

研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –

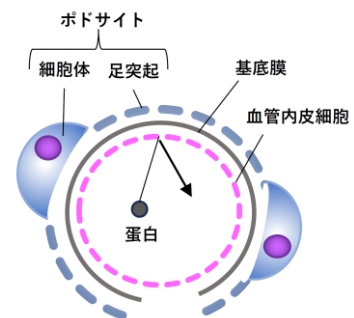
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
氏 名	松田 潤
研 究 テ ー マ	慢性腎臓病の治療を見据えたポドサイトにおける Rac1 制御機構の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【研究目的】

糸球体上皮細胞（ポドサイト）は足突起という特殊な構造を持ち、基底膜、血管内皮細胞とともに腎臓の濾過機能を担っている（右図）。ポドサイトは終末分化細胞であり、ポドサイトの形態的・機能的変化は不可逆な傷害へと繋がる。それゆえ慢性腎臓病の治療は困難で、透析のような腎代替療法に頼らざるを得ない。



そこで、ポドサイトの形態・機能を維持することが腎障害の進行を阻止するために重要と考え、ポドサイトの形態異常や機能不全に関与するとされる

Rac1 という蛋白に着目した。本研究では、ポドサイト内の Rac1 制御機構を解明することで、腎臓病の新しい予防法・治療法を確立することを目的とする。

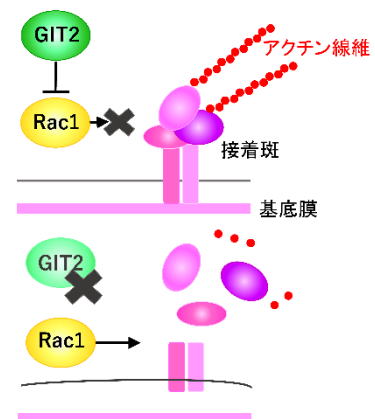
【研究手法】

本研究では、Rac1 関連蛋白を同定し、その機能を、培養ポドサイトおよびマウスを用いて解明する。

- ①近位依存性ビオチン標識法(BioID)により Rac1 関連蛋白を同定し、それらの蛋白の腎疾患患者糸球体における転写量を検索することで、Rac1 による腎障害に関わる蛋白を同定する。
- ②GIT2 欠損ポドサイトを作成し、GIT2 が細胞形態、Rac1 活性、接着斑のターンオーバーに与える影響を解析する。また、培養ポドサイト内での GIT2 の局在を免疫染色で調べる。
- ③GIT2 欠損マウスを作成し、ポドサイト傷害をきたす薬剤の投与による尿蛋白量の変化、ポドサイトの足突起形態の変化を対照マウスと比較する。

【研究成果】

①より、GIT2 が Rac1 に関連し、かつ腎疾患患者の糸球体で有意に転写量が増加している蛋白として同定された。そこで、②③の実験を行ったところ、GIT2 欠損が、ポドサイトの細胞面積の増加（＝細胞形態の異常）、Rac1 活性の亢進、接着斑のターンオーバーの亢進（＝基底膜との接着の不安定化）、尿蛋白の増加、足突起幅の増加（＝足突起形態の異常）を引き起こすことがわかった。以上より、GIT2 は Rac1 を抑制し、糸球体傷害に対して保護的に働くことが示唆され（右図）、今後腎臓病の新規治療法のターゲットとなりうると考えられる。



研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
氏	名	松田 潤

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 	
1	Minami S, Sakai S, Yamamoto T, Takabatake Y, Namba-Hamano T, Takahashi A, <u>Matsuda J</u> , Yonishi H, Nakamura J, Maeda S, Matsui S, Matsui I, Isaka Y. FGF21 and autophagy coordinately counteract kidney disease progression during aging and obesity. <i>Autophagy</i> 18:1-16, 2023. (査読有)
2	<u>Matsuda J</u> , Takano T. Monitoring of Rho GTPase Activity in Podocytes. <i>Methods Mol Biol.</i> 2664:343-349, 2023. (査読有)
3	Nakamura J, Yamamoto T, Takabatake Y, Namba-Hamano T, Minami S, Takahashi A, <u>Matsuda J</u> , Sakai S, Yonishi H, Maeda S, Matsui S, Matsui I, Hamano T, Takahashi M, Goto M, Izumi Y, Bamba T, Sasai M, Yamamoto M, Matsusaka T, Niimura F, Yanagita M, Nakamura S, Yoshimori T, Ballabio A, Isaka Y. TFEB-mediated lysosomal exocytosis alleviates high-fat diet-induced lipotoxicity in the kidney. <i>JCI Insight.</i> 22:e162498, 2023. (査読有)
4	<u>Matsuda J</u> , Greenberg D, Ibrahim S, Maier M, Aoudjit L, Chapelle J, Baldwin C, He Y, Lamarche-Vane N, Takano T. CdGAP maintains podocyte function and modulates focal adhesions in a Src kinase-dependent manner. <i>Sci Rep.</i> 12:18657, 2022. (査読有)
5	Asano-Matsuda K, Ibrahim S, Takano T, <u>Matsuda J</u> . Role of Rho GTPase Interacting Proteins in Subcellular Compartments of Podocytes. <i>Int J Mol Sci.</i> 22:3656,2021. (査読有)
6	
7	
8	
9	
10	
11	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年6月9日	第66回日本腎臓学会総会（横浜） 島田直幸 松田潤 松田佳奈 高野朋子 猪阪善隆 「ポドサイトの GIT2 は Rac1 活性を制御し細胞形態と糸球体濾過バリアを維持する」
2	2023年5月24日	14 th International Podocyte Conference (Philadelphia) Jun Matsuda , Naoyuki Shimada, Kana Asano-Matsuda, Tomoko Takano, Yoshitaka Isaka 「GIT2 regulates Rac1 activity and is critical for cytoskeletal dynamics in podocytes」
3	2023年3月18日	第7回ポドサイト研究会（Web） 松田潤 島田直幸 松田佳奈 高野朋子 猪阪善隆 「ポドサイトの GIT2 は Rac1 活性を制御し細胞形態と糸球体濾過バリアを維持する」
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		