

成果報告書<概要>

施設・所属: 滋賀医科大学 内科学講座

氏名: 安田真子

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 3.A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

糸球体上皮細胞の接着因子を標的とした糖尿病性腎症の病態解明 —新規接着因子 FERMT2 の同定—

<研究目的>

糖尿病性腎症は末期腎不全へといたる原因疾患の第1位であり、末期腎不全へといたる患者数は増加の一途をたどっている。蛋白尿は腎機能低下の主な原因となるが、蛋白尿をきたす来す主な原因である糸球体ろ過バリア機構の破綻の発症機構は未だ明らかになっていない。糸球体ろ過バリアは糸球体上皮細胞(ポドサイト)、基底膜、血管内皮細胞からなるが、特にポドサイトが形成する足突起機構が蛋白漏出予防に重要である。ポドサイトが障害されると、足突起構造の破綻が起こり、足突起の融合やポドサイトの脱落が起こる。このポドサイトの細胞骨格維持機構や接着機構は未だ完全には明らかとなっておらず、この機構の解明が蛋白尿を呈する疾患に対する新たな治療方法の開発につながるものと考えられる。

<研究方法>

ポドサイトは腎臓の基底膜の外側から糸球体ろ過流に逆らって接着している。このポドサイト特異的な接着機能を解明すべく、本研究では、糸球体におけるポドサイトと非ポドサイト細胞における蛋白発現を比較し、ポドサイト特異的に発現増加を認める接着斑蛋白の同定を試みた。さらに同定した蛋白についてその欠損細胞株を作製し、蛋白の機能解析を行う。

<研究成果>

プロテオーム解析の結果、ポドサイトで高発現する細胞接着分子 FERMT2 を同定した。FERMT2 はヒトおよびマウス腎組織においてポドサイトに発現していた。培養ポドサイトにおいて FERMT2 は接着斑に発現していることを確認した。次に CRISPR/Cas9 によるゲノム編集を用いて FERMT2 欠損培養ポドサイトの作製を行った。FERMT2 欠損ポドサイトは、細胞骨格を維持するストレスファイバーの減少に加え、接着斑の減少、接着能および遊走能の低下を示した。また、興味深いことに、FERMT2 欠損培養ポドサイトは細胞表面に多数のブレブを認め、RhoA 活性の上昇を認めた。RhoA 阻害薬の投与により細胞膜ブレブは消失したが、その代わりに、細胞膜波打ち現象を認め依然細胞膜の不安定性を認めた。更に、FERMT2 欠損ポドサイトに対する FERMT2 再発現実験により、細胞膜は安定化し、接着能や遊走能が回復することが明らかとなった。また、FERMT2 欠損ゼブラフィッシュでは、糸球体濾過機能の破綻による蛋白漏出および浮腫が確認された。以上の結果より、細胞接着分子 FERMT2 はポドサイトの接着能ならびに細胞骨格維持に必須であることが明らかとなった。今後、糖尿病をはじめとした病態モデルにおける FERMT2 の発現を確認し、発現調節機構を解明することで、蛋白尿を来す疾患におけるポドサイトの足突起構造の維持ならびに接着機構の解明につながり、ひいては難治性蛋白尿を呈する患者に対する新たな治療方法の開発につながるものと考えられる。

