

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2719 号

Three-dimensional architecture of glomerular endothelial cells revealed by FIB-SEM tomography

FIB-SEM トモグラフィーによって明らかとなった糸球体内皮細胞の 3 次元構築

川崎 優人 (かわさき ゆうと)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

糸球体内皮細胞は糸球体での血液濾過を効率よく行うために、無数の窓を持つという特異な構造をとることが知られている。しかし、糸球体内皮細胞は極めて扁平なうえ、他の様々な構造に囲まれていることから、通常の顕微鏡法ではその全体像を把握することは難しかった。そこで本研究では、糸球体内皮細胞の全体像を 3 次元的に明らかにするため、集束イオンビーム搭載型走査電子顕微鏡 (FIB-SEM) で撮影した糸球体 (成体ラット) の連続断面像 (約 1000 断面) をもとに、糸球体内皮細胞を再構築し、その全体像を 3 次元的に可視化・解析した。従来の走査電顕では内腔面の構造しか観察できないが、連続断面像を基に再構築することで糸球体内皮細胞の内腔面と基底面の両方の構造を明瞭に可視化することに成功した。また、再構築した糸球体内皮細胞の内腔面は、従来の走査電顕で観察した内腔面と比較しても、高い精度で再構築がなされていることも確認できた。再構築像から糸球体内皮細胞は 3 つのコンパートメント (細胞体、骨組み部、有窓部) から成ることが分かった。細胞体は核、ゴルジ体を含む本体部であり、ここから複数の骨組み部が伸び出し出していた。骨組み部の間は細胞がシート状となり、窓 (直径 80~200nm) を多数持つ有窓部を形成していた。有窓部の特に大きな窓からはメサンギウム細胞のマッシュルーム状の突起が血管腔内に伸び出していた。多くの内皮細胞は単独で「継ぎ目のない」毛細血管を形成していたが、一部の細胞は血管の長軸方向に自己細胞間タイト結合を形成し毛細血管を形成していた。FIB-SEM を活用した細胞の 3 次元再構築は、糸球体内皮細胞の構造を評価するための強力なアプローチであり、本研究で明らかとなった糸球体内皮細胞の正常構造は、糸球体毛細血管網の発生過程の解明や糸球体疾患 (例えば糖尿病性腎症や血栓性微小血管障害症) における内皮細胞の病理学的評価を行う上で基盤的知見となるものである。また、メサンギウム細胞のマッシュルーム状突起はちぎれて大型細胞外小胞として血中に放出されている可能性があり、将来的な研究として、腎臓と遠隔臓器との臓器連関への関与を検討してゆく必要があると考えている。