

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460107

研究課題名(和文)慢性炎症が引き起こす糖尿病性血管内皮由来因子シグナル破綻と性差の分子基盤

研究課題名(英文) Investigation of molecular basis in diabetes-associated vascular endothelial dysfunction and sex differences under chronic inflammation

研究代表者

松本 貴之 (Matsumoto, Takayuki)

星薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：30366835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの内皮細胞は全身に分布し、刺激に応じて様々な物質を放出することで生体の恒常性を維持している。生活習慣病である糖尿病や高血圧は持続的な慢性炎症が病態形成に関与するが血管内皮細胞や平滑筋細胞におけるシグナルは体系化されていない。本研究は慢性炎症病態における血管内皮細胞・平滑筋細胞のクロストークに着目して検討を行い、セロトニン収縮における性差、情報伝達、糖尿病罹患期間における収縮弛緩異常、細胞内イベントと血管反応、血管異常に対するポリフェノールの影響などについての最新の知見を得た。

研究成果の概要(英文)：Endothelial dysfunction is a hallmark of the pathophysiology of diabetes and hypertension. Although there is a possibility to associate between endothelial dysfunction and chronic inflammation in these diseases, detailed mechanisms in difference among arteries, their disease stages, and sexes remain unclear. Major findings obtained in this study are as follows: increased 5-HT-induced contractions are seen in carotid arteries from type 2 diabetic GK rats, SHR and high insulin-treated arteries (vs. their corresponding controls) and such increased contractions were resulted in activated various kinase pathways; sex difference of 5-HT-induced carotid arterial contraction is seen in STZ-induced diabetic rats; time-course difference of vascular responses to ACh, Up4A, and PE in renal arteries from type 2 diabetic OLETF rats and associated with increased COX activities; and EDH-mediated relaxation is impaired in superior mesenteric arteries from female OLETF rats.

研究分野：病態生理学

キーワード：糖尿病 高血圧 内皮機能 血管平滑筋 内皮由来因子 セロトニン 慢性炎症 性差

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は、世界的に社会問題にまで発展している重大な疾患である。インスリン依存性糖尿病 (1 型) と、インスリン抵抗性を主徴とした (2 型) に大別され、いずれも合併症を誘発し QOL を著しく損なう。全身に生じうる合併症は、未だ発症・進展を完全に抑止できないことから、合併症形成メカニズムの多角的な解析が求められていた。糖尿病性合併症の病理学的特徴は血管機能障害であり、特に、血管内皮細胞の機能不全がその根底にあり、この機能を健全に保つことが、合併症の発症・進展の抑止に重要であるが、内皮機能障害メカニズム及び血管平滑筋細胞とのクロストークといった、内皮由来因子シグナルの変調メカニズムに関しては、完全には明らかでない。一方で、慢性炎症が糖尿病や高血圧症を含め様々な疾患に関与するエビデンスが構築されてきたが、糖尿病性血管機能障害とどのように関わるのか、また、性差に関しては明らかにされていない。

2. 研究の目的

糖尿病を含む生活習慣病において、慢性炎症が関与していることが近年注目されているが、糖尿病性血管障害における血管内皮由来因子シグナルとの直接的な関連性については未知なる部分が多いため、この分子基盤を明らかにする。糖尿病及び、糖尿病と密接に関連する高血圧モデル動物を用いて、慢性炎症が引き起こすと考えられる内皮細胞、平滑筋細胞内で起こる異常を動脈部位や、罹病期間、雌雄間といった様々な状況下において解析する。

3. 研究の方法

(1) 各種パラメータの検討:

糖尿病 (1 型、2 型) モデルである、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発モデルラット・マウス、nicotinamide/STZ マウス、Goto-Kakizaki (GK) ラット、Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラット、対照群及び各種慢性投与群に対して、血中グルコース、インスリン、脂質 (総コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸、HDL コレステロール)、収縮期血圧の測定を行った。また、自然発症高血圧ラット (SHR) 及び対照ラットに対して収縮期血圧の測定を行った。

(2) 血管収縮・弛緩反応の検討:

上記モデル動物と対照群、慢性投与群について、胸部大動脈、頸動脈、上腸間膜動脈、腎動脈、大腿動脈を摘出し、内皮保持あるいは内皮除去標本を作成し、各種薬物誘発弛緩反応、収縮反応を検討した。血管機能に関わる細胞内情報伝達機構を明らかにするため、様々な分子標的薬 (活性化薬、阻害薬) を処置した条件下においても検討を行った。さらに、器官培養法を用いて薬物暴露・非暴露動脈標本を作成し、同様の検討を行った。

(3) 生化学、分子生物学的検討

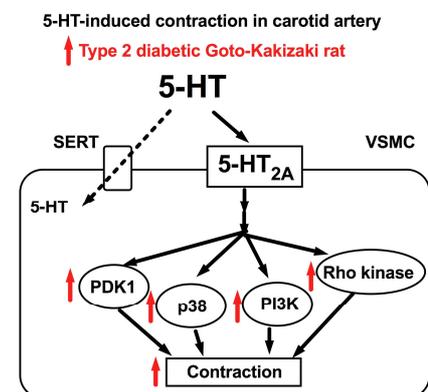
上記動脈標本に対して、薬物刺激・非刺激群を作製し、一酸化窒素 (NO) 代謝物について NOx アナライザーを用いて測定した。また、リン酸化・非リン酸化タンパク質発現についてウエスタンブロッティング法を用いて測定した。

4. 研究成果

(1) 糖尿病、高血圧モデル動物の頸動脈におけるセロトニン (5-HT) 誘発収縮反応性変化とそのメカニズム解析

5-HT は、炎症応答にも関与する重要なメディエーターであり、血管に対して収縮を誘発する。病態下における 5-HT 収縮反応性変化ならびにそのメカニズムに関して研究を進め、重要な知見を得た。

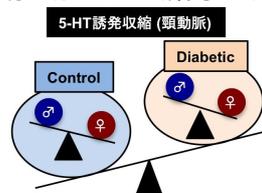
慢性 2 型糖尿病 GK ラットにおいて (vs. Wistar)、5-HT による収縮は、内皮細胞の有無にかかわらず増大していた。内皮除去標本において、SERT 阻害薬処置により、5-HT による収縮は両群共に増大した。また、5-HT を代謝する酵素 (MAO-A) の阻害薬処置による影響は認められなかった。5-HT_{2A} 受容体 agonist による収縮は GK 群にて増大していた。MAO-A, SERT, 5-HT_{2A} 受容体発現は両群で変化が認められなかった。GK ラット頸動脈にて 5-HT 収縮が増大しこれには平滑筋における SERT 活性あるいは、5-HT_{2A} 受容体活性化以降の機構が関与している可能性が示唆された。更なる検討により平滑筋における p38 MAPK、PI3K、Rho kinase、PDK1 が 5-HT 収縮増強に関与することを見出した (Pharmacol Res. 2014; Can J Physiol Pharmacol. 2017)。また、SHR の頸動脈においても 5-HT 収縮反応は亢進し (vs. WKY 群)、この亢進には MAPKs、PDK1、Rho kinase が一部関与することを見出し (Pflugers Arch. 2016)、糖尿病・高血圧時における頸動脈での 5-HT 反応性異常のプロセスに共通のメカニズムが存在することを示唆した知見である。さらに、これまで、PDK1 が血管収縮に関与するかどうかは不明であったが、5-HT 収縮に直接関与することを明らかとした研究である。



により、慢性 2 型糖尿病にて頸動脈での 5-HT 収縮が増強したことから、原因を突き止めるため、器官培養法を用いて検討を行った。高濃度グルコースでは 5-HT 収縮に影響

響を与えなかったが、高濃度インスリンは 5-HT 誘発収縮反応を増強させ、インスリン受容体 (IR)、PI3K、PDK1 の選択的阻害薬をインスリンと共処置することにより、インスリンによる 5-HT 誘発収縮の増強は抑制された。また、PDK1、MYPT1 のリン酸化量はインスリン刺激により増加した。さらに、PDK1 活性化薬 (PS48) 刺激において 5-HT 収縮の増大、PDK1・MYPT1 のリン酸化量の増加が認められた。インスリン処置により IRβ 発現は減少したが 5-HT_{2A} 受容体発現には変化は認められなかった。以上の結果から、高濃度インスリンは 5-HT 誘発収縮を増強し、これには 5-HT_{2A} 受容体の増加ではなく IR/PI3K/PDK1 経路の活性化が関与することを明らかとした (Pflugers Arch. 2016)。

8 週齢の雌雄 Wistar ラットに対して STZ を投与し、23 or 24 週経過した動物を長期罹患糖尿病モデルとし、citrate buffer を投与した対照群と STZ 群の頸動脈における 5-HT 及び high-K⁺ 誘発収縮反応を測定した。5-HT 収縮は、対照群において、雌の方が雄より増強しており、雌雄共に糖尿病群において減弱が認められた。糖尿病群においては、雌のほうが雄より収縮の増大が認められた。High-K⁺ 収縮は、雄では糖尿病による影響は認められなかったが、雌では糖尿病で増強した。5-HT_{2A} 受容体発現は、糖尿病、雌雄で変化が認められなかった。雌雄いずれにおいても STZ 誘発糖尿病で 5-HT 収縮は減弱し、その減弱程度に雌雄差があることが明らかとなった。High-K⁺ 収縮で雌雄変化が認められたことから受容体変化よりむしろ血管平滑筋における Ca²⁺ 動態の変化が 5-HT 収縮に対する雌雄差に関与している可能性が示唆された (Biol Pharm Bull 2016)。糖尿病病態下においては、頸動脈において、5-HT 収縮に性差が存在することを明らかとした研究である。



(2) 2 型糖尿病ラット血管に対する罹病期間による機能変化の解析

2 型糖尿病は慢性炎症が病態基盤を形成していると考えられるが、罹病期間における血管反応に関してはエビデンスが少ないため、罹患期間の違いに着目して検討した。

雄性 OLETF ラット及び対照 LETO ラットの 4 ヶ月齢を young、18 ヶ月齢を aged とし検討を行った。Aging によりウリジンアデノシントラフォスフェート (Up₄A)、PE 収縮反応が OLETF 群にて増加したが (young/OLETF vs. aged/OLETF)、LETO 群では変化が無かった。Aged での比較では、OLETF 群が Up₄A、PE 収縮共に増加した (vs. aged/LETO)。アセチルコリン (ACh) 誘発弛

緩反応は、aged ラットにて高濃度で収縮が認められ OLETF 群で顕著であった。Cyclooxygenase (COX)1 発現は OLETF ラットにおいて aging で増加し aged 群では LETO 群より増加していた。COX2 発現も OLETF ラットにおいて aging で増加傾向が認められ、aged 群では LETO 群より増加していた。アポトーシスマーカーである Bax の発現は aged 群、young 群共に OLETF ラットにて増加していた。また、小胞体ストレスマーカーの PDI は、young、aged 共に OLETF 群で増加し、CHOP 発現は、OLETF 群において aging によって増加した。以上から、Up₄A や PE 収縮が OLETF ラットにて aging で増大し、これには内皮機能障害や COX 由来の血管収縮プロスタノイド増大、ER ストレスやアポトーシスが関与する可能性が示唆された (Rejuvenation Res. 2016)。新規内皮由来収縮因子である Up₄A とプロスタノイドの生活習慣病時の血管機能に対する役割について総説にまとめた (Br J Pharmacol. 2015)。

50~59 週齢の雌性 OLETF ラット、対照の LETO ラットの上腸間膜動脈における、NO 合成酵素阻害薬及び COX 阻害薬存在下における 1) ACh、2) NS309 (small- and intermediate-conductance Ca²⁺ activated K⁺ channel activator)、3) GSK1016790A [transient receptor potential vanilloid type 4 (TRPV4) agonist] 誘発弛緩について検討を行ったところ、LETO 群と比較して OLETF 群において、全ての弛緩に減弱が認められた。雌性 OLETF ラットはこの週齢において、体重、血圧、血中グルコース、インスリン、脂質類の上昇が認められメタボリックシンドローム病態を呈し、この動物における上腸間膜動脈の EDH シグナルを介する弛緩反応の減弱を初めて明らかとした。これらの結果は、雌性糖尿病時における糖尿病に関連した血管機能障害に対する治療ターゲットとしての EDH シグナルの重要性を示唆したデータである (Eur J Pharmacol. 2017)。

Urotensin II (UII) は、様々な血管機能に影響する peptide であるが、2 型糖尿病時におけるその反応に関しては、エビデンスに乏しいため、早期 & 慢性期 2 型糖尿病 Goto-Kakizaki (GK) ラット及び対照 Wistar ラットの胸部大動脈 (thoracic aorta) を用い、UII 誘発収縮反応の検討を行った。UII 収縮は Wistar ラットでは加齢により減弱していくが、GK ラットでは維持されていることが明らかとなった。UT 受容体の性質や Rho kinase 系、MAPK 系がこの収縮の維持に関与している可能性が示唆された (Rejuvenation Res. 2017)。

(3) 血管機能に対する細胞内イベントの影響

小胞体ストレスや、エクソソーム産生といった細胞でのイベントと慢性炎症との関わりが最近注目されている。そこで、これらに着目して研究し、血管機能に関わる重要な知

見を得た。

器官培養法を用いて、tunicamycin (小胞体ストレス誘導薬)をラット上腸間膜動脈に暴露することによる弛緩反応について検討したところ、Vehicle群と比較して、tunicamycin群でACh(内皮依存性弛緩薬)、イソプレナリン(β 受容体 agonist)、フォルスコリン(アデニル酸シクラーゼ活性化薬)、クロマカリム(K_{ATP} チャネル活性化薬)誘発弛緩反応の減弱が観察された。小胞体ストレスマーカーであるBipタンパク発現は、tunicamycin群で増加が認められた。Tunicamycin群でNO合成酵素阻害薬誘発収縮反応およびNO代謝物産生が低下していた。Tunicamycin暴露によって、内皮依存性弛緩反応や、cAMPあるいは K_{ATP} チャネルを介する弛緩反応が減弱することが明らかとなった。その原因の一つとして、tunicamycinによるbasal NO産生の低下が関与している可能性が示唆された (Biol Pharm Bull. 2016)。

HUVECに対して、高グルコース・アンジオテンシン II 刺激を施すことで細胞外小胞が増加し、この小胞が直接ACh誘発弛緩反応を減弱させることを明らかとした (Pflugers Arch. 2017)。

STZ 誘発糖尿病及び対照ラットより血液中のマイクロパーティクル (MPs) を調製し、正常ラットの頸動脈にインキュベートしたところ、糖尿病由来のMPsによってACh誘発内皮依存性弛緩反応が減弱することを見出し、これは、eNOS発現低下と、caveolin-1発現増加が関与している可能性を見出した (Acta Physiol. 2016)。

これらの知見は、病態時における内皮機能の是正に細胞内イベント調節が有用であるという血管障害への新しい治療戦略を提唱するものである。

(4) 糖尿病モデル動物における血管機能障害に対するポリフェノールの影響

ポリフェノールは、抗炎症作用を有し生活習慣病時における合併症の発症・進展抑制に有用である可能性が示唆されている。そこで、血管反応に対するポリフェノールの影響に着目した。

エピガロカテキンガレート慢性2型糖尿病OLETFラットに慢性投与することによって、頸動脈におけるendothelin-1収縮が抑制されること、この抑制には内皮機能改善が関与することを見出した (Life Sci. 2014)。

Nicotinamide/STZ 誘発糖尿病マウス胸部大動脈において、レスベラトロールがAkt/eNOS活性化を介してclonidine誘発内皮依存性弛緩反応を改善することを見出した (Biol Pharm Bull. 2015)。

STZ 誘発糖尿病マウス胸部大動脈において、モリンがAkt/eNOS活性を上昇させることによって内皮機能障害を是正することを見出した (Mol Nutr Food Res. 2016)。

これらの知見は、ポリフェノールが、糖尿

病時における内皮機能障害の改善に有用であることを示した知見である。

(5) 自然発症高血圧ラットにおける血管反応の検討

高血圧は、糖尿病に併発する重要な疾病であり、またこれら疾患の共通基盤として慢性炎症がある。そこで、SHRを用いて血管反応を検討し、重要な知見を得た。

上腸間膜動脈において、adenosine弛緩は内皮除去で影響を及ぼさなかったが、ADPおよびATP弛緩は完全に消失した。SHR群において、WKY群と比較して、adenosine弛緩は変化が認められなかったが、ATPとADP弛緩は減弱が認められた。NO合成酵素阻害薬(L-NNA)は、ATP弛緩を大きく減弱し、ADP弛緩を部分的に減弱した一方で、COX阻害薬(indomethacin)はこれらの弛緩反応を増強させた。L-NNA/indomethacin存在下におけるADP弛緩はSHRで減弱していた。Adenosine弛緩は、L-NNAや、indomethacin処置で変化が認められなかった。これらプリノセプターリガンドは上腸間膜動脈において、異なる弛緩メカニズム(内皮依存・非依存)を介することや高血圧時で異なる反応性を示すことが明らかとなった (Biol Pharm Bull 2016)。

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)誘発弛緩反応は、腎動脈や大腿動脈では変化が認められなかったが、頸動脈においてSHR群でWKY群と比較し減弱した。SNP及びsildenafil誘発弛緩は両群で同程度であった。ANP誘発弛緩反応は、内皮除去、NO合成酵素阻害薬、電位依存性 K^+ channel阻害薬、ATP-sensitive K^+ channel阻害薬処置いずれの条件下においても影響を及ぼさなかったが BK_{Ca} 阻害薬処置にてWKY群のみANP弛緩反応が減弱した。また、 BK_{Ca} 活性化薬誘発弛緩反応がSHR群で減弱していた。PKG-1及び BK_{Ca} subunits(α subunit, $\beta 1$ subunit)発現は両群で同程度であった。以上のことから、SHR頸動脈のANP誘発弛緩反応減弱には内皮やNO、cGMP経路の障害ではなく BK_{Ca} シグナル異常が寄与する可能性が示唆された (Biol Pharm Bull 2015)。

大腿動脈においてnoradrenaline(NA)収縮はWKY群と比較してSHR群で増大した。内皮除去においては両群共にNA収縮が増大し同程度の収縮が得られた。NO抑制[NO合成酵素阻害薬(L-NNA)]、NO及びEDHF抑制[L-NNA+ IK_{Ca} (TRAM34)+ SK_{Ca} (apamin)阻害薬]処置によってNA収縮が両群共に増加し、EDHFを抑制することによりWKY群にて更なる増大が認められた。COX阻害薬(indomethacin)存在下においてNA収縮の抑制が認められ、両群で同程度の収縮が認められた。SHR群において、COX1選択的阻害薬(VAS)、COX2選択的阻害薬(NS398)処置にてNA収縮は抑制し特にCOX2阻害で大きく抑制した。SHRの大腿動脈においてCOX2発

現の増大が認められた (vs. WKY)。これらの結果より、SHR の大腿動脈における NA 収縮増大には、内皮機能障害が関与し、NO、EDHF が収縮抑制に、COX 由来物質が収縮増強に関与していることが示唆された。

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 17 件) 全て査読有

Matsumoto T, Kobayashi S, Ando M, Watanabe S, Iguchi M, Taguchi K, Kobayashi T. Impaired endothelium-derived hyperpolarization-type relaxation in superior mesenteric arteries isolated from female Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Eur J Pharmacol.* 2017; pii: S0014-2999(17)30231-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.062. In press.

Watanabe S, Matsumoto T, Taguchi K, Kobayashi T. Relationship between PDK1 and contraction in carotid arteries in Goto-Kakizaki rat, a spontaneous type 2 diabetic animal model. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017; 95(4):459-462. doi:10.1139/cjpp-2016-0372.

Matsumoto T, Watanabe S, Kobayashi S, Ando M, Taguchi K, Kobayashi T. Age-Related Reduction of Contractile Responses to Urotensin II Is Seen in Aortas from Wistar Rats but Not from Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats. *Rejuvenation Res.* 2017;20(2):134-145. doi: 10.1089/rej.2016.1864.

Taguchi K, Hida M, Narimatsu H, Matsumoto T, Kobayashi T. Glucose and angiotensin II-derived endothelial extracellular vesicles regulate endothelial dysfunction via ERK1/2 activation. *Pflugers Arch.* 2017; 469(2):293-302. doi:10.1007/s00424-016-1926-2.

Watanabe S, Matsumoto T, Ando M, Adachi T, Kobayashi S, Iguchi M, Takeuchi M, Taguchi K, Kobayashi T. Multiple activation mechanisms of serotonin-mediated contraction in the carotid arteries obtained from spontaneously hypertensive rats. *Pflugers Arch.* 2016;468(7):1271-82. doi: 10.1007/s00424-016-1834-5.

Watanabe S, Matsumoto T, Oda M, Yamada K, Takagi J, Taguchi K, Kobayashi T. Insulin augments serotonin-induced contraction via activation of the IR/PI3K/PDK1 pathway in the rat carotid artery. *Pflugers Arch.* 2016;468(4):667-77. doi: 10.1007/s00424-015-1759-4.

Taguchi K, Hida M, Hasegawa M, Matsumoto T, Kobayashi T. Dietary polyphenol morin rescues endothelial dysfunction in a diabetic mouse model by activating the Akt/eNOS pathway. *Mol Nutr Food Res.* 2016; 60(3):580-8. doi: 10.1002/mnfr.201500618.

Ishida K, Taguchi K, Hida M, Watanabe S, Kawano K, Matsumoto T, Hattori Y, Kobayashi T. Circulating microparticles from diabetic rats impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Acta Physiol (Oxf).* 2016;216(2):211-20. doi: 10.1111/apha.12561.

Matsumoto T, Watanabe S, Ando M, Yamada K, Iguchi M, Taguchi K, Kobayashi T. Diabetes and Age-Related Differences in Vascular Function of Renal Artery: Possible Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress. *Rejuvenation Res.* 2016;19(1):41-52. doi: 10.1089/rej.2015.1662.

Watanabe S, Matsumoto T, Ando M, Kobayashi S, Iguchi M, Taguchi K, Kobayashi T. Effect of Long-Term Diabetes on Serotonin-Mediated Contraction in Carotid Arteries from Streptozotocin-Induced Diabetic Male and Female Rats. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(10):1723-1727.

Matsumoto T, Ando M, Watanabe S, Iguchi M, Nagata M, Kobayashi S, Taguchi K, Kobayashi T. Tunicamycin-Induced Alterations in the Vasorelaxant Response in Organ-Cultured Superior Mesenteric Arteries of Rats. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(9):1475-81. doi: 10.1248/bpb.b16-00254.

Watanabe S, Matsumoto T, Ando M, Kobayashi S, Iguchi M, Taguchi K, Kobayashi T. A Comparative Study of Vasorelaxant Effects of ATP, ADP, and Adenosine on the Superior Mesenteric Artery of SHR. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(8):1374-80. doi:10.1248/bpb.b16-00260.

Matsumoto T, Watanabe S, Iguchi M, Ando M, Oda M, Nagata M, Yamada K, Taguchi K, Kobayashi T. Mechanisms Underlying Enhanced Noradrenaline-Induced Femoral Arterial Contractions of Spontaneously Hypertensive Rats: Involvement of Endothelium-Derived Factors and Cyclooxygenase-Derived Prostanoids. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(3):384-93. doi: 10.1248/bpb.b15-00821.

Taguchi K, Hida M, Matsumoto T, Kobayashi T. Resveratrol Ameliorates Clonidine-Induced Endothelium-Dependent Relaxation Involving Akt and Endothelial Nitric Oxide Synthase Regulation in Type 2 Diabetic Mice. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(12):1864-72. doi: 10.1248/bpb.b15-00403.

Matsumoto T, Watanabe S, Yamada K, Ando M, Iguchi M, Taguchi K, Kobayashi T. Relaxation Induced by Atrial Natriuretic Peptide Is Impaired in Carotid but Not Renal Arteries from Spontaneously Hypertensive Rats Due to Reduced BKCa Channel Activity. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(11):1801-8. doi: 10.1248/bpb.b15-00527.

Matsumoto T, Watanabe S, Kawamura R, Taguchi K, Kobayashi T. Epigallocatechin gallate attenuates ET-1-induced contraction in carotid artery from type 2 diabetic OLETF rat at chronic

stage of disease. Life Sci. 2014;118(2):200-5.
doi: 10.1016/j.lfs.2013.11.016.

Matsumoto T, Watanabe S, Taguchi K, Kobayashi T. Mechanisms underlying increased serotonin-induced contraction in carotid arteries from chronic type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. Pharmacol Res. 2014;87:123-32. doi: 10.1016/j.phrs.2014.07.001.

〔学会発表〕(計 69 件) 代表的なもの

馬島美紀, 松本貴之, 渡邊駿, 竹内美紀, 永田麻子, 諏訪晶代, 野本純, 保戸塚里美, 指首晴加, 高橋真理, 安藤眞, 井口舞香, 小林翔太, 田口久美子, 小林恒雄. 2 型糖尿病 Goto-Kakizaki ラット頸動脈における収縮反応と 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 の関連. 日本薬学会第 137 年会. 2017 年 3 月 24-27 日. 仙台.

小林翔太, 松本貴之, 渡邊駿, 安藤眞, 田口久美子, 小林恒雄. 2 型糖尿病 Goto-Kakizaki ラット胸部大動脈における urotensin II 誘発収縮反応と週齢差. 日本薬学会第 137 年会. 2017 年 3 月 24-27 日. 仙台.

大橋沙央里, 松本貴之, 安藤眞, 小林翔太, 井口舞香, 大島早貴, 大田優香, 尾関ありさ, 竹野直, 谷めぐみ, 田村愛, 上岡平, 田口久美子, 小林恒雄. 雌性 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty ラット上腸間膜動脈における内皮由来過分極誘発弛緩反応の検討. 日本薬学会第 137 年会. 2017 年 3 月 24-27 日. 仙台.

成松遥, 田口久美子, 飛田麻里, 長谷川麻美, 松本貴之, 小林恒雄. 高グルコースとアンジオテンシン II によって産生された血管内皮細胞由来細胞外小胞は ERK1/2 活性を介し血管内皮障害を引き起こす. 第 90 回日本薬理学会年会. 2017 年 3 月 15-17 日. 長崎.

野本純, 松本貴之, 渡邊駿, 安藤眞, 井口舞香, 小林翔太, 諏訪晶代, 指首晴加, 永田麻子, 馬島美紀, 保戸塚里美, 竹内美紀, 高橋真理, 田口久美子, 小林恒雄. 自然発症高血圧ラット上腸間膜動脈におけるプリノセプターリガンド誘発弛緩反応. 第 60 回日本薬学会関東支部大会. 2016 年 9 月 17 日. 東京大学.

永田麻子, 松本貴之, 安藤眞, 渡邊駿, 井口舞香, 小林翔太, 諏訪晶代, 指首晴加, 野本純, 馬島美紀, 保戸塚里美, 竹内美紀, 高橋真理, 田口久美子, 小林恒雄. 器官培養法を用いたラット上腸間膜動脈における弛緩反応に対するツニカマイシン暴露の影響. 60 回日本薬学会関東支部大会. 2016 年 9 月 17 日. 東京大学.

井口舞香, 松本貴之, 渡邊駿, 安藤眞, 小林翔太, 諏訪晶代, 指首晴加, 野本純, 馬島美紀, 保戸塚里美, 竹内美紀, 高橋真理, 永田麻子, 田口久美子, 小林恒雄. ストレプトゾトシン誘発糖尿病長期罹患雌雄ラット頸動脈におけるセロトニン誘発収縮反応の

検討. 60 回日本薬学会関東支部大会. 2016 年 9 月 17 日. 東京大学.

渡邊駿, 松本貴之, 尾田未来, 山田浩介, 高木淳也, 田口久美子, 小林恒雄. 高インスリンによるラット頸動脈のセロトニン収縮増強は 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 活性化を介する. 第 58 回日本平滑筋学会総会. 2016 年 8 月 17-19 日. 東北医科薬科大学.

長谷川麻美, 田口久美子, 飛田麻里, 松本貴之, 小林恒雄. 植物由来ポリフェノールのモリンの血管内皮保護効果. 第 134 回日本薬理学会関東支部. 2016 年 7 月 9 日. 国際医療福祉大学.

永田麻子, 松本貴之, 渡邊駿, 山田浩介, 安藤眞, 井口舞香, 松原花歩, 尾田未来, 木本靖子, 野一色柚葉, 比嘉輝, 足立都將, 高木淳也, 田口久美子, 小林恒雄. 自然発症高血圧ラット頸動脈における atrial natriuretic peptide 誘発弛緩反応の減弱に関する薬理的検討. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日. パシフィコ横浜.

安藤眞, 松本貴之, 渡邊駿, 山田浩介, 井口舞香, 田口久美子, 小林恒雄. 若齢・老齢 2 型糖尿病ラット摘出腎動脈における血管反応, cPLA₂/COX 発現, アホトシスマーカーの検討. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日. パシフィコ横浜.

渡邊駿, 松本貴之, 山田浩介, 尾田未来, 高木淳也, 松原花歩, 木本靖子, 野一色柚葉, 比嘉輝, 足立都將, 永田麻子, 安藤眞, 井口舞香, 田口久美子, 小林恒雄. ラット摘出頸動脈における 5-HT 誘発収縮反応に対する高濃度インスリンおよび 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) 活性化薬の影響. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日. パシフィコ横浜.

〔その他〕

総説: Matsumoto T, Gouloupoulou S, Taguchi K, Tostes RC, Kobayashi T. Constrictor prostanoids and uridine adenosine tetraphosphate: vascular mediators and therapeutic targets in hypertension and diabetes. Br J Pharmacol. 2015 Aug;172(16):3980-4001. doi: 10.1111/bph.13205. 査読有

総説: 松本貴之, 田口久美子, 小林恒雄. 血管内皮由来収縮因子として発見されたウリジンアデノシンテトラフォスフェート (Up₄A) の血管機能に対する役割. 2016 147(3):130-134.

<http://doi.org/10.1254/fpj.147.130>.

6. 研究組織

(1) 研究代表者 松本 貴之

(Takayuki Matsumoto)

星薬科大学・薬学部・講師

研究者番号: 30366835