OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Arginase controls soluble vascular endothelial growth factor receptor 1(sFlt1) to maintain pregnancy homeostasis
Author(s)	田中, 博子
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72206
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、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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　田中　博子

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	木蔭恵一
副　査	大阪大学教授	瀧原圭子

論文審査の結果の要旨

Preeclampsia（PE）は妊娠により高血圧と尿蛋白などの多臓器障害を引き起こし、重篤な母児合併症を引き起こす疾患のひとつである。PEに認める血中の高濃度Soluble fms-like tyrosine kinase 1（sFlt-1）と血管拡張作用を調節し得るarginaseとの関係を調べた。過剰なsFlt-1はarginaseを介して、自身を抑制することを示した。しかし、さらに過剰なsFlt-1はarginaseを抑制しなかった。

Preeclampsia妊婦において、血漿sFlt-1値はその症状発現前より増大する。本実験では、Preeclampsia妊婦において、増大するsFlt-1に対してarginaseが抑制されることでsFlt-1を下げる妊娠の維持機構が存在する可能性を示した。また、arginase inhibitorであるBECが、Preeclampsiaの発症予防治療薬となり得ることを示した。

上記内容は、学位に値するものと認める。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	田中　博子
論文題名 Title	Arginase controls soluble vascular endothelial growth factor receptor 1(sFlt1) to maintain pregnancy homeostasis （アルギナーゼはsFlt1を制御し、妊娠の恒常性を維持する）

論文内容の要旨(Abstract of Thesis)

〔目　的(Purpose)〕

Preeclampsiaは全妊娠の約5％に合併し、重篤な母児合併症を引き起こす疾患のひとつである。その病因は、胎盤形成不全(stage 1)による母体循環でのsFlt-1（soluble fms-like tyrosine kinase-1）などの抗血管新生因子の過剰発現（stage 2）といったTwo Step Theoryにより説明される。Preeclampsia患者において、血中の高濃度sFlt-1は、各臓器において血管内皮障害を引き起こし蛋白尿や高血圧などの症状をもたらす。
一方、アルギナーゼは尿素回路の酵素の一つで、L-アルギニンからL-オルニチンと尿素への化学反応を触媒する。これは、L-アルギニンのもう一つの代謝酵素であるNOS（Nitric Oxide Synthase）と拮抗し、間接的にNO（Nitric Oxide）の調節に関与すると考えられている。Preeclampsia患者では、その胎盤絨毛、血清さらには血管内皮でarginaseの過剰発現を認めるが、その原因については不明な点が多い。本実験では、sFlt-1とarginaseとの関係を明らかにすることを目的とした。①ヒト血漿を用いてsFlt-1とarginaseとの関連②ヒト血管内皮細胞におけるsFlt-1とarginaseとの関連について分析した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

まず初めに、①ヒト血漿を用いてsFlt-1とarginaseとの関連を分析した。分娩時の母体血漿中のsFlt-1とarginase activityを調べた。Preeclampsia妊婦において、sFlt-1およびarginase activityは正常血圧妊婦と比較すると、ともに有意に高い結果となった。次に、②ヒト血管内皮細胞におけるsFlt-1とarginaseとの関連について分析した。HUVECs（Human umbilical vain endothelial cells）を用いて、sFlt-1を上清投与し、細胞溶解物および上清中のそれぞれarginaseおよびarginase activityを測定した。sFlt-1投与群では、control群に比較してarginaseおよびarginase activityともに有意に低い結果となった。続いて、HUVECsを用いてBEC（S-(2-boronoethyl)-L-cysteine；arginase inhibitor）を上清投与し、上清中のsFlt-1を測定した。BEC投与群では、control群に比較してsFlt-1は有意に低い結果となった。最後に、HUVECsを用いて、sFlt-1およびGFPをtransfectionし過剰発現させ、上清投与実験同様にarginaseおよびarginase activityを測定した。sFlt-1投与群では、GFP投与群に比較してarginaseおよびarginase activityともに有意に高い結果となった。

〔総　括(Conclusion)〕

Preeclampsia妊婦において、血漿sFlt-1値はその症状発現前より増大する。本実験では、Preeclampsia妊婦において、増大するsFlt-1に対してarginaseが抑制されることでsFlt-1を下げる妊娠の維持機構が存在する可能性を示した。また、arginase inhibitorであるBECが、Preeclampsiaの発症予防治療薬となり得ることを示した。