

審査の結果の要旨

氏名 鈴木 正志

ナトリウム重炭酸共輸送体 1(NBC1)の変異により眼症状を伴う重症の近位尿細管性アシドーシスが生じる事が報告されている。本研究では新規 NBC1 変異体を同定し、これまでに報告されている変異と共に機能解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 眼症状を伴う重症近位尿細管性アシドーシス患者の DNA 解析を行ったところ新たな NBC1 のホモ変異 G486R を同定した。
2. *Xenopus oocyte* 発現系において機能解析を行ったところ、野生型で見られる NBC1 の輸送活性は G486R では見られなかった。また、GFP を付けた construct により膜発現を観察すると、G486R は野生型で見られる膜発現が見られなかった。これらの結果から G486R は *Xenopus oocyte* では膜発現がないために NBC1 の輸送活性がない事を示した。
3. これまでに報告されている NBC1 の変異の中で *Xenopus oocyte* で NBC1 の輸送活性を示さないが ECV304 細胞で NBC1 活性を示すものが報告されている。このため G486R についても ECV304 細胞で機能解析を行ったところ、G486R は野生型と同様の十分な膜発現が見られ、NBC1 の輸送活性は野生型の約 50%であった。
4. また、最近報告された NBC1 変異体 L522P も *Xenopus oocyte* で膜発現がないため NBC1 活性を示さないと報告されている。しかし、他の発現系での機能解析は行われていない。このため ECV304 細胞での機能解析を行ったところ、L522P の膜発現は見られず細胞質内に留まり NBC1 の輸送活性も見られなかった。
5. 極性を持つ Madin-Darby canine kidney (MDCK)細胞で sorting 異常を示す変異も報告されているため G486R についても膜発現を観察したところ、この変異は野生型と同様に basolateral 側の細胞膜に発現した。T485S は G486R と同様に、*Xenopus oocyte* で膜発現が見られず NBC1 の輸送活性を示さないものの、ECV304 細胞では野生型の約 50%の活性を示す事が報告されている。T485S について MDCK 細胞での膜発現を観察したところ G486R と同様に basolateral 側に発現が見られた。L522P は MDCK 細胞でも細胞質内に留まり膜発現が見られなかった。

これらの結果から G486R と T485S は sorting 異常ではなく機能低下型の変異であり、一方、L522P における NBC1 の輸送活性低下は主に細胞膜に到達しないことによる事を示した。また、NBC1 変異の解析には異なる発現系を組み合わせ総合的に考える必要があることを示した。本研究は NBC1 変異による近位尿細管性アシドーシスの発現機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。