



糖尿病学 イラストレイテッド

序章

糖尿病の成因と病態 (春日雅人)

13

- 糖尿病とはいかなる疾患か? 14
- 糖尿病の成因と病態 15
- 糖尿病の診断 14
- 今後の展望 20

第1章

インスリン分泌と作用の基本的分子機構

21

- 1** インスリン分泌の基本的分子機構 (柴崎忠雄, 清野 進) 22
 - グルコース応答性インスリン分泌 23
 - ホルモン, 神経入力, アミノ酸, 遊離脂肪酸によるインスリン分泌制御 27
- 2** インスリン作用の基本的分子機構 (植木浩二郎) 31
 - インスリン受容体とその基質 32
 - IRS タンパク質に結合する SH2 タンパク質とその下流シグナル 33
 - インスリンシグナルの抑制・修飾機構 36

第2章

糖尿病の発症・病態における臓器の役割

41

1 膵島

- 1** 膵島の発生・分化と再生医療への展望 (小島 至, 山田聡子) 42
 - 膵臓の発生 42
 - ヒト膵の発生—マウス膵と比較して 48
 - 膵島再生の実現に向けて—現状, 課題と展望 49
- 2** 1型糖尿病における膵 β 細胞傷害の分子機構 (長谷田文孝, 佐野寛行, 寺前純吾, 花房俊昭) 52
 - 自己免疫性1型糖尿病の成因 53
 - 劇症1型糖尿病の成因 59

3 2型糖尿病における膵β細胞不全の分子機構 (藤谷与士夫, 綿田裕孝)	63
■ 膵β細胞の代償機転と2型糖尿病	63
■ 2型糖尿病にみとめられる膵β細胞機能不全	64
■ インスリン抵抗性に対する膵β細胞容積増加のメカニズム	64
■ インクレチンによる膵β細胞容積増加のメカニズム	65
■ 糖毒性による膵β細胞機能不全	66
■ 妊娠時における膵β細胞機能維持機構	67
■ 小胞体ストレスと膵β細胞機能不全	67
■ 膵β細胞におけるオートファジー	68

2 脂肪組織

1 白色脂肪細胞および褐色脂肪細胞の発生・分化調節機構 (大野晴也, 梶村真吾)	72
■ 脂肪細胞の発生	73
■ 脂肪細胞の分化制御	76
2 褐色脂肪組織の機能 (齊藤昌之)	81
■ 褐色脂肪組織でのUCP1による熱産生	82
■ 褐色脂肪組織の生理的役割	82
■ 褐色脂肪組織でのグルコース代謝	84
■ ヒトの褐色脂肪	86
3 アディポカインの糖尿病発症・病態における役割 (山内敏正, 門脇 孝)	90
■ 肥満の脂肪組織におけるマクロファージ浸潤	91
■ 善玉アディポカイン, アディポネクチン	91
■ 善玉・悪玉アディポカインの相互作用とそのネットワークの破綻	94
4 肥満における脂肪組織の慢性炎症とインスリン抵抗性 (岩崎順博, 菅波孝祥, 小川佳宏)	98
■ 肥満に伴う脂肪組織炎症	99
■ 脂肪組織炎症の分子メカニズム	101
■ 慢性炎症と病態生理学的意義	104

3 肝臓

1 糖代謝における肝臓の役割 (松本道宏)	108
■ エネルギーの貯蔵・動員と肝臓	109
■ ホルモンによるエネルギーの貯蔵・動員の調節	109
■ 摂食後から絶食状態への時間経過に伴う血中グルコースの由来	110
■ 肝臓における糖産生の制御	110
■ 2型糖尿病における高血糖への肝臓の関与	116
2 脂質代謝における肝臓の役割 (石井清朗, 島野 仁)	119
■ 肝臓における脂質代謝メカニズム	119
■ 脂肪酸の分解および合成	121
■ ケトン体の代謝	123
■ 転写因子SREBP-1cの脂肪酸合成機構	123
■ SREBP-1cと糖尿病	123
■ 糖尿病と脂肪酸の質的变化	124
■ 糖尿病と脂質代謝にかかわる新たな因子	127

4 骨格筋

1 糖・脂質代謝における骨格筋の役割 (江崎 治)	130
■ 体全体のエネルギー消費に占める筋肉の役割	131
■ 筋肉の役割	132
■ インスリンによるグルコースの取り込み亢進機序	134
■ 筋肉での脂肪酸の代謝	136
■ 筋肉量の維持	136

2 運動療法の分子基盤 (小川 渉)	141
■ 運動による骨格筋のエネルギー源の変化	141
■ 筋収縮によるグルコース取り込み活性化機構	142
■ AMPK によるグルコース取り込みの活性化	143
■ TBC1D4 とグルコース取り込みの活性化	144
■ Ca ²⁺ シグナルとグルコース取り込みの活性化	145
■ 運動による急性インスリン感受性増強効果	145
■ トレーニングによるインスリン感受性増強	146
■ PGC-1 α と骨格筋のリモデリング	146
■ PGC-1 α の転写制御のパートナー	147
■ PGC-1 α 発現増加と骨格筋リモデリングのシグナル	148

5 中枢神経

5 中枢神経による代謝の制御 (戸田知得, 箕越靖彦)	150
■ 中枢神経系による摂食調節作用とその機構	151
■ 中枢神経系による脂質代謝およびエネルギー代謝調節	154
■ 中枢神経系による糖代謝調節	155
■ 中枢神経系による骨代謝調節	159

6 臓器間の関係

6 臓器間シグナルによるエネルギー代謝の制御 (山田哲也, 片桐秀樹)	161
■ 末梢から脳へのエネルギー代謝情報伝達	162
■ エネルギー状態の短期変化の伝達	162
■ エネルギー状態の長期変化の伝達	165
■ 臓器間相互作用と生活習慣病	167

第3章 遺伝素因とエピジェネティクス

171

1 1型糖尿病の遺伝因子 (葺峰義久, 池上博司)	172
■ 1型糖尿病の遺伝	172
■ 疾患感受性遺伝子	173
■ 今後への展望	177
2 2型糖尿病の遺伝素因 (安田和基)	180
■ ゲノムワイド相関解析 (GWAS) と糖尿病	181
■ GWAS により同定された遺伝因子	182
■ GWAS により明らかになった遺伝因子の意義と課題	186
■ 遺伝素因と環境因子との相互作用	187
3 代謝とエピジェネティクス (油谷浩幸)	190
■ エピジェネティクスと代謝	191
■ エピゲノム解析手法	196

第4章 合併症の発症機序

201

1 糖尿病合併症の臨床 (春日雅人)	202
■ 糖尿病合併症 (各論)	202
■ メタボリックメモリー	207

2	細小血管症発症の分子機構 (山本靖彦, 山本 博)	210
	■ 細胞内代謝異常	211
	■ AGE	212
	■ 細胞のストレス	212
	■ その他発症にかかわる要因	213
3	糖尿病網膜症の発症機序 (石田 晋)	215
	■ 臨床試験の結果から発症機序を考える	215
	■ VEGF による発症機序	216
	■ 炎症による発症機序	217
	■ 網膜 RAS による発症機序	218
	■ 高血糖による3大分子経路	219
4	糖尿病性腎症の発症機序 (土井俊夫)	222
	■ 糖尿病性腎症の病態	222
	■ 糖尿病の病期	223
	■ 糖尿病性腎症の診療の現状とその問題点	223
	■ 高血圧への関与	224
	■ 成因解析に基づく研究とその意義	224
	■ 今後の展望	226
5	糖尿病性神経障害の発症機序 (八木橋操六)	228
	■ 神経障害の発症進展の危険因子	229
	■ 神経障害が起こる解剖学のおよび生化学的特徴	229
	■ 高血糖に基づく神経障害発症機序	229
	■ 神経障害と関連する遺伝因子	233
6	糖尿病における動脈硬化症の発症・進展機序 (石橋 俊)	235
	■ 高血糖は動脈硬化症のリスクか?	235
	■ 高血糖は活性酸素や AGE を介して血管の炎症を惹起する	236
	■ 高血糖によるエピゲノム変化が metabolic memory の正体か?	237
	■ マクロファージのインスリン抵抗性も泡沫化と細胞死を制御する	239
	■ 全身の炎症や脂質も自然免疫の制御によって動脈硬化の形成に与る	240
	■ アディポカインも動脈硬化と関係?	241
	■ インクレチンやチアゾリジン誘導体などとの関連	241

第5章

糖尿病治療薬とその作用機序

243

1	SU 薬と速効型インスリン分泌促進薬 (長嶋一昭, 稲垣暢也)	244
	■ SU 薬および速効型インスリン分泌促進薬の薬剤構造	245
	■ KATP チャンネルの構造	246
	■ SU 薬および速効型インスリン分泌促進薬による膵 β 細胞インスリン分泌機序	246
	■ SU 薬の副作用	247
	■ SU 薬による治療対象候補の新たな展開	249
2	α-グルコシダーゼ阻害薬 (柱本 満)	250
	■ α -グルコシダーゼ阻害薬の作用機序	250
	■ α -グルコシダーゼ阻害薬の適応・用法・副作用	251
	■ α -グルコシダーゼ阻害薬のエビデンス	253
3	ビグアナイド薬 (坂本 啓, 林 達也)	256
	■ ビグアナイド薬の歴史, 発展と実際	256
	■ 生理作用とメカニズム	258

4	チアゾリジン薬 (前田法一, 下村伊一郎)	261
	■ PPAR	261
	■ PPAR γ とチアゾリジン薬	262
	■ チアゾリジン薬の作用機序	263
	■ チアゾリジン薬の臨床効果	264
5	DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬 (山田祐一郎)	267
	■ インクレチンとは	267
	■ インクレチンの隣作用	268
	■ インクレチンの隣外作用	269
	■ インクレチン薬	269
	■ GLP-1 受容体作動薬	270
	■ DPP-4 阻害薬	270
	■ インクレチン薬の多様な効果	271

第6章

関連分野の最近の進歩

273

1	non-coding RNA による代謝調節 (南茂隆生, 安田和基)	274
	■ 古典的 ncRNA と代謝	275
	■ miRNA と代謝	276
	■ snoRNA と代謝	276
	■ lncRNA と代謝	277
2	分子時計の異常による肥満・糖尿病の発症 (向阪 彰)	278
	■ 哺乳類の体内時計	279
	■ 分子時計の異常と肥満症	281
	■ 分子時計の異常と糖尿病	282
3	代謝とオートファジー (久万亜紀子, 水島 昇)	285
	■ オートファジーとは	285
	■ オートファゴソーム	285
	■ オートファジーの役割	286
	■ 栄養代謝とオートファジー	287
	■ オートファジーの制御	288
4	インスリン様シグナルと寿命・老化の制御 (田口明子)	291
	■ インスリン様シグナルの進化	291
	■ シグナルの機能欠損型変異が健康長寿を導く	293
	■ 寿命, 老化調節のコントロールセンターはどこか?	295
5	糖尿病・肥満モデルマウスの最近の進歩 (阪上 浩)	297
	■ 自然発症糖尿病・肥満モデルマウス	297
	■ 薬剤誘発糖尿病・肥満マウス, 食餌誘発糖尿病・肥満マウス	298
	■ 発生工学手法による糖尿病・肥満モデルマウス	299
	■ 新たな糖尿病・肥満モデルマウスの作製	302