

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1700 号

SNX9 serves podocin endocytosis in podocyte injury

(ポドシンのエンドサイトーシスにおける SNX 9 の役割)

佐々木 有 (ささき ゆう)

博士 (医学)

論文内容の要旨

腎臓糸球体足細胞 (ポドサイト) 間に存在するスリット膜の異常は、蛋白尿を出現させ、持続的な糸球体障害をきたし、不可逆性の腎障害へと移行する。我々のグループはポドサイト障害時に、スリット膜蛋白であるポドシンが、エンドサイトーシスによってポドサイト内で局在が変化することを腎障害モデルラットと IgA 腎症の腎生検検体にて見出した (Cell Tissue Res 360:391-400, 2015)。

今回、我々はポドシンの細胞内移動に関わる蛋白質として、Sorting Nexin9 (SNX9) が関与していることを突き止めた。yeast two hybrid スクリーニングによりポドシンと結合する腎臓の蛋白質を多数同定し、これらの蛋白質からエンドサイトーシス制御と関わりのある SNX9 に注目し、その解析を行った。

まず HEK T293 細胞での遺伝子導入後の共免疫沈降法および GST 融合蛋白質における相互結合実験で SNX9 とポドシンの結合を証明した。更に SNX9 は複数のドメインにより構成されるが、SNX9 において BAR ドメインがポドシンと結合していることを確認した。また培養ポドサイトや野生型マウスにおいて SNX9 はほとんど発現を認めなかったが、糸球体硬化を誘発するアドリアマイシンを投与したところ、ポドサイトの細胞質における SNX9 の発現が強くなり、ポドシンと局在が一致した。更にヒトの腎生検の検体においても、糸球体硬化を認める疾患群は、糸球体硬化を認めない疾患群と比較して、有意に SNX9 の発現がポドサイトで上昇し、ポドシンと細胞質で共局在していることが明らかとなった。

本研究により SNX9 はポドサイト障害時に発現が上昇し、ポドシンと結合し細胞内局在を変化させることで、ポドサイト障害において重要な役割を果たしていることが示された。今後 SNX9 の免疫染色を用いてポドサイト障害の程度を判定することが可能となり、SNX9 の働きを解析することによりポドサイト障害のメカニズムが解明される可能性がある。