

(平成28年度山川寿子研究奨励賞受賞者研究発表)日  
本人2型糖尿病患者の個別化治療におけるインスリン  
療法に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-08-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大屋, 純子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00031994">http://hdl.handle.net/10470/00031994</a>

〔平成 28 年度山川寿子研究奨励賞受賞者研究発表〕

1. 日本人 2 型糖尿病患者の個別化治療におけるインスリン療法に関する研究

(内科学 (第三)) 大屋純子

〔目的〕基礎インスリンをデグルデク (IDeg) かグルルギン 300 U/ml (IGla300) に変更 6 か月後の有効性を比較した。〔対象と方法〕対象は当院で 2015 年 11 月～2017 年 5 月に基礎インスリンを IDeg または IGla300 に変更された 2 型糖尿病患者 151 名。変更前後の HbA1c, BMI, インスリン変化量を IDeg 群と IGla300 群で比較した。〔結果〕変更前に比し変更後の HbA1c は有意に低下, BMI は不変で, いずれの変化量も両群で差はなかった。基礎インスリン投与量は変更前後で不変だが, IDeg 群では IGla300 群に比べ追加インスリン量が有意に減少していた (IDeg-0.1 vs IGla300 0.7u,  $p < 0.05$ )。〔結論〕IDeg, IGla300 はいずれも体重を増加させず HbA1c を改善する傾向があった。以上の結果をふまえ, 持効型溶解インスリン (IDeg または IGla300) に, ①ナトリウム・グルコース共役輸送体阻害薬, ②グルカゴン様ペプチド 1 受容体作動薬, ③超速効型インスリン 1 回打ち, の 3 パターンの併用療法による 48 週間の介入試験を行い, 有効性と安全性について比較する予定である。現在, ① 7 例, ② 6 例, ③ 6 例が登録されている。

〔平成 28 年度佐竹高子研究奨励賞受賞者研究発表〕

1. ヘルパー T 細胞の分化を運命づける樹状細胞の機能分子の探索

(微生物学免疫学教室) 大森深雪

近年増加傾向にあるアレルギー疾患は Th2 サイトカインの産生亢進を共通の特徴とする。Th2 サイトカインの産生は alarmin である表皮由来サイトカインによって誘導されることが知られているが, そのメカニズムには未知な点が多い。そこで私たちは, Th2 サイトカインの主たる産生細胞であるヘルパー T (Th) 細胞に主眼をおいて, 「特定の樹状細胞サブセットが Th2 サイトカインを産生する Th (Th2) 細胞への分化を調節する」という仮説のもとに, alarmin のひとつである thymic stromal lymphopoietin (TSLP) に応答する樹状細胞の同定に着手した。その結果, 3 つの樹状細胞サブセットが皮膚での TSLP 発現に応答してリンパ節に集積することを発見した。次に, セルソーターによりそれぞれの樹状細胞サブセットを純化し, ナイーヴ Th 細胞と抗原存在下で一定期間共培養した。その Th 細胞を回収し, 再活性化した際の機能性サイトカインの産生能を評価した。その結果, 共培養に用いた樹状細胞サブセットによって, Th2 サイトカインおよび interleukin (IL)-9 を高産生する細

胞, IL-10 を高産生する細胞, IL-17A を高産生する細胞が分化し, 特定の樹状細胞サブセットが Th 細胞の分化調節に関与している可能性が示唆された。以上の結果を受けて, Th2 サイトカインおよび IL-9 を高産生させる樹状細胞サブセットについて, TSLP で刺激した時に発現するシグナル分子の網羅的解析を行ったので, その結果について報告する。

〔平成 28 年度中山恒明研究奨励賞受賞者研究発表〕

1. 転移前ニッチ形成を標的とした新規がん治療への展開

(薬理学) 出口敦子・丸 義朗

がんによる死因の多くは, がんが原発巣から離脱した後, 遠隔臓器への転移によるものと考えられている。このような転移性がんに対する治療が臨床上重要な課題となっているが, 現在までに, 完治が望める有効な化学療法は確立されていない。そのため, 転移性がんにおける早期予測や治療法の開発は急務である。

がんの進展には, がん細胞自身の遺伝子レベル上の変異に加えて, 炎症に惹起されたがん周辺部に存在する微小環境 (ニッチ) の存在が明らかとなった。薬理学教室では, がんが原発巣にとどまっている段階において, 将来の転移先となる肺に Toll 様受容体 4 (TLR4) 内因性リガンドを介した転移前ニッチ形成を誘導していることを見出しており (Hiratsuka et al: Nat Commun, 2013), がん周辺部に存在するがん微小環境に加えて, がんを呼び寄せる環境 (転移前微小環境) の存在が示唆されるようになった。さらに我々は, TLR4 阻害薬の肺転移に対する効果を担がんマウスにおいて検証したところ, TLR4 内因性リガンド S100A8 阻害は骨髄由来免疫抑制細胞や腫瘍随伴マクロファージの機能を抑制し, 転移前肺ニッチ形成と腫瘍内における腫瘍血管新生を抑制することから抗腫瘍作用を発揮していることを見いだした (Deguchi et al: Oncogene, 2015)。

転移能を持つがんは, ある程度の臓器指向性を持つことが知られており, 転移を促進する転移前ニッチ形成にも, 組織特異性が存在する可能性が考えられる。我々は, これまでに, 大腸癌転移前肝ニッチ形成に関わる候補因子を cDNA マイクロアレイ法により同定した。マイクロアレイ解析により候補因子としてヒットした分子は肺転移モデルマウスで得られた転移前肺ニッチ形成候補因子とは異なる因子が多く含まれていたが, S100A8 は共通因子としてヒットしたことから, S100A8 が全身性転移に関与している可能性が示唆された。本研究では, S100A8 中和抗体が転移先臓器に依存せず, 転移抑制可能であることを明らかにするため, 大腸癌同所移植モデルマウスを用いて S100A8 中和抗体による肝転移に対する