

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06811

研究課題名(和文) 糖尿病性血管内皮障害時における アレスチンによる細胞内シグナル伝達活性化の有効性

研究課題名(英文) beta-arrestin as a potential intracellular signaling molecule for diabetic endothelial dysfunction

研究代表者

田口 久美子 (Taguchi, Kumiko)

星薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：20600472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性血管内皮機能障害における arrestinの不活性化と血管内皮細胞におけるNO産生の制御の関与を明らかにする目的で研究を実施した。2型糖尿病モデルマウスの胸部大動脈を用いて、Akt/eNOS経路の不活性化によるNO産生減少に伴う血管内皮機能障害に対して、受容体遮断薬であるカルベジロールが改善させた。それは、カルベジロールが arrestin2を活性化させることで、AMPK経路を活性化させ、Akt/eNOS経路の活性化を導いた可能性を示唆した。以上により、arrestinの活性化が糖尿病性血管内皮機能障害是正に寄与する可能性を提示することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病に罹患すると、生命予後あるいはQOLに重大な影響を与える合併症を誘発することが知られ、特に心血管疾患は日本人の主な死亡原因を占めているのが現状である。血管内皮機能障害の発症進展は、それに伴って起こる心血管イベントの病態マーカーとも言えることが分かってきた。そのため、血管内皮機能障害発症機序を明らかにし、予防戦略を確立することは非常に社会的意義がある。本研究課題では、糖尿病性血管内皮機能障害時に作用しなくなる アレスチン依存的シグナル伝達経路に着目し、内皮細胞における アレスチンのみを活性化させる新たな治療薬をつくるための基盤となる結果を見出した。

研究成果の概要(英文)：A study was conducted to clarify the involvement of beta-arrestin inactivation and endothelial dysfunction in the diabetes mellitus. It was revealed that beta-arrestin2 activation (transfection from cytoplasm to membrane) affected vascular endothelial dysfunction by targeting the Akt/eNOS signaling pathway. Furthermore, Carvedilol, a nonselective beta-adrenergic receptor blocker, ameliorated the endothelial dysfunction, in which increased the AMPK activity through beta-arrestin2 activation. From the above, it is suggested that beta-arrestin activation may contribute to the prevention of the onset of the diabetic endothelial dysfunction.

研究分野：薬学

キーワード：血管内皮機能不全 GRK2 分子薬理学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、糖尿病など生活習慣病における合併症の共通した病理学的特徴が「血管障害」であることが明らかとなってきたが、その原因や治療方法の確立には至っていない。

β -arrestin2 (β -arr2) は全身に広く発現し、リガンドにより活性化された G protein coupled receptor (GPCR) に結合することで、GPCR の脱感作を促す、すなわち GPCR 依存的なシグナル伝達のスイッチをオフさせる役割を担っている。しかしながら、近年、 β -arr2 は GPCR のみならず様々なタンパク質と相互作用をすることでアダプタータンパク質として働き、 β -arr2 依存的なシグナル伝達を引き起こし、糖尿病や免疫疾患などの進行と深く関わることを示唆する報告があがってきた。申請者らはこれまで GPCR のスイッチをオンさせるタンパクである G-protein coupled receptor kinase 2 (GRK2) に関する研究を行ってきたが、糖尿病時、胸部大動脈に増加・蓄積した GRK2 が β -arr2 の Akt との相互作用を阻害してしまうことで血管弛緩因子である一酸化窒素 (NO) の産生を抑えることを発見した (1)。しかし、糖尿病時になぜ β -arr2 は働かないのか？または、Akt 以外のタンパクと相互作用をしまい、他の作用が働くことはないのか？等病態時の β -arr2 の生理機能を見る必要があると考えた。上記の背景から、 β -arr2 に着目して糖尿病性血管内皮機能障害の発症進展機序における β -arr2 の関与やその働きについて検討することとした。

2. 研究の目的

本研究の最終目的は、糖尿病性血管内皮機能障害時、不活性化した β -arr2 を活性化させることで Akt と複合体を形成させ、血管弛緩因子である NO を放出させる、そしてそのメカニズムを解明することである。これによって β -arr2 の (病態) 生理的機能が解明でき、 β -arr2 が血管内皮機能障害に対する治療標的となりうるかを提唱できると考えた。

3. 研究の方法

糖尿病モデルマウスより胸部大動脈を摘出し、血管機能の測定や血管に含まれる β -arr2 をはじめとした関連タンパク質の測定を行うことで、 β -arr2 の (病態) 生理的活性メカニズムを検討した。

4. 研究成果

2 型糖尿病モデルマウスより胸部大動脈を摘出し、血管機能測定を行い、2 型糖尿病時に血管反応に変化があり、様々なリガンドで刺激することで、その反応が改善することを見出した。その中で、以下に述べる 3 つのリガンドが糖尿病性血管障害を改善させ、そのメカニズムに β -arr2 の関与を認めることができた。

1. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

自然発症 2 型糖尿病モデルマウスである *ob/ob* マウスはインスリン誘発内皮依存性血管弛緩反応が減弱するが、GLP-1 を 1 時間処置するだけで NO の産生が増加し、インスリン誘発内皮依存性血管弛緩反応が改善することを見出した。これは、GLP-1 が GLP-1 受容体に結合することで、GRK2 の活性を制御した β -arr2 がその後インスリンによって刺激された時に Akt との複合体を形成し、Akt を活性化させ、NO 産生を促進させたことによることが明らかとなった (2)。GLP-1 の分泌が糖尿病時に減少してくるという報告もあることから、今後、GLP-1 作動薬と β -arr2 の関係性を検討する必要があるが、GLP-1 により β -arr2 が活性化する可能性を示唆することができた。

2. Carvedilol

Nicotinamide (腹腔内投与) と streptozotocin (尾静脈投与) により作成した実験的 2 型糖尿病モデルマウスは α_2 受容体刺激薬である UK14304 誘発内皮依存性血管弛緩反応が減弱し、それは糖尿病時に増加した GRK2 活性が β -arr2 を制御してしまい、Akt と β -arr2 の複合体を作らせず、Akt 依存的な NO 産生を抑制することから起こることを以前に報告している (2)。今回、 α_1 ・ β 受容体遮断薬である Carvedilol がこれら受容体遮断下において GRK2 活性に影響を及ぼすことなく β -arr2 のみの膜移行を起こし、AMPK を活性化させ、Akt 経路の活性化を引き起こすことが明らかとなった。今後、Carvedilol 以外の β 受容体遮断薬等にも同様な効果があるのか等の検討は必要であるが、Carvedilol が糖尿病性血管機能障害時に

有用な薬物となる可能性が示唆された。

3. Esaxerenone

高血圧治療薬として使用されている選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬である Esaxerenone が自然発症 2 型糖尿病モデルマウスである KK-Ay マウスにおいて減弱した Akt 活性を GRK2 活性に影響を及ぼすことなく上昇させ、血管機能を改善させることを見出した。今後、さらに β -arr2 との関係性の検討が必要であるが、 β -arr2 を活性化させる薬物としての可能性を示すことができた。

以上のように、本研究により β -arr2 が GPCR スイッチをオフさせるアダプタータンパクとしてのみならず、 β -arr2 を創薬ターゲットとして考え、 β -arr2 依存的なシグナルのみを動かすことができる可能性が広がったと考えている。今後、さらに β -arr2 の病態生理学的役割を解明していくべきだと考えている。

<引用文献>

- (1) Taguchi K, Matsumoto T, Kamata K, Kobayashi T. G protein-coupled receptor kinase 2, with β -arrestin 2, impairs insulin-induced Akt/endothelial nitric oxide synthase signaling in ob/ob mouse aorta. *Diabetes*. 2012;61:1978 - 1985.
- (2) Taguchi K, Kaneko N, Okudaira K, Matsumoto T, Kobayashi T. GLP-1 modulates insulin-induced relaxation response through β -arrestin2 regulation in diabetic mice aortas. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021 Mar;231(3):e13573.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Yoshioka Madoka, Yamada Aiko, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 150
2. 論文標題 Mechanisms underlying the methylglyoxal-induced enhancement of uridine diphosphate-mediated contraction in rat femoral artery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 100 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.07.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Taguchi Natsume, Yoshioka Madoka, Osada Tomoe, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 157
2. 論文標題 Relationship between gut microbiota-derived substances and vascular function: focus on indoxyl sulfate and trimethylamine- N -oxide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 316 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.22029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Taguchi Natsume, Ozawa Keisuke, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 474
2. 論文標題 Indoxyl sulfate decreases uridine adenosine tetraphosphate-induced contraction in rat renal artery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pflügers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 1285 ~ 1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-022-02755-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Kudo Miyo, Osada Tomoe, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 933
2. 論文標題 Methylglyoxal impairs ATP- and UTP-induced relaxation in the rat carotid arteries	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 175259 ~ 175259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2022.175259	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Kudo Miyo, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 45
2. 論文標題 Effect of Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Blocker Esaxerenone on Vasoreactivity to an Endothelial Stimulator in Superior Mesenteric Arteries of Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rat	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1825 ~ 1831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Takayanagi Keisuke, Katome Tomoki, Kojima Mihoka, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 106
2. 論文標題 Extracellular Uridine Nucleotides-Induced Contractions Were Increased in Femoral Arteries of Spontaneously Hypertensive Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacology	6. 最初と最後の頁 435 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000516893	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Katome Tomoki, Kojima Mihoka, Takayanagi Keisuke, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 904
2. 論文標題 Methylglyoxal augments uridine diphosphate-induced contraction via activation of p38 mitogen-activated protein kinase in rat carotid artery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 174155 ~ 174155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2021.174155	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Takayanagi Keisuke, Kojima Mihoka, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 473
2. 論文標題 Correction to: Indoxyl sulfate enhances endothelin-1-induced contraction via impairment of NO/cGMP signaling in rat aorta	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 1329 ~ 1329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-021-02587-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 57
2. 論文標題 Relationships between advanced glycation end products (AGEs), vasoactive substances, and vascular function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Smooth Muscle Research	6. 最初と最後の頁 94 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1540/jsmr.57.94	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Takayanagi Keisuke, Katome Tomoki, Kojima Mihoka, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 44
2. 論文標題 Reduced Relaxant Response to Adenine in the Superior Mesenteric Artery of Spontaneously Hypertensive Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1530 ~ 1535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00437	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi Kumiko, Kaneko Nozomu, Okudaira Kanami, Matsumoto Takayuki, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 913
2. 論文標題 Endothelial dysfunction caused by circulating microparticles from diabetic mice is reduced by PD98059 through ERK and ICAM-1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 174630 ~ 174630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2021.174630	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計51件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田口夏芽、松本貴之、小澤恵介、長田友恵、吉岡円、工藤美代、野上あかね、小笠原悠、中村圭吾、遠藤彩香、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット腎動脈におけるプリノセプターリガンド誘発収縮反応はインドキシル硫酸急性処置で減弱する
3. 学会等名 第146回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小笠原悠、松本貴之、工藤美代、吉岡円、長田友恵、中村圭吾、田口夏芽、遠藤彩香、野上あかね、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット頸動脈のATP及びUTP誘発弛緩反応に対するメチルグリオキサール急性処置の影響
3. 学会等名 第146回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村圭吾、松本貴之、工藤美代、小笠原悠、長田友恵、吉岡円、田口夏芽、野上あかね、遠藤彩香、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット頸動脈におけるヌクレオチド誘発弛緩に及ぼすメチルグリオキサールの影響
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野上あかね、松本貴之、吉岡円、工藤美代、小笠原悠、長田友恵、田口夏芽、遠藤彩香、中村圭吾、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 Methylglyoxalはラット大腿動脈におけるuridine nucleotide誘発収縮反応を増大させる
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本 貴之, 吉岡 円, 野上 あかね, 工藤 美代, 長田 友恵, 小笠原 悠, 田口 夏芽, 遠藤 彩香, 中村 圭吾, 山田 愛子, 田口 久美子, 小林 恒雄
2. 発表標題 ラット大腿動脈におけるウリジンニリン酸誘発収縮反応のメチルグリオキサールによる増強には p38 MAPK と Syk tyrosine kinase が関与する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口久美子、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病時に産生されるマイクロパーティクルによる血管内皮機能障害の発症機序
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本貴之、田口夏芽、小澤恵介、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット腎動脈収縮反応に対するインドキシル硫酸急性処置の影響
3. 学会等名 第32回日本循環薬理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐能優里、田口久美子、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 イチヨウ葉エキス含有成分Ginkgolide Bが示す糖尿病性血管機能障害改善効果の検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石垣実乃、田口久美子、佐々木康、寺前和紗、竹内瑠那
2. 発表標題 糖尿病マウス血小板由来マイクロパーティクルによる血管内皮機能障害発症機序の解明
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 増川陽美、田口久美子、菊川真咲、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病性血管機能障害におけるエサキセレノンの効果の検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本涼花、松本貴之、佐藤悠太、小澤恵介、山田愛子、下山瑠惟、永井瀬名、田中佑奈、新谷涼葉、垣花志帆、加藤麻衣、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 自然発症高血圧ラット摘出大腿動脈におけるウリジンヌクレオチド誘発収縮反応と内皮、一酸化窒素、プロスタノイドの関連
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊川真咲、田口久美子、亀山胡桃、杉嶋鉄也、関根大貴、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病マウス胸部大動脈においてCarvedilol刺激はAkt/eNOS経路を活性化させる
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堀口礼衣、松本貴之、田口夏芽、長田友恵、吉岡円、工藤美代、野上あかね、小笠原悠、中村圭吾、遠藤彩香、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット腎動脈へのインドキシル硫酸処置における細胞外核酸誘発収縮反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田千穂、松本貴之、工藤美代、小笠原悠、吉岡円、長田友恵、中村圭吾、田口夏芽、遠藤彩香、野上あかね、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 摘出ラット頸動脈におけるUTP誘発弛緩反応に対するメチルグリオキサールの影響とシクロオキシゲナーゼの関連
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石井梨紗、田口久美子、菊川真咲、佐能優里、石井萌々華、上原幸帆、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病性血管機能障害時における 遮断薬の有効性の検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田愛由、松本貴之、堀口礼衣、小野田仁子、河井琴美、豊田美郷、樋口由姫、松本涼花、奥樹乃、松田千穂、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 自然発症高血圧ラット頸動脈のセロトニン誘発収縮反応とTRPC3チャネルの関連
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野田仁子、松本貴之、堀口礼衣、岡田愛由、河井琴美、豊田美郷、樋口由姫、松本涼花、奥樹乃、松田千穂、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット大腿動脈におけるウリジンニリン酸による収縮反応とp38MAPKの関わり
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 豊田美郷、松本貴之、岡田愛由、堀口礼衣、小野田仁子、河井琴美、樋口由姫、松本涼花、奥樹乃、松田千穂、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 Spontaneously hypertensive rat 摘出上腸間膜動脈におけるuridine triphosphate 誘発弛緩反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井瀬名、松本貴之、下山瑠惟、田中佑奈、新谷涼葉、佐藤悠太、山田愛子、加藤麻衣、小澤恵介、垣花志帆、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 メチルグリオキサールはラット頸動脈におけるウリジンニリン酸誘発収縮反応を増大させる
3. 学会等名 第144回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小澤恵介、松本貴之、新谷涼葉、垣花志帆、加藤麻衣、佐藤悠太、田中佑奈、下山瑠惟、永井瀬名、山田愛子、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 インドキシル硫酸はラット胸部大動脈におけるエンドセリン-1誘発収縮を増大させる
3. 学会等名 第144回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小澤恵介、松本貴之、新谷涼葉、垣花志帆、加藤麻衣、佐藤悠太、田中佑奈、下山瑠惟、永井瀬名、山田愛子、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 インドキシル硫酸のラット胸部大動脈におけるendothelin-1誘発収縮増強作用とその機序
3. 学会等名 第63回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子望、田口久美子、奥平奏美、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病時におけるERK1/2阻害剤投与によるMPsの質的变化および血管機能への影響
3. 学会等名 第63回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本貴之、高柳奎介、小嶋美帆香、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 器官培養法を用いたラット頸動脈におけるadvanced glycation endproducts誘発ノルアドレナリン収縮反応減弱機序の解明
3. 学会等名 第63回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉形雨音、松本貴之、香留智樹、前祐利奈、横山ひより、橋本圭世、佐藤柚希、江崎ゆりか、伊藤真利奈、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 終末糖化産物急性暴露によるラット頸動脈のウリジンニリン酸誘発収縮増大とそのメカニズム
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤柚希、松本貴之、前祐利奈、横山ひより、橋本圭世、江崎ゆりか、伊藤真利奈、倉形雨音、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット頸動脈のノルアドレナリン収縮に対する終末糖化産物長期暴露による影響
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤麻衣、松本貴之、下山瑠惟、永井瀬名、田中佑奈、新谷涼葉、佐藤悠太、山田愛子、小澤恵介、垣花志帆、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 メチルグリオキサールのラット頸動脈ウリジン三リン酸誘発収縮反応に対する増大効果とその機序
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤悠太、松本貴之、小澤恵介、山田愛子、下山瑠惟、永井瀬名、田中佑奈、新谷涼葉、垣花志帆、加藤麻衣、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 自然発症高血圧ラット大腿動脈におけるextracellular uridine nucleotides誘発収縮反応
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 香留智樹、松本貴之、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 自然発症高血圧ラット頸動脈におけるウリジン三リン酸誘発弛緩反応の減弱とその機序
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子望、田口久美子、伊能幸菜、佐々木康、竹内瑠那、野村美月、寺前和紗、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病マウスへのERK1/2阻害剤投与はMPs誘発血管機能障害を改善する
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥平奏美、田口久美子、金子望、兼目彩加、鄧慧里、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病時のInsulin誘発血管弛緩反応減弱に対するGLP-1の改善メカニズム
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本貴之、小澤恵介、新谷涼葉、垣花志帆、加藤麻衣、佐藤悠太、田中佑奈、下山瑠惟、永井瀬名、山田愛子、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 Indoxyl sulfatolはラット胸部大動脈においてNO/cGMPシグナルの障害によりendothelin-1誘発収縮を増強させる
3. 学会等名 第31回日本循環薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口久美子、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病由来のマイクロパーティクル中に含まれるERK1/2が引き起こす血管内皮機能障害
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥平奏美、田口久美子、兼目彩加、鄧慧里、亀山胡桃、菊川真咲、関根大貴、杉嶋鉄也、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病時、CarvedilolはAMPKを活性化し、減弱したUK14304誘発血管弛緩反応を改善する
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本貴之、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 腸内細菌と心血管疾患：新たな病態機序 腸内細菌由来物質と血管機能
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥平奏美、田口久美子、兼目彩加、鄧慧里、石井梨紗、増川陽美、佐能優里、上原幸帆、石井萌々華、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 CarvedilolはAMPKを介することで、糖尿病時のUK14304誘発血管弛緩反応の減弱を改善する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田千咲、田口久美子、金子望、加瀬慧果、奥平奏美、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 エサキセレンンはマイクロパーティクルを制御し糖尿病性血管機能障害を改善する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 遠藤彩香、松本貴之、田中佑奈、小澤恵介、垣花志帆、加藤麻衣、佐藤悠太、下山瑠惟、新谷涼葉、永井瀬名、山田愛子、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 アデニンはラット上腸間膜動脈において弛緩反応を示しその反応はSpontaneously hypertensive ratで減弱した
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田友恵、松本貴之、小笠原悠、田口夏芽、吉岡円、野上あかね、中村圭吾、工藤美代、遠藤彩香、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 アデニン誘発腎不全ラット摘出上腸間膜動脈における弛緩反応
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 工藤美代、松本貴之、小笠原悠、吉岡円、長田友恵、中村圭吾、田口夏芽、遠藤彩香、野上あかね、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 メチルグリオキサールはラット頸動脈のATP及びUTP誘発弛緩反応を減弱させる
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤真利奈、松本貴之、橋本圭世、前祐利奈、佐藤柚希、倉形雨音、江崎ゆりか、横山ひより、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 Spontaneously hypertensive rat頸動脈におけるUTP及びATPによる弛緩反応
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山ひより、松本貴之、前祐利奈、橋本圭世、佐藤柚希、倉形雨音、江崎ゆりか、伊藤真利奈、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 トリメチルアミン-N-オキシドはラット大腿動脈における内皮由来過分極誘発弛緩反応を減弱させる
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江崎ゆりか、松本貴之、前祐利奈、橋本圭世、佐藤柚希、倉形雨音、伊藤真利奈、横山ひより、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 Toll-like receptor 4阻害薬はストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット上腸間膜動脈におけるアセチルコリン誘発弛緩反応を増大させる
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉岡円、松本貴之、野上あかね、長田友恵、中村圭吾、工藤美代、小笠原悠、田口夏芽、遠藤彩香、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット大腿動脈の収縮反応に対するメチルグリオキサールの急性効果
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口夏芽、松本貴之、中村圭吾、工藤美代、野上あかね、小笠原悠、吉岡円、遠藤彩香、長田友恵、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット腎動脈におけるウリジンアデノシンテトラフォスフェート誘発収縮反応はインドキシル硫酸急性処置で減弱する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前祐利奈、松本貴之、横山ひより、橋本圭世、佐藤柚希、倉形雨音、江崎ゆりか、伊藤真利奈、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット頸動脈における収縮反応に対する終末糖化産物長期暴露の影響とK ⁺ チャンネルとの関連
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 亀山胡桃、田口久美子、奥平奏美、兼目彩加、鄧慧里、菊川真咲、関根大貴、杉嶋鉄也、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 肥満時に減弱した血管弛緩反応に対するFenofibrateの改善メカニズム
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊能幸菜、田口久美子、金子望、佐々木康、竹内瑠那、野村美月、寺前和紗、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 血漿刺激によるNO産生は糖尿病時の血管機能を悪化させる
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺前和紗、田口久美子、金子望、伊能幸菜、佐々木康、竹内瑠那、野村美月松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病マウス罹患期間による抽出MPsの血管機能変化
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木康、田口久美子、金子望、伊能幸菜、竹内瑠那、寺前和紗、野村美月松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病マウス由来マイクロパーティクルはカベオラ内EGFRを介し内皮機能を低下させる
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加瀬慧果、田口久美子、金子望、吉田千咲、阿部美鈴、石垣実乃、岩崎彩音、金子真由奈、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病マウスへのERK阻害剤投与はMPs中のERK活性制御により血管機能を改善する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 兼目彩加、田口久美子、奥平奏美、鄧慧里、石井梨紗、上原幸帆、増川陽美、佐能優里、石井萌々華、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病時のMetoprololと比較した際のUK14304誘発血管弛緩反応に対するCarvedilolの有効性
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------