

糖尿病・血圧主要論文

1、 Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M.
Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of
glimepiride in subjects with type 2 diabetes.

Diabetes Res Clin Pract. 2006 May;72(2):148-54

(解説)

練馬総合病院、鈴木薬剤科長の論文です。学位となった論文の項で詳述。

<http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/diab/article/PIIS0168822705003803/abstract>

2、石井昌俊, 柳川達生, 鈴木麻衣子 (練馬総合病院 薬剤科), 山本浩代 (練馬総合病院 栄養科)
糖尿病治療基本原則の作成と糖尿病栄養指導システム的确立による血糖コントロール
改善の取り組み 練馬医学会誌 Vol.11 Page.51-52 (2005.03.01)

(解説)

練馬総合病院 MQI 活動として行われました。「糖尿病基本原則」を作成し実施しました。その結果、スライディングスケールの使用頻度・期間の有意な減少、看護師の理解度の有意な改善などの効果がありました。さらに、食前指導の予約制を実施したところ、食事指導依頼件数・受講率・受講者数が有意に増加し、指導した患者の血糖コントロールも改善されました。

3. Yanagawa T, Araki A, Sasamoto K, Shirabe S, Yamanouchi T

Effect of antidiabetic medications on microalbuminuria in type 2 diabetic patients.
Metabolism 53, Issue 3, 2004, 353-357.

(解説)

近隣の糖尿病専門医の先生方との共同研究です。降圧剤ではその降圧降下とは別に、薬剤によっては蛋白尿の抑制効果の強い薬剤があることが知られていますが、糖尿病薬で血糖降下作用と別に、薬剤ごとで、蛋白尿の抑制効果の相違に関する研究がほとんどないので、検討してみました。

<http://www.metabolismjournal.com/article/PIIS0026049503005201/abstract>

4、 Yamada S, Yanagawa T, Sasamoto K, Araki A, Miyao M, Yamanouchi T. Atorvastatin
lowers plasma low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in Japanese
type 2 diabetic patients. Metabolism. 2006 Jan;55(1):67-71.

(解説) アトロバスタチンは、コレステロールを低下させることにより動脈硬化を抑える薬剤です。コレステロール低下作用とともに、動脈硬化のもとになる炎症反応もおさえるかもしれないという論文です。慶應の後輩の山田先生(北里研究所病院)と近隣の糖尿病専門医の先生方との共同研究です。

<http://www.metabolismjournal.com/article/PIIS0026049505002969/abstract>

5、 Motohashi Y, Yamada S, Yanagawa T, Maruyama T, Suzuki R, Niino M, Fukazawa T, Kasuga A, Hirose H, Matsubara K, Shimada A, Saruta T.

Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes.

J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jul;88(7):3137-40.

(解説) VitDはVitDレセプターに結合することにより、T細胞の活性化を抑制することから、自己免疫疾患の発症に関与する可能性が報告されています。この研究では急性発症の1型糖尿病の発症に関与する可能性が示唆されました。

<http://jcem.endojournals.org/cgi/content/full/88/7/3137>

6、 Kikuoka N, Sugihara S, Yanagawa T, Ikezaki A, Kim HS, Matsuoka H, Kobayashi Y, Wataki K, Konda S, Sato H, Miyamoto S, Sasaki T, Sakamaki T, Niimi H, Murata M. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene polymorphism confers susceptibility to type 1 diabetes in Japanese children: analysis of association with HLA genotypes and autoantibodies. Clinical Endocrinology 2001 55, 597-603.

(解説) 東京女子医科大学第二病院小児科、杉原教授との共同研究です。小児1型糖尿病患者ではHLAとは無関係にCTLA-4遺伝子の遺伝子型の組み合わせで、GAD抗体価が異なるというデータです。

<http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2265.2001.01397.x>

7、 Yamada S, Motohashi Y, Yanagawa T, Maruyama T, Kasuga A, Hirose H, Matsubara K, Shimada A, Saruta T.

NeuroD/beta2 gene G-->A polymorphism may affect onset pattern of type 1 diabetes in Japanese. Diabetes Care. 2001 Aug;24(8):1438-41.

<http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/24/8/1438>

8、 野村忠昭, 山崎勝巳, 遊佐洋子, 森谷智美, 石崎健寿, 吉田義一

食事が検査値に及ぼす影響ならびに全血放置による血糖値の経時変化

, : 医学検査 : Vol.49 No.8 Page.1188-1193 (2000.08.25)

9. Yanagawa T, Maruyama T, Gomi K, Taniyama M, Kasuga A, Ozawa Y, Terauchi M, Hirose H, Maruyama H, Saruta T. Lack of association between CTLA-4 gene polymorphism and IDDM in Japanese subjects. *Autoimmunity* 29:53-56, 1999.

(解説) 練馬総合病院で行った研究です。当時欧米ではバセドウ病ばかりでなく、IDDM 等の自己免疫疾患で、CTLA-4 遺伝子の関与が数多く報告されていました。日本人の IDDM で調べた所、明らかな相関はみられませんでした。

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10052685&query_hl=2&itool=pubmed_DocSum

10 Yanagawa T, Yoshida Y, Wada N, E Nakao, Ogiwara H, Uyama I, Takahara T, Nomura T, Gomi K, Saruta T. Blood pressure, insulin, and haematocrit values in Japanese subjects over 60 years of age. *J Hum Hypertens* 11, 355-359, 1997.

(解説) 練馬総合病院で行った研究です。健診のデータをまとめました。60歳以上の健常な男性では血圧は収縮期、拡張期ともインスリンと相関し、拡張期血圧はヘマトクリットと相関があるが、女性ではインスリンとの相関は認めず、拡張期血圧はヘマトクリットと相関を認めました。

<http://www.nature.com/jhh/journal/v11/n6/abs/1000456a.html>

甲状腺主要論文

1 Yanagawa T, Hidaka Y, Guimaraes V, Soliman M, DeGroot LJ.

CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a caucasian population. J Clin Endocrinol Metab 80:41-45, 1995.

(解説)

シカゴ大学でまとめた論文です。バセドウ病の発症は一つの遺伝子で規定されるのではなく、複数の遺伝要因が関与し、HLAはその一つの要因であることが認められていました。しかし1974年にHLAが発表されてから、多くの人に認められる第二の遺伝子はありませんでした。この論文で、CTLA-4遺伝子が白人のバセドウ病発症に関わる遺伝子であることを発表しました。発表後、欧米、アジアの多くの研究施設から追認されました。現在ではバセドウ病の第二の遺伝子として認知され、欧米のほとんどの教科書に記載されています。また他の多くの自己免疫疾患の遺伝子としても認知されました。自己免疫疾患、甲状腺の遺伝学に極めて大きな影響を及ぼした論文となりました。

<http://jcem.endojournals.org/cgi/content/abstract/80/1/41> (抄録)

<http://jcem.endojournals.org/cgi/citemap?id=jcem;80/1/41> (引用マップ)

(ISI web of science によると、これまでに250あまりの論文に引用されています。この引用マップでは10の論文が示されていますが、30の論文までのマップを参照することができます)

2 Yanagawa T, Manglabruks A, Chang YB, Okamoto Y, Fisfalen ME, Curran PG, DeGroot LJ.

Human histocompatibility leukocyte antigen-DQA1*0501 allele associated with genetic susceptibility to Graves' disease in a caucasian population. J Clin Endocrinol Metab 76:1569-1574, 1993.

(解説)

シカゴ大学でまとめた論文です。白人のバセドウ病はHLA-DR3が疾患感受性遺伝子であることが認められていましたが、HLA-DQA1遺伝子に関する報告は当時ありませんでした。HLA-DQA1*0501遺伝子が疾患感受性をきたすことを報告しました。この論文で甲状腺の遺伝学分野へデビューし、そこそこの評価をえました(80前後の論文に引用されています)。

<http://jcem.endojournals.org/cgi/content/abstract/76/6/1569>

3. Yanagawa T, Taniyama M, Enomoto S, Gomi K, Maruyama H, Ban Y, Saruta T. CTLA4 gene polymorphism confers susceptibility to Graves' disease in Japanese.

Thyroid 7:843-846, 1997.

(解説)

練馬総合病院で行った研究です。CTLA-4遺伝子が日本人のバセドウ病発症に関わることを発表しました。

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9459626&query_hl=2&itool=pubmed_DocSum

4. Terauchi M, Yanagawa T, Ishikawa N, Ito K, Fukazawa T, Maruyama H, Saruta T. Interactions of HLA-DRB4 and CTLA-4 genes influence thyroid function in Hashimoto's thyroiditis in Japanese population.

J. Endocrinol. Invest 26:1208-1212, 2003

(解説)

学位となった論文の項で詳述

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15055474&query_hl=1&itool=pubmed_DocSum

5 Iwama S, Ikezaki A, Kikuoka N, Kim HS, Matsuoka H, Yanagawa T, Sato H, Hoshi M, Sakamaki T, Sugihara S

Association of HLA-DR, -DQ Genotype and CTLA-4 Gene Polymorphism with Graves' Disease in Japanese Children. Horm Res. 2005 ;63(2):55-60

(解説)

東京女子医科大学第二病院小児科、杉原教授との共同研究です。(学位となった論文の項で詳述)

<http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?typ=fulltext&file=HRE2005063002055>

6、 Ban Y, Taniyama M, Tozaki T, Yanagawa T, Tomita M, Ban Y.

SEL1L microsatellite polymorphism in Japanese patients with autoimmune thyroid diseases. Thyroid. 2001 Apr;11(4):335-8.

<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089%2F10507250152039064>

(解説ではなく余談)

この論文は昭和大学の伴 良行先生との共同研究です。この論文より多少前の話しですが、名古屋の甲状腺学会へ向かうタクシーの中で、伴先生の研究データに関して話を伺いました。「バセドウ病の骨代謝と VITD リセプター遺伝子との関連を調べているが、どうもうまく結果がでない」と

のことでした。よくよく聞いていると、ViTD リセプター遺伝子がバセドウ病の発症に関与しているように思えたので、一度データをまとめなおしてみたらどうかアドバイスしました。詳細に結果をみなおしたところ、ViTDリセプター遺伝子がバセドウ病の発症に関与していることが明らかになり論文にまとめました (Thyroid. 2000 Jun;10(6):475-80)。その後、伴先生は自己免疫性甲状腺疾患の遺伝要因に興味をもち、New York Mount Sinai の Davies 教授の研究室 (柳川の留学中のライバル研究室) へ留学したいということになり、推薦状を書かせていただきました。無事留学が決まり、帰国した今では、この分野の第一人者の一人です。

学位となった論文

当院、もしくは共同研究が学位となった論文。

1、 Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M.

Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes.

Diabetes Res Clin Pract. 2006 May;72(2):148-54

<http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/diab/article/PIIS0168822705003803/abstract>

(学位) 共立薬科大学薬学博士学位論文

経口血糖降下剤であるアマリールは、CYP2C9 により代謝されます。CYP2C9 には野生型と変異型がありますが、変異型の中には代謝活性が低下したものがあります。変異型をもった人はアマリールの代謝活性が低下するため、血中濃度が高くなり、その作用が強くなることを基礎、臨床面から証明した論文です。練馬総合病院の鈴木薬剤科長が計画をたて、研究を行いました。臨床家にとり極めて重要な内容です。

2 Iwama S, Ikezaki A, Kikuoka N, Kim HS, Matsuoka H, Yanagawa T, Sato H, Hoshi M, Sakamaki T, Sugihara S

Association of HLA-DR, -DQ Genotype and CTLA-4 Gene Polymorphism with Graves' Disease in Japanese Children. Horm Res. 2005 ;63(2):55-60

<http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?typ=fulltext&file=HRE2005063002055>

(学位) 東京女子医科大学医学博士学位論文。

東京女子医科大学第二病院小児科 杉原教授と学会場で話をしていたところ、共同研究をしようということになりました。成人発症のバセドウ病では HLA と CTLA-4 遺伝子が発症に関与すること

は明らかになっていますが、小児発症のバセドウ病も同じ遺伝的背景があるかどうかを調べた研究はありませんでした。成人発症のバセドウ病とは遺伝背景が若干異なるというデータです。

3、 Terauchi M, Yanagawa T, Ishikawa N, Ito K, Fukazawa T, Maruyama H, Saruta T. Interactions of HLA-DRB4 and CTLA-4 genes influence thyroid function in Hashimoto's thyroiditis in Japanese population.

J. Endocrinol. Invest 26:1208-1212, 2003

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15055474&query hl=1&itool=pubmed_DocSum

(学位) 慶應義塾大学医学博士学位論文。

橋本病のなかで、甲状腺機能低下症になる患者さんと、ならない患者さんでは遺伝的背景に違いはないかを検討しました。HLA-DRB4 と CTLA-4 遺伝子型の特定の組み合わせを持ち合わせていると機能低下になりやすいことが明らかになりました。

学会発表

- 1 鈴木佳寿子、柳川達生、柴崎敏昭、頭金正博
2型糖尿病患者における CYP2C9 遺伝子多型がグリメピリドの有効性と安全性に及ぼす影響 第 48 回日本糖尿病学会学術総会。神戸、2005 年 5 月。

- 2 山田 悟、柳川達生、笹本和男、荒木 厚、宮尾益理子、山内俊一
Atrovastatin は日本人 2 型糖尿病患者の高感度 CRP を低下させる 第 48 回日本糖尿病学会学術総会。神戸、2005 年 5 月。

- 3、山崎勝巳、岡島菜穂子、柳瀬光二郎、野村忠昭
看護師の SMBG 指導に関する意識調査について
医学検査 Vol.54 No.4 Page.504 (2005.04.25)

- 4 石井昌俊、柳川達生、鈴村麻衣子、山本浩代。 糖尿病治療基本原則の作成と糖尿病栄養指導システムの確立による血糖コントロール改善の取り組み。
第 11 回練馬医学会。2004 年 6 月。

- 5 笹本和男、柳川達生、調 進一郎、伊藤祿郎、荒木 厚、山内俊一
グリメピリドとグリベンクラミドの体重およびレプチン濃度に与える影響の比較 第 45 回日本糖尿病学会学術総会。東京、2002 年 5 月。

- 6 岩間彩香、池崎綾子、菊岡規子、金 恵淑、松岡尚史、柳川達生、酒巻健夫、佐藤浩一、星 まり、杉原茂孝。 日本人小児期発症 Graves 病における CTLA-4 および HLA-DR, -DQ の関係。
第 75 回日本内分泌学会学術総会。大阪、2002 年 6 月。

- 7 柳川達生、荒木 厚、笹本和男、調 進一郎、山内俊一
ピオグリタゾンとグリクラジドによるアルブミン尿減少効果の比較
第 44 回日本糖尿病学会学術総会。京都、2001 年 4 月。

8 Yanagawa T. CTLA-4 gene and autoimmune thyroid diseases.
Genetics of complex thyroid diseases. : Satellite symposium, 12 th
International thyroid congress, Kyoto Oct 21, 2000. (招待講演)

9 Terauchi M, Yanagawa T., Ishikawa N, Ito K, Gomi K, Morimoto J, Maruyama
H, Saruta T. CTLA4 gene polymorphism and HLA-DRB4 gene in Japanese
patients with Hashimoto s thyroiditis. The 72nd Annual meeting of the
American thyroid association, Palm Beach, Florida, October, 1999.

10 柳川達生. 複数の自己免疫疾患発症に關与する CTLA-4 遺伝子。
1 型糖尿病の発症機序ワークショップにて講演。
第 42 回日本糖尿病学会学術總會。横浜、1999 年 5 月。