

Title	Role of serotonin in angiogenesis : induction of angiogenesis by sarpogrelate via endothelial 5-HT1B/Akt/eNOS pathway in diabetic mice
Author(s)	Iwabayashi, Masaaki
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/26319">https://hdl.handle.net/11094/26319</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨 Synopsis of Thesis

[論文題名 : Thesis Title]

Role of serotonin in angiogenesis: induction of angiogenesis by sarpogrelate via endothelial 5-HT<sub>1B</sub>/Akt/eNOS pathway in diabetic mice (血管新生におけるセロトニンの役割 : サルボグレレートは糖尿病モデルマウスにおいて血管内皮5-HT<sub>1B</sub>受容体/Akt/eNOSを介して血管新生を促進する)

専攻名 : 病態制御医学専攻  
Division

学位申請者 : 岩林 正明  
Name

---

[目的(Purpose)]

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) plays a crucial role in peripheral artery disease (PAD) and diabetes mellitus (DM). However, the precise molecular mechanisms how 5-HT causes progression of vascular dysfunction in these conditions are still an enigma. In the present study, we focused on the role of 5-HT in endothelial function both in vivo and in vitro using a selective 5-HT<sub>2A</sub> receptor blocker, sarpogrelate.

[方法ならびに成績(Methods/Results)]

In human EC, 5-HT markedly stimulated eNOS expression and the phosphorylation of eNOS, Akt and ERK1/2. In addition, a dose-dependent increase in tubule-formation on Matrigel was observed after 5-HT treatment. In contrast, high glucose significantly inhibited tubule formation and eNOS expression through inactivation of Akt, while 5-HT significantly attenuated these actions of high glucose ( $P < 0.01$ ). These results indicate that 5-HT stimulated angiogenesis through activation of Akt in ECs. However, in clinical situations, 5-HT seems to provide adverse effects. To examine the role of 5-HT in diabetic PAD, a hindlimb ischemia model was created in diabetic mice. The blood flow ratio of the ischemic to non-ischemic limb was significantly lower in DM mice than in normal mice, while sarpogrelate significantly attenuated the decrease in the blood flow ratio compared to control ( $P < 0.01$ ). Consistently, the decreased activity of eNOS and Akt in DM mice was significantly attenuated by sarpogrelate.

[総括(Conclusion)]

Overall, the present study demonstrated that selective inhibition of 5-HT<sub>2A</sub> by sarpogrelate significantly restored ischemic limb blood perfusion in a severe diabetic mouse model through stimulation of the eNOS/Akt pathway via the endothelial 5-HT<sub>1B</sub> receptor. Enhancement of vasodilation and angiogenesis by sarpogrelate might provide a unique treatment for PAD and DM patients.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		岩林 正明	
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主査	大阪大学教授	森下 亮一
	副査	大阪大学教授	金田 安史
	副査	大阪大学教授	玉井 克人
論文審査の結果の要旨			
<p>糖尿病はPADのリスクを上昇させることが知られているが、この両病態において、血中のセロトニン（5-HT）濃度が上昇することが知られている。PADの治療には血管平滑筋の5-HT<sub>2A</sub>受容体を抑制することで平滑筋の弛緩をもたらす阻害剤が臨床で使用されている。選択的な5-HT<sub>2A</sub>受容体阻害剤であるこの薬剤が血管内皮機能を改善するという報告があるものの、その機序は明らかでなかった。本学生は、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞において、それぞれ機能の異なるセロトニン受容体が発現していることに着目し、高血糖状態において、この5-HT<sub>2A</sub>受容体を抑制する事が、逆に血管内皮の5-HT<sub>1B</sub>受容体を刺激することに繋がり、結果的に血管新生作用を誘導し、下肢血流を改善するという新たな知見を報告した。</p> <p>これらの知見は今後、現代社会の医学発展に大きく寄与すると考えられ、本研究科における博士（医学）の学位授与に値するものと考えられる。</p>			