

平成 22 年 5 月 22 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790195  
 研究課題名（和文）糖尿病性大血管障害の機序解明：血管反応性（収縮・弛緩機構）に重点を置いた検討  
 研究課題名（英文）Mechanisms of diabetic large vascular dysfunction: Focus on vascular contractility  
 研究代表者  
 山脇 英之（YAMAWAKI HIDEYUKI）  
 北里大学・獣医学部・講師  
 研究者番号：60399607

## 研究成果の概要：

本研究課題の目的は、糖尿病性大血管障害の機序を解明し、新規治療法を探索することであり、とりわけ血管反応性に着目した検討を計画した。このために新規糖尿病性大血管障害促進因子として我々が提唱する糖代謝産物であるメチルグリオキサールおよび糖尿病治療薬の血管反応性に及ぼす直接作用を重点的に検討した。そして、メチルグリオキサールが血管平滑筋に直接作用して収縮抑制作用を持つことを初めて明らかにするとともにその機序も解明した。また、II型糖尿病治療薬であるピオグリタゾンが血管組織に直接作用して血管拡張作用を起こす機序も明らかにした。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：血管平滑筋、血管内皮、糖尿病、高血圧

## 1. 研究開始当初の背景

現在、我が国で国民病化した糖尿病は細血管障害を介して失明や尿毒症などの原因となるばかりでなく、冠動脈・脳動脈の動脈硬化症など大血管障害を介して、心筋梗塞等虚血性心疾患のリスクにもなる。申請者はこれまで特に血管内皮細胞の障害に対しては高血糖そのものよりも、むしろ糖の代謝産物であるグリオキサール、メチルグリオキサールがより大きく関与する可能性を提唱してきた。加えて近年、自然発症高血圧モデルラットの血管組織においてメチルグリオキサール等の糖代謝産物の蓄積が顕著に上昇し、高血圧症の進

展に関与することが示唆されている。従って、糖代謝産物が血管反応性（収縮・弛緩機構）そのものにも直接影響を与えることにより、虚血性心疾患のリスクとなる可能性が十分考えられるが、現在十分な検討はなされていない。更に現在、糖尿病治療薬として用いられている薬物は、主にその糖代謝改善作用に着目し開発されたものであるが、主作用以外の効果によっても虚血性心疾患のリスクを軽減することが注目されはじめてきている。よって、これらの薬物が血管反応性に対しても直接作用することにより、血管保護に働く可能性も考えられるが、現在のところそのよ

うな観点に基づく研究はあまり進展していない。

## 2. 研究の目的

本研究では、糖尿病性血管障害憎悪因子として新たに提唱する糖代謝産物であるメチルグリオキサルの血管反応性(収縮・弛緩機構)に対する作用機序を詳細に検討するとともに、現在糖尿病治療薬として用いられている薬物の血管反応性への直接作用を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

ウィスターラットから胸部大動脈を摘出し内皮付着或いは剥離標本を作製した。動脈標本をマグヌス装置に導き正常栄養液中で静止張力を負荷し、圧トランスデューサーを用いてアイソメトリックテンションを測定した。そして、動脈標本の収縮・弛緩に及ぼすメチルグリオキサルの或いはピオグリタゾンの影響に関して詳細に検討した。

## 4. 研究成果

本研究では、まず(1)メチルグリオキサルの血管内皮細胞においてマップキナーゼであるJNKおよびp38の活性化を介して炎症性障害を誘導すること(Yamawaki et al., Am J Physiol, 295:C1510-C1517, 2008)、(2)高血圧治療薬であるテルミサルタンがメチルグリオキサルの血管内皮細胞のアポトーシスを抑制すること(Baden et al., BBRC, 373:253-257, 2008)を報告した。そして、(3)メチルグリオキサルのラット大動脈平滑筋に直接作用してK<sup>+</sup>チャンネル活性化を介して収縮抑制作用を持つことを初めて明らかに報告した(Mukohda et al., J Pharmacol Sci 109:305-310, 2009)。また、(4)II型糖尿病治療薬として汎用されているピオグリタゾンが摘出ラット大動脈内皮に作用しNO産生を促すこと、また平滑筋に直接作用しK<sup>+</sup>チャンネルを活性化すること、そしてこれらの作用を介して血管拡張作用を起こすことを明らかにし報告した(Nomura et al., J Pharmacol Sci. 108:258-265, 2008)。いずれも、国際的に或いは国内において有名学術誌に成果を公表することができた。これらの研究成果により、今後糖尿病性大血管障害に対する新たな治療法開発や創薬に繋がることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

① Mukohda M, Yamawaki H, Nomura H, Okada M, and Hara Y. Methylglyoxal Inhibits Smooth Muscle Contraction in Isolated

Blood Vessels. J Pharmacol Sci 109:305-310, 2009. 査読有

② Yamawaki H, Saito K, Okada M, and Hara Y. Methylglyoxal mediates vascular inflammation via JNK and p38 in human endothelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 295:C1510-C1517, 2008. 査読有

③ Nomura H, Yamawaki H, Mukohda M, Okada M, and Hara Y. Mechanisms underlying pioglitazone-mediated relaxation in isolated blood vessel. J Pharmacol Sci 108:258-265, 2008. 査読有

④ Baden T, Yamawaki H, Saito K, Mukohda M, Okada M, and Hara Y. Telmisartan inhibits methylglyoxal-mediated cell death in human vascular endothelium. Biochem Biophys Res Commun 373:253-257, 2008. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

① 向田昌司、山脇英之、岡田宗善、原 幸男、Methylglyoxal enhances sodium nitroprusside-induced relaxation in isolated blood vessel、第82回日本薬理学会総会(パシフィコ横浜)、2009年3月

② 山脇英之、斎藤和晃、馬殿達也、向田昌司、岡田宗善、原 幸男、糖代謝物質の血管内皮障害作用機序の検討、第59回日本薬理学会北部会(東北大学)、2008年9月

③ 向田昌司、山脇英之、野村秀美、岡田宗善、原 幸男、メチルグリオキサルのラット動脈標本収縮性に及ぼす影響、第59回日本薬理学会北部会(東北大学)、2008年9月

④ 馬殿達也、山脇英之、斎藤和晃、向田昌司、岡田宗善、原 幸男、テルミサルタンはメチルグリオキサルが引き起こすヒト血管内皮細胞におけるアポトーシスを抑制する、第146回日本獣医学会(宮崎大学)、2008年9月

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

山脇 英之 (YAMAWAKI HIDEYUKI)

研究者番号: 60399607

(2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号: