

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 高橋 範子

論 文 題 目

Metformin stimulates ischemia-induced revascularization through an eNOS dependent pathway in the ischemic hindlimb mice model

(マウス下肢虚血モデルにおけるeNOS活性経路を介したメトフォルミンの血管新生促進作用に関する研究)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

岸松 健治



名古屋大学教授

委 員

貝 淵 弘 三



名古屋大学教授

委 員

大 磯 二 七 七



名古屋大学教授

指 導 教 授

古 森 公 浩



論文審査の結果の要旨

2型糖尿病は、重篤な大血管障害の罹患率を上昇させる危険因子の一つである。メトフォルミンは2型糖尿病の経口治療薬として世界中で広く用いられている。近年、メトフォルミンは血糖降下作用以外の機序を介する心血管保護作用を有しており、糖尿病関連死の減少に寄与することが報告された。またメトフォルミンの多面的作用の機序にはAMPK活性が関与していることもわかってきた。一方で、AMPKはeNOSのリン酸化を直接的に促進することが知られており、またeNOSのリン酸化は血管内皮細胞機能を促進することも報告されている。

しかしながら、メトフォルミンの血管新生促進効果に関しては、未だ報告がない。

本研究では、マウス下肢虚血モデルを用いて、メトフォルミン投与が虚血組織における血管新生作用に影響を及ぼすか否かを検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 野生型マウスのメトフォルミン投与群では、虚血肢の血流が改善して細血管密度が増加し、虚血筋肉でAMPKとeNOSのリン酸化増強が確認された。一方eNOS遺伝子欠損マウスでは、メトフォルミン投与による虚血肢の血流改善効果は認めなかったことから、メトフォルミン投与による虚血肢の血管新生効果にはeNOS活性が関わっていると考えられた。
2. 2型糖尿病は、虚血状態下で細小血管障害が起き、側副路血管の発達が抑制されることが知られている。一方、本研究ではメトフォルミン投与により虚血組織での血管新生効果が増強されることがわかった。すなわち、メトフォルミンが糖尿病関連血管障害疾患を改善する効果を有する可能性が示唆された。
3. 我々はすでに、AMPK活性が虚血肢の血管新生を促進するという報告をしている。本研究では、eNOS遺伝子欠損マウスの虚血筋肉でAMPKが活性化していたにも関わらず血流改善を認めなかったことから、メトフォルミンの血管新生効果は、AMPK/eNOS依存経路を介していると考えられた。

本研究は、メトフォルミンはその血糖降下作用に加えて、虚血組織における血管新生促進作用を有しており、虚血性動脈疾患の病態を改善する効果が期待されることが示唆されたという点で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。