

氏名	渡邊 篤史		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	第 569 号		
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科		
学位授与年月日	平成 30 年 2 月 15 日		
論文題目	糖尿病腎における核内受容体 PXR のエピジェネティクス異常とその役割についての研究		
審査担当専門委員	(主査) 群馬大学 教授	村上 正巳	
	帝京大学 客員	木下 誠	
	教授		
	信州大学 教授	中山 淳	

審査の結果の要旨

糖尿病初期の血糖コントロールの可否が、その後長期にわたる糖尿病性腎症発症に強く関係することが報告され、その機序にエピジェネティクスの関与が考えられている。申請者は、近位尿細管内の核内受容体 Pregnane X Receptor (PXR) に着目し、腎臓内 PXR の発現およびエピジェネティクスの糖尿病における変化、ならびに腎臓内 PXR の糖尿病における役割について検討した。

正常マウス腎臓内では、*Pxr* mRNA は近位尿細管に特異的に発現し、*Pxr* プロモータ領域近傍の DNA は、近位尿細管においてその他の腎細胞と比較し有意に脱メチル化していた。一方、2型糖尿病モデルである *db/db* マウスの腎臓内 *Pxr* mRNA は、*db/m* マウスと比較して有意に発現が亢進し、*Pxr* プロモータ領域近傍の DNA は有意に脱メチル化する部位を認めた。ヒストン修飾も *db/db* マウスにおいて有意に多く認められた。HK2 細胞に DNA メチル化酵素阻害薬を投与し、PXR DNA を脱メチル化させたところ、PXR mRNA 発現は亢進した。また、*db/m* マウスへの PXR アゴニスト投与により腎臓内の線維化遺伝子 *Rgc32*、糖新生酵素遺伝子 *Pck1*、薬物代謝トランスポータ遺伝子 *Slco2b1* の mRNA 発現が増加した。HK2 細胞においても、これらの遺伝子発現は PXR アゴニスト投与で濃度依存性に増加した。HK2 細胞の PXR を siRNA でノックダウンすると、これらの遺伝子の発現およびアゴニスト投与による発現亢進は有意に抑制された。*db/db* マウスの腎臓でも、これらの遺伝子発現は *db/m* マウスと比較すると有意に増加していた。

以上の結果から、腎臓内 PXR はエピジェネティクスにより制御されており、糖尿病ではエピジェネティクス変化によって PXR 発現が亢進し、線維化、糖新生、薬物代謝関連遺伝子の発現増加につながっていることが明らかとなった。腎臓内

PXR のエピジェネティクス変化が、糖尿病性腎症および糖尿病の進展に關与する可能性が示唆された。

糖尿病性腎症における PXR とエピジェネティクスおよび PXR の機能の検討が、糖尿病性腎症の病態解明と新たな治療戦略の開発につながる可能性が示唆され、本研究の成果は、今後の糖尿病性腎症の研究の進展に寄与することが期待される。よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。