P2-31.
アザシチジン耐性白血病細胞における BET ファミリー阻害剤の分子機構の解明

（大学院修士課程 2 年医学総合研究所分子腫瘍研究部門）
○大須賀美穂
（医学総合研究所）
今西　哲、高橋　諒子、大屋敷純子
（先端分子探索寄附講座）
梅津　知宏、小林　千晶
（血液内科学）
片桐誠一朗、大屋敷一馬

【背景と目的】 アザシチジン（AZA）の作用機序は単に DNA 脱メチル化作用だけではなくヒストン修飾を含めた複雑な分子機構が想定されているが、その詳細は不明である。一方、BET ファミリータンパク質はアセチル化ヒストンと結合してクロマチン制御や DNA 修復制御に関与することが知られている。そこで、本研究では、BET ファミリーの AZA 耐性白血病細胞における役割を明らかにするために以下の研究を行った。
【方法】 白血病細胞株 U937 と、これに由来する AZA 耐性株 R-U937 細胞に BET ファミリー阻害剤 I-BET151 を添加し IC50 および DNA 損傷を測定した。また、免疫細胞化学的染色で I-BET151 添加後 48 時間のリン酸化 ATM（p-ATM）と BRCA1 の局在を検討するとともに、ウエスタンブロットで ATM の基質タンパク質（BRCA1、CHK1、CHK2）のリン酸化レベルを比較した。
【結果】 I-BET151 の IC50 は U937 で約 2 μM、R-U937 で約 0.75 μM で、γH2AX 陽性細胞は、R-U937 で親株よりも著明に増加していた。I-BET151 の ATM/BRCA1 シグナルへの影響を調べたところ、親株では I-BET151 投与前後で p-ATM、BRCA1 とも foci 形成がみられたのに対して、R-U937 では BRCA1 の foci が I-BET151 投与後顕著に減少していた。さらに ATM 基質タンパク質のリン酸化レベルも、I-BET151 処理後の R-U937 で顕著に低下し、BET ファミリーの阻害が R-U937 における ATM シグナルを不活化していることが示された。
【考察】 今回の検討より BET ファミリーによる DNA 修復制御が、R-U937 の DNA 不安定性回避に関与している可能性が示唆された。今後は AZA 耐性造血器腫瘍患者細胞での検討が望まれる。

P2-32.
THE EFFICACY OF SWITCHING FROM OTHER BASAL INSULIN TO INSULIN DEGLUDEC AMONG PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES ON INTENSIVE INSULIN THERAPY

（社会人大学院博士課程 1 年糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科学）
○Ishikawa Takuya
（The Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism）
Kakizaki Yusuke, Sasaki Junko, Tamaru Shinichi
Shikuma Junpei, Ito Rokuro, Miwa Takashi
Odawara Masato
（The Department of Pharmacy）
Sakakura Keiichi

【Background】 To compare the efficacy of insulin degludec（IDeg）, long-acting basal insulin, to other kinds of basal insulin in Japanese patients with diabetes on intensive insulin therapy.
【Method】 Twenty nine Japanese diabetes patients on intensive insulin therapy changed basal insulin to IDeg［type 1 diabetes（T1DM）: *n*=13, type 2 diabetes（T2DM）: *n*=16, male : *n*=12, female : *n*=17, mean age : 59±14 years, mean body weight（BW）: 58.8±14.8 kg, mean BMI : 22.2±4.7, mean HbA1c : 8.9±1.7%］were recruited. We investigated each of followings retrospectively switching to IDeg : the changes in body weight（BW）, HbA1c, total insulin dose, and basal insulin dose.
【Result】 There was significant HbA1c decline in all without insulin dose changes in total. In T1DM total insulin dose and basal insulin dose were reduced significantly and HbA1c was decreased after a month. In T2DM HbA1c was significantly decreased only after 3 months without insulin dose changes. There was significant decline in total insulin dose for 6 months period in the group which changes basal insulin from

twice-daily. We recognized meaningful increase in BW in total. In T1DM there was no significant change in BW.

【Conclusion】 Changing basal insulin to IDeg is useful to improve HbA1c in diabetes on intensive insulin therapy. Regarding a reason for increase in BW in T2DM, we considered the fact of no insulin dose reduction. In this study, the ratio of patients who were changed from insulin detemir might be related to the weight gain.

P2-33.
持続血糖モニターを用いた、リラグルチドとSGLT-2阻害薬の併用効果における検討

（社会人大学院博士課程3年糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科学）
○安部　浩則
（糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科）
髙橋　友乃、藤村　佳世、赤岡　寛晃
楊　傑仲、金澤　昭、三輪　隆
小田原雅人

【はじめに】 SGLT-2（sodium glucose cotransporter-2）阻害薬は今までの抗糖尿病薬とは異なる機序で血糖改善効果を持つ薬剤であり、上市されて間もないため、いまだ他の薬剤との併用効果において未知の部分が多い。今回我々は、GLP-1（Glucagon-like peptide-1）作動薬のリラグルチドに各種SGLT-2阻害薬を併用した効果をCGM（Continuous Glucose Monitoring）を用いて検討した。

【対象】 糖尿病教育入院中の患者6名にインスリンで糖毒性解除後、リラグルチドを導入し、短期間で0.9 mgへ増量し、安定した段階でCGMを装着し、SGLT-2阻害薬を投与した。SGLT-2阻害薬は症例ごとに薬剤と順番を変え投与した。また出来うる限り、連日蓄尿検査も施行した。

【結果】 いずれの症例でも、血糖は良好となり、低血糖は観察されず、血糖の変動幅の評価となるSD（Standard Deviation）および、MAGE（mean amplitude of glycemic excursions）が改善していた。体重も減少していた。SGLT-2阻害薬投与数日で血中のケトン体が上昇するケースが観察されたが、いずれも1週間をめどに改善した。

【考察および結語】 リラグルチドにSGLT-2阻害薬を併用することで、いずれの症例においても血糖は良好となり、血糖の変動幅の評価となるSDおよびMAGEが改善していた。SGLT-2阻害薬の単独使用よりGLP-1作動薬を併用することで低血糖になるリスクも減少させることが期待できる。血糖変動の幅が少なくなることで、将来起きうる大血管障害などの糖尿病合併症リスクも軽減させられる可能性があり、SGLT-2阻害薬とGLP-1作動薬の併用は糖尿病患者において今後期待される治療法の一つと考えられる。

P2-34.
糖尿病患者における血清亜鉛濃度の検討

（社会人大学院博士課程4年糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科学）
○櫻井　衛
（糖尿病・代謝・内分泌・リウマチ・膠原病内科）
三輪　隆、志熊　淳平、柿崎　雄介
楊　傑仲、田丸　新一、佐々木順子
永井　義幸、田辺　節、田口　彩子
高田　晴子、伊藤　禄郎、髙橋　友乃
酒井　裕幸、金澤　昭、小田原雅人
（睡眠学寄附講座）
駒田　陽子、井上　雄一

【背景と目的】 生体微量元素である亜鉛と糖尿病との関わりでは、古くからインスリンの構成元素としての重要性が知られていたが、患者の血中濃度についての報告は決して多くはない。今回我々は、糖尿病患者における血清亜鉛濃度（Zn）と他の臨床指標との関連、および患者の健康関連QOLとの関連性を検討した。

【対象と方法】 2014年2月中に当院糖尿病外来を受診した糖尿病患者のうち、調査参加への文書同意が得られた1,032名。内訳は男性710名（62±13歳；平均値±標準偏差）、女性322名（64±14歳）。また、健常対照として、我々が管理する健常者データベースから50-70歳の男性122名を抽出し、今回の対象糖尿病患者群で年齢・性別をマッチさせた233名の男性患者との比較も行った。採血は原則として空腹時で行った。健康関連QOLはSF-8スタンダード版を用い、下位尺度である① 身体機能（PF）、