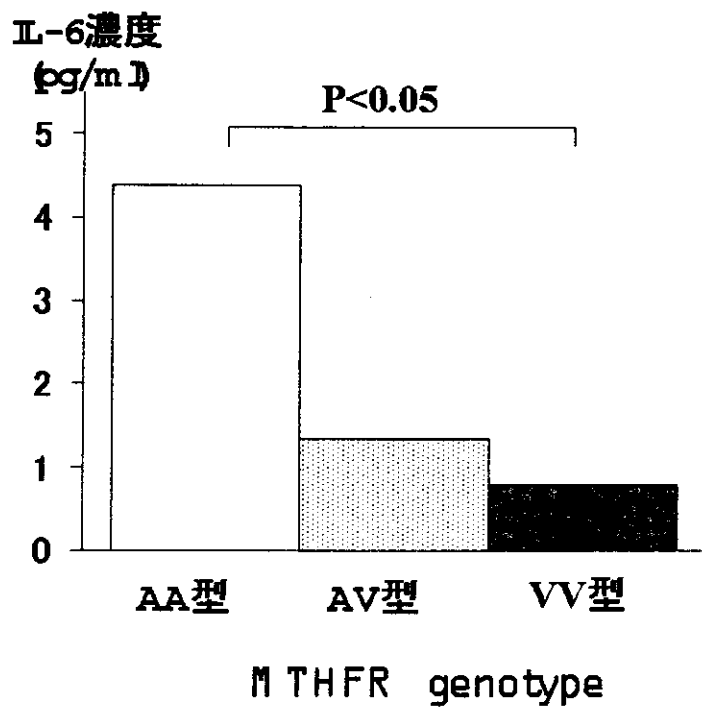


図 5

血清IL-6濃度とMTHFR genotype



高齢者軽症糖尿病の長期予後に関する研究

分担研究者 神崎 恒一 東京大学医学部老年病科講師

研究要旨 高齢者軽症糖尿病の長期予後予測における血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilatation; FMD)の意義について検討した。60歳以上の糖尿病患者(HbA1c6.0以上10.0未満)において、FMDの低下(<3.5%)と脳・心・血管イベントの発症との間に有意な相関が認められた。高齢者糖尿病患者の予後を考える上で血流依存性血管拡張反応を考慮することは有用であると考えられる。

A. 研究目的

糖尿病の合併症として、網膜症、腎症、神経症は三大微小血管症としてよく知られているが、動脈硬化性の心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症などの大血管症も患者の生命予後を規定する上で重要である。したがって糖尿病の治療は、微小血管症の予防とともに冠動脈疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の発症を防ぐことにもつながる。もし動脈硬化を定量的に評価することができれば、個々の患者の動脈硬化性疾患の発症リスクおよび予後をより正確に予測することができると考えられる。このことは、動脈硬化性疾患の発症頻度が高い高齢者において特に重要であると考えられる。

動脈硬化の発症機転の一つに血管内皮細胞の障害があることが Russell

Ross の障害反応説により示されており (Ross R. N Engl J Med. 1999)、血管内皮機能の低下は動脈硬化の初期変化として重要な所見と考えられる。血管内皮機能は超音波装置によって血流依存性血管拡張反応 (Flow-mediated dilatation; FMD)を用いることにより非侵襲的に検出することが可能である。我々は、糖尿病をはじめ高血圧、高脂血症、肥満など動脈硬化リスクの重積によって血管内皮機能(FMD)が低下すること (Hashimoto M. Hypertens Res 2000)、FMD が頸動脈肥厚など他の動脈硬化検査法と相関すること (Hashimoto M. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999)、内臓脂肪の蓄積が FMD の低下につながる事 (Hashimoto M. Int J Obes Relat Metab Disord 1998)などをこれまで報告

してきた。これらの事実から、FMD は高齢者の糖尿病患者における動脈硬化性疾患の発症リスクと関連することが予測される。以上の点を背景として、高齢者糖尿病患者において、血管内皮機能としての FMD と脳・心・血管疾患の発症との間に関連があるかどうかを検討することを目的とし、一昨年と昨年、FMD が脳・心・血管疾患の発症と関連があることを報告した。今回、さらに 12 ヶ月間の追跡調査を行い、再評価を行った。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院外来通院中および入院中に動脈硬化の評価を目的として FMD を検査した 60 歳以上の糖尿病患者 (HbA1c 6.0 以上 10.0 未満) 45 名を対象とした。各症例の臨床背景は FMD 検査時に調査した。FMD 検査は、超音波装置 (東芝、SSA-270A) と 7.5-MHz 末梢血管用プローブを用いて、従来報告している方法により一人の検者が行った。安静時の右上腕動脈 (肘より 3-5 cm 上部) の血管径、および 5 分間の駆血解除後の反応性充血時の血管径を計測し、その増加率を %FMD として表した (図1)。

各症例における経過中の脳・心・血管イベントの発生は、カルテ閲覧および通院中断症例では電話による聞き取りにより調査した。脳・心・血管イベントは、冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症)、心不全、

脳血管障害、末梢血管障害の新規発症および心突然死とした。電話による聞き取りでイベントの発生が疑われた場合、受診医療機関から正確な情報を入手した。フォローアップ期間は、平均 66.6 ± 18.3 ヶ月 (mean \pm SD) であった。

これまでの我々の中高齢者における研究結果から、%FMD 3.5 未満が脳・心・血管イベント発症リスクとなることが判明しているため、今回も %FMD ≥ 3.5 と %FMD < 3.5 の 2 群に分けて検討した。

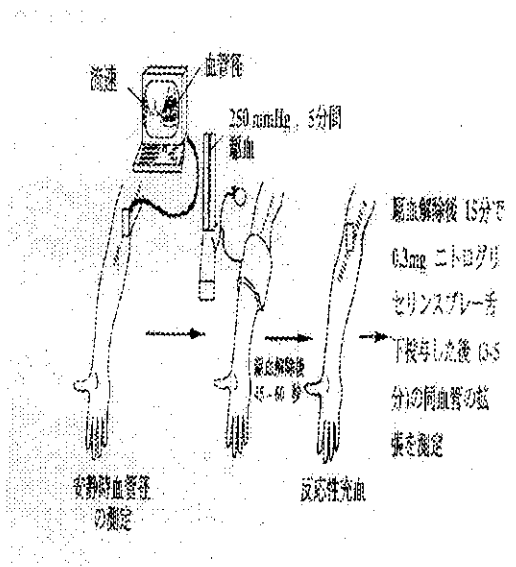


図1: 血流依存性血管拡張反応の検査手順

図1: 血流依存性血管拡張反応

反応性充血による血流依存性血管拡張反応 (Flow mediated dilatation: FMD) は内皮依存性血管拡張反応であると考えられている。内皮障害が動脈硬化発症の最初のイベントであると考えられており、FMD の低下は動脈硬化の初期変化を捉えうると考えられる。

C. 研究結果

60 歳以上の軽度糖尿病症例(45 名; HbA1c6.0 以上 10.0 未満)を %FMD ≥ 3.5 の群(26 名)と、%FMD < 3.5 の群(19 名)に分けた。両群間に年齢(67.9 \pm 6.5 対 68.1 \pm 6.5, mean \pm SD)、性、合併症の頻度、HbA1c などの背景因子には差を認めなかった。前回(平均約 55 ヶ月間)までの経過では、脳・心・血管イベントは、%FMD ≥ 3.5 の群で 6 例であったのに対して、%FMD < 3.5 の群では 9 例に起こり、%FMD 低値群で多い傾向が認められた。今回さらに 12 ヶ月間の追跡調査では、脳・心・血管イベントは %FMD ≥ 3.5 の群では 2 例(脳梗塞、TIA)に起こったのに対して、%FMD < 3.5 の群では 1 例(脳梗塞)にみられ、同症例は最終的に死亡した(他に、%FMD ≥ 3.5 の群では悪性腫瘍により 1 例が死亡)。全経過(平均約 66 ヶ月間)を通じては、脳・心・血管イベントは %FMD ≥ 3.5 の群で 8 例であったのに対して、%FMD < 3.5 の群では 10 例にみられ、血流依存性血管拡張反応不良群で脳・心・血管イベント発症および死亡数が多かった。生存分析では %FMD < 3.5 の群で有意にイベント発生が多かった(Logrank 検定 $p=0.0047$)。また、脳・心・血管イベントによる死亡は %FMD ≥ 3.5 の群では 0 例であったのに対し、%FMD < 3.5 の群では 4 例にみられ、脳・心・血管イベントによる死亡と血流依

存性血管拡張反応との間に有意な相関が認められた(Fisher の直説法 $p=0.026$)。

D. 考察

昨年までの追跡調査で、高齢者糖尿病患者において FMD の低下($< 3.5\%$)が脳・心・血管疾患の発症と関連がある可能性を報告したが、さらに 1 年間の追跡調査により、Logrank 検定により有意な相関があることが示された。さらに、致死性脳・心・血管疾患の発症と FMD との間に相関があることも明らかになった。このことから、脳・心・血管イベントの高リスク患者を簡便に層別化する方法として、FMD の測定が有用であると考えられる。今後もさらに症例を増やして検討する予定である。

今回の予後調査において、平均約 5.5 年間のフォローアップ期間中に、FMD 低下群の多数例に脳・心・血管イベントの発生および死亡を認めた。これは対象症例の多くがすでに何らかの合併症を有し、しかも半数以上が脳・心・血管疾患の既往を有する、つまり高リスク患者であることによると思われる。今後は一次予防の検討、すなわち合併症のない高齢者軽症糖尿病での検討が必要である。

FMD 低下の基準を 3.5%未満としたのは、中高齢者全体における検査値の分布で 25 パーセンタイル、75 パーセンタイ

ルがそれぞれ 3.5%、7.0%であったこと、FMD 3.5%未満の群が中高齢者では脳・心・血管疾患の発症リスクが高かったことによる。今回同様の基準により発症リスクとの関係が示されたわけであるが、高齢者糖尿病患者における高リスクの判定をFMD 3.5%未満とすることが妥当であるか否かについて今後の検討が必要である。また、FMD 検査は各施設間での数値に隔たりを認めており、臨床検査として一般化するにはまだ問題が残されているといえる。

動脈硬化度を非侵襲的に計測する方法は他にもいくつかあり、超音波による頸動脈肥厚、脈波伝搬速度、超高速CTによる冠動脈石灰化病変の評価などがある。非侵襲的かつ簡便な動脈硬化度の測定方法が開発されれば、さらに一般臨床の場で施行しやすい「動脈硬化度を加味した高齢者糖尿病の管理基準」が作成できると考えられる。また、糖尿病患者には大動脈石灰化を伴う症例が多いことから、高齢者糖尿病の長期予後を予測するにあたり、今回の FMD だけでなく、胸腹部X線およびCTスキャンにおける大動脈石灰化や、血管硬度の指標である指尖脈波との相関も加味し、脳・心・血管疾患の発症との関連を検討することも予定している。さらに、われわれはFMD の検査法の改良(自動化による再現性の安定化)などの検討を行っていき、症例数を増やして、心血管イベントを含

めた長期的予後を検討する予定である。

E. 結論

高齢患者を対象とした長期追跡調査により、血流依存性血管拡張反応の低下と脳・心・血管疾患のイベント発症との間に関連性が認められた。軽症糖尿病患者の予後を考える上で、血流依存性血管拡張反応を測定することは有用であると考えられる。

F.健康危険情報

特記すべき事項無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Kozaki K, Kaminski WE, Tang J, Hollenbach S, Lindahl P, Sullivan C, Yu JC, Abe K, Martin PJ, Ross R, Betsholtz C, Giese NA, Raines EW. Blockade of platelet-derived growth factor or its receptors transiently delays but does not prevent fibrous cap formation in ApoE null mice. *Am J Pathol.* 2002 Oct;161(4):1395-407.

② Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Watanabe T, Ohike Y, Son B, Yu J, Nakahara K, Ouchi Y. Red wine polyphenols inhibit vascular smooth muscle cell migration through two distinct signaling pathways. *Circulation* 2002 105: 2404-2410.

③Ako J, Kozaki K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a form of stunning-like phenomenon? J Am Coll Cardiol. 2002 Feb 20; 39(4): 741-742.

④Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, Kozaki K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. Menopause. 2002 Jan-Feb; 9(1): 58-64.

⑤ Eisuke Amiya, Junya Ako, Koichi Kozaki, Katsuya Iijima, Takahide Nagase, Yasuyoshi Ouchi. Yellow nail syndrome in an elderly man Geriatrics and Gerontology International. 2002 Sep; 2(3): 157-160.

2. 学会発表

①Koichi Kozaki , Wolfgang Kaminski, Jingjing Tang, Per Lindahl, Paul Martin, Russell Ross, Christer Betsholtz, Elaine W. Raines The absence of PDGF-B in circulating cells appears to delay but not prevent fibrous cap formation in ApoE null mice. 第 66 回日本循環器病学会、札幌、2002 年 4 月

② Yumiko Ohike, Masao Yoshizumi, Koichi Kozaki, Katsuya Iijima, Koichiro Nagano, Tokumitsu Watanabe, Bokyoung Son, Jing Yu, Yoshio Namba, Yasuyoshi Ouchi. Regulatory role of NG, NG-dimethylarginine

dimethylaminohydrolase I and II in the neointima formation after balloon injury of rat carotid artery. 第 66 回日本循環器病学会、札幌、2002 年 4 月

③ Tokumitsu Watanabe, Masahiro Akishita, Kozaki Koichi, Masao Yoshizumi, Katsuya Iijima, Yumiko Ohike, Yasuyoshi Ouchi. The effect of overexpression of estrogen receptor subtypes on the proliferation of vascular smooth muscle cells. 第 66 回日本循環器病学会、札幌、2002 年 4 月

④ Junya Ako, Masao Yoshizumi, Tokumitsu Watanabe, Katsuya Iijima, Yumiko Ohike, Bokyoung Son, Jing Yu, Koichiro Nagano, Koichi Kozaki, Yasuyoshi Ouchi. Mild hyperthermia sensitizes vascular smooth muscle cells to apoptosis. 第 66 回日本循環器病学会、札幌、2002 年 4 月

⑤神崎恒一.イブニングシンポジウム3. 増加する老年者の生活習慣病 高齢者における生活習慣病の動向 第 44 回日

本老年医学会学術集会、東京、2002年6月

⑥大池裕美子、吉栖正雄、神崎恒一、飯島勝矢、長野宏一朗、渡辺徳光、三田智文、今井一洋、橋本正良、大内尉義。閉経後女性ホルモン補充療法における内因性 NO 合成酵素阻害物質 (ADMA) と血管内皮機能障害 第44回日本老年医学会学術集会、東京、2002年6月

⑦渡辺徳光、吉栖正雄、神崎恒一、大池裕美子、飯島勝矢、秋下雅弘、中岡隆志、大内尉義。オーファン核内受容体 NGFI-B の抗酸化剤による血管平滑筋細胞アポトーシスへの関与 第7回高血圧と動脈硬化研究会部会、東京、2002年6月

⑧大池裕美子、吉栖正雄、神崎恒一、飯島勝矢、長野宏一朗、渡辺徳光、三田智文、大賀栄次郎、橋本正良、大内尉義。睡眠時無呼吸症候群における内因性 NO 合成酵素阻害物質 (ADMA) と血管内皮機能障害 第34回日本動脈硬化学会総会、神戸、2002年7月

⑨渡辺徳光、秋下雅弘、中岡隆志、神崎恒一、宮原由紀子、山下直秀、大内尉義。エストロゲンの血管平滑筋細胞増殖抑制作用におけるエストロゲン受容体

サブタイプの役割 第6回 Molecular Cardiovascular Conference、赤井川村、2002年8月

⑩ Tokumitsu Watanabe, Masahiro Akishita, Takashi Nakaoka, Koichi Kozaki, Katsuya Iijima, Yumiko Ohike, Naohide Yamashita, Yasuyoshi Ouchi. The effect of adenovirus-mediated transfer of estrogen receptor subtypes on growth of vascular smooth muscle cells. 75th American Heart Association Scientific Sessions, Chicago, 2002年11月

H. 知的所有権の所有状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group	Effects of Lifestyle Modifications on Patients with Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Study Design, Baseline Analysis and Three Year-Interim Report	Horm Metab Res	34	509-15	2002
Sone H, Ito H, Saito Y, Yamashita H, Ishibashi S, Katayama S, Abe R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group	The Long-Term Effects of Self-Management Education For Patients with Type 2 Diabetes on Glycemic Control	Diabetes Care	25	2115-2116	2002
Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group	Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients	Lancet	361	85	2003
Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group	Still a Chance for Diabetes Education- Possible Reasons for Its Moderate Effects on Glycohemoglobin Level	Horm Metab Res		in press	2003
Umegaki H, Ishiwata K, Ogawa O, Ingram DK, Roth GS, Yoshimura J, Oda K, Matsui-Hirai H, Ikari H, Iguchi A, Senda M.	In vivo assessment of adenoviral vector-mediated gene expression of dopamine D2 receptors in the rat striatum by positron emission tomography.	Synapse	43	195-200	2002

表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishiwata K, Ogi N, Hayakawa N, Umegaki H, Nagaoka T, Oda K, Toyama H, Endo K, Tanaka A, Senda M.	Positron emission tomography and ex vivo and in vitro autoradiography studies on dopamin D2-like receptor degeneration in quinolinic acid-lesioned rat striatum.	Nuclear Medicine and biology	29	307-316	2002
Umegaki H, Ushida C, Ikari H, Ogawa O, Nakamura A, Suzuki Y, Endo H, Akatsu H, Yamamoto T, Iguchi A.	Plasma Insulin and Glucose Levels in Elderly Female Subjects with Alzheimer's Disease.	Geriatr Gerontol Int	2	75-79	2002
Zhu W, Umegaki H, Tadashi, Shinkai T, Kurotani S, Suzuki Y, Endo H, Iguchi A.	Different glial reaction to hippocampal stab wounds in young adult and aged rats.	J Gerontol	58	B117-122	2003
Umegaki H, Zhu W, Nalamura A, Suzuki Y, Takada M, Endo H, Iguchi A.	Involvement of the entorhinal cortex in the stress response to immobilization, but not to insulin-induced hypoglycemia.	J Neuroendo	15	237-241	2003
Umegaki H, Ando F, Shimokata H, Yamamoto S, Nakamura A, Endo H, Kuzuya M, Iguchi A.	Identification of factors associated with long hospital stay in Japanese geriatric ward.	Geriatr Gerintol Int		in press	2003
Kuzuya M, Suzuki Y, Asai T, Koike T, Kanda S, Nakamura A, Satake S, Umegaki H, Iguchi A.	Atorvastatin, HMG-CoA reductase inhibitor, reduces bone resorption in the elde	J Am Ger Soc		in press	2003
梅垣宏行、野村秀樹、中村了、安藤富士子、下方浩史、山本さやか、葛谷雅文、井口昭久	大学病院老年科病棟における入院時総合機能評価と退院先との関係の検討	日老医誌	39(1)	75-82	2002
児玉充央、梅垣宏行、茂木七香、井口昭久、武田章敬	進行性の痴呆症状を呈した高齢者サルコイドーシスの一例	日老医誌	39(6)	648-653	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
梅垣宏行	高齢者の自立障害と糖尿病	Diabetes Frontier	13(3)	326-329	2002
梅垣宏行、井口昭久	糖尿病患者の認知機能について質疑応答	日本医事新報	4071		2002
三浦久幸 遠藤英俊他	低血糖昏睡	日本臨床	60	134-139	2002
三浦久幸 遠藤英俊他	ケトアシドーシス性昏睡	日本臨床	60	117-123	2002
三浦久幸 遠藤英俊他	高齢者糖尿病と総合機能評価	Diabetes Frontier	13	357-362	2002
Suzuki T, Oba K, Igari Y, Matsumura N, Inuzuka Y, Kigawa Y, Matsuura Y, Ajiro Y, Okazaki K, Nakano H	Relation of apolipoprotein(a) phenotypes to diabetic retinopathy in elderly type 2 diabetes.	J Nippon Med Sch	69	31-38	2002
潤瀉由美子, 中野博 司, 大庭建三	高齢者糖尿病の治療上の問題: 薬物療法上の注意点.	Diabetes Frontier	13	353-356	2002
鈴木達也, 猪狩吉 雅, 大庭建三	NAG (N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ).	日本臨床	60 (増 刊号 8)	586-591	2002
中野博司, 大庭建三	高齢者糖尿病の疫学.	日本臨床	60 (増 刊号 9)	731-739	2002
中野博司, 大庭建三	高齢者の血糖管理	今月の治療	10	1190-1192	2002
Araki A, Ito H	Asymptomatic cerebral infarction on brain MR images and cognitive function in elderly diabetic patients.	Geriatrics and Gerontology International	2	206-214	2002
Araki A, Ito H, Majima Y, Hosoi T, Orimo H	Association between plasma homocysteine concentrations and asymptomatic cerebral infarction or leukoaraiosis in elderly diabetic patients.	Geriatrics and Gerontology International	3	In press	2003
Araki A, Ito H, Hosoi T, Orimo H	Plasma homocysteine and cognitive function in elderly patients with diabetes mellitus.	Geriatrics and Gerontology International	3	In press	2003
荒木 厚、室谷ゆか り、青柳幸利	QOL の視点から見た高齢者糖尿病の治療.	日本老年医学会 雑誌	39	396-399	2002
高橋光子、荒木 厚、 井藤英喜	高齢者における簡易栄養食事指導の試み.	日本老年医学会 雑誌	39	527-532	2002
荒木 厚、井藤英喜	高齢者糖尿病と QOL.	Diabetes Frontier	13	330-336	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
荒木 厚	糖尿病骨減少症に対する薬物療法.	Geriatric Medicine	40	621-624	2002
荒木 厚	脱水.	Gerontology	14	279-283	2002
<u>Kozaki K</u> , Kaminski WE, Tang J, Hollenbach S, Lindahl P, Sullivan C, Yu JC, Abe K, Martin PJ, Ross R, Betsholtz C, Giese NA, Raines EW.	Blockade of platelet-derived growth factor or its receptors transiently delays but does not prevent fibrous cap formation in ApoE null mice.	Am J Pathol	161(4)	1395-407	2002
Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Akishita M, <u>Kozaki K</u> , Ako J, Watanabe T, Ohike Y, Son B, Yu J, Nakahara K, Ouchi Y.	Red wine polyphenols inhibit vascular smooth muscle cell migration through two distinct signaling pathways	Circulation	105	2404-2410	2002
Ako J, <u>Kozaki K</u> , Yoshizumi M, Ouchi Y	Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a form of stunning-like phenomenon?	J Am Coll Cardiol	39(4)	741	2002
Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, <u>Kozaki K</u> , Yoshizumi M, Ouchi Y.	Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women.	Menopause	9(1)	58-64	2002
Eisuke Amiya, Junya Ako, <u>Koichi Kozaki</u> , Katsuya Iijima, Takahide Nagase, Yasuyoshi Ouchi.	Yellow nail syndrome in an elderly man	Geriatrics and Gerontology International.	2(3)	157-160	2002
Murakami Y. Ohashi Y	Projected Number of Diabetic Renal Disease Patients Among Insulin-dependent Diabetes Mellitus Children in Japan Using a Markov Model with Probabilistic Sensitivity Analysis	International Journal of Epidemiology	30	1078-1083	2001
Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Ohashi Y et al	Effects of Lifestyle Modifications on Patients with Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Complications Study(JDCS) Study Design, Baseline Analysis and Three Year interim Report	Hormone and Metabolic Research	34	509-515	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wang L, Yamaguchi T, Yoshimine T, Ohashi Y et al	A Case-Control Study of Risk Factors for Development of Type2. Diabetes: Emphasis on Physical Activity	Journal of Epidemiology	12(6)	424-429	2002
Yang B, Sakurai T, Takata T, Yokono K	Effects of lactate/pyruvate on synaptic plasticity in the hippocampal dentate gyrus.	Neurosci Res		in press	2003
Nakayama M, Nagata M, Yasuda H, Arisawa K, Kotani R, Yamada K, Chowdhury SA, Chakrabarty S, Jin ZZ, Yagita H, Yokono K, Kasuga M	Fas/Fas ligand interactions play an essential role in the initiation of murine autoimmune diabetes.	Diabetes	51	1391-1397	2002
Kotani R, Nagata M, Moriyama H, Nakayama M, Yamada K, Chowdhury SA, Chakrabarty S, Jin ZZ, Yasuda H, Yokono K	Detection of GAD65-reactive T-cells in type 1 diabetes by immunoglobulin-free ELISPOT assays	Diabetes Care	25	1390-1397	2002
Sakurai T, Yang B, Takata T, Yokono K	Synaptic adaptation to repeated hypoglycemia depends on the utilization of monocarboxylates in guinea pig hippocampal slices	Diabetes	51	430-438	2002
Sekine O, Nishio Y, Egawa K, Nakamura T, Maegawa H, Kashiwagi A	Insulin Activates CCAAT/Enhancer Binding Proteins and Proinflammatory Gene Expression through the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway in Vascular Smooth Muscle Cells	J Biol Chem	277	36631-9	2002
Egawa K, Maegawa H, Shi K, Nakamura T, Obata T, Yoshizaki T, Morino K, Shimizu S, Nishio Y, Suzuki E, Kashiwagi A	Membrane Localization of 3-Phosphoinositide-dependent Protein Kinase-1 Stimulates Activities of Akt and Atypical Protein Kinase C but Does Not Stimulate Glucose Transport and Glycogen Synthesis in 3T3-L1 Adipocytes	J Biol Chem	277	38863-9	2002
Nagai Y, Nishio Y, Nakamura T, Maegawa H, Kikkawa R, Kashiwagi A	Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPARalpha	Am J Physiol Endocrinol Metab	282	E1180-90	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kanazawa A, Nishio Y, Kashiwagi A, Inagaki H, Kikkawa R, Horiike K	Reduced activity of mtTFA decreases the transcription in mitochondria isolated from diabetic rat heart	Am J Physiol Endocrinol Metab	282	E778-85	2002
Kojima H, Nakamura T, Fujita Y, Kishi A, Fujimiya M, Yamada S, Kudo M, Nishio Y, Maegawa H, Haneda M, Yasuda H, Kojima I, Seno M, Wong NC, Kikkawa R, Kashiwagi A	Combined expression of pancreatic duodenal homeobox 1 and islet factor 1 induces immature enterocytes to produce insulin	Diabetes	51	1398-408	2002
Shimizu S, Maegawa H, Egawa K, Shi K, Bryer-Ash M, Kashiwagi A	Mecanism for differntial effect of PTP1B on Akt versus MAP kinase in 3T3L1 adipocytes	Endocrinology		in press	2003
Takaya K, Koya D, Isono M, Sugimoto T, Sugaya T, Kashiwagi A, Haneda M	Involvement of ERK pathway in albumin-induced MCP-1 expression in mouse proximal tubular cells	Am J Physiol Renal Physiol		in press	2003
Kishi A, Nakamura T, Nishio Y, Maegawa H, Kashiwagi A	Sumoylation of Pdx1 Is Associated with Its Nuclear Localization and Insulin Gene Activation	Am J Physiol Endocrinol Metab		in press	2003
Sakaue Y, Sanada M, Sasaki S, Kashiwagi A, Yasuda H	Amelioration of retarded neurite outgrowth of dorsal root ganglion neurons by overexpression of PKC delta in diabetic rats	Neuroreport		in press	2003
Hamada K, Matsuura H, Sanada M, Toyoda F, Omatsu M, Kashiwagi A, Yasuda H	Properties of the Na ⁺ /K ⁺ pump current in small neurons from adult rat dorsal root ganglia	Brit J Pharmacol		in press	2003
Kanasaki K, Koya D, Sugimoto T, Kashiwagi A, Haneda M	N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline Inhibits TGF-beta-Mediated Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression via Inhibition of Smad Pathway in Human Mesangial Cells	J Am Soc Nephrol		in press	2003

2.書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
梅垣宏行	高血糖性高浸透圧昏睡	河盛隆造、岩本安彦	糖尿病 最新の治療 2004 - 2006	南江堂	東京	印刷中	
荒木 厚	高血糖	中外医学社	高齢者薬物治療ハンドブック	中外医学社	東京	2002	385-390
荒木 厚	低血糖	中外医学社	高齢者薬物治療ハンドブック	中外医学社	東京	2002	391-393
荒木 厚	高脂血症	中外医学社	高齢者薬物治療ハンドブック	中外医学社	東京	2002	160-168
荒木 厚	閉塞性動脈硬化症	中外医学社	高齢者薬物治療ハンドブック	中外医学社	東京	2002	286-289
荒木 厚	老年病の臓器相関 (複合性疾患)	日本老年医学会	老年医学テキスト	メジカルレビュー社	東京	2002	29-31