



Title	Drug Repositioning for Preeclampsia Therapeutics by In Vitro Screening : Phosphodiesterase-5 Inhibitor Vardenafil Restores Endothelial Dysfunction via Induction of Placental Growth Factor
Author(s)	柿ヶ野, 藍子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53933
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	柿ヶ野 藍子
論文題名 Title	Drug Repositioning for Preeclampsia Therapeutics by In Vitro Screening: Phosphodiesterase-5 Inhibitor Vardenafil Restores Endothelial Dysfunction via Induction of Placental Growth Factor (既存薬の網羅的探索により、妊娠高血圧症候群の治療薬を検討する -ホスホジエステラーゼ5阻害薬バルデナフィルは、妊娠高血圧症候群のin vitroモデルにおいて、胎盤増殖因子を誘導し、血管内皮障害を改善する-)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 妊娠高血圧症候群 (preeclampsia ; 以下PE) は、全妊娠の数%に合併し、母体や児に重大な合併症をもたらすが、現時点で有効な唯一の治療は分娩である。血管新生の不均衡がPEの病態の根幹とされ、血管新生因子の一つである胎盤増殖因子 (以下PlGF) 増加はPE治療につながると期待される。現在PEの有効な治療薬は存在せず、妊婦に対する新薬開発も事実上不可能である。そこで、既存薬ライブラリーを利用した網羅的探索により、PE治療薬の候補について検討した。 〔方 法(Methods)〕 ヒト臍帯静脈内皮細胞 (以下HUVEC) に既存薬ライブラリーの薬剤528種類を各100μM にて添加し、24時間後にHUVEC上清中のPlGF濃度をELISA法にて測定した。また、薬剤が血管内皮へ与える影響につき、HUVECを用いたチューブ形成アッセイにより検討した。PlGFを誘導しチューブ形成アッセイでの管腔形成を促進した候補薬剤については、更に50μM・100μM・250μMの3濃度にてHUVECへ添加した上で、ELISAとRT-PCRによりPlGF発現量を検討した。また、soluble fms-like tyrosine kinase 1 (以下sFlt1) やsoluble endoglin (以下sEng) の添加により血管内皮機能を阻害したHUVECを用いたチューブ形成アッセイにおいて、候補薬剤の血管新生能を評価した。さらに、正常妊婦血清、PE妊婦血清、PE妊婦血清と250μMの候補薬剤をHUVECへ添加し、各々24時間後のHUVEC上清中のPlGF濃度を測定した。 〔成 績(Results)〕 HUVECのPlGF産生を増加させた上位6薬剤のうち、PDE5阻害薬のバルデナフィルのみがチューブ形成アッセイでの管腔形成を有意に促進した。バルデナフィルは、濃度依存性にHUVECのPlGF発現を増加させた。また、sFlt1やsEngにより血管内皮機能を阻害されたHUVECによるチューブ形成アッセイにおいて、バルデナフィルが有意に管腔形成を改善した。さらに、PE妊婦血清を添加すると正常妊婦血清に比しPlGF産生が有意に抑制されたが、PE妊婦血清にバルデナフィル250μMを添加したところ正常妊婦血清添加のレベルまでPlGF産生が改善した。 〔総 括(Conclusion)〕 バルデナフィルが、HUVECのPlGF産生を増加させ、血管内皮細胞機能を保持する可能性が示唆された。バルデナフィルがPEの治療薬となり得るかどうかや、バルデナフィルの臨床至適濃度については、今後更なる検討を要する。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 柿ヶ野 藍子			
論文審査担当者	(職)		氏 名
	主 査	大阪大学教授	木村 正
	副 査	大阪大学教授	大園 恵一
	副 査	大阪大学教授	金井好亮

論文審査の結果の要旨

妊娠高血圧症候群（preeclampsia；PE）は、全妊娠の数％に合併し、母体や児に重大な合併症をもたらすが、現時点で有効な唯一の治療は分娩である。血管新生の不均衡がPEの病態の根幹とされ、血管新生因子の一つである胎盤増殖因子（PlGF）増加はPE治療につながると期待される。現在PEの有効な治療薬は存在せず、妊婦に対する新薬開発も事実上不可能であるため、既存薬ライブラリーを利用した網羅的探索により、PE治療薬の候補について検討した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）に既存薬ライブラリーの薬剤を添加し、HUVEC上清中のPlGF濃度を測定した。また、薬剤が血管内皮へ与える影響につき、HUVECを用いたチューブ形成アッセイにより検討した。HUVECのPlGF産生を増加させたPE治療候補薬剤のうち、PDE5阻害薬のバルデナフィルのみがチューブ形成アッセイでの管腔形成を有意に促進し、血管内皮細胞機能を保持する可能性が示唆された。