

令和 3 年 5 月 10 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：18K06974

研究課題名(和文)代謝性疾患時における細胞外小胞分泌と血管機能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 extracellular vesicles in the vascular dysfunction of metabolic disorder

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：EVsの遊離促進因子として報告されているインドキシル硫酸や、EV中に含むヌクレオチド、AGEによる血管障害の新しい機序を明らかにした。糖尿病性血管障害において、GLP-1は、直接内皮細胞に作用することにより、 β -arrestin2を細胞膜上に移行させ、Akt/eNOS経路を活性化することを明らかにした。糖尿病時のEVsに含まれるERK1/2がAkt/eNOS活性低下による血管内皮障害を惹起させることが示唆され、更にERK阻害薬の投与は、糖尿病性血管内皮障害、EVsの含有量、質的变化を改善し、糖尿病性血管障害の治療ターゲットとなることを報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化、脳梗塞、心筋梗塞等の血管障害は、様々な代謝性機能不全の重積による合併症であり、患者のquality of life (QOL)を著しく低下する。近年、細胞外小胞(Extracellular vesicles: EVs)は、その血液を循環する特性や、重要な生理機能が注目されており、この機能解明と血管障害との関係を明らかにすることは、革新的な新規治療薬開発につながる。本研究により、代謝性疾患時における血管障害において、EVの阻害、EVに関するシグナル伝達の阻害は、新たな血管障害の改善アプローチに繋がることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Extracellular vesicles(EVs) have been described as biological vectors of vascular diseases in other pathologies. I found that 1) indoxyl sulfate, Advanced Glycation End Products, and UTP directly affects vascular function, especially, endothelium-dependent vasorelaxation ;2) GLP-1 causes vascular relaxation in diabetic aorta through GLP-1-dependent β -arrestin2 recruitment ;3) extracellular signal-regulated kinases (ERK)1/2 accumulated more in diabetic EVs than in control mice-derived EVs;4) diabetic EVs induced ERK1/2 activation in mice aortas;5) in vivo treatment with ERK-inhibitor ameliorates vascular endothelial dysfunction in diabetic mice. I propose that ERK-inhibitor may be a promising therapeutic agent for EV derived-cardiovascular complications in metabolic disorder.

研究分野：薬学

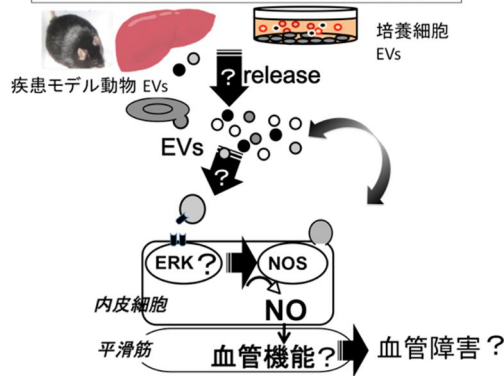
キーワード：細胞外小胞 血管障害 代謝性疾患 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化、脳梗塞、心筋梗塞等の血管障害は、糖尿病や脂質異常症等の様々な代謝性機能不全の重積による合併症であり、患者の quality of life (QOL) を著しく低下するばかりか、医療費の増加の一因ともなっている。そこで、糖尿病や脂質異常症を中心とした代謝性疾患によって生じる血管障害時の適切な病期病態における新規治療薬の開発、予防方法の確立、血管障害の状態、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。

近年、細胞外小胞 (Extracellular vesicles: EVs) は、様々な種類の細胞から放出される細胞膜の断片からなる循環粒子であり、特にその血液を循環する特性や、放出由来細胞の細胞膜、細胞質タンパク、転写因子、RNA、microRNA、脂質及び細胞器を含んでいることから、genetic exchange 等の重要な生理機能が注目されている。それゆえ、EVs は、代謝性疾患時において、ホルモ的に臓器間、内皮細胞間で、オートクライン・パラクライン的にコミュニケーションを行っていると推測できる。申請者は、世界で初めて糖尿病時の血液に EVs の一つである、マイクロパーティクル (MP) が増加し、直接血管内皮弛緩機能 (NO 産生等) を障害することを報告した。しかし、in vivo 研究や病態時における薬物治療の観点については、ほとんど明らかにされておらず、革新的な治療薬・予防法の開発には EVs の生体内、臓器間、疾患についての役割のさらなる解明は急務である(図 1)。

図1. 代謝性疾患時における細胞外小胞分泌と血管機能障害発症メカニズムの解明の概要



そこで、本研究では、代謝性疾患、特に糖尿病等における EVs の放出機構と血管機能障害発症メカニズムを明らかにし、EVs の新規作用機序および革新的な血管障害治療(薬)・予防法を提案する。

本研究の核心的な問い：

- (1) 代謝性疾患において血管機能障害を誘発する未知の EVs 種および由来細胞とその放出機構因子は何か。
- (2) 放出された EVs の血管内皮・平滑筋細胞等への機能分子シグナルは何か。

2. 研究の目的

本研究の目的は代謝性疾患時における合併症である血管機能障害発症メカニズムに焦点をあて、代謝性疾患臓器細胞から分泌される EVs のシグナル伝達の視点からその解明を行うものである。研究遂行に必須の、マウスを用いた血管収縮弛緩機能測定、モデル動物血液中の EVs 抽出・解析については、特殊な技術が必要なため世界的に研究が進んでいないが、申請者はこれらの技術、研究を一貫して進めてきた。また、糖尿病、脂質異常症、高血圧等によって誘発される血管障害因子については、各々の病期病態期において全く異なる増悪因子が存在する一方、共通した因子も存在するため、その中心的因子の特定も治療の効率化を進める上で重要である。更に、全身の血管収縮・弛緩機能、特に大血管と細小血管では性質が大きく異なる事が申請者を含め多くの研究者が報告しているので、マウスやラット大動脈、頸動、大腿動脈、腸管膜動脈やラット腸管膜動脈第 3 分岐についても独自の比較検討を行い、EVs の生体内における詳細かつ統合的な標的血管と機能も明らかにする独自性を有する。本研究により、EVs をターゲットとした新規治療薬、治療用人工ナノ粒子、血管障害の進行度を把握するバイオマーカーの開発についても応用展開できる創造性もたらされる。

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 EV を単離した。培養血管内皮細胞(HUVECs)を用いて高グルコースおよび Ang II 添加培地で培養後、培地を回収し、EV の調製をした。
- (2) 糖尿病マウスより採取した血液や、培養血管内皮細胞(HUVECs)を用いて EV を単離し、その EV 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。
- (3) 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、腸管膜動脈、大腿動脈等)を摘出し、EVs 関連物質における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). 代謝性疾患における血管機能障害を誘発する EVs 種の特定、放出及び性質の検討

糖尿病マウスから抽出した血液中 EVs 量は正常動物 EVs 量と比較して増加が認められた。これら EVs をマウス摘出胸部大動脈に処置し血管反応を検討したところ、糖尿病 EVs 処置によって、強い内皮依存性弛緩反応の減弱が認められた。マウスから抽出した EVs を、CD42b にて標識し、摘出血管にて吸着実験を行ったところ、糖尿病 EVs において、より多くの血管への吸着が認められた。EVs 中のタンパク質スクリーニングを行ったところ、特に ERK1/2 が多く含有されており、加えて糖尿病 EVs は正常動物 EVs と比較して ERK1/2 を多く含有していた。さらに、EVs 中の ERK1/2 活性を阻害すると血管への作用は消失した。この EV を用いて、培養内皮細胞に処置を行った結果、培養液中における EV の増加が観察された。培養液中の EV のタンパク質スクリーニングを行ったところ、NOS が含有されていることが明らかとなった。この EV 処置を行った内皮細胞は、NOS 発現の低下、NO 合成の低下が認められた。また、培養内皮細胞において、高グルコースとアンジオテンシンの同時処置により、内皮細胞から EV 放出が促されることが明らかとなった。

以上のことから、糖尿病時には血液中の EV が増加しており、その EV は内皮細胞に吸着しやすく、EKR や NOS を含有していることが明らかとなった。内皮細胞に吸着した EV は、ERK 活性増加を誘発し、NOS を含む EVs を放出し、内皮細胞内の NOS タンパク質の低下、内皮機能低下を引き起こしていることを示唆する。

(2). 代謝性疾患、特に糖尿病モデルにおける EVs 作用機序および血管障害治療薬の検討

糖尿病時の EV 放出増加、質的变化、ERK1/2 活性が内皮機能障害に関係していることが明らかとなったので、その阻害薬を糖尿病マウスに慢性投与し、血管障害治療効果の検討を行った。ERK1/2 阻害剤である PD98059 (PD) を *in vivo* 処置した糖尿病動物においては、血管障害が改善された。更にその動物から抽出した EVs 中のタンパクを測定したところ、正常動物の EVs と同程度の ERK1/2 活性および eNOS 発現を示すと共に、その EV においては、内皮機能障害は認められなかった。以上のことから糖尿病時、EVs に含まれる ERK1/2 が血管内皮障害を惹起させることが示唆され、更に ERK 阻害薬の投与は、糖尿病性血管内皮障害、EVs の含有量、質的变化を改善し、糖尿病性血管障害の治療ターゲットとなることを提案した。

(3). EVs 関連物質における血管機能障害作用機序の検討

EVs の遊離促進因子として報告されているインドキシル硫酸 (indoxyl sulfate; IS) は、作用が明らかではないため、まず血管への直接的影響を検討した。ラット胸部大動脈や腸間膜動脈において、IS 処置は、内皮依存性弛緩反応の減弱が認められた。その機序として、IS は、organic anion transporter を介して細胞内へ移行し、superoxide を産生することでこれらの弛緩反応を減弱させていることが明らかとなった。EV 中には、ATP、UTP 等のヌクレオチドを含有していることが知られている。そこで、糖尿病時に増加する advanced glycation end products (AGEs) とウリジンによるラット胸部大動脈、大腿動脈および頸動脈の機能について検討を行った。その結果、胸部大動脈、および頸動脈においては、糖尿病時に増加する AGE によって、ウリジンによる血管収縮の増加を生じることが認められた。

また、糖尿病性血管内皮機能の減弱において、GLP-1 は、直接内皮細胞に作用することにより、-arrestin2 を細胞膜上に移行させ、GRK2 活性を抑制し、Akt/eNOS 経路を活性化することが認められた。ポリフェノール的一种であるモリンの投与は、Akt/eNOS 経路を活性化し、糖尿病性血管内皮機能障害を改善した。

以上のことから、IS、AGE、ヌクレオチドのような EV 誘発因子の阻害、GLP-1 アナログなどの内皮細胞内 NOS 活性の増加は、新たな糖尿病性血管内皮障害の改善アプローチに繋がることを明らかにした。

(総括)

糖尿病時において、EV の増加が血管障害を引き起こしていることを明らかにした。更に、EVs は ERK1/2 を内在し、特に糖尿病時の EVs 中には、正常時の EVs と比較して ERK1/2 が増加することによって内皮機能障害を引き起こしている事が明らかになった。内皮細胞内や EVs 中の ERK1/2 活性の阻害や、IS のような EV 誘発因子の阻害は、新たな糖尿病性血管内皮障害の改善アプローチに繋がると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsumoto T, Takayanagi K, Kobayashi S, Kojima M, Taguchi K, Kobayashi T.	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 Biol Pharm Bull.	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 K, Narimatsu H, Matsumoto T, Kobayashi T.	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 J Endocrinol.	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 T, Takayanagi K, Kojima M, Katome T, Taguchi K, Kobayashi T.	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 Biol Pharm Bull.	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 K, Bessho N, Kaneko N, Okudaira K, Matsumoto T, Kobayashi T.	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 Eur J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 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 T, Kojima M, Takayanagi K, Katome T, Taguchi K, Kobayashi T.	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 Arch.	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 T, Takayanagi K, Kojima M, Taguchi K, Kobayashi T.	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 Arch.	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 T, Kojima M, Takayanagi K, Taguchi K, Kobayashi T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Trimethylamine-N-oxide Specifically Impairs Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Type Relaxation in Rat Femoral Artery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	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 T, Kojima M, Takayanagi K, Taguchi K, Kobayashi T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Role of S-Equol, Indoxyl Sulfate, and Trimethylamine N-Oxide on Vascular Function.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Hypertens.	6. 最初と最後の頁 hpaa053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpaa053	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54件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

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 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 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 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機能障害への影響
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 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 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活性抑制による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 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 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
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、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 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 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 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 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 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 井下田浩美、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 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 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 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 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 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 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（常磐植物化学研究所）、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 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 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 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 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、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60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 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 香留 智樹、松本 貴之、高柳 奎介、小嶋 美帆香、戸田 武、林田 悠佳、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 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

〔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
---------	---------