

令和4年5月30日受理  
No. 3

## 完了報告書

(兼 会計報告書)

2022年 5月 26日

公益財団法人 シオノ健康財団

理事長 塩野谷 貫一 殿

個人の方

氏名 松本 貴之

団体の方

団体名

代表者

⑩

貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

活動内容	生活習慣病時における頸動脈・大腿動脈機能障害における終末糖化産物の役割
------	-------------------------------------

※今後の連絡に必要となりますので、全ての項目にご記入ください。

提出者に関する事項	(フリガナ) 氏名又は団体名	マツモトタカユキ 松本貴之	生年月日 又は設立年月日	
	(フリガナ) 提出担当者	マツモト タカユキ 松本貴之		
	住 所	〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41 (TEL) 03-5498-5726 (FAX) 03-5498-5726 (E-mail) t-matsu@hoshi.ac.jp		
	連絡先 ・ 郵送先	〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41 星薬科大学機能形態学研究室 (TEL) 03-5498-5726 (FAX) 03-5498-5726 (E-mail) t-matsu@hoshi.ac.jp		

※提出後の住所・連絡先変更の際は、速やかに事務局までご連絡ください。

## I. 活動成果及び今後の課題

(注) 各項目の記述には必要な分量のスペースを使ってください。

(1) 活動成果
<p>タンパク質の糖化反応から生じる終末糖化産物 [advanced glycation end products (AGEs)] は、分解されにくいことから組織に蓄積し、様々な機能へ悪影響を及ぼす。糖尿病は、持続的な高血糖状態から AGEs が産生されやすい状況にあると考えられ、その前駆体のひとつとして、メチルグリオキサール (MGO) が知られている。MGO は、高反応性の <math>\alpha</math>-ジカルボニル化合物であり、生体内において様々な生理機能へ影響を及ぼし、血管機能をも変化させる可能性がある。そこで、本研究にて、脳へ血液を供給する重要な動脈である頸動脈、ならびに、下肢へ血液を供給する重要な動脈である大腿動脈の収縮・弛緩反応といった機能への MGO の直接的影響について検討を行った。雄性 Wistar ラットより頸動脈を摘出し、オルガンバス法を用いて、MGO を頸動脈へ直接暴露することによる収縮・弛緩反応への影響を検討した。頸動脈において、アセチルコリン (ACh) 誘発弛緩反応、一酸化窒素 (NO) 供与体誘発弛緩反応は、非処置群と MGO 群との間で変化が認められなかったが、アデノシン三リン酸 (ATP) 及びウリジン三リン酸 (UTP) 誘発弛緩反応は MGO 群にて減弱した。ATP、UTP 誘発弛緩反応は、一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害薬存在下、P2Y<sub>2</sub> 受容体拮抗薬存在下、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬存在下において MGO 処置・非処置群での差が消失した。また、MGO 処置前に、抗酸化薬である N-アセチルシステインを処置することで、ATP/UTP 誘発弛緩反応の増大が見られた。これらから、頸動脈において、MGO 急性処置により ATP/UTP といったヌクレオチドによる弛緩反応が減弱し、この減弱には、P2Y<sub>2</sub> 受容体シグナルの減弱、NO シグナルの減弱、血管収縮性プロスタノイドの増大、酸化ストレスが関与することを明らかとした。</p> <p>一方、大腿動脈においては、MGO の直接的影響に関し、収縮反応に着目して検討した。セロトニン 及び ATP 誘発収縮反応は、非処置群と MGO 処置群で差が認められなかった。一方、非処置群と比較して、MGO 処置群において、UTP、並びに、ウリジン二リン酸 (UDP) 誘発収縮反応の増大が認められた。UTP、UDP による収縮反応は、ともに、NOS 阻害薬、あるいは、COX 阻害薬存在下においても依然として MGO 処置群で収縮反応の増大が認められた。以上のことから、MGO の急性処置は、特に、ウリジンヌクレオチド誘発収縮反応を増大させること、そして、それらの増大には、NO や、COX 由来プロスタノイド以外の因子が関与している可能性を見出した。</p>
(2) 今後の課題
<p>本研究において、AGEs の前駆体である MGO が、血管機能に対し、直接的に影響を及ぼすこと、様々な血管作動物質による血管弛緩、収縮反応を変化させることを明らかとした。さらに、その機序についても幾つか見出すことができた。今回は、MGO の急性的影響についての検討であったが、今後は、より長期的な影響を検討すること、さらに、血中や組織において、MGO ならびに、AGEs の増加が報告されている糖尿病や高血圧モデルにおいて、MGO や AGEs の量を減らす薬物を投与することにより今回認められた血管反応が改善するかどうかならびに、その機序を検証する必要がある。これらの知見が、糖尿病・高血圧といった慢性疾患における合併症形成の予防、これらの疾患に関連した脳血管障害・末梢動脈疾患の治療戦略の確立へ向けた戦略のための礎になると考えられる。</p>