

The role of Gamma aminobutyric acid A receptor associated protein (GABARAP) in podocytes of GABARAP Tg mice

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2010-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高木, 美幸 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000993

順天堂大学 博士 (医学)
氏名 高木 美幸

論文題目 Role of Gamma aminobutyric acid A receptor associated protein (GABARAP) in the podocytes of GABARAP Tg mice
(GABARAP トランスジェニックマウスの糸球体上皮細胞(ポドサイト)における GABARAP の役割)

論文内容の要旨

目的: 糸球体足細胞(ポドサイト)は、糸球体を外側より覆う高度に分化した細胞であり、ポドサイトが障害されると蛋白尿を来し、その障害が高度な場合には糸球体硬化へと導かれる。Gamma aminobutyric acid A receptor associated protein (GABARAP)は、神経細胞内の GABA_A レセプターと相互作用のある蛋白として知られている。また、GABARAP はオートファジー関連蛋白(Atg)である microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3)のホモログとしても報告されている。以前我々は、ポドサイト障害の回復過程で LC3 が上昇しており、ポドサイトのリモデリングにオートファジーが関わっている可能性を報告した。GABARAP は、LC3 と同じ Atg8 のホモログであるが、腎臓におけるその役割はいまだ報告されていない。今回我々は、Green fluorescent protein (GFP)を標識マーカーとした GABARAP トランスジェニックマウス(Tg マウス)を作製し、その観察を通してポドサイトにおける GABARAP の役割を検討した。

対象と方法: CAG プロモーターを使用して、全身に GFP-GABARAP を発現させた Tg マウスを作製し、表現型の観察および組織学的検討を行った。

結果: 腎・心・肝・脳・脾を用いたウエスタンブロッティングでは、各臓器に GFP-GABARAP の発現を認めた。腎糸球体における GFP-GABARAP の局在は、蛍光抗体法により、ポドサイトに認められた。生後から 30 週までの蛋白尿の観察では、野生型マウスに比べ Tg マウスで有意なアルブミン尿の増加が認められた。さらに腎組織の変化を観察したところ、光学顕微鏡レベルでは明らかな差は認めなかったが、Tg マウスにおいて、電子顕微鏡レベルでポドサイトの一部に足突起の消失 (foot process effacement)を認め、ポドサイト障害が確認された。さらに、Tg マウスでは、野生型マウスに比べ血圧の上昇が認められた。

結語: GFP-GABARAP Tg マウスの検討により、GABARAP がポドサイト障害と関連していることが示された。