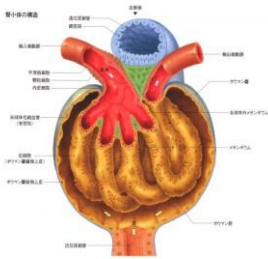


腎糸球体構成細胞の細胞生物学的研究 (尿を濾過するしくみはいかにしてできているか)

中央研究施設 施設長 栗原秀剛



糸球体の構造

足細胞は大きな細胞体とそこから伸びた多くの足突起を持つ、特殊な形態に分化した細胞です。この細胞は糸球体濾過に重要な役割を演じており、その傷害が糸球体の機能に大きく影響します。我々は、足細胞内での細胞骨格の棲み分け(細胞体と一次突起には微小管と中間径線維、足突起にはアクチン線維のみが局在)が特徴的な形態の維持に重要であることを、足細胞特異的に発現する中間径線維蛋白やアクチン結合蛋白の局在とその機能的意義についての研究から明らかにしてきました(Am J Physiol 1998, J Histochem Cytochem, 2003 Cell Tissue Res 2007, Exp Nephrol 2009)。現在、Epstein症候群の原因遺伝子がコードするミオシンIIAが足細胞形態形成と形態の維持に重要であることを見だしており、解析を進めています。

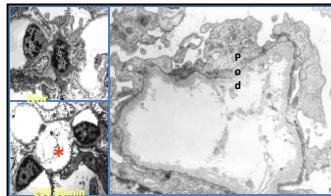
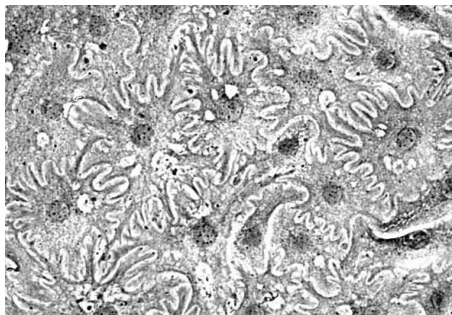
足細胞はなぜ、このようなユニークな形態をしているのでしょうか。その大きな要因は足突起間にあるスリット膜にあります。この**スリット膜**は尿原生成の重要な装置であり、高い濾過率を維持するためには、足細胞は多くの足突起を形成しテロカ面積を増やし、足突起の間が開いてスリット膜の構造を維持することが必要です。腎炎発症により足細胞の形態、特に一次突起と二次突起の形態が変化すると糸球体濾過機能は維持できなくなることが研究から明らかになりました。

この**スリット膜の分子構築**についての研究は当研究室の主要なテーマの一つです。我々は**スリット膜が細胞間接着分子に由来すること**を分子レベルで明らかにし、多くのスリット膜関連分子を報告してきました(PNAS 1992, Am J Pathol 1992, JASN 2000, 2007, 2009, Kidney Int 2001, Lab Invest 2005, J Biol Chem 2010)。また、スリット膜分子のシグナル伝達についても解析を行っています(Am J Physiol 1995, Lab Invest 2007, J Biol Chem 2008, 2009, Am J Physiol 2010)。これらの成果を基に**蛋白尿の発症機転を分子レベルで明らかに**すべく研究を行っています。

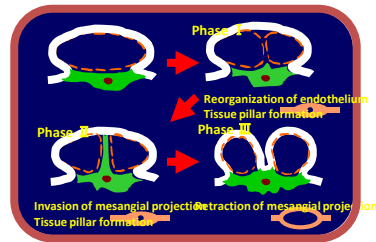
当研究室では、腎臓研究で広く使われる**ラット糸球体を用いて1000以上のモノクローナル抗体を作成**することで、糸球体構成細胞(足細胞、メサンギウム細胞および血管内皮細胞)の同定を可能にし、さらに、モノクローナル抗体によって惹起される**新規腎炎モデルの作成**に成功しました(Lab Invest 2002)。

この腎炎モデルを用いて、これまでに糸球体毛細血管再構築の過程で**嵌入型血管新生**が起こること(Kidney Int 2003)、毛細血管再構築におけるメサンギウム細胞の役割(J Histochem Cytochem 2006)を明らかにしました。最近では、メサンギウム細胞傷害を足細胞に伝える糸球体構成細胞間シグナル伝達機構の存在(SIRP- α -CD47系)も報告しています(Am J Physiol 2010)。

さらに、**ラット足細胞の培養細胞の確立に世界で初めて成功**しました。この培養細胞系は生体内で起こる現象をin vitroで解析する上で極めて有用です。現在、この細胞を用いてin vitroで糸球体濾過機構について解析できる系を構築すべく研究を進めています。

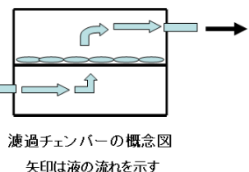


ラットにin vivoでモノクローナルE30を投与するとメサンギウム細胞のみを特異的に壊すことができます。

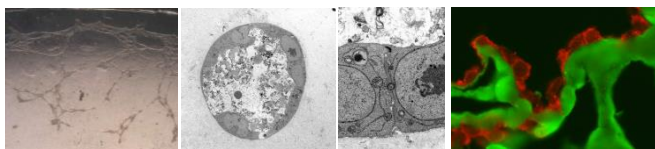
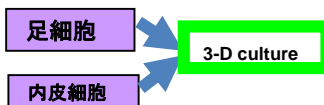


メサンギウム細胞は**嵌入型血管形成**に重要であることを証明しました。

糸球体の三次元構築



新たに開発した濾過チャンバー



内皮細胞の3次元培養、血管腔が形成される。

内皮細胞と足細胞の3次元培養