

学んでつなげる糖尿病の基礎知識 —教育現場からのアプローチ—

村上 理,* 松野良智, 鈴木素邦, 木暮喜久子

Learn and Relation, Basic Knowledge of Diabetes —Approach from an Educational Front—

Aya MURAKAMI,* Yoshinori MATSUNO, Soho SUZUKI, and Kikuko KOGURE
*Educational Foundation Igaku Academy Yakugaku Seminar, Imafuku 2746,
Kawagoe, Saitama 350-1151, Japan*

(Received September 22, 2010)

A six-year program started in 2006, and Computer Based Testing (CBT), Objective Structured Clinical Examination (OSCE) and long-term practical training were introduced into the pharmacy education. As a member of the team medical care, we participate in medical care positively, and a pharmacist now wanted is who could be able to communication well with the medical worker and the patient has. We have the results of 32 years as a cramming school for the pharmacist national examination candidate. We have life study center, a hospital, a pharmacy, and the publishing division. Firstly we taking part in the education, learn the present conditions, the clinical cases, and stream down it to a student, and it is necessary to send it in the future of a pharmacy and the pharmacist. Therefore we carry out studying society of the prescription, an experience of the compounding of medicines training, participation to the life study. At this symposium, we give a lecture on diabetes based on the situation of pharmacy education, the clinical spot, medical supplies development. We introduce condition of a patient physiology of the diabetes, the difference of the model, a symptom, inspection, efficacy of the medicine, a side effect in that. Thus, we want to propose some technical skills for relating these clinical conditions in the future education.

Key words—pharmacy education; team medical care; diabetes; six-year program; long-term practical training; Objective Structured Clinical Examination (OSCE)

1. はじめに

薬学教育は平成 18 年度より 6 年制が導入され、Computer Based Testing (CBT; 知識及び問題解決能力を評価する客観試験), Objective Structured Clinical Examination (OSCE; 技能・態度を評価する客観的臨床能力試験), 薬剤師生涯学習 (卒後教育) 等が起動し始めた。

6 年制導入により薬剤師国家試験においても求められる薬剤師像がより明確化された。薬剤師法, 第三章「試験」の第十一条において、「試験は, 薬剤師として必要な知識及び技能について行なう」¹⁾と記載されており, 4 年制薬剤師国家試験の合格基準

では「薬剤師国家試験は, 薬剤師として必要な知識及び技能について試験するものであり, 総合成績が一定水準以上であり, かつ, 新たに設ける四つの試験科目毎に一定水準以上のものを合格者とする」と定められていた。これに対し, 6 年制薬剤師国家試験のあり方として以下の内容が発表された。「薬学教育年限の延長とそれに伴って薬剤師国家試験の受験資格が見直された趣旨に照らし, 薬剤師国家試験を通じて, 基礎的な知識や技術はもとより, 高い倫理観, 医療人としての教養, 医療現場で通用する実践力などを確認する必要がある。また, 多様かつ複雑な医療の実際において, 薬剤師が医療の担い手として真に役割を果たすには, 時として自らが有する知識等の範囲を超える未知の事象・事案に対して, 6 年制課程で習得した知識・技能・態度等を最大限発揮して, 資格者として責任ある行動をとることが求められる。薬剤師国家試験を通じて, 薬剤師資格

学校法人医学アカデミー薬学ゼミナール (〒350-1151 埼玉県川越市今福 2746)

*e-mail: murakami@yakuzemi.ac.jp

本総説は, 日本薬学会第 130 年会シンポジウム S15 で発表したものを中心に記述したものである。

を有する者として必要とされる基本的な知識等のほか、薬学の全領域に及ぶ一般的な理論や、医療を中心とした実践の場において必要とされる知識・技能・態度等を確認する必要がある。また、薬学に関する基本的な知識等と実践に関する総合的能力が体系的に習得されているか否かを確認することも重要である。²⁾この内容から、これからの薬剤師には基礎的な知識や技術だけでなく、①高い倫理観、②医療人としての教養、③医療現場で通用する実践力、が求められていることが読み取れる。しかし、科目毎及び現行の薬学教育の枠内での知識修得だけでは、求められている薬剤師を育成することができない。そこで、従来の科目の壁を越え、臨床を見据えて行動をすることができる薬剤師を育成していくシステムが求められる。さらには、そのシステムで育成された薬剤師が、臨床で必要とされる医薬品を開発の場に提案できる広い視野を持てることを期待する。今回は、糖尿病をテーマに教育現場・臨床・医薬品開発、それぞれの役割及び共有すべきことについて考え、本稿では、薬学教育で伝えるべき糖尿病の基礎知識についてまとめた。

2. 手法

臨床を見据えた薬剤師を育成するため、弊社が取り組んできたことの一部を手法として以下に示す。

手法 1) 処方勉強会

薬剤師を育成する立場である講師が科目の壁を越え、臨床的知識を修得するため、処方勉強会を実施した。³⁾川越、渋谷、八王子、お茶の水、池袋、名古屋、大阪、神戸、福岡の9教室をテレビ会議システムで接続し、全科目(基礎化学系、基礎生物系、衛生薬学、法規・制度、医療薬学)の講師が参加し、1日1疾患の基礎勉強会に続いて、模擬処方せんを使用して処方解析、疑義対応及び患者対応のシミュレーションを実施した。勉強会には臨床薬剤師の方にご参加頂き、臨床現場での着目点及び患者への服薬指導等について指導して頂いた。⁴⁾到達度を評価するために、教室毎に症例・処方をベースとした総合問題を作成した。また、作成意図を発表する機会を設け、意見交換を実施した。

手法 2) 総合講義

1日の講義スケジュールを1つの疾患(臓器)に関連づけて設定し、基礎から臨床までの関係をつなげて理解することを到達目標とした総合講義を実施

Table 1. Schedule of Integrated Lecture

Subject	Content of lecture
Functional morphology	Structure and function of pancreas Receptors and action of insulin
Biochemistry	Glucose metabolism (production of ketone)
Preventive pharmacy	Improvement of lifestyle, Preventive medical care (metabolic syndrome)
Pathophysiology	Pathophysiology of diabetes (differences between type 1 and 2 diabetes)
Drug therapeutics	Therapeutic methods of diabetes
Pharmacology	Pharmacologic action and side effects of therapeutic drug
Pharmacist duties in hospital	Prescription and patient compliance instruction on diabetes

The lecture was designed according to one theme. As a result, information between subjects is shared. This is an example of a lecture that featured the theme of diabetes.

した。例として、糖尿病をテーマとした総合講義のスケジュールを Table 1 に示す。

3. 各論

本稿では、テーマである糖尿病について、処方勉強会や総合講義を実施する中で共有した科目間の知識や臨床的視点を踏まえて、薬学教育モデル・コアカリキュラムにおける Specific Behavioral Objective (SBO; 到達目標) を示しながら、薬学教育で伝えるべき病態生理、薬物治療等をまとめる。

SBO: 主要なホルモンの分泌機構及び作用機構を説明できる。

糖尿病とはインスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。⁵⁾まずはじめに、糖尿病の病態に深く係わるインスリンの分泌機構について学習する。インスリンの分泌機構を Fig. 1 に示す。血中グルコースが膵臓 B 細胞にある糖輸送単体 glucose transporter 2 (GLUT2) により B 細胞内に取り込まれるとグルコースの代謝により ATP が産生される。ATP 感受性 K⁺ チャネルが ATP によって閉口し、生じた活動電位が Ca²⁺ チャネルを開口し、Ca²⁺ が流入する。細胞内 Ca²⁺ 濃度が上昇することでインスリンが分泌する。^{6,7)}

次に分泌されたインスリンが血糖値を低下させる機序を学習する。膵臓 B 細胞から分泌されたインスリンは A 鎖、B 鎖からなるポリペプチドがジスルフィド結合でつながった構造を有する。⁸⁾インス

リン受容体とグルコースの取り込み機序を Fig. 2 に示す。インスリン受容体は、チロシンキナーゼ内蔵型であり、各 2 個の α 及び β サブユニットからなり、各サブユニットはジスルフィド結合で結合している。^{6,7)} インスリンがインスリン受容体のインスリン結合部位に結合すると、チロシンキナーゼが活性化され、基質である insulin receptor substrate (IRS; インスリン受容体基質) がリン酸化される。Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3k) はリン酸化された IRS と結合して活性化され、phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3) 濃度を上昇させる。続いて、3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1), Akt (別名: protein kinase B; PKB) が

活性化される。Akt がリン酸化されると、小胞が細胞膜へ移動し、細胞膜と融合することで小胞内の糖輸送単体 glucose transporter 4 (GLUT4) が膜表面に現れ、筋肉・脂肪細胞内にグルコースが取り込まれ、血糖値が低下する。⁹⁻¹¹⁾

SBO: 糖尿病とその合併症の病態生理, 適切な治療薬及び使用上の注意について説明できる。

糖尿病の病態生理, 治療薬等について学習する上で、臨床的な視点で考えるためには、具体的な患者設定が重要である。Table 2 に学習を進めるにあたり患者を意識できるよう典型的な糖尿病患者の症例を示す。

糖尿病は 1 型と 2 型に大別される。Table 3 に糖尿病における 1 型と 2 型の違いを示す。1 型は糖尿病の 5% 以下を占め、若年者に発症することが多い。膵臓の B 細胞の破壊に伴いインスリン分泌不全が生じるため、治療にはインスリン自己注射が必要となる。また、ケトン体の増加に伴うケトーシス傾向が現れ易い。一方、2 型は糖尿病の 95% 以上を占め、中高年に発症することが多く、インスリン抵抗性やインスリン分泌低下が関与する。¹²⁾ インスリン抵抗性とは、血中インスリン濃度に見合ったインスリン作用が得られない状態を指し、肥満の関与が大きいとされる。¹²⁾ 肥満により小型脂肪細胞が大型脂肪細胞に変わり、小型脂肪細胞から分泌されてい

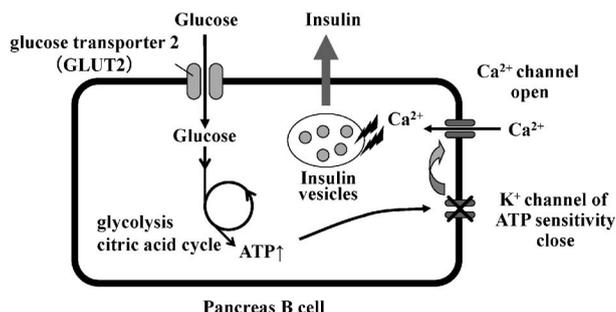


Fig. 1. Mechanism of Insulin Secretion
The action of Sulfonylureas can be understood from knowing the mechanism of the insulin secretion.

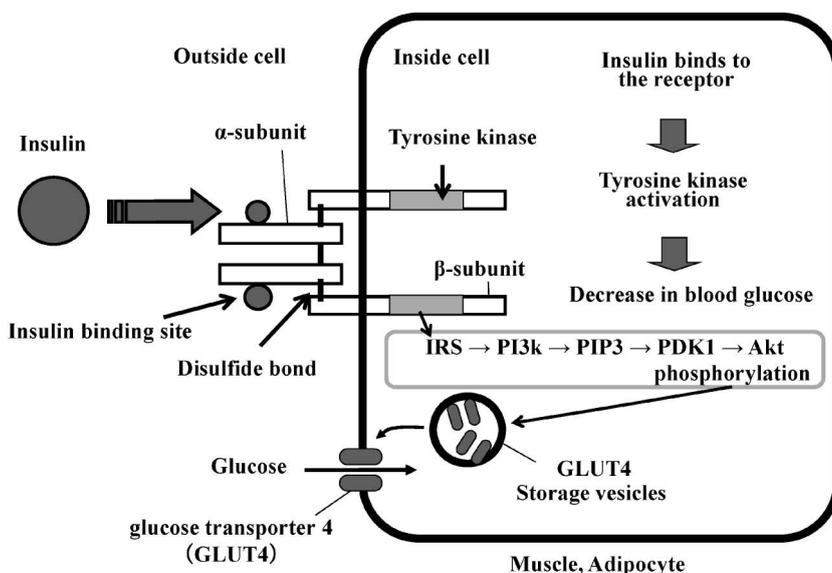


Fig. 2. Insulin Receptor and Glucose Transport
When insulin binds with the receptor, the glucose is taken into the cell through the activation of the protein tyrosine kinase. Abbreviations: IRS (insulin receptor substrate), PI3k (phosphatidylinositol-3-kinase), PIP3 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate), PDK1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1), Akt (protein kinase B; PKB), GLUT4 (glucose transporter 4).

Table 2. Typical Case of Diabetes

[Case]
50-years-old man. Five years ago, disclosure of the glycosuria by the medical examination at the workshop, but he has neglected it. A consultation as an ambulant for the swelling of his feet continuing for 3 days. He tells swelling of feet, pollakiuria, dry mouth. Stature 172 cm, body weight 86 kg, finding of the swelling of the legs.
Pulse rate 48/min, blood pressure 188/99 mmHg.
Urinalysis: protein 2+, glucose 2+, ketone (-).
Blood test: fasting blood glucose 200 mg/dl, HbA _{1c} 7.0%, BUN 20 mg/dl, Scr 1.0 mg/dl, Na ⁺ 144 mEq/l, K ⁺ 3.0 mEq/l, Cl ⁻ 111 mEq/l

It aims for the pharmacist who can consider the patient by studying the disease while seeing the case. Abbreviations: HbA_{1c} (hemoglobin A_{1c}), BUN (blood urea nitrogen), Scr (serum creatinine).

Table 3. Differences between Type 1 and Type 2 Diabetes

Classification	Type 1	Type 2
Epidemiology	Less than 5%	More than 95%
Mechanism	Destruction of the pancreas B cell by the autoimmunity Absolute lack of insulin	Genetic agents lowering the resistance or the secretion of insulin with the addition of the environmental factors cause the lack of insulin
Family medical history	Less than the case of type 2	Diabetes related to the family medical history
Age of incidence	Frequent from infancy to adolescence	More than 40-years-old
Participation of obesity	No relation to obesity	Related to obesity or past obesity
Ketosis	Developing	Mostly not developing
Autoantibody	Anti-GAD antibody	(-)

Type 2 diabetes develops easily over 40-years-old and obesity. Type 2 diabetes often shows the insulin resistance. Abbreviation: GAD (glutamic acid decarboxylase).

たアディポネクチンが減少し、大型脂肪細胞から分泌される腫瘍壊死因子 α (Tumor Necrosis Factor α ; TNF α) 等が増加する。これに伴い、インスリン抵抗性が増大し、動脈硬化が促進する。^{13,14)} 2型糖尿病の治療は、まずはじめに食事療法・運動療法が行われ、ついで経口糖尿病薬が用いられる。また、2型糖尿病患者においても妊娠、過度の高血糖等ではインスリン製剤が用いられる。^{5,15)} Table 2 に示した症例においては、50歳という患者の年齢、ケトン体(-)及び身長・体重より求めた体格指数 [BMI

=体重 kg/(身長 m)²] が 29.07 を示すことより 2型糖尿病の可能性が示唆される。

糖尿病の症状として、口渇、多飲、多尿及び全身倦怠感等がみられる。血糖値の上昇に伴い組織内の水分が血中に移行し口渇、多飲が生じ、尿細管内の血糖上昇に伴い尿中に排泄される水分量が増加することで多尿が生じる。Table 2 に示した症例においては、トイレが近く、喉の渇きを自覚しているため、口渇、多尿の症状を確認できる。

糖尿病の急性合併症として、糖尿病昏睡及び感染症等がみられる。糖尿病昏睡のうち糖尿病ケトアシドーシスは、糖利用の低下により脂質代謝が亢進し、ケトン体 (アセト酢酸, 3-ヒドロキシ酪酸) が産生されることで生じる。^{9,12)} また、感染症は、血糖値の上昇により顆粒球の貪食能が低下するために生じる。¹³⁾

糖尿病の三大合併症として、神経障害、網膜症、腎症がみられる。合併症の原因としては多くの仮説が提唱されているが、本稿では神経障害に適応を有する治療薬があるためポリオール経路の亢進についてまとめる。慢性高血糖状態になるとポリオール経路を介したグルコースの代謝が行われる。グルコースがアルドース還元酵素によりソルビトールに変換され、細胞機能障害が生じると考えられている。¹²⁾

SBO: 代表的な内分泌・代謝疾患に関する検査を列挙し、その検査値の異常から推測される主な疾病を挙げる事ができる。

検査値より患者の状態を推測するためには、糖尿病の診断基準を学ぶ必要がある。Table 4 に糖尿病の診断基準を示す。⁵⁾ Table 2 に示した症例においては、空腹時血糖値が 200 mg/dl を示し、口渇、多尿等、糖尿病の典型的な症状がみられ、かつ同時に測定した HbA_{1c} が 6.5% 以上を示すため、糖尿病患者であることが診断できる。

SBO: 代表的な糖尿病治療薬を挙げて作用機序と主な副作用について説明できる。

ここまでの学習で Table 2 に示した症例は、肥満が原因で発症した 2型糖尿病の可能性が高いことを確認することができた。次のステップとしてこの患者に出された処方せんを提示し、糖尿病治療薬について学んでいく。処方せんを Fig. 3 に示した。処方 No. 1 のアマリール (グリメピリド) は、スルホニル尿素 (SU) 薬である。SU 薬は、インスリン

分泌機構 (Fig. 1) において, ATP を介さずに ATP 感受性 K⁺ チャネルを閉口することでインスリンの分泌を促進する. 血糖非依存的にインスリン

分泌を促進するため, 低血糖を起こす危険性がある.^{11,16)} 処方 No. 2 のグルコバイ (アカルボース) は, 食後過血糖改善薬である. 二糖類分解酵素の α-グルコシダーゼを阻害して, 糖の吸収を遅延させるため, 食後の過血糖を是正する. 副作用として, 腸内ガスの産生により生じる腹部膨満感, 放屁の増加等, 腸閉塞様症状が知られている. また, 食直前の服用が必要である.^{11,16)} 他剤との併用時に生じる低血糖には砂糖, あめ (二糖類) は無効であり, ブドウ糖 (単糖) を服用しなければ速やかな回復は認められない.¹¹⁾ 処方 No. 3 のメルビン (メトホルミン) は, ビグアナイド系薬である. 筋肉や脂肪組織での糖の利用を促進し, 肝臓での糖新生, 糖放出を抑制する. 副作用として乳酸アシドーシスがあり, 一時期使用が減っていたが体重増加が生じ難い等の特徴により, 見直されてきている.^{11,16)} 処方薬以外に糖尿病の治療薬として, 速効型インスリン分泌促進薬のスターシス, ファスティック (ナテグリニド), グルファスト (ミチグリニド), チアゾリジン系薬のアクトス (ピオグリタゾン), 末梢神経障害の治療に用いられるアルドース還元酵素阻害薬のキネダック (エパルレスタット) 等がある. 速効型インスリン分泌促進薬は SU 薬と同様の作用であるが, 吸収と血中からの消失が速いという特徴を持ち, 食直前に服用することで食後の血糖上昇を抑え

Table 4. Diagnostic Criteria for Diabetes

- ① Fasting blood glucose in early morning: 126 mg/dl ≤
 - ② 75 g oral glucose tolerance test (2 hours value): 200 mg/dl ≤
 - ③ Any time blood glucose level: 200 mg/dl ≤
- When either of ①–③ mentioned above was reaffirmed by inspection performed on another day, it is diagnosed diabetes. ※It is diagnosed as a diabetes type when it was confirmed only.
 - But, in the case of either of next 1)–4), it is diagnosed as diabetes for the diabetes type.
 - 1) When there is a typical symptom of diabetes such as mouth dryness, polyposia, polyuria, losing weight.
 - 2) When HbA_{1c} measured at the same time is more than 6.5%.
 - 3) When a certain diabetes retinopathy is accepted.
 - 4) When there is data that showed the diabetic type in the past.
 - Even if current blood glucose level is less than the criteria of the diabetes type, when there is the condition mentioned above in the past the diabetes is suspected.

Blood glucose level and HbA_{1c} are used for the diagnostic criteria for diabetes. Moreover, the symptom becomes one of the important factors, too. Abbreviation: HbA_{1c} (hemoglobin A_{1c}).

prescription (This prescription is effective at all insurance pharmacy.)			
The number of public expense	00000000	Insurance number	11000000
The number of Medical public expense	11000000	The number of Certificate of Insured Person	00-22-00
patient	name	Hirachian nitabiro	name and address 〒330-1151 of insurance 2722-mitsui-kenkyukai medical institution Mid-Loo hospital
	date of birth	June 20, 1968	
	division	insured	phone number 049-247-●●●●●● name of doctor insurance Takaraku
	date of issuance	March 30, 2009	Use period ●●, 2009
medication	prescription No.1 Amaryl (glimepiride) tablets 1 mg 1 Tab. once daily/After breakfast/30 days		
	prescription No.2 Glucobay (acarbose) tablets 50 mg 1 Tab. three times daily/immediately before meals/30 days		
	prescription No.3 Melbin (metformin) tablets 250 mg 1 Tab. two times daily/after breakfast and dinner/30 days		
signature	signature or signing name or stamping as follows when changing generic drug is necessary		
	signature of doctor insurance		
date when preparation ended	●●, 2009	The number of public expense	
name and address of insurance pharmacy name of insurance pharmacist	Stamping	The number of recipient of Medical public expense	

prescription No.1
Amaryl tablets 1 mg 1 Tab.
(glimepiride)
once daily/After breakfast/30 days

prescription No.2
Glucobay tablets 50 mg 1 Tab.
(acarbose)
three times daily/immediately before meals/30 days

prescription No.3
Melbin tablets 250 mg 1 Tab.
(metformin)
two times daily/after breakfast and dinner/30 days

Fig. 3. Typical Prescription of Type 2 Diabetes

There are a lot of kinds of diabetic drugs. It is important to know the feature to use them correctly.

ることができる.^{11,16)} チアゾリジン系薬は肥満によるインスリン抵抗性のみられる患者に適している。インスリン受容体活性化, 筋肉での糖利用促進, 肝臓での糖新生抑制といった作用以外に核内転写因子ペルオキシソーム増殖活性化受容体 γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; PPAR γ) を促進して前駆脂肪細胞から小型脂肪細胞への分化を促進し, 大型脂肪細胞への分化を抑制することで, アディポネクチンを増加させ, TNF α 等を減少させるため, インスリン抵抗性を改善する.^{11,16,17)} また, PPAR γ 活性化により抗動脈硬化作用も発現する.^{18,19)} Figure 4 にチアゾリジン系薬の作用を示す。

SBO: 医薬品に含まれる代表的な官能基をその性質によって分類し, 医薬品の効果を結びつけて説明できる。

SU 薬は, 構造式に共通してスルホニルウレアを有する。アマリールの構造式と官能基を Fig. 5 に示した。^{11,16)}

SBO: 入手した情報を評価し, 患者に対してわかり易い言葉, 表現で適切に説明できる。

Figure 3 の処方を用いて実際に服薬指導を体験する。弊社で実施した処方勉強会で実際に服薬指導に挑戦した多くの講師が, 患者に対してわかり易い言葉, 表現を用いて説明するためには, 患者とのコミ

ュニケーションスキルが重要であることを実感した。6年制薬学教育では, 実務実習における実践に基づいたスキルの向上が期待される。

4. まとめ

6年制教育に CBT や OSCE 等の共用試験や長期実務実習が導入され, 薬学教育の中で, チーム医療の一員として基礎的な知識や技術を身につけるだけでなく, ①高い倫理観, ②医療人としての教養, ③医療現場で通用する実践力を持つ薬剤師を育成することが求められている。

患者のための医療の実現, さらに医薬品開発の場にも臨床現場が必要とする医薬品を提案できる薬剤師を育成するためには, 有機化学や薬理学といった

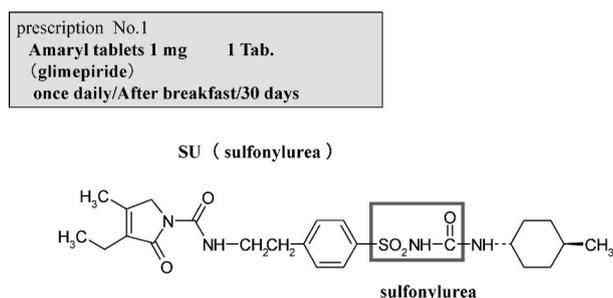


Fig. 5. Structural of Amaryl
Sulfonylureas has the structure formula of sulfonylurea.

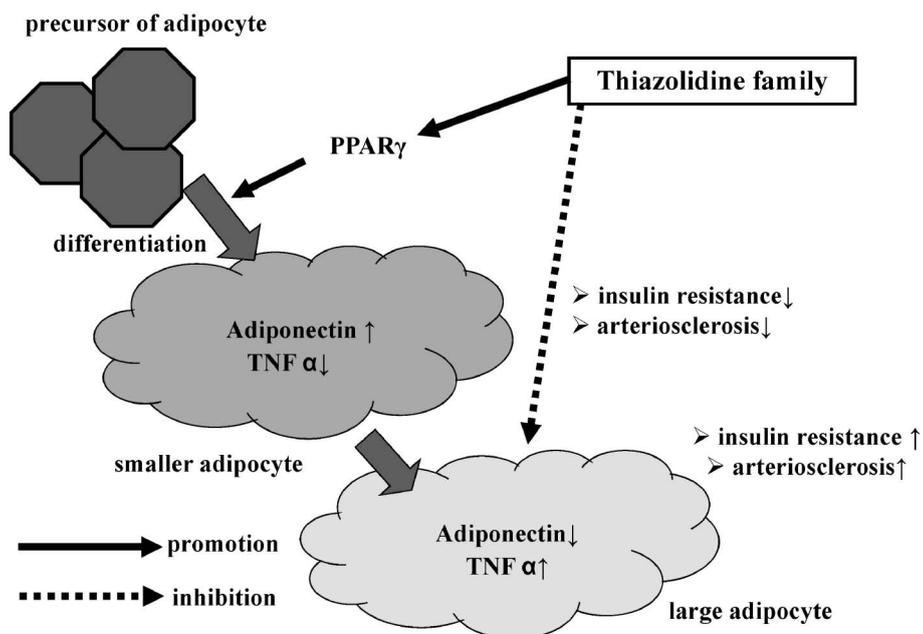


Fig. 4. Action System of Thiazolidinedione Family

Thiazolidinedione promotes the action of PPAR γ , increases the secretion of adiponectin, and controls the secretion of TNF α . Abbreviations: PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), TNF α (tumor necrosis factor α).

従来の科目の壁を越え、臨床を意識した指導を行う必要がある。また、薬学教育、臨床現場（病院並びに薬局等）、医薬品開発の現場（大学並びに製薬会社等）が連携を取り、様々な領域から「患者の症状・疾患を治療する」ために意見を交換し、情報を共有することが重要である。

謝辞 本稿を終えるにあたり、ともに薬学教育について考え、シンポジウムを企画して下さった京都薬科大学分析薬科学系代謝分析学分野講師吉川豊先生に謹んで感謝致します。また、終始御懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科准教授加来田博貴先生、京都薬科大学生薬学教室助教中村誠宏先生、財団法人倉敷成人病センター薬剤部副主任原田七穂先生、味の素株式会社健康基盤研究所天然物素材研究グループ安達祐介様に謹んで感謝の意を表します。さらに、本シンポジウムに参加するにあたり、ご支援とご協力を賜りました医学アカデミー薬学ゼミナール副学長木暮喜久子を始め、薬学ゼミナールの諸氏に心より感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Pharmacists Law: <http://hourei.hounavi.jp/hourei/S35/S35HO146.php>, Legal Media Co., Ltd. Web, cited 1 July, 2010.
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www-bm.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0708-5a.pdf>, cited 30 March, 2011.
- 3) Murakami A., Deguchi H., Hirashima M., Kogure K., Abstracts of papers, the 129th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Kyoto, March 2009, part 4, p. 325.
- 4) Deguchi H., Nakamura F., "OSCE Visual Guide: Chozai no Nagare to Shugi," Yakuze-mi Joho Kyoiku Center, Tokyo, 2009.
- 5) "Tonyoby Chiryō Guide 2008-2009," ed. by Japan Diabetes Society, Bunkodo Co., Ltd., Tokyo, 2008.
- 6) Ochi R., "Seirigaku Text," 4th ed., Bunkodo Co., Ltd., Tokyo, 2006, pp. 411-414.
- 7) Hongou T., Hiroshige T., Toyoda J., "Hyojun Seirigaku," 6th ed., Igaku-Shoin Ltd., Tokyo, 2007, pp. 932-938.
- 8) Mathews C. K., van Holde K. E., Ahern K. G., "Biochemistry," Nishimura Co., Ltd., Niigata, 2003, p. 110.
- 9) Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W., "Harper's Illustrated Biochemistry, 27th ed.," Maruzen Co., Ltd., Tokyo, 2007, pp. 146-159.
- 10) Saltiel A. R., Kahn C. R., *Nature*, **414**, 799-806 (2001).
- 11) Davis S. N., "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed.," eds. by Brunton L. L., Lazo J. S., Parker K. L., Hirokawa Shoten, Tokyo, 2007, pp. 2063-2106.
- 12) Kasper D. L., Fauci A. S., Longo D. L., Braunwald E., Hauser S. L., Jameson J. L., "Harrison's Principles of Internal Medicine," Medical Sciences International, Ltd., Tokyo, 2006, pp. 2212-2242.
- 13) Yamagishi S., *Nippon Rinsho*, **68**, 307-311 (2010).
- 14) Waki H., Yamauchi T., Kadowaki T., *Nippon Rinsho*, **68**, 210-216 (2010).
- 15) Suzuki K., Asakura T., *Yakkyoku*, **60**(4, Suppl.), 550-562 (2009).
- 16) Tanaka C., Kato R., "New Pharmacology," Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 2007, pp. 498-501.
- 17) Fukushima Y., Urakaze M., Tobe K., *Nippon Rinsho*, **68**, 299-304 (2010).
- 18) Wakino S., Itoh H., *Nippon Rinsho*, **68**, 217-223 (2010).
- 19) Kawamori R., *Nippon Rinsho*, **68**, 235-241 (2010).