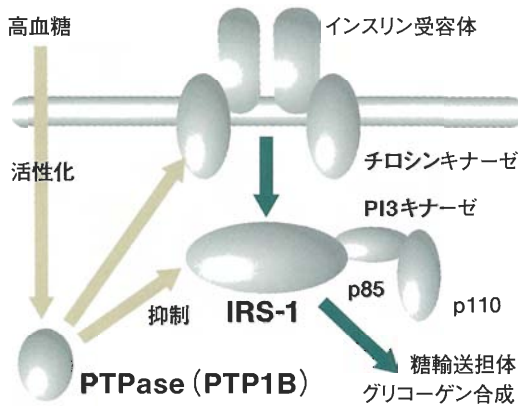


糖尿病の病態解明と血管合併症の阻止を目指した分子生物学的研究

内科学第三講座

インスリン抵抗性機構の解明とその是正

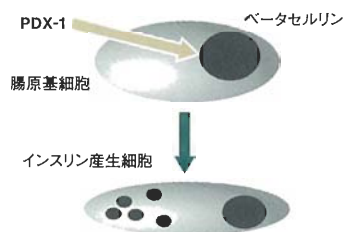
インスリン抵抗性発症におけるチロシンホスファターゼの意義



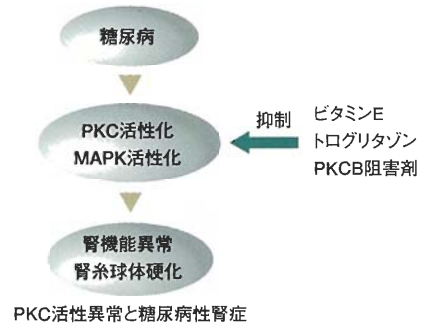
糖尿病患者における糖毒性によるインスリン受容体障害を証明した (Diabetes 1991.)。糖毒性によるインスリン抵抗性発症機構におけるチロシンホスファターゼの役割を解明した (J Biol Chem, 1995, Diabetologia, 1999.)。トランスジェニックマウスの手法を用いたチロシンホスファターゼ機能異常によるインスリン抵抗性モデルマウスを作製した (J Biol Chem, 1996, 1999.)。

糖尿病遺伝子治療の新しい試み
十二指腸上皮幹細胞分化誘導の可能性

十二指腸上皮幹細胞に分化誘導因子である転写因子 (PDX-1) を遺伝子導入し、さらにベータセルリンなどの分化誘導因子を加えることで、in vitroではあるが、インスリン分泌細胞の作製に成功した。この手法を改良して、経口可能な遺伝子治療を計画中である。(論文投稿中)

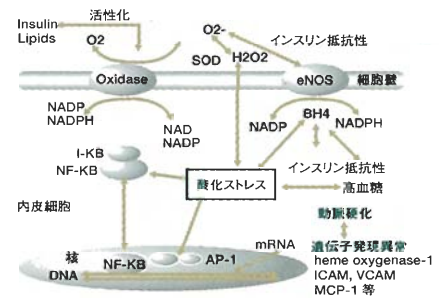


糖尿病性腎症の発症・進展における分子機構の解明とその対策



腎症の発症・進展における分子機構としてポリオール代謝経路の異常 (Diabetologia, 1991, Diabetes, 1992.)、Protein Kinase C (PKC)-Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)の活性化 (Kidney Int, 1993, Diabetologia, 1994.) を見出した。PKC阻害剤による腎機能或いは組織学的異常の改善 (Faseb J in press, Diabetes in press) を明らかにした。

糖尿病における酸化ストレスの分子機構とその是正



インスリン抵抗性状態ではテトラヒドロピオプテリン代謝異常を介するeNOSよりのO2⁻産生の増加 (Diabetes, 1999.)。

糖尿病心血管組織での酸化ストレス反応性転写因子活性の上昇と遺伝子発現異常 (Diabetes, 1998.)。

患者血中リポ蛋白の酸化ストレスを介する遺伝子発現異常 (Diabetologia, 1997.)。

高血糖状態の内皮細胞におけるNADPH産生低下を介する酸化ストレス処理能力の低下 (Diabetes, 1997.) を証明した。