

## 学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	みかみ だいすけ 三上 大輔
学位論文題目	Telmisartan activates endogenous peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$ and may have anti-fibrotic effects in human mesangial cells (テルミサルタンはヒトメサンギウム細胞において、内因性 peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$ (PPAR- $\delta$ )を活性化し、潜在的な抗線維化作用を有する.)		
審査委員	主査	石 塚 全	
	副査	弓 田 浩	
	副査	佐 野 正之	
<p>PPAR は、核内ホルモン受容体スーパーファミリーに属し、脂質リガンドで活性化する転写因子であり、分子構造の違いにより <math>\alpha</math>, <math>\delta</math>, <math>\gamma</math> の3つのサブタイプに分類される。PPAR<math>\alpha</math> と <math>\delta</math> は脂肪酸<math>\beta</math>酸化を促進し、PPAR<math>\gamma</math> は脂肪細胞を介してインスリン抵抗性改善を誘導する一方で、抗炎症・抗線維化作用も有する。アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)であるテルミサルタン(Telm)はAT1受容体拮抗作用とPPAR<math>\gamma</math>作用を併せ持ち、降圧作用だけでなくインスリン抵抗性の改善、抗炎症作用をも呈する selective PPAR<math>\gamma</math> modulator として注目されてきた。更に最近、マウスTelmには、脂肪燃焼促進と体重減少を呈する PPAR<math>\delta</math>作用も存在する可能性が報告された。Telmは腎保護目的にも世界的に汎用されるARBであるが、ヒト細胞でのPPAR-d活性については不明であった。本研究で、申請者はヒトメサンギウム培養細胞(HMC)において、TelmのPPAR<math>\delta</math>活性を検討し、PPAR<math>\delta</math>作用を介する抗線維化作用について分子生物学的に解析した。</p> <p>本研究の結果から、HMCでは、PPRE転写活性の検討からTelmは新たにPPAR<math>\delta</math>活性を有することが示された。また、実際にTelmは、PPAR<math>\delta</math>の標的遺伝子で脂肪酸代謝に関連するH-FABPとUCP-2の発現を有意に増加し、脂肪酸燃焼の誘導と体重減少効果をもたらすと推測された。更に、TGF-<math>\beta</math>刺激で増加する線維化誘導因子であるPAI-1やTGF-<math>\beta</math>を、TelmはPPAR<math>\delta</math>を介して抑制し、抗線維化作用も併せ持つことが示された。最近の報告では、Telmはマウス骨格筋でPPAR<math>\delta</math>作用を介してインスリン抵抗性を改善することも示され、この知見と本研究結果は、Telmの作用は脂肪細胞では主にPPAR<math>\gamma</math>を介する一方で、骨格筋やメサンギウム細胞ではPPAR<math>\delta</math>を介するという細胞特異性の存在を強く示唆した。また、その作用機序に関しては、PPAR<math>\delta</math>下流遺伝子の発現によるgenomic作用と、一部は細胞内ERKのリン酸化を抑制するnon-genomic作用の2つの可能性が示された。臨床的解析では、本邦における慢性腎炎の主因をなすIgA腎症の腎生検組織に於いて、中等度までのメサンギウム増殖・拡大とPPAR<math>\delta</math>発現の正相関が確認され、早期から中期までの腎炎管理ではPPAR<math>\delta</math>活性化が治療の選択肢の一つになる可能性が示された。</p> <p>本論文は降圧薬として汎用されているTelmがヒトメサンギウム細胞でもPPAR<math>\delta</math>活性作用を有し、<math>\gamma/\delta</math> dual agonistとして抗線維化作用を発現し、進行性糸球体硬化を抑制する可能性があることを世界で先駆的に示したものである。腎疾患診療領域におけるTelmの有用性とARBの患者病態による使い分けの可能性を示した内容であり、本学医学博士論文として十分価値あるものと認めた。</p>			
(平成 26年 1月 22日)			