

氏名	渡邊真由
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5107 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	<i>Pemt</i> Deficiency Ameliorates Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetic Nephropathy (<i>Pemt</i> 欠損は糖尿病性腎症における小胞体ストレスを緩和する)
--------	---

論文審査委員	教授 竹居孝二 教授 大内淑代 教授 伊藤 浩
--------	-------------------------

学位論文内容の要旨

Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase(*Pemt*)は phosphatidylethanolamine から phosphatidylcholine を合成する酵素で、肝臓に豊富に発現しているが、腎臓でもその発現が認められた。そこで本研究では *Pemt* 阻害の糖尿病性腎症に対する効果を検討した。*Pemt* ノックアウトマウス(*Pemt*^{-/-})を作製し、streptozotocin(STZ)誘発糖尿病モデルを用いて腎の組織学的検討、小胞体ストレス関連分子の発現の検討、およびアポトーシスアッセイを施行した。また、培養近位尿細管細胞 mProx24 を用いて shRNA レンチウイルスにより *Pemt* をノックダウンし、小胞体ストレス関連分子の発現を検討した。STZ 誘発糖尿病 *Pemt*^{-/-}マウスでは *Pemt*^{+/+}マウスと比べて尿中アルブミン量が減少し、糸球体肥大・メサンギウム基質増加の有意な抑制を認め、糸球体内の transforming growth factor- β (TGF- β) および IV 型コラーゲンの発現が低下していた。また *Pemt*^{-/-}マウスでは *Pemt*^{+/+}マウスと比べ F4/80 陽性マクロファージ数が減少しており、ジハイドロエチジウム陽性細胞数が抑制された。免疫組織染色を行うと *Pemt*^{-/-}マウスの近位尿細管では小胞体ストレス関連分子 78 kDa-glucose regulated protein(GRP78)の発現が低下し、腎皮質の TUNEL 陽性細胞が減少し、cleaved caspase 3,7 発現の抑制を認めた。培養 mProx24 細胞の *Pemt* 遺伝子をノックダウンすると、小胞体ストレス誘導物質である tunicamycin や thapsigargin を添加した場合の GRP78、cleaved caspase 3,7 発現の亢進が抑制され、逆に Akt リン酸化は亢進した。*Pemt* 阻害は糖尿病性腎症の近位尿細管細胞における小胞体ストレスに関連した、酸化ストレスや炎症、アポトーシスを抑制してその後の糸球体病変も含めた腎症進展を抑制した。

論文審査結果の要旨

糖尿病腎症では腎尿細管細胞において小胞体ストレスが誘導され、続いて酸化ストレス、炎症、アポトーシスを引き起こし、腎機能低下に至る。肝臓に高発現するフォスファチジルエタノールアミン N-メチルトランスフェラーゼ (*Pemt*) は小胞体ストレスを惹起させることが知られているが、腎臓にも存在するため、*Pemt* が糖尿病性腎症の腎機能低下に関与することが示唆される。

本研究では *Pemt* 阻害による糖尿病性腎症に対する効果を検討した。streptozotocin (STZ) を用いた糖尿病誘発により、尿中アルブミン量、糸球体領域、メサンギウム基質量は増加したが、*Pemt* ノックアウトマウスではこれらは改善され、TGF- β や IV 型コラーゲンの発現、マクロファージ数、GRP7 発現、アポトーシスはいずれも減少した。*Pemt* ノックダウン近位尿細管細胞では、小胞体ストレス誘導物質に対する反応が抑制された。本研究は糖尿病性腎症の分子病態を明らかにし、*Pemt* を標的とした治療の可能性を示した価値ある業績である。よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。