

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07975

研究課題名(和文) 糖尿病時におけるマイクロパーティクル放出と血管障害発症メカニズムの解明

研究課題名(英文) The molecular mechanisms underlying release and signaling of microparticle in the vascular diseases of diabetic states.

研究代表者

小林 恒雄 (Kobayashi, Tsuneo)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：90339523

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロパーティクル(MP)は、様々な種類の細胞から放出される粒子であり、本研究から糖尿病時や血液中の高グルコース値、高Angiotensin時には、血液中のMPの増加、内皮細胞から遊離するMPが増加することを明らかにした。糖尿病時に産生される血中MPsは、MP中に含むeNOSとERK1/2の増加という質的变化が生じ、血管内eNOS発現を低下させ、NO産生の低下、血管内皮機能の低下を引き起こすことが示唆された。血管障害時においては、糖尿病性の変性MPの抑制、ERK活性の抑制、AngII産生阻害薬等による治療によって、内皮機能障害を抑制する事ができるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Microparticles (MPs) have been described as biological vectors of vascular diseases in other pathologies. I investigated the role of MPs derived from diabetic states in vascular diseases. I found that circulating MPs isolated from diabetic rats impair the endothelial function in response to ACh by directly reducing eNOS expression in carotid arteries. The results strongly suggest that MPs affect endothelial NO vasorelaxation by regulating the protein expressions of eNOS and caveolin-1. I found that high glucose and Ang II directly affect endothelial cells and the production of MPs and indicate involvement of a novel ERK1/2 pathway; the resultant MPs aggravate endothelial dysfunction by regulating eNOS protein levels and ERK1/2 signalling in mice aortas. Reducing numbers of circulating MPs or blocking their effects by inhibiting ERK1/2 activation may offer effective therapeutic approaches for treating endothelial dysfunction in diabetes patients.

研究分野：血管機能障害の解明

キーワード：血管機能障害 マイクロパーティクル 細胞外小胞 糖尿病 血管機能

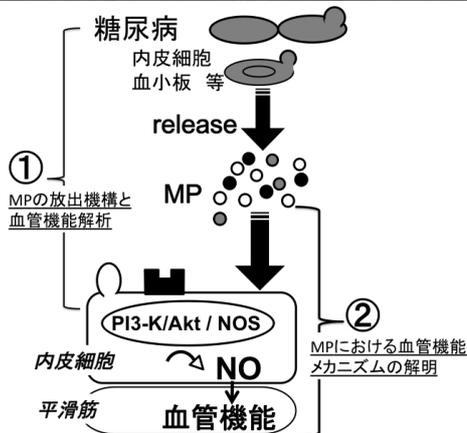
1. 研究開始当初の背景

糖尿病は、動脈硬化、脳梗塞、心筋梗塞などのリスクファクターとなる重大な疾患であり、これらの合併症は、患者の quality of life (QOL) を著しく低下するばかりでなく、医療費の増加の一因ともなっている。しかし、これら血管合併症の治療についての詳細な作用機序に関しては、明らかにされておらず、現在臨床にて使用されている治療薬は、進行した血管障害に対する治療効果は弱く、また重篤な副作用などを含むため、糖尿病を含めた血管障害における新規治療薬の開発、改善予防方法の確立、血管障害の重症度を把握するバイオマーカーの開発が望まれている。マイクロパーティクル (MP) は、様々な種類の細胞から放出され、健常者では内皮細胞、血小板、リンパ球等から放出された細胞膜の断片からなる 0.1~1.0 マイクロメートルサイズの循環粒子である。特に近年、循環 MP と血管障害との相関関係が示され、様々な血管障害のバイオマーカーとして期待されている。また、MP の起源を考えると、由来細胞の細胞膜、細胞質タンパク、転写因子、RNA、microRNA、脂質及び細胞器を含み、genetic exchange 等の重要な生理機能を有しているが (Nat Cell Biol, 9, 654-659, 2007)、未解決な分野が多く、特に糖尿病性血管障害との関係については、ほとんど明らかにされておらず、MP の機能的役割、トランスレショナルリサーチが必要とされている。

2. 研究の目的

マイクロパーティクル (MP) は、様々な種類の細胞から放出される粒子であり、血液中の遊離量と血管障害との正の相関関係が示されている。MP は重要な生理機能を有しているが、未解決な分野が多く、特に糖尿病性血管障害への役割については、ほとんど明らかにされておらず、MP の機能的役割、トランスレショナルリサーチが必要とされている。そこで、MP の生理機能について、糖尿病と血管機能障害に焦点を絞り、血管機能障害を誘発する MP 種及び由来細胞の同定、放出機構、血管細胞との相互作用を検討し、MP における血管機能メカニズムを解明し、得

糖尿病時における MP 放出機構と血管機能メカニズムの解明



られたデータをもとにした新規治療予防方法について情報提供する。

3. 研究の方法

(1) Streptozotocin を投与して作成した 1 型糖尿病ラットより採取した血液より血小板由来マイクロパーティクルを単離し、そのマイクロパーティクルを正常ラット胸部大動脈に処置し、血管機能および関連タンパクの発現を検討した。

(2) 培養血管内皮細胞 (HUVECs) を用いて高グルコース (30 mM) および Ang II (10<sup>-7</sup> M) 添加培地で培養後、培地を回収し、MP の調製をした。その後、正常マウスに処置し、血管内皮機能やタンパク発現の検討を行った。

(3) Streptozotocin を用いて作成した実験的 1 型糖尿病マウスより採取した血液よりマイクロパーティクルを単離し、そのマイクロパーティクルを正常マウス胸部大動脈に処置し、血管機能および関連タンパクの発現を検討した。

(4) ob/ob マウス、GK ラット、SHR、OLETF ラットを用いて、各種動脈 (頸動脈、胸部大動脈、腎動脈、腸間膜動脈、大腿動脈等) を摘出し、血管機能の比較検討を行った。また、関連タンパクの発現を検討した。

4. 研究成果

1. 糖尿病時において血液中に存在する血小板由来 MP の存在と糖尿病由来 MP は血管内皮機能の低下を生じることを報告した。ラット血中には、血小板、単球、内皮細胞等からの各種由来細胞 MP を含んでいるが、糖尿病時においては、血小板由来 MP が、もっとも血管内皮細胞機能への影響が強いことが示唆された。MP の内皮機能への作用機序として、NOS 活性、NOS タンパク質発現の低下が認められた。一般的に、糖尿病時における内皮機能障害は、NO 産生低下、プロスタグランジン類の産生異常、内皮由来過分極因子の低下、などが考えられるが、本成果から内皮細胞からの NO 合成に焦点が絞られる。さらに NO 合成酵素のシグナル伝達として、NOS、Akt、GRK2、PI3-K、arrestin、PTEN caveolin などのタンパク質活性が関与しているが、本研究から、MP は、NOS タンパク発現の低下、caveolin-1 発現異常によって内皮機能障害が生じていることが解明され、MP の内皮機能への作用機序は、NOS タンパク発現に焦点が絞られた。

2. 内皮細胞膜から放出される細胞外小胞 (EEVs) 中にマイクロパーティクルは含まれている。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) に High glucose (HG)、Angiotensin II (Ang II) を処置することにより、2 型糖尿病時に多く見られる高血糖、高血圧状態を疑似的に作成し、放出された EEVs の血管内皮への影響を検討した。HUVECs の培養液内を Low glucose (LG)、HG に調整し、さらに Ang II 処置をそれぞれ行い EEVs を作成した。Ang II 処置をすることにより内皮細胞から放出され

る EEVs 量が増加した。LG + Ang II 処置群 EEVs においては、内皮機能への影響は認められなかったが、HG + Ang II 処置群 EEVs において内皮依存性弛緩反応の減弱、NO 産生の減少がみられた。さらに、HG + Ang II 処置群 EEVs において ERK 1/2 の活性の増加、eNOS の発現の減少がみられた。HG + Ang II に ERK 1/2 阻害剤を処置し作成した EEVs を胸部大動脈に処置したところ、HG + Ang II 処置群と比較して内皮依存性弛緩反応、NO 産生の低下は観察されなかった。今回の結果から、Ang II が内皮由来 EEVs 量を増加させることが明らかとなった。しかし、HG + Ang II 処置群 EEVs でのみ血管内皮障害が認められたことから、高血糖状態と Ang II の増加によって EEVs の質が変化し、血管に付着することで血管内皮障害を引き起こす可能性が示唆された。さらに、EEVs の質の変化は ERK 1/2 の活性上昇が要因であると示唆された。よって糖尿病時において増加するグルコース、Ang II の累積により、血管内皮機能障害が引き起こされている事が強く示唆される。

3. マウスから MP の抽出の報告はほとんど無いため、遺伝子改変動物への応用、種差、費用の面から、マウス由来 MPs を抽出し、実験を行った。マウスから動脈血を採血し MPs を作製したところ、ラットや培養細胞由来と同様の MPs の抽出に成功し、糖尿病 (STZ) MPs 量は、コントロール群 MPs 量より有意に増加が認められた。この MPs を用いて内皮依存性弛緩反応を観察したところ、STZ MPs 処置群でのみ、wash out を行っても弛緩反応が減弱したままであった。MPs 中に含まれるタンパク質を解析したところ、STZ MPs には Cont MPs よりも eNOS と ERK1/2 が多く含まれていることが観察され、これら MPs を処置した胸部大動脈においては、血管内 ERK1/2 の活性増強ならびに eNOS 発現の減少が認められた。以上の結果から、糖尿病マウスの MPs は、質的变化を生じていると共に、血管内皮細胞機能障害を引き起こしていることが示唆された。また、前年度の研究成果においても、糖尿病ラット血小板由来 MP を用いた実験、ヒト臍帯静脈内皮細胞に High glucose、Angiotensin II を処置により産生される細胞外小胞においても、これらの MP 処置により血管内 eNOS 発現の低下、NO 産生の低下を引き起こすことが同様に観察された。

4. 糖尿病時や糖尿病性高血圧時における血管機能障害時において、内皮由来過分極因子の低下、収縮性プロスタサイクリンの増加、内皮細胞 GRK 2 活性の増加、小胞体の機能低下、ATP、ADP や UDP 機能異常、IR/PI3K/PDK1 pathway 異常、NF-kappa B/iNOS pathway 異常等の血管平滑筋、内皮細胞シグナルの異常が原因であることを明らかにし、血中 Angiotensin II、Urotensin II の増加、インスリン値、グルコース値の変動がこれらのシ

グナル異常に関係していることが明らかになり、今後 MP との関係性について更なる検討が期待される。

以上より、糖尿病時には、血液中の MP が増加し、更に糖尿病時に産生される血中 MPs は、MP 中に含む eNOS と ERK1/2 の増加という質的变化が生じていることが明らかになった。一方、この MPs は、血管内皮細胞に直接作用すると、血管内 eNOS 発現を低下させ、NO 産生の低下、血管内皮機能の低下、血管内皮障害を引き起こすことが示唆された。更なる研究によって、糖尿病性血管障害時においては、糖尿病性の変性 MP の増加を抑制する AngII 産生阻害・AT1R 阻害薬等による治療や、ERK 活性の抑制によって、内皮機能障害を抑制する事ができるかもしれない。また、内皮機能障害と血漿中の MP 量の増加が相関することから、更なる MP の構造解析によって、血管障害のバイオマーカーとしても、今後の展開が期待できる。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 21 件)

1. Taguchi K, Bessho N, Hasegawa M, Narimatsu H, Matsumoto T, Kobayashi T. Co-treatment with clonidine and a GRK2 inhibitor prevented rebound hypertension and endothelial dysfunction after withdrawal in diabetes. *Hypertens Res*. 2018;41(4):263-274. doi: 10.1038/s41440-018-0016-6.
2. Kobayashi S, Matsumoto T, Ando M, Iguchi M, Watanabe S, Taguchi K, Kobayashi T. UDP-induced relaxation is enhanced in aorta from female obese Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Purinergic Signal*. 2018;14(1):91-96. doi: 10.1007/s11302-017-9595-y.
3. Matsumoto T, Kobayashi S, Ando M, Iguchi M, Takayanagi K, Kojima M, Taguchi K, Kobayashi T. Alteration of Vascular Responsiveness to Uridine Adenosine Tetraphosphate in Aortas Isolated from Male Diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats: The Involvement of Prostanoids. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11). pii: E2378. doi: 10.3390/ijms18112378.
4. Kobayashi S, Matsumoto T, Ando M, Iguchi M, Taguchi K, Kobayashi T. Augmented Contractility to Noradrenaline in Femoral Arteries from the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rat, a Model of Type 2 Diabetes. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(12):2061-2067. doi: 10.1248/bpb.b17-00210.
5. Ando M, Matsumoto T, Taguchi K, Kobayashi T. Poly (I:C) impairs NO donor-induced relaxation by overexposure to NO via the NF-kappa

- B/iNOS pathway in rat superior mesenteric arteries. *Free Radic Biol Med.* 2017;112:553-566. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.027.
6. Taguchi K, Hida M, Hasegawa M, Narimatsu H, Matsumoto T, Kobayashi T. Suppression of GRK2 expression reduces endothelial dysfunction by restoring glucose homeostasis. *Sci Rep.* 2017 ;16;7(1):8436. doi: 10.1038/s41598-017-08998-5.
  7. 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.
  8. 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 ;15;807:151-158. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.062.
  9. 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;95:459-462.
  10. 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;469:293-302.
  11. 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;39:1475-1481.
  12. 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;468:1271-1282.
  13. Matsumoto T, Watanabe S, Iguchi M, Ando M, Oda M, Nagata M, Yamata 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;39:384-393.
  14. 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;19:41-52.
  15. 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;468:667-677.
  16. 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;60:580-588.
  17. 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;39:1723-1727.
  18. 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;39:1374-1380.
  19. 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;216:211-220.
  20. 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;38:1801-1808.
  21. 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;38:1864-1872.

〔学会発表〕(計 32 件)

1. 馬場玖瑠実、田口久美子、成松遥、竹下菜美穂、齋藤恵美、高橋紫苑、瀬戸山和希、伊藤智里、舟見佳夏、孫田一輝、前田莉邑、松本貴之、小林恒雄。ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウス由来の血清による血管内皮機能への影響。日本薬学会第 138 年会 2018 年 3 月 25-28 日。
2. 石内愛莉、松本貴之、安藤眞、高柳奎介、小嶋美帆香、福田美穂、井下田浩実、原史織、丸山真由子、山中達也、吉永俊大、田口久美子、小林恒雄。ラット腎動脈における内皮由来収縮因子および thromboxane mimetic 誘発収縮反応に対する tunicamycin 暴露の影響。日本薬学会第 138 年会 2018 年 3 月 25-28 日。
3. 山中達也、松本貴之、高柳奎介、小嶋美帆香、小林翔太、安藤眞、井口舞香、丸山真由子、井下田浩実、石内愛莉、原史織、福田美穂、吉永俊大、田口久美子、小林恒雄。2 型糖尿病ラット Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty ラットの代謝および血管内皮機能に対する alagebrium 投与の影響。日本薬学会第 138 年会。2018 年 3 月 25-28 日。
4. 成松遥、田口久美子、竹下菜美穂、齋藤恵美、高橋紫苑、瀬戸山和希、馬場玖瑠実、伊藤智里、舟見佳夏、孫田一輝、前田莉邑、松本貴之、小林恒雄。マウス由来マイクロパーティクルは糖尿病時含有因子が変化し血管内皮障害を引き起こす。日本薬学会第 138 年会。2018 年 3 月 25-28 日。
5. 成松遥、田口久美子、竹下菜美穂、松本貴之、小林恒雄。糖尿病マウス由来マイクロパーティクルに含まれる因子が変化し血管内皮障害を引き起こされる。第 138 回日本薬理学会関東支部会。2018 年 3 月 10 日。
6. 成松遥、田口久美子、竹下菜美穂、長谷川麻美、齋藤恵美、高橋紫苑、松本貴之、小林恒雄。糖尿病性血管障害におけるマウス由来マイクロパーティクルのキャラクターゼーション。第 61 回日本薬学会関東支部会。2017 年 9 月 16 日。
7. 成松遥、田口久美子、長谷川麻美、竹下菜美穂、松本貴之、小林恒雄。内皮細胞由来細胞外小胞による血管内皮障害は ERK1/2 の活性増強が関与する。第 59 回日本平滑筋学会総会。2017 年 8 月 23-25 日。
8. 井口舞香、松本貴之、安藤眞、小林翔太、大島早貴、大田優香、大橋沙央里、尾関ありさ、竹野直、谷めぐみ、田村愛、田口久美子、小林恒雄。長期罹患 2 型糖尿病ラット大腿動脈におけるノルアドレナリン誘発収縮反応の検討。日本薬学会第 137 年会。2017 年 3 月 24-27 日。仙台国際センター。
9. 高橋真理、松本貴之、渡邊駿、竹内美紀、永田麻子、馬島美紀、諏訪晶代、野本純、保戸塚里美、指首晴加、安藤眞、井口舞香、小林翔太、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セロトニン誘発収縮反応に対する kinase inhibitors の影響。日本薬学会第 137 年会。2017 年 3 月 24-27 日。仙台国際センター。
10. 安藤眞、松本貴之、小林翔太、井口舞香、大橋沙央里、尾関ありさ、田村愛、谷めぐみ、大島早貴、大田優香、竹野直、田口久美子、小林恒雄。ラット摘出上腸間膜動脈における NO/cGMP signaling に対する Poly I:C 暴露の影響。日本薬学会第 137 年会。2017 年 3 月 24-27 日。仙台国際センター。
11. 保戸塚里美、松本貴之、安藤眞、永田麻子、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、竹内美紀、高橋真理、田口久美子、小林恒雄。Tunicamycin によるラット上腸間膜動脈の弛緩反応変化。日本薬学会第 137 年会。2017 年 3 月 24-27 日。仙台国際センター。
12. 飛田麻里、田口久美子、松本貴之、小林恒雄。GRK2 を標的分子とした新たな糖尿病性血管合併症予防の可能性。日本薬学会第 137 年会。2017 年 3 月 24-27 日。仙台国際センター。
13. 長谷川麻美、田口久美子、飛田麻里、長谷川彩乃、森田裕香子、成松遥、大久保美晴、小林信寛、田中希依、渡辺星奈、松本貴之、小林恒雄。糖尿病時における植物由来ポリフェノールである morin と quercetin の血管弛緩メカニズムの比較検討。日本薬学会第 137 年会。2017 年 3 月 24-27 日。仙台国際センター。
14. 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。血管内皮細胞由来細胞外小胞による血管内皮障害と ERK1/2 の関与。日本薬学会第 137 年会。2017 年 3 月 24-27 日。仙台国際センター。
15. 金子直子、田口久美子、成松遥、飛田麻里、長谷川麻美、長谷川彩乃、上沖千佳子、仁木のどか、森田裕香子、松本貴之、小林恒雄。糖尿病マウスの血中細胞外小胞は NO 合成酵素を減少させ、血管機能障害を引き起こす。日本薬学会第 137 年会。2017 年 3 月 24-27 日。仙台国際センター。
16. 齋藤恵美、田口久美子、成松遥、飛田麻里、松本貴之、小林恒雄。糖尿病性血管機能障害におけるレスベラトロールの影響。日本薬学会第 137 年会。2017 年 3 月 24-27 日。仙台国際センター。
17. 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. 長崎ブリックホール.
18. 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. 東京大学大学院.
  19. 成松遥、田口久美子、飛田麻里、長谷川麻美、金子直子、上沖千佳子、仁木のどか、森田裕香子、松本貴之、小林恒雄. マイクロパーティクルにおける ERK の存在は糖尿病性血管障害の原因となる. 第 58 回日本平滑筋学会総会. 2016 年 8 月 17-19 日. 東北医科薬科大学キャンパス.
  20. 飛田麻里、田口久美子、渡邊駿、安藤眞、松本貴之、小林恒雄. 糖尿病時のマイクロパーティクルにおける血管内皮機能障害機序の解明. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日. パシフィコ横浜.
  21. 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、足立都将、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.
  22. 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、足立都将、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.
  23. 長谷川彩乃、田口久美子、飛田麻里、皆瀬雅、加瀬優佳、北澤由美、松本貴之、小林恒雄. 糖尿病時のマイクロパーティクル誘発内皮機能障害における ERK の関与. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日. パシフィコ横浜.
  24. 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. 活性化血小板は糖尿病性血管内皮障害を引き起こす. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日. パシフィコ横浜.
  25. 木畑安棟、田口久美子、飛田麻里、瀧澤祥子、鈴木優希、原田優介、山口恵理、松本貴之、小林恒雄. 糖尿病性血管合併症におけるクロニジン投与中止によるリバウンド現象に対する GRK2 阻害薬の効果の検討. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日. パシフィコ横浜.
  26. 小林恒雄、田口久美子、松本貴之. 糖代

- 謝と内皮細胞機能における組織・臓器間ネットワーク. 第 89 回日本薬理学会年会. 2016 年 3 月 9-11 日. パシフィコ横浜.
27. 飛田麻里、田口久美子、長谷川麻美、成松遥、松本貴之、小林恒雄. GRK2 発現の抑制は糖尿病時における血管内皮機能障害を改善する. 第 89 回日本薬理学会年会. 2016 年 3 月 9-11 日. パシフィコ横浜.
  28. 飛田麻里、田口久美子、松本貴之、小林恒雄. 糖尿病マウスへの GRK2 siRNA 投与による血管機能への影響. 第 133 回日本薬理学会関東支部会. 2015 年 10 月 10 日. 柏の葉カンファレンスセンター.
  29. 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、足立都将、永田麻子、安藤眞、井口舞香、田口久美子、小林恒雄. 高濃度インスリンは IR/PI3K/PDK1 経路を介しラット頸動脈における 5-HT 誘発収縮反応を増強させる. 第 133 回日本薬理学会関東支部会. 2015 年 10 月 10 日. 柏の葉カンファレンスセンター.
  30. 飛田麻里、田口久美子、鈴木英暢、松本貴之、小林恒雄. GRK2 siRNA 投与による糖尿病マウスの糖代謝及び血管機能への影響. 第 57 回日本平滑筋学会総会. 2015 年 8 月 25-27 日. 山口大学小串キャンパス.
  31. 田口久美子、松本貴之、小林恒雄. 糖尿病性血管障害における創薬標的としての GRK2. 第 57 回日本平滑筋学会総会. 2015 年 8 月 25-27 日. 山口大学小串キャンパス.
  32. 渡邊駿、松本貴之、山田浩介、足立都将、尾田未来、高木淳也、松原花歩、野一色柚葉、比嘉輝、木本靖子、田口久美子、小林恒雄. ラット頸動脈における高濃度インスリンによるセロトニン誘発収縮反応増強に対する薬理的検討. 第 132 回日本薬理学会関東支部会. 2015 年 7 月 4 日. 明海大学浦安キャンパス.

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者 小林 恒雄

( Tsuneo Kobayashi )

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：90339523