

論文審査の結果の要旨

PHD3 regulates glucose metabolism by suppressing stress-induced signalling and optimising gluconeogenesis and insulin signalling in hepatocytes

プロリン水酸化酵素 (PHD3) は肝細胞において炎症応答反応を制御し、糖新生やインスリンシグナルの調節因子として機能する

日本医科大学大学院医学研究科 加齢科学系生体機能制御学分野
大学院生 矢野宏行

SCIENTIFIC REPORTS 8: 14290 DOI:10.1038/s41598-018-32575-z 2018 年掲載

2型糖尿病では肝臓におけるインスリンの作用不全によって肝糖新生が過剰に亢進し、慢性高血糖を引き起こす原因となる。肝糖新生の抑制は病態に基づく2型糖尿病の治療戦略となりうることから、肝糖新生の分子メカニズムの解明は重要な課題である。これまでに絶食時に発現が誘導される新たな肝糖新生促進因子として **CITED2** を同定し、**CITED2** と協調的に発現が制御される遺伝子を **cDNA** マイクロアレイによって網羅的に解析したところ、低酸素誘導因子 **HIF** のプロリン水酸化酵素 **3 (PHD3)** が得られた。

本論文において申請者は、肝臓における糖新生の分子メカニズムの解明を目的に、初代培養肝細胞を用いた実験によって **PHD3** の機能解析を行った。**shRNA** を用いて **PHD3** をノックダウンした肝細胞では、絶食シグナルであるグルカゴン刺激あるいは **cAMP** 刺激により、**G6pc** や **Pck1** などの糖新生系酵素の発現は約 **70%**減少し、糖産生量も抑制された。また、この現象には **PHD3** の酵素活性が必要であった。摂食時のシグナルであるインスリン刺激では、**PHD3** ノックダウンによりインスリン受容体基質 (**IRS1/IRS2**) のチロシンリン酸化と、その下流の **AKT** や **GSK** のリン酸化が抑制された。このことから **PHD3** はインスリンシグナルを維持する役割を持つことが示唆された。次に、これらの現象を統合するメカニズムとして炎症応答について検討した。肝細胞において **PHD3** をノックダウンすると **NFkB** や **JNK** のリン酸化は亢進し、炎症誘発物質 **LPS** の刺激の有無に関わらず炎症関連因子 **TNFα**、**IL-6** および **iNOS** の遺伝子発現が亢進した。

以上の結果より申請者は、肝臓において絶食シグナルにより誘導される **PHD3** は糖新生に重要な役割を果たすのみならず、炎症応答の抑制に寄与することによってインスリンシグナルの維持に重要な役割を果たしていると考えた。

第2次審査では、**PHD3** のノックダウンでブドウ糖取り込みがどうなるのか、グルコーストランスポーターは変化するのか、肝細胞の形態変化・細胞増殖への影響はあるのか、エネルギー代謝・脂肪酸代謝に対する影響はあるのか、などの質問を受け、的確な回答が得られた。

本研究は、肝糖新生の新たな促進因子 **PHD3** の機能を詳細に解析し、糖尿病のみならず慢性炎症性疾患の治療ターゲットとなる可能性を示唆するものであり、今後の展開が大いに期待される成果を得た。よって、学位論文として十分に価値あるものと認定した。