



Title	Metformin Prevents Progression of Heart Failure in Dogs : Role of AMP-Activated Protein Kinase
Author(s)	佐々木, 英之
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54212
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	佐々木 英之
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 3 3 4 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Metformin Prevents Progression of Heart Failure in Dogs : Role of AMP-Activated Protein Kinase (メトホルミンの心不全進展抑制効果と AMPK の役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 望月 直樹 (副査) 教 授 澤 芳樹 教 授 楽木 宏実

論文内容の要旨

【目的】

メトホルミンは全世界で汎用されている糖尿病治療薬であり、大規模臨床試験 (UKPDS34) においてメトホルミンが糖尿病に関連する心血管死のリスクや心筋梗塞の発症率を減少させることが報告された。メトホルミンは AMP-activated protein kinase (AMPK) を活性化することや、心血管保護作用を有する nitric oxide (NO) の産生を増加させることが知られている。AMPK は虚血再灌流心および圧負荷心やそれに伴う不全心において活性化されることより、私はメトホルミンが AMPK 活性化を介した NO 産生の増加により、酸化ストレス誘発性の心筋細胞のアポトーシスおよびアポトーシスが関与する心不全の進展を抑制し得るかを検討した。

【方法ならびに成績】

培養ラット新生心筋細胞に過酸化水素 (H_2O_2) を添加し、心筋細胞生存率およびアポトーシスをそれぞれ MTT アッセイおよび TUNEL 染色とフローサイトメトリーで評価した。 H_2O_2 添加により、心筋細胞生存率は低下し、アポトーシスは増加したが、メトホルミン ($10 \mu\text{mol/L}$) の共投与により、いずれも抑制できた。このメトホルミンの効果は、AMPK 阻害剤 compound-C により消失し、AMPK 活性化剤 AICAR により回復することから、メトホルミンによる AMPK の活性化が、酸化ストレス誘発性の心筋細胞障害に対して保護的に関与していることが示唆された。

次に、雌性ビーグル成犬に 4 週間にわたり、毎分 230 回の持続的高頻度右室ペーシングを行い、心不全を誘発し、無作為に以下のように 4 群に割り付けた。1) 偽手術群 (Sham 群、 $n=6$)、2) 飲水のみの薬剤非投与群 (Pacing 群、 $n=8$)、3) メトホルミン経口投与群 (100mg/kg/日) (Pacing+Met 群、 $n=8$)、4) AICAR

投与群 (5mg/kg 、皮下注射、隔日) (Pacing+AICAR 群、 $n=4$)。ペーシング前と 4 週後における 4 群の平均大動脈圧と心拍数は同等であった。Pacing 群における経胸壁心臓超音波図検査での著明な左室内径の拡大や左室短縮率の低下および心臓カテーテル検査での肺動脈楔入圧や左室拡張末期圧の増大は Pacing+Met 群において、いずれも有意に抑制された。左室心筋の TUNEL 染色による病理組織像では、Pacing 群でアポトーシス陽性細胞が増加したが、Pacing+Met 群では有意に減少した。ウェスタンブロット法を用いた検討では、Pacing 群の左室心筋では AMPK のリン酸化が増加したが、Pacing+Met 群ではさらに増強した。また、Pacing 群の左室心筋における endothelial NO synthase (eNOS) の蛋白発現の低下は Pacing+Met 群で有意に改善した。さらに、末梢血の ΔNO (ペーシング前と 4 週後での最終 NO 代謝産物の差) は Pacing 群に比べ、Pacing+Met 群で有意に増加した。4 週後の末梢血インスリン値およびインスリン抵抗性の指標である homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) は Pacing 群では高く、Pacing+Met 群では有意に減少した。興味深いことに、別の AMPK 活性化剤である AICAR でもメトホルミンと同等の効果が認められた。これは、AMPK の活性化が観察された心保護効果に寄与している可能性が強く示唆された。

【総括】

本研究によりメトホルミンの AMPK 活性化を介した直接的な心筋細胞保護効果をはじめ、アポトーシスの軽減、eNOS の活性化、NO 産生の増加、インスリン抵抗性の改善効果により、心筋細胞障害が抑制され、心不全の病態が改善されたことが示された。抗糖尿病薬として汎用されているメトホルミンや AMPK 活性化剤 AICAR は、心不全の新しい治療薬になり得る可能性があり、今後の臨床への展開が期待される。

論文審査の結果の要旨

ビグアナイド系の糖尿病治療薬であるメトホルミンが糖脂質代謝を調節するセリンスレオニンキナーゼである AMP-activated protein kinase (AMPK) を介して、心筋細胞における酸化ストレス誘発性の心筋障害やアポトーシスを改善した。さらに、メトホルミンはヒトの拡張型心筋症モデルであるイヌペーシング心不全の進展を抑制した。メトホルミンの AMPK 活性化を介した直接的な心筋細胞保護効果をはじめ、イヌ不全心筋でのアポトーシスの軽減や endothelial nitric oxide synthase (eNOS) の活性化および末梢循環での NO 産生の増加により、心筋細胞障害が抑制され、心不全の病態が改善されたことが示された。興味深いことに、別の AMPK 活性化剤である AICAR でもメトホルミンと同等の効果が認められた。糖尿病治療薬として汎用されているメトホルミンは、予後不良である心不全の新しい治療薬になり得る可能性があることより、本研究の意義は大きく、学位の授与に値すると思われる。