

審査結果の要旨

氏名 鶴見 晴子

糸球体発生や多くの糸球体疾患の修復の際にメサンギウム細胞の遊走が必須である。これは、PDGFをはじめとする様々な因子により調節されているが、その下流でいかにメサンギウム細胞の運動性が制御されているかは不明である。細胞の運動性は、アクチン骨格と基質との接着のダイナミックな制御により行われる。しかし、メサンギウム細胞のアクチン構造や基底膜との接着部位に存在する接着斑(Focal Adhesion)などの詳細は不明である。一般的にアクチンの重合、脱重合、束化はアクチン結合蛋白質により制御されている。本研究はメサンギウム細胞の運動性がいかに制御されているか、アクチン結合蛋白 EPLIN に着目して検討したもので、下記の結果を得ている。

1. EPLIN は、in vivo においてメサンギウム突起、およびメサンギウム角における内皮細胞及び基底膜との接着部位に濃縮して局在した。そこで、ラット発達腎および Thy1 腎炎モデルにおける EPLIN の発現を解析し、また培養メサンギウム細胞をもちいて EPLIN の発現が細胞の増殖や運動性に関与する可能性を検討した。
2. 発達腎においては、S-shape ステージから capillary loop ステージにかけて、メサンギウム細胞が糸球体内に流入する際に発現を認めた。Thy1 腎炎惹起後のメサンギウム細胞増殖期では EPLIN の発現は著明に減少していた。
3. 培養メサンギウム細胞においては、EPLIN はストレスファイバーおよび接着斑に局在し、PDGF 刺激によりラメリポディアに移行した。EPLIN のノックダウンは接着斑を減少させ、PDGF によるメサンギウム細胞の運動性亢進を増強させたことから、EPLIN によるアクチン骨格の束化および接着斑の制御が細胞運動性の調節に関与する可能性が示唆された。

以上、本論文はメサンギウム細胞増殖期におけるさまざまなアクチン結合蛋白質の発現の変化の検討より、細胞骨格や接着性の制御により PDGF などの刺激に対する反応性が変化することで細胞形態や運動能の調節が行われていることを明らかにした。本研究は、メサンギウム細胞の運動性にかかわる細胞骨格蛋白質のアクチン構造や接着斑蛋白質の制御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ものと考えられる。