

令和 3 年 5 月 6 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06861

研究課題名(和文) 糖尿病性血管障害における終末糖化産物と慢性炎症の相互作用に関する研究

研究課題名(英文) Relationship between advanced glycation endproducts and chronic inflammation in diabetic vasculopathy

研究代表者

松本 貴之 (Matsumoto, Takayuki)

星薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：30366835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性合併症の形成には、全身に分布する血管の機能障害が関わる。一方、終末糖化産物(AGEs)や、慢性炎症、そしてこれらと関連する物質の血管機能への影響は不明であった。本研究では、AGEsが血管機能に直接影響を及ぼすこと、慢性炎症の鍵分子であるトル様受容体4の阻害薬を血管に処置することで、糖尿病時における内皮依存性弛緩反応が増大すること、慢性炎症や糖尿病病態形成に關与する腸内細菌由来物質(インドキシル硫酸、トリメチルアミン N-オキシド)が血管内皮由来物質による弛緩反応を減弱させることを見出した。これらの物質の生体内制御が糖尿病性血管機能障害の抑止に有用である可能性を明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性血管合併症は、全身で生じ得るが、様々な動脈での機能障害は未だ不明である。本研究では、様々な手法を駆使して、糖尿病時に蓄積する終末糖化産物、慢性炎症の鍵分子のトル様受容体、腸内細菌由来物質に着目し、血管機能への直接的な影響を明らかとした。さらに、血管機能重要な内皮細胞、平滑筋細胞における情報伝達機構も明らかとし、動脈部位特異的に生じる機能障害を分子レベルで解明することで、糖尿病性合併症の臓器別制御の分子基盤の一端を確立した。糖尿病は慢性疾患であり、様々な臓器機能不全からquality of life(QOL)が低下するが、本研究の成果が、QOL維持への戦略確立に繋がると確信する。

研究成果の概要(英文)：Vascular dysfunction plays important roles in the initiation and development of diabetic complications. Accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs), chronic inflammation and elevated gut-derived substances may induce vascular dysfunction. We found that augmentation of uridine dinucleotide-induced contraction and suppression of noradrenaline-induced contraction were seen in rat carotid arteries by acute and chronic AGEs exposure, respectively, TLR4 inhibitor augments endothelium-dependent relaxation in rat superior mesenteric arteries (SMAs), indoxyl sulfate impairs endothelium-dependent relaxation in aorta and SMAs via reduction of nitric oxide signaling, and trimethylamine N-oxide specifically impairs endothelium-derived hyperpolarizing factor-induced relaxation in femoral arteries but not SMAs. These results suggest that regulations of AGEs, TLRs, gut-derived substances are important strategies against diabetic vasculopathy.

研究分野：病態生理学

キーワード：終末糖化産物 血管収縮反応 血管弛緩反応 内皮機能障害 糖尿病 細胞外核酸 腸内細菌由来物質

1. 研究開始当初の背景

我が国において糖尿病は国民的疾患と呼ばれるほど重要な疾患であり、合併症により quality of life (QOL) が低下する。血糖制御に対する予防及び治療は確立されつつあるが、全身に及ぶ合併症の発症・進展は未だ完全に抑止できない。従って、血糖コントロールに加え、新たな治療戦略の確立が、合併症の発症・進展の抑止へ向け喫緊の課題であり、社会的に求められている。

糖尿病合併症の病理学的特徴は血管機能障害である。特に、血管の内側、血液と接する面にある血管内皮細胞の機能障害が根底にあり、合併症の発症・進展の抑止のためのターゲットであるとされている。血管内皮細胞は、様々な内皮由来因子 [弛緩因子 (EDRF)、収縮因子 (EDCF)] を放出し、血管緊張を巧妙に調節している。重要な点は、内皮由来因子の質・量が動脈部位で異なることである。しかしながら、それらの変化を惹起する因子は多種類あり、糖尿病時には複雑なクロストークを形成している。

ところで、糖尿病時においては、1) 終末糖化産物 (AGEs) の蓄積 [持続的な高血糖による糖化反応促進、分解の遅延]、2) AGEs の受容体 [receptor for AGEs (RAGE)] シグナルの亢進、3) 慢性炎症 [慢性炎症センサーとして重要な TLRs の質的量的な変化、内因性リガンドの増加] といった病態が全身で生じている可能性がある。特に、AGEs が慢性炎症と相互作用することで、内皮細胞機能障害を惹起あるいは増悪させる可能性は大いにある。しかしながら、AGEs と TLRs の相互作用に関して、大血管、細小血管といった血管径の違いに着目して関連性を明らかにした研究は殆ど無いのが現状である。

2. 研究の目的

本研究は、血管径によって異なる内皮細胞・平滑筋細胞機能に対し、AGEs と TLRs の相互作用を分子レベルから機能発現まで明らかにし、全身に生じる糖尿病合併症への治療応用へと展開するための研究基盤を確立することが目的である。特に、AGEs、TLRs、及びこれらのシグナルに影響を及ぼす物質の血管に対する直接的な影響について、内皮、平滑筋に焦点を当てて解析した。

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、Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラット 及び 対照群に対して、血中グルコースの測定を行った。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:

疾患モデル動物と対照群について、胸部大動脈、頸動脈、上腸間膜動脈、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) 生化学的検討

上記動脈標本に対し薬物刺激・非刺激群を作製し、タンパク質発現についてウエスタンブロットティング法を用いて測定した。また、プロスタノイド産生について EIA 法を用いて測定した。

4. 研究成果

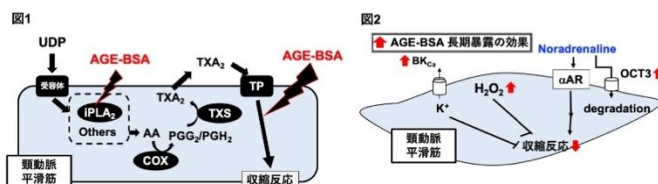
(1) AGEs の血管機能への直接的影響

AGEs は、糖尿病を始め、慢性疾患において生体内で蓄積する物質として知られているが、血管に対する直接的な影響は不明である。そこで、血管に対して急性的、あるいは慢性的に AGE-BSA を暴露し、血管反応を解析することで AGEs の血管に対する直接的影響ならびにその機序に関して重要な知見を得た。

頸動脈に対する AGEs 急性暴露の影響: 細胞外核酸の一つ uridine diphosphate (UDP) は、種や動脈部位により収縮や弛緩反応といった異なる反応を来すことが報告されているが、UDP の血管反応に対する AGEs の影響は不明であった。そこで、ラット頸動脈を用い UDP 誘発反応に対する AGE-BSA の急性処置による影響について検討した。フェニレフリン収縮下における UDP の累積反応は、弛緩ではなく収縮反応が観察され、AGE-BSA 群において増大傾向であった。一方、アセチルコリン (ACh) やニトロプルシドナトリウム (SNP) [一酸化窒素 (NO) ドナー] 誘発弛緩反応に対し AGE-BSA は影響を及ぼさなかった。内皮の有無に関わらず、対照群と比較し、AGE-BSA 群において UDP 収縮反応の増大が認められた。NO 合成酵素阻害条件下においても、対照群と比較し AGE-BSA 群で収縮反応の増大が認められた。シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害、トロンボキサン合成酵素 (TXS) 阻害、あるいは、トロンボキサン-プロスタノイド (TP) 受容体阻害条件下にて、対照群と AGE-BSA 群における UDP 反応の差が消失した。UDP 刺激によるトロンボキサン A₂ 産生は対照群と AGE-BSA 群で同程度であった。PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂ 代謝

物量は、UDP 刺激、無刺激で変化がなく、AGE-BSA による影響もなかった。TP agonist による収縮反応 (NOS 阻害薬存在下) は、対照群と比較し AGE-BSA 群において収縮反応の増大が認められた。以上より、AGE-BSA は、頸動脈において UDP 収縮増大を引き起こし、その機序として AGE-BSA が COX/TXS/TP 受容体を介するシグナルを増強することで UDP の収縮反応を増大させていることが明らかとなった (図 1) (Pflugers Arch. 2019)。本研究は、細胞外核酸である UDP による血管収縮反応が、AGEs により増強することを世界に先駆けて見出し、さらに、その増強には、シクロオキシゲナーゼ由来のトロンボキサンシグナルによる新規機序を見出したもので、脳に血液を供給する重要な血管である頸動脈の機能障害の形成に AGEs が関与する可能性を見出した知見である。今後、細胞外核酸の病態時における役割が明らかとなることで、細胞外核酸シグナルに着目した新規治療戦略の確立に繋がる知見である。

頸動脈に対する AGEs 長期暴露の影響: 器官培養法を用いて、ラット摘出頸動脈に AGE-BSA を長期暴露し、ノルアドレナリン (NAd) 誘発収縮反応について検討した。雄性 Wistar ラットより、頸動脈を摘出し、AGE-BSA を約 1 日暴露し、その後、内皮除去標本をオルガンバスに懸垂し、NAd、高カリウムによる収縮反応を検討した。AGE-BSA を暴露することによって、NAd 誘発収縮反応の減弱が認められた。一方で、高カリウムによる収縮反応は AGE-BSA による影響が認められなかった。電位依存性 K (K_v) チャネル、中コンダクタンスカルシウム活性化 K (IK_{Ca}) チャネル、ATP 感受性 K (K_{ATP}) チャネル阻害薬処置下における NAd 誘発収縮反応は、対照と比較し、変化が認められなかったが、大コンダクタンスカルシウム活性化 K (BK_{Ca}) チャネル阻害薬処置により、NAd 誘発収縮反応の AGE-BSA による減弱が抑制された。さらに、対照標本において、過酸化水素を処置することで NAd 収縮が増大し、一方、AGE-BSA 標本においてカタラーゼを処置することで NAd 収縮の増大が認められた。有機力チオトランスポート-3 (OCT-3) 阻害薬の共処置によって、AGE-BSA による NAd 収縮抑制効果が消失した。これらの結果から、AGE-BSA をラット頸動脈へ長期暴露することによって、NAd による収縮反応が特異的に抑制されること、細胞外カルシウム流入を介する収縮反応には、影響を及ぼさないことが明らかとなった。AGE-BSA による NAd 誘発収縮反応の減弱には、BK_{Ca} channel、過酸化水素、OCT-3 が関与している可能性が示唆された (図 2) (Pflugers Arch. 2020)。脳に血液を供給する頸動脈におけるノルアドレナリンによる収縮反応が、AGEs の長期暴露で減弱すること、その機序の一端を見出した知見である。AGEs は、糖尿病を始め様々な疾患で、蓄積する物質であるため、AGEs の暴露部位、暴露時間による血管機能を明らかにすることは、生理的条件下における血流制御に対し、AGEs が悪影響を及ぼすか、また、どこが影響を受けやすいか、臓器特異的な合併症形成を制御するために重要である。従って、本知見は、その一端を明らかとした研究であり、今後、他の部位における機能変化を包括的に理解することで、AGEs 制御に着目した新規治療戦略の確立へ繋がると考えられる。



(2) ストレプトゾトシン糖尿病ラット上腸間膜動脈における toll-like receptor 4 阻害薬の影響

Toll-like receptor (TLR) 4 は、グラム陰性菌のリポ多糖 (リポポリサッカライド) を認識し、自然免疫系を活性化する受容体として発見されたが、近年、様々な疾患や臓器機能不全や慢性炎症に関与することが明らかとなりつつある。TLR4 は、血管内皮細胞や平滑筋細胞にも発現しており、血管機能へ影響を及ぼすことも明らかとなりつつある。しかし、慢性糖尿病病態下における血管弛緩反応に対する TLR4 シグナルの影響は不明であったため、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病ラットより上腸間膜動脈を摘出し、器官培養法を用いて、TLR4 阻害薬を処置した標本における弛緩反応を検討した。STZ 投与後 27-34 週間経過した糖尿病ラットより上腸間膜動脈を摘出し vehicle (1.0% dimethyl sulfoxide) あるいは TLR4 阻害薬 TAK-242 (10⁻⁶ mol/L) を約 1 日処置した標本を作成し、オルガンバス法を用いて血管反応を測定した。トロンボキサンアナログである U46619 による前収縮後、ACh による内皮依存性弛緩反応、SNP による内皮非依存性弛緩反応を測定した。また、一酸化窒素合成酵素阻害薬 (L-NNA) 及びシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬 (indomethacin) 存在下における ACh 誘発弛緩反応 [内皮由来過分極因子 (EDHF) による弛緩反応] についても検討した。Vehicle 群と比較して、TAK-242 処置群において、ACh 誘発内皮依存性弛緩反応の増大が認められた。SNP 誘発内皮非依存性弛緩反応も増大が認められた。COX 阻害薬存在下においては、ACh 誘発弛緩反応は TAK242 処置、非処置群で同程度であった。また、ACh 誘発 EDHF 弛緩反応は、両群で差が認められなかった。ACh (10⁻⁵ M) 刺激における TXA₂ 代謝物産生は、TAK242 処置群で低下していた。糖尿病時における内皮依存性弛緩反応が TLR4 阻害薬処置によって増大することから、糖尿病時における内皮依存性弛緩反応の減弱に TLR4 シグナルが関与することが示唆された。また、この増大作用は、血管収縮性プロスタノイドである TXA₂ 産生の抑制や、NO シグナルの増大が部分的に関与していることが明らかとなった。このことから、糖尿病時においては、持続的に TLR4 が活性化されることによって内皮

機能障害が生じ、この制御が糖尿病性血管機能障害の形成・進展の抑止に有用である可能性が示唆された (Biol Pharm Bull. 2020) (図 3)。本知見は、TLR4 が、血管構成細胞において、機能的に働き、かつ、内皮機能障害を惹起する分子の一つであることを明らかとしたものである。TLR4 の制御が、糖尿病性血管機能障害の形成・進展の抑止に重要である可能性を提唱する知見である。

(3) 糖尿病、高血圧時における細胞外核酸の血管反応

AGEs 急性暴露の検討から、UDP と AGEs が相互作用することが明らかとなった。一方で、細胞外核酸による血管反応において、AGEs が蓄積するような病態 (糖尿病、高血圧) における反応変化については、完全に明らかとはなっていない。そこで、これらについて検討を行った。

慢性 2 型糖尿病ラット大腿動脈における細胞外核酸及び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

慢性的な 2 型糖尿病は、全身に様々な合併症を誘発し、QOL を低下させる。その合併症は血管障害に起因することが明らかとされつつあるが、下肢へ向かう大腿動脈における血管機能については、未だ不明な点が多い。一方、細胞外核酸やウリジンアデノシンテトラフォスフェート (Up₄A) は、血管収縮や弛緩を誘発するが、動物種や動脈部位、病態でその反応性が変化することが知られている。そこで、慢性 2 型糖尿病モデルとして Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty ラット (OLETF) と対照 Long-Evans Tokushima Otsuka ラット (LETO) より大腿動脈を摘出し検討した。約 60 週齢の雄性 OLETF 及び LETO ラットより大腿動脈を摘出、リング標本を作成し、オルガンバス法によって血管反応を検討した。OLETF 群において、ATP 誘発収縮反応の増大、UTP 誘発収縮反応の減弱を認めた (vs. LETO)。UDP、Up₄A による収縮反応は、両群で同程度であった。これらの物質による収縮反応の OLETF 群と LETO 群での違いは、血管機能調節に重要な因子である一酸化窒素の合成酵素存在下においても同様であった。これらの結果から、nucleotides 及び Up₄A に対する大腿動脈における反応性は 2 型糖尿病病態が長期に及ぶことで変化してくることが示唆された。本知見は、下肢の循環調節における細胞外核酸の役割の一端を明らかとしたもので、長期糖尿病罹患により変化することから、今後、経時的変化や、分子機序について明らかとすることで、細胞外核酸シグナルに着目した、糖尿病時における末梢循環障害に対する新規治療戦略の確立に繋がる重要な知見であると考えられる (Biol Pharm Bull 2020)。

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

ウリジン三リン酸 (UTP) は、細胞外核酸として情報伝達物質の役割を果たし、炎症、血管新生、血管緊張調節などといった、生理作用、病態形成に関わっている。一方、慢性的な高血圧は様々な動脈における血管緊張調節の異常を引き起こし、この異常にシクロオキシゲナーゼ (COX) の関与も報告されているが、高血圧時における頸動脈での UTP による反応と、COX との関連は明らかではない。そこで、spontaneously hypertensive rat (SHR) 及び対照 Wistar Kyoto rat (WKY) の頸動脈を用いて検討を行った。UTP は弛緩反応を示し、SHR 群において WKY 群と比較して減弱が認められた。UTP 誘発弛緩反応は、内皮除去や、NOS 阻害薬処置により消失した。また、SHR 群と WKY 群で生じた弛緩反応の差は、P₂Y₂ 受容体拮抗薬処置あるいは、COX 阻害薬処置により消失した。COX-1 阻害薬処置では、依然として、UTP 誘発弛緩反応は、SHR 群で減弱していたが、COX-2 阻害薬処置において、弛緩反応の差が消失した。頸動脈における PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂ 遊離は、UTP 非存在・存在下いずれの条件でも SHR 群で増加していた (vs. WKY 群)。一方、頸動脈において WKY 群において UTP 刺激で TXA₂ 遊離は増加したが、SHR 群では変化が認められなかった。これらより、SHR 頸動脈では、UTP 誘発弛緩反応が減弱し、これには、P₂Y₂ 受容体シグナル、NO シグナルの減弱や COX-2 由来の血管収縮性プロスタノイドが関与する可能性が示唆された (図 4) (Purinergic Signal. 2020)。持続した高血圧時の頸動脈において、UTP 誘発弛緩反応が減弱することを初めて見出した研究である。

図3

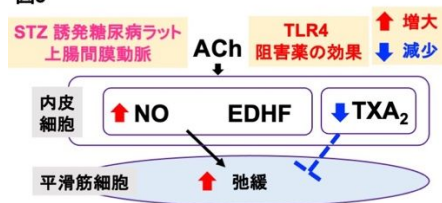
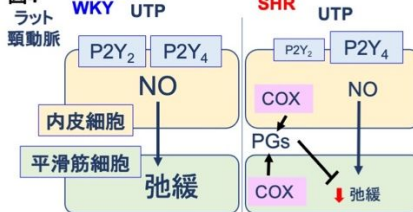


図4



(4) 腸内細菌由来物質の血管機能に対する影響

近年、腸内細菌由来物質は、生体内において、種々の機能障害を誘発し、糖尿病を始めとする慢性疾患においても、重要な役割を果たしていることが報告されている。糖尿病時において合併症の発症・進展に関与することや、終末糖化産物によるシグナル、TLRs によるシグナルとの相互作用も大きく考えられるが、血管機能へ対する直接的な影響は不明であるため、始めに、正常動物の血管に対して検討を行った。

ラット摘出胸部大動脈及び上腸間膜動脈におけるインドキシル硫酸急性暴露の影響

インドキシル硫酸は、トリプトファンから腸内細菌によって生成されたインドールが肝臓で硫酸抱合された物質で、尿毒素として生体内で様々な悪影響を来すことが知られている。糖尿病や慢性腎臓病 (CKD) 等で腎機能が低下した際にインドキシル硫酸の血中濃度が増加し、さらな

る腎機能の低下や循環器機能障害を惹起することが報告されている。しかし、血管機能に対する直接的な影響は不明である。そこでラットより胸部大動脈及び上腸間膜動脈を摘出し、インドキシル硫酸を急性暴露させた条件で検討を行った。雄性 Wistar ラットより胸部大動脈及び上腸間膜動脈を摘出し、リング標本を作製した。Vehicle あるいはインドキシル硫酸 (10^{-4} M) を 30 min 処置し、フェニレフリンで前収縮させた標本に対して ACh、SNP、を累積投与することによる弛緩反応を検討した。さらに ACh の弛緩反応に対して、NO 合成酵素阻害薬 (L-NNA)、シクロオキシゲナーゼ阻害薬 (indomethacin)、小コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K チャネル阻害薬 (Apamin)、中コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K チャネル阻害薬 (TRAM-34)、superoxide scavenger (PEG-SOD)、organic anion transporter (OAT) 阻害薬 (probenecid) といった阻害薬等を処置した条件下において検討し、また、上腸間膜動脈において、L-NNA、indomethacin 存在下における NS309 (非選択的 Ca^{2+} 活性化 K チャネル活性化薬) による弛緩反応を検討した。胸部大動脈と上腸間膜動脈の両方において Vehicle 処置群と比較して、インドキシル硫酸処置群において ACh 誘発内皮依存性弛緩反応は減弱が認められたが、SNP 誘発内皮非依存性弛緩反応では変化が認められなかったためインドキシル硫酸急性暴露によって内皮機能障害が起こっていることが明らかとなった。上腸間膜動脈において阻害薬を用いて内皮由来弛緩因子の成分を検討したところ L-NNA 処置下での ACh 弛緩、L-NNA/indomethacin 処置下での ACh 弛緩 (EDHF 様弛緩反応)、NS309 弛緩で両群間の差が認められなかった。一方、indomethacin 処置及び indomethacin/TRAM34/Apamin 処置下での ACh 弛緩が依然としてインドキシル硫酸処置群で減弱していることを明らかとした。これらのことから上腸間膜動脈においては、内皮由来弛緩因子のうち、特に NO を介するシグナルがインドキシル硫酸により減弱することが明らかとなった。さらに、胸部大動脈において PEG-SOD や、probenecid 処置により ACh 誘発弛緩反応のインドキシル硫酸による弛緩反応の減弱が抑制されたことから、インドキシル硫酸は OAT を介して細胞内へ移行し、superoxide を産生することで内皮由来弛緩因子の中で特に NO を介する弛緩反応を減弱させていることが示唆された (図 5) (Int J Mol Sci. 2019, Biol Pharm Bull. 2019)。

ラット上腸間膜動脈及び大腿動脈における内皮依存性弛緩反応に対するトリメチルアミン-N-オキシド急性暴露の影響

近年、腸内細菌叢のバランス異常は、宿主の免疫反応、代謝反応に影響を及ぼし、様々な疾患の発症進展に関わることが知られている。腸内細菌代謝の宿主機能への影響に関するエビデンスは未だ少なく、血管機能へ対する影響もほとんど明らかとされていない。腸内細菌により代謝されたトリメチルアミンが腸から吸収され、さらに肝臓で代謝されたトリメチルアミン-N-オキシド (TMAO) が動脈硬化促進作用を及ぼすことが報告されているが、TMAO の血管機能へ対する直接的な影響については不明である。そこで、ラット摘出動脈を用いて、TMAO の血管機能に対する直接的な影響を特に内皮機能に着目して検討した。雄性 Wistar ラットより、上腸間膜動脈及び大腿動脈を摘出し、オルガンバス法を用いて、TMAO を 60 min 処置 (TMAO 群) 及び非処置群 (Control 群) を作成し、前収縮下におけるアセチルコリン (ACh) 誘発内皮依存性弛緩反応について検討を行った。また、内皮由来弛緩因子を阻害する薬物処置下における弛緩反応についても検討を行った。上腸間膜動脈において、ACh 誘発内皮依存性弛緩反応は、Control 群、TMAO 群で同程度であった。また、一酸化窒素合成酵素阻害薬 (L-NNA) 及びシクロオキシゲナーゼ阻害薬 (indomethacin) 処置による内皮由来過分極因子 (EDHF) による弛緩反応も Control 群、TMAO 群で同程度であった。大腿動脈において、ACh 誘発内皮依存性弛緩反応は Control 群、TMAO 群で同程度であった。しかしながら、EDHF による弛緩反応は、TMAO 群で減弱が認められた。これらの結果から、TMAO 急性処置によって、大腿動脈における EDHF を介する弛緩反応が特異的に障害を受けることが明らかとなった。TMAO の EDHF 障害に関しては、初めての報告であり、動脈部位による障害や、そのメカニズムの差異に関しては、今後さらなる検討が必要であるが、TMAO が下肢循環障害の原因物質である可能性が示唆された (図 6) (Biol Pharm Bull 2020)。

図5

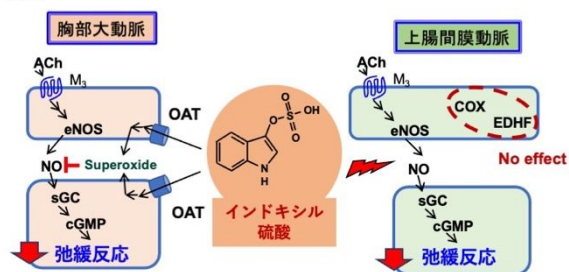
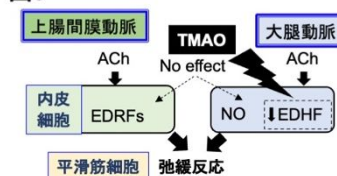


図6



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Takayanagi Keisuke, Kobayashi Shota, Kojima Mihoka, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 42
2. 論文標題 Effect of Equol on Vasocontractions in Rat Carotid Arteries Treated with High Insulin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1048 ~ 1053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Taguchi Kumiko, Narimatsu Haruka, Matsumoto Takayuki, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 241
2. 論文標題 ERK-containing microparticles from a diabetic mouse induce endothelial dysfunction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 221 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-18-0616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Takayanagi Keisuke, Kojima Mihoka, Katome Tomoki, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 42
2. 論文標題 Direct Impairment of the Endothelial Function by Acute Indoxyl Sulfate through Declined Nitric Oxide and Not Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor or Vasodilator Prostaglandins in the Rat Superior Mesenteric Artery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1236 ~ 1242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Taguchi Kumiko, Bessho Nanami, Kaneko Nozomu, Okudaira Kanami, Matsumoto Takayuki, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 865
2. 論文標題 Glucagon-like peptide-1 increased the vascular relaxation response via AMPK/Akt signaling in diabetic mice aortas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 172776 ~ 172776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.172776	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Kojima Mihoka, Takayanagi Keisuke, Katome Tomoki, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 471
2. 論文標題 Amplification of the COX/TXS/TP receptor pathway enhances uridine diphosphate-induced contraction by advanced glycation end products in rat carotid arteries	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 1505 ~ 1517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-019-02330-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Kojima Mihoka, Takayanagi Keisuke, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 43
2. 論文標題 Trimethylamine-<i>N</i>-oxide Specifically Impairs Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Type Relaxation in Rat Femoral Artery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 569 ~ 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00957	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Takayanagi Keisuke, Kojima Mihoka, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 472
2. 論文標題 Mechanisms underlying suppression of noradrenaline-induced contraction by prolonged treatment with advanced glycation end-products in organ-cultured rat carotid artery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 355 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-020-02349-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Takayanagi Keisuke, Kojima Mihoka, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 20
2. 論文標題 Acute Exposure to Indoxyl Sulfate Impairs Endothelium-Dependent Vasorelaxation in Rat Aorta	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 338 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20020338	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, Tano Ikumi, Kaneko Nozomu, Matsumoto Takayuki, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 129
2. 論文標題 Plant polyphenols Morin and Quercetin rescue nitric oxide production in diabetic mouse aorta through distinct pathways	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 110463 ~ 110463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2020.110463	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 43
2. 論文標題 Toll-Like Receptor 4 Inhibitor TAK-242 Augments Acetylcholine-Induced Relaxation in Superior Mesenteric Arteries of the Streptozotocin-Induced Diabetic Rat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1283 ~ 1287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00328	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takayuki, Kojima Mihoka, Takayanagi Keisuke, Katome Tomoki, Taguchi Kumiko, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 16
2. 論文標題 Impaired UTP-induced relaxation in the carotid arteries of spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Purinergic Signalling	6. 最初と最後の頁 453 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11302-020-09721-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi Kumiko, Kaneko Nozomu, Okudaira Kanami, Matsumoto Takayuki, Kobayashi Tsuneo	4. 巻 231
2. 論文標題 GLP 1 modulates insulin induced relaxation response through arrestin2 regulation in diabetic mice aortas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e13573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apha.13573	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 43
2. 論文標題 Differential Contractile Reactivity to Nucleotides in Femoral Arteries of OLETF and LETO Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1987 ~ 1992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00653	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計70件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松本 貴之、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 Toll-like receptor 3 リガンドの血管平滑筋機能への影響
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高柳 奎介、松本 貴之、小嶋 美帆香、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 インドキシル硫酸の急性暴露はラット胸部大動脈における内皮依存性弛緩反応を減弱させる
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子 望、田口 久美子、孫田 一輝、前田 莉邑、西浦 駿、舟見 佳夏、伊藤 智里、佐々木 実枝、松本 貴之、小林 恒雄
2. 発表標題 糖尿病時放出される MPs 中の ERK1/2 は血管内皮障害を引き起こす
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高柳 奎介、松本 貴之、小嶋 美帆香、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット摘出胸部大動脈および上腸間膜動脈におけるインドキシル硫酸急性暴露の影響：内皮依存性弛緩反応に着目して
3. 学会等名 第61回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 別所七海、田口久美子、奥平奏美、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 GLP-1はGRK2活性抑制によりAkt/eNOS経路を活性化し、血管障害を改善する
3. 学会等名 第61回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田野育実、田口久美子、沼生千秋、我妻未菜美、市川佳枝、實成直也、谷本日菜子、中田麻美、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 イチヨウ葉エキスによる糖尿病性血管障害への影響
3. 学会等名 第61回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 別所七海、田口久美子、奥平奏美、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 GRK2活性制御によるGLP-1の糖尿病性血管障害への効果
3. 学会等名 第63回日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口久美子、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病マウス由来マイクロパーティクルによる血管内皮障害発症機構
3. 学会等名 第63回日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶋 美帆香、松本 貴之、高柳 奎介、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 終末糖化産物のラット胸部大動脈および頸動脈の機能へ及ぼす影響
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香留 智樹、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 インドキシル硫酸急性暴露のラット摘出上腸間膜動脈に対する内皮依存性弛緩反応への影響
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高柳 奎介、松本 貴之、香留 智樹、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 advanced glycation end products 長期暴露によるラット頸動脈平滑筋収縮機能評価
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 貴之、小嶋 美帆香、高柳 奎介、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット頸動脈における uridine diphosphate 誘発収縮反応に対する終末糖化産物の影響
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会 第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子 望、田口 久美子、孫田 一輝、前田 莉邑、西浦 駿、舟見 佳夏、伊藤 智里、佐々木 実枝、松本 貴之、小林 恒雄
2. 発表標題 ERK1/2を含んだ糖尿病モデルマウス由来 MPs は血管内の ERK1/2 活性化により血管内皮障害を引き起こす
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高柳奎介、松本 貴之、小嶋 美帆香、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット頸動脈における収縮反応に対する advanced glycation endproducts 長期暴露の影響
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋 美帆香、松本 貴之、高柳 奎介、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット頸動脈の uridine diphosphate 誘発収縮反応に対する終末糖化産物の影響
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020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 ラット頸動脈における終末糖化産物長期暴露によるノルアドレナリン収縮減弱機序
3. 学会等名 第49回日本心脈管作動物質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井下田 浩実、松本 貴之、高柳奎介、小嶋美帆香、石内 愛莉、福田 美穂、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
2. 発表標題 ラット腎動脈の血管機能に対する小胞体ストレスの影響：アセチルコリン及びATPによる反応を中心に
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋 美帆香、松本 貴之、高柳奎介、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 終末糖化産物のラット頸動脈への急性暴露はuridine diphosphate誘発収縮反応を増大させる
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高柳奎介、松本 貴之、小嶋 美帆香、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット頸動脈平滑筋へのAdvanced Glycation End Products長期暴露の影響とOrganic Cation Transporter 3の関与
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横山 ひより、松本 貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、香留智樹、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、吉田 太賀、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット摘出上腸間膜動脈及び大腿動脈における内皮依存性弛緩反応に対するトリメチルアミン-N-オキシド急性暴露の影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸山 真由子、松本 貴之、高柳奎介、小嶋美帆香、山中 達也、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. 発表標題 2型糖尿病 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty ラット腎動脈における血管弛緩反応に対する alagebrium 慢性投与の影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本 圭世、松本 貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、香留智樹、前 祐利奈、佐藤 柚希、倉形雨音、江崎ゆりか、伊藤 真利奈、横山 ひより、吉田 太賀、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頸動脈におけるUTP及びUDPによる反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原 史織、松本 貴之、高柳奎介、小嶋美帆香、石内 愛莉、福田 美穂、井下田 浩実、丸山 真由子、山中 達也、吉永 俊大、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット腎動脈の血管機能に対する小胞体ストレスの影響：プロスタノイド誘発収縮反応を中心に
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江崎ゆりか、松本 貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、香留智樹、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、吉田 太賀、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上腸間膜動脈における toll-like receptor 4 阻害薬処置の影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前 祐利奈、松本 貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、香留智樹、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、吉田 太賀、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 終末糖化産物長期暴露ラット頸動脈のノルアドレナリン誘発収縮反応に対するカリウムチャネル阻害薬の影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黛 咲有、田口 久美子、田野 育実、金子 望、小川 千瑛、鈴木 杏、中田 麻美、松本 貴之、小林 恒雄
2. 発表標題 イチヨウ葉エキスによる糖尿病性血管障害における有効性の検討
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 舟見 佳夏、田口 久美子、金子 望、孫田 一輝、前田 莉邑、伊藤 智里、西浦 駿、佐々木 実枝、松本 貴之、小林 恒雄
2. 発表標題 糖尿病マウスにおける血清および血漿が血管内皮機能におよぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川 千瑛、田口 久美子、田野 育実、金子 望、沼生 千秋、我妻 未菜美、鈴木 杏、黛 咲有、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けるMorinおよびQuercetinによるeNOS活性化機序の違い
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子 望、田口 久美子、孫田 一輝、前田 莉邑、舟見 佳夏、伊藤 智里、西浦 駿、佐々木 実枝、松本 貴之、小林 恒雄
2. 発表標題 糖尿病性血管内皮障害へのマイクロパーティクル含有タンパク質が与える影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田 莉邑、田口 久美子、金子 望、孫田 一輝、舟見 佳夏、伊藤 智里、西浦 駿、佐々木 実枝、松本 貴之、小林 恒雄
2. 発表標題 ERK1/2制御による糖尿病性血管機能障害とマイクロパーティクルの関係
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 優里奈、田口 久美子、別所 七海、金子 望、奥平 奏美、田中 優衣、松本 あかり、兼目 彩加、鄧 慧里、松本 貴之、小林 恒雄
2. 発表標題 高脂肪食誘発血管障害に対するFenofibrate のNO 産生効果
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 孫田 一輝、田口 久美子、金子 望、前田 莉邑、舟見 佳夏、伊藤 智里、西浦 駿、佐々木 実枝、松本 貴之、小林 恒雄
2. 発表標題 血漿による iNOS誘導性NO産生は糖尿病時sGC作用を低下させる
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥平 奏美、田口 久美子、別所 七海、金子 望、松本 貴之、小林 恒雄
2. 発表標題 糖尿病時、GLP-1 はAMPK/Akt経路の活性化により血管を弛緩させる
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高柳 奎介、松本 貴之、吉永 俊大、小嶋 美帆香、山中 達也、福田 美穂、井下田 浩実、石内 愛莉、原 史織、丸山 真由子、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット摘出胸部大動脈における弛緩反応に対するインドキシル硫酸暴露の影響
3. 学会等名 第59回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 成松 遥、田口久美子、竹下菜美穂、金子望、馬場玖瑠実、瀬戸山和希、伊藤智里、舟見佳夏、前田莉邑、孫田一輝、佐々木実枝、西浦駿、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病性血管内皮障害は、マイクロパーティクルに含有されるERK1/2が原因で引き起こされる
3. 学会等名 第62回日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本 貴之、高柳 奎介、小嶋 美帆香、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 内皮依存性弛緩反応に対する indoxyl sulfate 急性暴露の影響は動脈部位で異なる
3. 学会等名 第48回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田野育実、田口久美子、川上優花、中島花也、我妻未菜美、沼生千秋、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 植物由来ポリフェノールであるMorinとQuercetinによる糖尿病性血管障害における有効性の比較検討
3. 学会等名 第91回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 別所七海、田口久美子、針ヶ谷苑子、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 GLP-1 は GRK2 活性抑制により糖尿病性血管内皮障害を改善する
3. 学会等名 第91回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅野 友里、松本 貴之、高柳 奎介、小嶋 美帆香、香留 智樹、石引 明莉、今村 沙弥、小堺 美佑、三枝 佳菜、瀧本 佳奈子、林田 悠佳、戸田 武、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頸動脈におけるATP、ADP、UTP、UDPによる反応性の検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林田 悠佳、松本 貴之、高柳 奎介、小嶋 美帆香、香留 智樹、戸田 武、淺野 友里、石引 明莉、今村 沙弥、小堺 美佑、三枝 佳菜、瀧本 佳奈子、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 高インスリン暴露ラット頸動脈における収縮反応に対するeNOSの影響
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市川 将成、松本 貴之、岩崎 瑞生、大平 聖悟、田口 可奈、野口 智司、波多野 ことみ、東田 佳子、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 自然発症高血圧ラット上腸間膜動脈における内皮由来過分極因子による弛緩反応に対するカルシウム活性化カリウムチャンネルの関与
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市川 将成、松本 貴之、岩崎 瑞生、大平 聖悟、田口 可奈、野口 智司、波多野 ことみ、東田 佳子、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット上腸間膜動脈の内皮由来弛緩因子誘発弛緩反応に対するindoxyl sulfate急性暴露の影響
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶋 美帆香、松本 貴之、高柳 奎介、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 慢性2型糖尿病ラット大腿動脈におけるアドレナリン受容体作動薬の反応変化
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高柳 奎介、松本 貴之、小嶋 美帆香、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 慢性2型糖尿病ラット摘出胸部大動脈におけるuridine adenosine tetraphosphateの血管反応性
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸田 武、松本 貴之、高柳奎介、小嶋美帆香、香留智樹、吉永 俊大、原 史織、丸山 真由子、山中 達也、福田 美穂、井下田 浩実、石内 愛莉、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット胸部大動脈におけるインドキシル硫酸急性暴露の影響
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 波多野 ことみ、松本 貴之、東田 佳子、市川 将成、岩崎 瑞生、大平 聖悟、田口 可奈、野口 智司、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 自然発症高血圧ラットの総頸動脈及び腎動脈におけるprotease-activated receptor 2 agonist誘発弛緩反応
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯田裕美子、田口久美子、別所七海、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 Angiotensin II は GRK2 発現を誘導し血管内皮障害を引き起こす
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 針ヶ谷苑子、田口久美子、別所七海、林史也、原光輝、林優里奈、松本あかり、田中優衣、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 Fenofibrateは高脂肪食時の減弱したインスリン誘発血管弛緩反応を改善する
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷本日菜子、田口久美子、田野育実、川上優花、中島花也、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 植物性ポリフェノール morinおよびquercetin による糖尿病時血管弛緩機序、有効性の比較検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市川佳枝、田口久美子、田野育実、川上優花、中島花也、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 Quercetin とその血中代謝物による糖尿病時血管障害への影響の比較検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西浦駿、田口久美子、成松遥、別所七海、金子望、馬場玖瑠実、瀬戸山和希、伊藤智里、舟見佳夏、前田莉邑、孫田一輝、佐々木実枝、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けるERK1/2 阻害薬の影響
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子望、田口久美子、成松遥、別所七海、馬場玖瑠実、瀬戸山和希、伊藤智里、舟見佳夏、前田莉邑、孫田一輝、佐々木実枝、西浦駿、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病時のMPsに内在する ERK1/2 が血管反応に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田野育実、田口久美子、川上優花、中島花也、中田 麻美、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病性血管障害時におけるイチヨウ葉エキスの血管弛緩メカニズム
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 別所七海、田口久美子、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 GRK2亢進を標的とした糖尿病性血管合併症に対するGLP-1の効果
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 貴之、小嶋 美帆香、高柳 奎介、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 Spontaneously hypertensive rat頸動脈におけるuridine triphosphate誘発弛緩反応
3. 学会等名 第30回日本循環薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口久美子、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 Diabetic mice-derived microparticles (MPs) induced endothelial dysfunction
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本 貴之、小嶋 美帆香、高柳 奎介、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 ラット頸動脈のuridine diphosphate誘発収縮反応に対する終末糖化産物の増大機序
3. 学会等名 第62回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口久美子、金子望、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 糖尿病マウスの血小板由来マイクロパーティクルによる血管弛緩反応減弱機構
3. 学会等名 第62回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香留 智樹、松本 貴之、小嶋 美帆香、高柳 奎介、田口 久美子、小林 恒雄
2. 発表標題 Spontaneously hypertensive rat頸動脈におけるuridine triphosphate及び uridine diphosphate誘発血管反応
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下山瑠惟、松本貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、香留智樹、永井瀬名、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 ラット頸動脈におけるウリジンニリン酸誘発収縮反応に対するメチルグリオキサール急性暴露の影響とp38 MAPK の関与
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新谷涼葉、松本貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、香留智樹、小澤恵介、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 ラット摘出胸部大動脈におけるエンドセリン-1誘発収縮に対するインドキシル硫酸の影響
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧本佳奈子、松本貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット胸部大動脈におけるTRPV4 アゴニスト並びにアデニル酸シクラーゼ活性化薬誘発弛緩反応に対するインドキシル硫酸急性暴露の影響
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中佑奈、松本貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、香留智樹、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 自然発症高血圧ラット上腸間膜動脈におけるアデニンによる弛緩反応
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 垣花志帆、松本貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、香留智樹、小澤恵介、加藤麻衣、佐藤悠太、下山瑠惟、新谷涼葉、田中佑奈、永井瀬名、山田愛子、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prostanoidsによる反応
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 香留智樹、松本貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、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におけるシクロオキシゲナーゼの関与
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 慢性2型糖尿病ラット大腿動脈における細胞外核酸および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
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三枝佳菜、松本貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、田口久美子、小林恒雄
2. 発表標題 ラット摘出胸部大動脈におけるノルアドレナリン及び高カリウム誘発収縮反応に対するインドキシル硫酸急性暴露の影響
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田愛子、松本貴之、小嶋美帆香、高柳奎介、香留智樹、永井瀬名、田中佑奈、新谷涼葉、下山瑠惟、佐藤悠太、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 ラット頸動脈、腎動脈、大腿動脈のノルアドレナリン誘発収縮に対するメチルグリオキサール急性暴露の影響
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子望、田口久美子、吉田千咲、田中蒔恵名、加瀬慧果、奥平奏美、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 MPs に着目した糖尿病性血管内皮機能障害に対する ERK1/2 阻害剤の効果
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥平奏美、田口久美子、金子望、松本貴之、小林恒雄
2. 発表標題 GLP-1はb-arrestin2を誘導することで糖尿病時のInsulin誘発血管弛緩反応を改善する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021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
---------	---------