

## 【別紙2】

### 審査の結果の要旨

氏名 三浦 健一郎

本研究は特発性ネフローゼ症候群の病態すなわちポドサイト障害における nonmuscle myosin heavy chain-IIA (NMMHC-IIA)の役割を明らかにするため、NMMHC-IIA のポドサイトにおける詳細な局在を解析し、ヒト特発性ネフローゼ症候群、慢性糸球体腎炎およびポドサイト障害モデル (puromycin aminonucleoside (PAN)腎症ラット) における NMMHC-IIA の発現を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒトの正常腎において、NMMHC-IIA のシグナルは GLEPP1 によって示される係蹄壁の外側、すなわちポドサイトの細胞体に局在することが示された。また正常ラット糸球体においても NMMHC-IIA のシグナルは糸球体係蹄の外側に認められ、かつ足突起に局在した蛋白である synaptopodin, podocalyxin, ZO-1 とは異なる局在を示した。
2. 次に、免疫電顕の手法を用いてポドサイトにおける NMMHC-IIA の精確な局在部位を解析した。その結果、NMMHC-IIA はヒト正常腎において、主としてポドサイトの一次突起と、足突起を出す足場部分に局在することがわかった。
3. ヒトのステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の代表である巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis; FSGS) および他の蛋白尿を呈する糸球体疾患において NMMHC-IIA 発現を検討した。その結果、ステロイド抵抗性 FSGS における NMMHC-IIA の発現は著明に低下し、他の慢性糸球体腎炎においてはその発現が保たれており、ステロイド抵抗性 FSGS の染色強度スコアは他の慢性糸球体腎炎より有意に低かった ( $p=0.016$ )。一方、nephrin, Neph1, synaptopodin, podocin, ZO-1, GLEPP1 の発現を特発性 FSGS、微小変化群、膜性腎症の患者サンプルを用いて蛍光抗体法で検討したところ、これらの蛋白の発現に有意な変化はみられなかった。
4. また、後天的なポドサイト障害モデル (PAN 腎症) においても、大量の蛋白尿が認められた時点で、NMMHC-IIA のシグナルの著明な低下が認められ、同時に検討した podocalyxin や ZO-1 の発現には変化がなかった。

以上、本論文は特発性ネフローゼ症候群、特に FSGS において NMMHC-IIA の発現が著明に低下すること、NMMHC-IIA がポドサイト一次突起に局在することを明らかにし、特発性 FSGS の発症に NMMHC-IIA が重要な役割を果たしていることを示唆した。本研究はこれまでほとんど分かっていなかった特発性ネフローゼ症候群の発症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。