

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 7 日現在

機関番号：32676

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K21419

研究課題名(和文) GRK2制御による糖尿病性血管内皮障害予防機序の解明

研究課題名(英文) Molecular preventative mechanism of vascular endothelial dysfunction in diabetes under GRK2 control

研究代表者

田口 久美子 (Taguchi, Kumiko)

星薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：20600472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：G-protein coupled receptor kinase 2 (GRK2)は、糖尿病時に加速的に増加・蓄積されることから、本研究ではGRK2制御による血管内皮機能調節機構について検討した。糖尿病モデルマウスにおいて、肝臓のGRK2を制御することで、血管内皮機能が改善される可能性が示された。さらに、培養血管内皮細胞において、GRK2発現が増加してくる条件下、内皮細胞由来細胞外小胞(EEVs)の産生増加とそのEEVsによる血管内皮障害発症の関与が認められた。以上の結果から、GRK2制御が血管内皮やEEVsの機能調節に重要な役割を有することが示された。

研究成果の概要(英文)：We focused on vascular endothelial dysfunction to study the molecular preventative mechanism under GRK2 control in diabetes. We investigated vascular endothelial dysfunction in ob/ob mice and HUVECs treated high glucose and angiotensin II (Ang II). The present results clarified the relationship among hepatic GRK2, glucose homeostasis, and vascular endothelial function. Liver-targeting GRK2 siRNA delivery represents a novel therapeutic tool to restore glucose homeostasis and reduce endothelial dysfunction. Furthermore, the HUVECs data strongly indicate that high glucose and Ang II directly affect endothelial cells and the production of EEVs; the resultant EEVs aggravate endothelial dysfunction in mice aortas.

研究分野：薬学

キーワード：血管内皮障害 糖尿病 GRK2

### 1. 研究開始当初の背景

現在、日本人糖尿病患者は950万人と推定され、世界的にも3億8200万人と激増し続けている。さらに人は糖尿病に罹患すると、合併症(糖尿病性神経障害・腎症・網膜症・高血圧・心筋梗塞・動脈硬化等)を誘発することが知られている。また、これら糖尿病性合併症は遺伝的素因と環境素因が複雑に絡み合いながら合併している場合が多く、実は「血管障害」が原因であることが分かってきた。しかしながら、血管で生じている複雑な変化については未解決な部分が多い。GRK2は申請者らが、世界に先駆けて糖尿病性血管合併症との関連性を報告した酵素である。高血圧を併発した糖尿病モデルマウス胸部大動脈において、GRK2がAkt/eNOS経路に抑制的な制御をかけることで、血管内皮障害を引き起こしていることを発見した(Taguchi K et al. Diabetes 2012)。活発に研究が行われているGRK2であるが、まだ病態時における基礎研究には未解決の部分が多く残されており、また創薬における標的分子としても検討すべきことが多い。以上から新たなGRK2の病態生理作用やGRK2の影響を受ける様々な分子機構の解明が期待された。

### 2. 研究の目的

本研究は糖尿病病態時に加速的に増加・蓄積される酵素GRK2に焦点を当て、その制御機構を明らかにすることで、糖尿病性血管合併症に発症・進展の仕組みを解明し、糖尿病性血管合併症克服の新しい治療方法をうち立てることを目指す。

### 3. 研究の方法

- (1) Streptozotocin および nicotinamide を用いて作成した実験的1型糖尿病マウスおよび2型糖尿病マウスの血管機能を検討した。
- (2) 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。
- (3) 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 ( $10^{-7}$  M)添加培地で培養後、培地を回収し、EEVs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。
- (4) 2型糖尿病モデルマウスである ob/ob マウスに GRK2siRNA を投与し、全身的な GRK2 発現を検討し、グルコース代謝やインスリン機能、血管内皮機能を検討した。

### 4. 研究成果

- (1) STZ 誘発糖尿病性血管障害モデルマウスの胸部大動脈は、Morin(ポリフェノール)によって刺激することで GRK2 によって制御を受ける Akt/eNOS 経路を活性化し、内皮機能を活性化することが明らかとなった。さらに、実験的2型糖尿病モデルマウスの胸部大

動脈には、resveratrol と呼ばれるポリフェノールが効果的であることが明らかとなった。

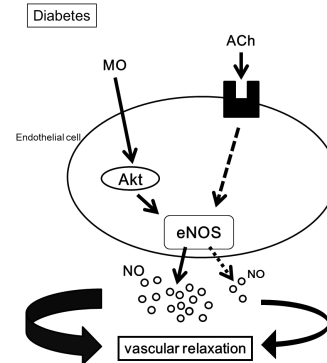


Figure:1 Morin が糖尿病時、Akt/eNOS 経路を介し、NO 産生を増やし血管内皮機能を保持する。(Taguchi et al., Mol Nutr Food Res. 2016;60(3):580-8)

- (2) STZ 誘発糖尿病ラットより採取した血小板由来のマイクロパーティクルは、糖尿病時に増加しており、血管弛緩因子である NO を産生させる NO 合成酵素(eNOS)の発現を減少させることを明らかにした。GRK2 は eNOS 活性による NO 産生を制御していることから、血小板由来マイクロパーティクルが GRK2 を誘導しているのではないかと考えており、今後詳細な検討が必要である。

- (3) 自然発症2型糖尿病モデルマウスである ob/ob マウスへ GRK2siRNA を投与し、全身性に GRK2 発現を検討したところ、肝臓や心臓、胸部大動脈等血液が集積する箇所で GRK2 発現の増加・蓄積が確認された。その中でも GRK2siRNA は肝臓において効果的に GRK2 を抑制し、脂質代謝や糖代謝を改善させた。その結果、胸部大動脈の GRK2 発現を減らすことなく、血液環境を正常化させるだけで、血管機能を改善させる可能性がみいだされた。

- (4) 擬似的な糖尿病性血管障害を引き起こした状態の血管内皮細胞系を構築した。血管内皮細胞へ高グルコース・アンジオテンシン II を処置し GRK2 発現の増加を確認した。この内皮細胞から産生された細胞外小胞(EVs)を正常マウスの胸部大動脈へ処置したところ、血管内皮障害が確認された。この機序として、ERK1/2 の活性上昇や血管弛緩因子である NO を産生させる NO 合成酵素(eNOS)の発現減少が関与していることが明らかとなった。GRK2 は eNOS 活性による NO 産生を制御していることから、内皮細胞内の GRK2 増加・蓄積が EVs を誘導しているのではないかと考えている。

以上の結果から、GRK2 は血管内皮機能やマイクロパーティクルを含む細胞外小胞に重要な役割を有している可能性が示され、糖尿病性血管合併症を制御するのは GRK2 の制御が重要なファクターとなる可能性が示唆された。

### 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 13 件)

1. 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)*. 査読有 2016;216:211-220.
2. 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*. 査読有 2015;38:1801-1808.
3. 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*. 査読有 2016;60:580-588.
4. 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*. 査読有 2015;38:1864-1872.
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*. 査読有 2016;468:667-677.
6. 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*. 査読有 2016;19:41-52.
7. 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*. 査読有 2016;39:384-393.
8. 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*. 査読有 2016;468:1271-1282.

9. 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*. 査読有 2016;39:1475-1481.
10. 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*. 査読有 2016;39:1374-1380.
11. 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*. 査読有 2016;39:1723-1727.
12. 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*. 査読有 2017;469:293-302.
13. 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*. 査読有 2017;95:459-462.

[学会発表](計 53 件)

1. 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.
2. 大島早貴、松本貴之、小林翔太、安藤眞、井口舞香、大田優香、谷めぐみ、大橋沙央里、尾関ありさ、田村愛、竹野直、田口久美子、小林恒雄. 雌性 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラット摘出胸部大動脈におけるウリジンニリン酸(UDP)誘発弛緩反応. 日本薬学会第137年会. 2017年3月24-27日. 仙台国際センター.
3. 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.
4. 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. 仙台国際センター.
  5. 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.
  6. 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. 仙台国際センター.
  7. 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.
  8. 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. 仙台国際センター.
  9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 斎藤恵美, 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.
  14. 古米典, 田口久美子, 成松遥, 飛田麻里, 長谷川麻美, 木畑安榛, 小俣文香, 源田彩夏, 松本貴之, 小林恒雄. 高血圧を併発した 2 型糖尿病時における降圧薬と GRK2 阻害薬の併用投与は, 休薬後のリバウンド現象を抑制する. 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. 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.
  16. 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. 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.
  17. 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. 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.
  18. 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 ラットと対照 Wistar ラット胸部大動脈における Urotensin II 誘発収縮反応に対する週齢差. 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. 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.
20. 田口久美子. 血小板由来マイクロパーティクルによる糖尿病性血管障害発症機序の解明. 生体機能と創薬シンポジウム 2016. 2016 年 8 月 25-26 日. 東北大学川内北キャンパス.
  21. 小林翔太, 松本貴之, 渡邊駿, 安藤眞, 田口久美子, 小林恒雄. 糖尿病時と非糖尿病時におけるウロテンシン II 誘発血管収縮反応は週齢で異なる. 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.
  22. 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. 東北医科薬科大学キャンパス.
  23. 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.
  24. 飛田麻里, 田口久美子, 小俣文香, 源田彩夏, 長谷川彩乃, 木畑安榛, 松本貴之, 小林恒雄. 糖尿病時の肝 GRK2 発現改善による糖代謝および血管機能への影響. 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.
  25. 安藤眞, 松本貴之, 渡邊駿, 小林翔太, 田口久美子, 小林恒雄. 2 型糖尿病モデルラット胸部大動脈におけるウロテンシン II 誘発収縮反応の検討. 第 134 回日本薬理学会関東部会. 2016 年 7 月 9 日. 国際医療福祉大学.
  26. 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部会. 2016 年 7 月 9 日. 国際医療福祉大学.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 井口舞香, 松本貴之, 渡邊駿, 安藤眞, 山田浩介, 足立都将, 尾田未来, 木本靖子, 高木淳也, 松原花歩, 野一色柚葉, 比嘉輝, 永田麻子, 田口久美子, 小林恒雄. SHR ラット大腿動脈におけるノルエピネフリン収縮に対する内皮由来因子, COX 由来プロスタノイドの関与. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日. パシフィコ横浜.
  30. 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, アポトー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.
  31. 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.
  32. 竹内美紀, 松本貴之, 渡邊駿, 永田麻子, 馬島美紀, 高橋真理, 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 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 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.
  33. 小林翔太, 松本貴之, 渡邊駿, 永田麻子, 馬島美紀, 竹内美紀, 高橋真理, 諏訪晶代, 野本純, 保戸塚里美, 指首晴加, 安藤眞, 井口舞香, 田口久美子, 小林恒雄. SHR ラット上腸間膜動脈における ATP, ADP, adenosine 誘発弛緩反応の検討. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日. パシフィコ横浜.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 木畑安榛, 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.
  37. 長谷川麻美, 田口久美子, 飛田麻里, 皆瀬雅, 加瀬優佳, 北澤由美, 鈴木優希, 瀧澤祥子, 原田優介, 山口恵理, 松本貴之, 小林恒雄. Angiotensin II 惹起性血管障害

モデルのメモリー効果に対する clonidine と GRK2 inhibitor の併用効果の検討. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26-29 日. パシフィコ横浜.

38. 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.
39. 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.
40. 井口舞香、松本貴之、渡邊駿、安藤眞、山田浩介、足立都將、尾田未来、木本靖子、高木淳也、松原花歩、野一色柚葉、比嘉輝、田口久美子、小林恒雄. SHR 自然発症高血圧ラット大腿動脈におけるノルエピネフリン収縮と内皮機能との関連. 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.
41. 渡邊駿、松本貴之、尾田未来、高木淳也、足立都將、安藤眞、井口舞香、永田麻子、高橋真理、竹内美紀、馬島美紀、指首晴加、野本純、保戸塚里美、諏訪晶代、田口久美子、小林恒雄. 高濃度インスリン暴露はラット頸動脈における 5-HT 収縮反応の増大を PDK1 の活性化を介して引き起こす. 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.
42. 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. 若齢及び老齢 2 型糖尿病ラット腎動脈の血管反応と cPLA2/COX 発現に対する検討. 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.
43. 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部会. 2015 年 10 月 10 日. 柏の葉カンファレンスセンター.
44. 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. 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部会. 2015 年 10 月 10 日. 柏の葉カンファレンスセンター.
45. 田口久美子、松本貴之、小林恒雄. 糖尿病における血管内皮障害誘発因子としてのマイクロパーティクルの検討. 第 133 回日本薬理学会関東部会. 2015 年 10 月 10 日. 柏の葉カンファレンスセンター.
46. 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. SHR ラット摘出頸動脈における atrial

natriuretic peptide 誘発弛緩の減弱には BKCa channel 障害が関与する. 第 133 回日本薬理学会関東部会. 2015 年 10 月 10 日. 柏の葉カンファレンスセンター.

47. 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. 2 型糖尿病ラット腎動脈のウリジンアデノシンテトラフォスフェート及びフェニレフリン誘発収縮反応に対する aging 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.
48. 井口舞香、松本貴之、渡邊駿、安藤眞、山田浩介、足立都將、尾田未来、木本靖子、高木淳也、松原花歩、野一色柚葉、比嘉輝、田口久美子、小林恒雄. 自然発症高血圧ラット大腿動脈におけるノルエピネフリン収縮に対する血管内皮細胞の影響. 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.
49. 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であるモリンの糖尿病性血管障害に対する影響. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 渡邊駿、松本貴之、山田浩介、足立都將、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部会. 2015 年 7 月 4 日. 明海大学浦安キャンパス.
53. 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腎動脈と頸動脈における心房性ナトリウム利尿ペプチド誘発弛緩反応の比較とメカニズムに関する検討. 第 132 回日本薬理学会関東部会. 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 田口 久美子  
(Taguchi Kumiko)

星薬科大学・薬学部・助教  
研究者番号：20600472