇津欣和
増田真一, 松浦康弘, 青墳信之
脇田 久 (成田赤十字・血液腫瘍科)

【背景】80歳以上の悪性リンパ腫患者に対する適切な治療法は明らかではない。

【対象・方法】当院で2010年1月から2015年10月の間に、フィルデシン・デキサメタゾン (VDS + DEX) 併用療法で加療した80歳以上の患者26例を後方視的に解析した。

【結果】26例の内、CR 6例、PR 10例であり、生存期間中央値は334日だった。Grade 3以上の副作用による治療中止は1例だった。

【結論】VDS + DEXは高齢者に有効かつ安全であり、在宅期間の延長に寄与できる可能性が示された。

22. 多発性骨髄腫治療におけるボルテゾミブ関連末梢神経障害の自然経過と治療予後、危険因子の考察

仲村彩子, 柴宮明日香, 湯浅博美
稲垣俊一郎, 新井宏典, 宇津欣和
増田真一, 松浦康弘, 青墳信之
脇田 久 (成田赤十字・血液腫瘍科)

ボルテゾミブの登場により多発性骨髄腫の予後は飛躍的に改善した。しかし、ボルテゾミブはその副作用である末梢神経障害により薬剤の休止・減量、中止を余儀なくされるばかりでなく、患者のADL低下をきたすことがある。予後が改善され、慢性疾患とも捉えられ始めた骨髄腫の治療において患者のQOLをいかに担保していくかは重要な課題であり、ボルテゾミブの末梢神経障害の実態と治療予後、神経障害危険因子について考察する。

23. H4-PDGFR β 融合遺伝子を呈する非定型慢性骨髄性白血病 (aCML) に対しイマチニブが奏功した1例

山崎美貴, 小澤真一, 石塚保弘
松本 剛, 深澤元晴 (船橋中央・内科)
武内正博, 畑中康人, 竹田勇輔
大和田千桂子, 堺田恵美子, 中世古知昭
(千大・血液内科)

aCMLはCMLの病態を呈するにも関わらず、Ph染色体陰性の非常に稀な骨髄増殖性腫瘍である。また、PDGFR β 遺伝子変異を伴う骨髄増殖性腫瘍はイマチニブの有効性が示されている珍しい疾患群であり、複数の転座パートナー遺伝子が同定されている。今回、H4-PDGFR β 融合遺伝子を伴うaCMLの症例を経験した。非常に稀な融合遺伝子であったため解析を行ったところ、PDGFR β 遺伝子の新たな切断点を同定した。臨床経過とともに解析結果を報告する。

24. 試験投与を行うことで安全に大動脈弁置換術を施行し得た抗リン脂質抗体合併後天性フォンウィルブラント症候群の1例

長井友莉恵, 田中宏明, 杉田泰雅
 (国保旭中央・血液内科)
 島村淳一, 梅木明秀, 山本哲史
 (同・心臓外科)
 小泉正幸 (長野県立須坂・血液内科)
 松浦康弘 (成田赤十字・血液腫瘍科)

APTT延長で紹介され, 抗リン脂質抗体陽性, フォンウィルブラント因子活性低下が判明した大動脈弁狭窄症の症例に対して, 試験投与を行うことにより補充量を決定し, 安全に大動脈弁置換術を施行し得た症例を経験した。APTT延長の誘因を複数有する症例においても試験投薬により補充量を設定すれば安全に心臓外科手術も行うことができることが示され, 示唆に富む症例であったため報告する。

【糖尿病 管理と指導】

25. 各種経口剤とインスリンの併用療法により見直されてきたGLP-1 Analog

黄 重毅 (黄内科)

約5年前に発売したDPP-IV Analogは, 体重とHbA1cが共に著明に低下したResponder例がいる一方で, 効果が乏しいNon-Responderも多数経験した。その差は大きい, 原因はまだ確定されてない。最近, リラグルチドは各種糖尿病薬とインスリンと併用できるようになった。当院ではBG剤等の経口剤やインスリンとの併用療法を試みて, 多数の有効例を経験した。当院での86例の治療成績を示す。

26. 高感度CRPからみた2型糖尿病の管理法

栗林伸一 (三咲内科クリニック)

当院通院歴のある2型糖尿病患者2,145名について, 同一日時に随時 (食後1.25~2.25時間) に得られた臨床データと高感度CRP (hsCRP) との関連を調べた。結果, hsCRPはHbA1c, 血糖, C-ペプチド, BMI, ALT, γGTP, UA, 血圧と有意に正相関した。脂質ではLDL-Cと正相関したが, それとは独立してTG, nonHDLと正相関し, HDL-Cと負相関した。糖尿病の管理には, 血糖, 脂質, 血圧, 体重, 肝機能の各指標に着目し, それらを改善することで全身に炎症を惹起するあらゆる要因を取り除く必要性が改めて示唆された。

27. NPO小象の会2015年度の活動報告

柳澤葉子, 栗林伸一, 内田大学
 篠宮正樹 (NPO小象の会)

15年2月ロコモ, 6月遺伝子診療のフォーラムを主催。糖尿病通信第4号を市民公開講座で配布。ロッテ球場でキャンペーン3回。教職を対象に「自尊感情を育てて生活習慣病を予防する」を各地で講演。健康ちば推進県民大会で「人は百年働く車一だから手入れが大事です」を講演。NHK-FMちばで健康塾その他のラジオに出演。会報誌18~20号まで発行, 2月14日に10周年記念フォーラム開催。会員番号は437番に到達。

28. 千葉県糖尿病療養指導士/支援士制度 (CDE-Chiba) の報告

篠宮正樹, 栗林伸一, 三村正浩
 櫻井健一, 竹本 稔, 橋本尚武
 (千葉県糖尿病対策推進会議)

糖尿病対策に多くの医療者が組織的に取り組むために, 千葉県糖尿病療養指導士/支援士 (CDE-Chiba) 制度を創設した。2012年に第1回のCDE-Chiba認定のための講義と試験を行い, 2015年11月に第4回の講義と試験を実施, CDE-Chibaが1,000名に達する予定。2015年10月には第2回のCDE-Chibaフェスティバルを行ない, 講演とCDE-Chibaの人達の発表があった。

29. 現代アメリカの病院経営改革の方向性: 日米文化センター主催の訪米研修プログラムに参加して

村野俊一
 (下都賀総合/千大・地域災害医療学寄附講座)

本年10月に日米文化センターの主催する「医療経営革新のための訪米研修プログラム」に参加し, アメリカで最も優れた経営を行っている企業に国家が授与するマルコム・ボールドリッジ賞 (ヘルスケア分野) を昨年度受賞したテキサス州のセントデイビットヘルスケアとヒルカントリー記念病院を含む10施設を視察してきました。

アメリカで現在行われている経営革新の方向性とその具体的な手法を紹介したいと思います。

【大学院研究発表】

30. p53依存的DNA損傷応答経路におけるリン酸化とユビキチン化を介したチェックポイントキナーゼ2の役割

滝口朋子（内分泌研究室）

【目的】DNA損傷シグナルはゲノムの恒常性維持を担い、癌の制御に重要な役割を果たすが、酸化ストレスや慢性炎症に伴う肥満組織や動脈硬化巣においても機能することが報告され注目されている。そこで、癌と生活習慣病に作用する分子機構として、DNA損傷シグナルChk2-p53に着目し、その制御機構を検討した。

【方法】ヒト癌細胞株を用いて、DNA障害依存的なChk2リン酸化状態の変化を観察した。LC-MS/MSによって、Chk2の新規リン酸化部位の同定し、結合タンパク解析を行った。Chk2発現制御におけるユビキチン化の役割を検討するため、ユビキチン化アッセイを行い、FUCCIシステムを用いて細胞周期制御との関連を評価した。病態生理学的な検討のため、乳癌患者のデータベース解析と肥満脂肪組織の発現解析による発現解析を行った。

【結果・考察】ホスタグを用いた生化学的解析から、DNA損傷応答において、時間・濃度依存的にChk2のリン酸化の多段階的变化を認めた。LC-MS/MSを用いてリン酸化状態を解析した結果、新規を含めたリン酸化・メチル化/Ub化部位を同定した。また、Chk2結合分子として、ユビキチン制御に関わる因子やリガーゼ分子を認めた。Fucciシステムと変異体を組み合わせた機能解析から、Chk2はC末端のCysを中心にUb化され、その制御に新規Thr441/Ser442リン酸化が関与し、p53依存的G1 arrest作用を有していた。乳癌患者のデータベース解析より浸潤性乳癌群の間質組織でのChk2発現低下が認められ、肥満脂肪組織の発現解析では、肥満患者におけるChk2リン酸化に伴うp53-p21経路の活性化を認めた。

【結論】DNA損傷応答機構のkey-regulatorであるChk2は、多彩なリン酸化やUb化による発現調整を受けて、p53依存的細胞周期制御を果たすことが明らかとなった。

31. 三次元培養を用いた乳癌悪性形質に関する癌抑制遺伝子p53-RB-GATA3ネットワークとコレステロール合成経路の役割

中山哲俊（内分泌研究室）

【目的】がん抑制遺伝子p53は多くの癌で変異や欠失がみられ、この変異型p53は、「gain of function」により癌の増殖および悪性化に関与することが明らか

となっている。一方、コレステロールと癌と関係性も、コレステロールが腫瘍形成を促進し、増強するという報告がある。しかし、変異p53とコレステロールによる癌の悪性化との関わりについては十分に明らかになっていない。そこで、変異p53による「gain of function」とコレステロール合成経路、特にメバロン酸合成経路（MVA経路）に着目し、3次元培養を用いて悪性形質との関わりを明らかにすることを目的とした。

【方法】Sphere Assayによる悪性形質変化を検討した。次に、MVA経路の阻害と脂質代謝物による形態変化を検討し、MVA経路を司るSREBP2の局在とサイレンシングによる形態変化の検討を行った。更に変異p53とSREBP2の関係性を確認する目的でChIP Assayを行い、最後に、乳がん患者における悪性度、予後の検討を行った。

【結果・考察】Sphere Assayによりp53とRB-GATA3、両経路の調節解除、変異p53のgain of functionが乳がんにおける悪性形質転換に重要であることが示された。また、MVA経路阻害実験により、MVA経路が悪性形質転換に重要な役割を果たすことが示された。3次元培養条件下ではSREBP2の核内移行の促進が形態変化とMalignant Formの増加に重要であることが確認され、更に、SREBP2の乳がんの悪性化には、変異p53の関与があることが示唆された。その機序として、メバロン酸合成経路遺伝子のプロモーター領域にSREBP2と共結合し、SREBP2の転写調節を制御していることが示唆された。また、実際の乳がん患者においてもメバロン酸合成経路遺伝子が乳がんの悪性度や予後に重要であることが明らかとなった。

32. 急性骨髄性白血病におけるがん抑制遺伝子NR4A3の発現抑制に対する遺伝子内DNA高メチル化の関与

清水 亮（血液研究室）

【背景・目的】急性骨髄性白血病（AML）においてがん抑制遺伝子NR4A3の発現は核型異常と関係なく低下している。Nr4a1/Nr4a3欠損マウスはAMLを発症し、さらにこのマウスのAML細胞においてNr4a3を過剰発現するとAML発症を抑制できることが報告されている。したがって、AMLにおけるNR4A3の転写再活性化は、広範な抗腫瘍スペクトラムを伴った新規治療薬へつながる可能性がある。しかしながら、その発現低下の機序はまだまだ明らかにされていない。そこで腫瘍化への関与がよく知られている機序であるDNAメチル化異常がNR4A3の発現低下に関与していると仮説をたて、以下の実験を行った。

【方法】AML細胞株および患者検体におけるNR4A3

のDNAメチル化をバイサルファイトシーケンス法を用いて評価した。さらにDNAメチル化阻害薬であるdecitabine (DAC) を用いて*NR4A3*の発現量変化とDNA脱メチル化の相関を評価した。

【結果・考察】AML細胞株および患者検体において*NR4A3*の高メチル化領域はプロモーター領域には認めず、exon3およびその近傍の領域に認められた。さらにDAC処理により*NR4A3*の脱抑制とexon3の高メチル化領域の脱メチル化が認められた。またデータベースを用いた*in silico*解析から*NR4A3*のexon3領域においてヒト非腫瘍細胞（上皮細胞、単球、Bリンパ球）ではH3K4 me1とH2A.Zレベルのピークが認められたのに対し、AML細胞株であるK562ではピークが認められなかった。したがってexon3がenhancerやalternative promotorといった*NR4A3*の転写制御に関わる機能的配列を有していることが示唆された。

【結論】AMLにおける*NR4A3*の発現低下の機序として遺伝子内DNA高メチル化の関与が示唆された。

33. 初発慢性骨髄性白血病症例における全エクソンシーケンス法を用いた体細胞突然変異の解析

東ヶ崎絵美（血液研究室）

【目的】慢性骨髄性白血病（CML）の発症において*BCR-ABL1*融合遺伝子は非常に強力なdriver mutationであるが、その他の遺伝子異常についての報告は少なく、今回我々は初発CML 24例に対して全エクソーム解析（WES）を行った。

【方法】初発時の末梢血単核球細胞および口腔粘膜細胞からDNAを抽出し、HiSeq2000を用いて全エクソン解析を行った。得られた変異から既知のSNPを除き、末梢血検体と口腔粘膜検体の変異アリル頻度（VAF）をFisher検定で比較し $P < 0.001$ であるものを有意とした。得られた変異はサンガー法で確認を行った。更に得られたWESのデータを元にコピー数解析を行った。

【結果・考察】190個の体細胞変異を認めた。変異数と年齢・ヘモグロビン値に正の相関を、白血球数との間に負の相関を認めた。epigenetic regulatorである*ASXL1*・*TET2*・*TET3*・*KDM1A*および*MSH6*の変異を24症例中6症例（25%）に認めた。*ASXL1*の変異は2症例に認め、いずれもexon12に存在していた。また*RUNX1*や*AKT1*等造血器腫瘍で報告のある遺伝子変異を複数認めた。コピー数解析では1pまたは3qのuniparental disomy (UPD)を1症例ずつに認め、3qのUPDは分子遺伝学的大寛解（MMR）達成後消失していた。Gene Ontology解析では、変異遺伝子は細胞伝達や細胞シグナル経路に関連するものが多かった。

【結論】初発CML 24例に対してWESを行い、190の遺伝子変異が同定され、epigenetic regulatorの変異を25%に認めた。一部の変異はMMRの達成により消失していた。今後MMR達成後検体の解析を進め、TKI治療反応性や予後との関連を研究したい。