



Title	Complement activation by an angiogenic imbalance leads to systemic vascular endothelial dysfunction: A new proposal for the pathophysiology of preeclampsia
Author(s)	松山, 達也
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/87905">https://hdl.handle.net/11094/87905</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"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</a> 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	松山 達也
論文題名 Title	Complement activation by an angiogenic imbalance leads to systemic vascular endothelial dysfunction: A new proposal for the pathophysiology of preeclampsia (血管新生不均衡による補体活性化が全身性血管内皮障害を引き起こす：妊娠高血圧腎症の新しい病体生理学の提唱)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>The underlying mechanism of preeclampsia by which an angiogenic imbalance results in systemic vascular endothelial dysfunction remains unclear. Complement activation directly induces endothelial dysfunction and is known to be involved in preeclampsia; nevertheless, the association between complement activation and angiogenic imbalance has not been established. This study aimed to evaluate whether angiogenic imbalance affects the expression and secretion of inhibitory complement factor H (CFH) in endothelial cells, resulting in complement activation and systemic vascular endothelial dysfunction.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>Viability of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) was assessed upon CFH knockdown by targeted-siRNA, and were incubated with complement factors. HUVECs were also treated with placental growth factor (PlGF) and/or soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), and CFH expression and secretion were measured. These cells were evaluated by cell viability assay and cell surface complement activation was quantified by immunocytochemical assessment of C5b-9 deposition. HUVECs transfected with CFH-siRNA had significantly lower viability than that of control cells. Moreover, the expression and secretion of CFH were significantly increased upon PlGF treatment compared with PlGF + sFlt1 combo. HUVECs treated with PlGF had less C5b-9 deposition and higher viability than HUVECs treated with PlGF + sFlt1.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>CFH was found to be essential for endothelial cell survival by inhibiting complement activation. An angiogenic imbalance, including decreased PlGF and increased sFlt1, suppresses CFH expression and secretion, resulting in complement activation on the surface of endothelial cells and systemic vascular endothelial dysfunction.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松山 達也				
論文審査担当者	(職)	氏	名	
	主 査	大阪大学教授	木 村 正	署名
	副 査	大阪大学教授	大 岡 忠 一	署名
	副 査	大阪大学教授	猪 俣 善 隆	署名

論文審査の結果の要旨

緒言・目的：  
妊娠高血圧腎症(PE)の発症機序はtwo stage theoryが支持されており、angiogenic imbalanceが内皮細胞障害を引き起こす機序における補体の関与について検討する。

方法・成績：  
ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)に胎盤成長因子(P1GF)、P1GFと可溶性fms様チロシンキナーゼ1(sFlt1)を添加したものをそれぞれ正常血圧妊婦、PE妊婦の血管内皮モデルとし、補体制御蛋白であるH因子(CFH)の発現と分泌をRT-PCRとELISAで評価した。さらに、これらの細胞に補体因子を添加し、生細胞数をcell viability assayで評価し、細胞表面の補体活性を蛍光免疫染色によって定量化した。P1GFを添加したHUVECではCFHの発現と分泌が増加し、補体暴露時の細胞障害と細胞表面の補体活性が抑制された。逆にP1GFとsFlt1を添加したHUVECでは、CFHの発現と分泌は低下し、補体暴露時の細胞障害と細胞表面の補体活性は増加した。

総括：  
PEの発症においてはangiogenic imbalanceにより補体活性が起こり内皮細胞障害を起こすことが示唆された。

以上の研究内容は、博士（医学）の学位授与に値する。