

審査の結果の要旨

氏名 塚田 弘之

本研究は副甲状腺ホルモン（PTH）が腎近位尿細管における糖新生に与える影響を明らかにするため、ラットおよびヒトの腎皮質から単離した近位尿細管を用いた *ex-vivo* の系により、その機序や生理学的意義について解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 既報に基づき、近位尿細管における糖新生亢進作用が既知である Dibutyryl-cAMP (db-cAMP) を用いて検討を行ったところ、db-cAMP を添加したラット近位尿細管における糖新生関連酵素（PEPCK、G6Pase）の mRNA 発現量と PEPCK 酵素活性、G6P 濃度およびグルコース産生能は亢進し、この作用はインスリンの添加により有意に抑制された。ヒト近位尿細管においても、糖新生関連酵素（PEPCK、G6Pase）の mRNA 発現量の変動は同様の傾向であった。

2. ヒト 1-34 PTH (PTH) を用いた検討では、PTH を添加したラット近位尿細管において糖新生関連酵素（PEPCK、G6Pase）の mRNA 発現量と PEPCK 酵素活性、G6P 濃度およびグルコース産生能は亢進したが、この作用はインスリンの添加により抑制されなかった。ヒト近位尿細管においても、糖新生関連酵素（PEPCK、G6Pase）の mRNA 発現量の変動は同様の傾向であった。以上から、PTH は cAMP とは異なるシグナル伝達経路で近位尿細管糖新生を亢進させることが示唆された。

3. 近位尿細管における PTH 受容体の主要なシグナル伝達経路として PKA 経路および PKC 経路が知られているため、PKA 阻害剤（H89）および PKC 阻害剤（Gö 6983）を用いて、近位尿細管糖新生亢進作用のシグナル伝達経路について解析を行った。ラット近位尿細管において、H89 は cAMP による糖新生亢進作用を有意に抑制したが、PTH による糖新生亢進作用に影響を与えなかった。一方で、Gö 6983 は cAMP による糖新生亢進作用に影響を与えず、PTH による糖新生亢進作用を有意に抑制した。以上から、PTH による近位尿細管糖新生亢進作用は PKC 経路を介することが示された。

4. 次に、近位尿細管糖新生の制御に重要とされ、インスリンシグナル下流に存在する forkhead box protein O1 (FoxO1) に着目し、siRNA を用いて、*Foxo1* の特異的遺伝子抑制が PTH による近位尿細管糖新生亢進作用に与える影響を検討した。*Foxo1* の特異的遺伝子抑制を行ったラット近位尿細管では、PTH による糖新生亢進作用が有意に抑制された。

5. インスリンは肝臓において FoxO1 のリン酸化を促進して糖新生を抑制することが知られているため、PTH が近位尿細管におけるインスリンによる FoxO1 のリン酸化に与える影響を検討した。ラット腎皮質において、インスリンは FoxO1 のリン酸化を亢進させ、この作用は PTH の添加により有意に抑制された。以上から、PTH は近位尿細管において FoxO1 のリン酸化を阻害して、局所的なインスリン抵抗性を惹起する可能性が示唆された。

以上、本論文は PTH による近位尿細管糖新生の亢進作用が PKC 経路を介することを明らかにした。さらに、PTH はインスリン/Akt/FoxO1 経路を阻害して、近位尿細管におけるインスリン抵抗性を惹起する可能性が示唆された。本研究の結果は、原発性副甲状腺機能亢進症、偽性副甲状腺機能低下症および慢性腎臓病に伴う糖代謝異常やインスリン抵抗性の病態解明の一端となると考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。