

## 新糸球体特異的分子 GLCCII の機能解析

西堀 由紀野

杏林大学医学部 小児科学教室

Glucocorticoid は、後天性ネフローゼ症候群のタンパク尿の阻止を目的とした治療薬の柱として、過去 40 年以上も使用されてきた薬剤である。しかしその薬理作用機序は、ネフローゼの蛋白尿の病因・病態そのものが未解明であるため、未だ謎である。また、成長障害や骨粗鬆症などの副作用に対して、納得できる対応策はない。

2006 年に我々の共同研究グループにより 300 を超す新規糸球体特異的遺伝子が報告された。Glucocorticoid Induced Transcript-1 (GLCCII) はその中のポドサイトに特異的に発現する可能性遺伝子の一つである。これまで GLCCII は 1995 年にデキサメサゾンにより増強する thymocyte specific transcript として報告されて以降、ステロイドに誘引される thymocyte のアポトーシスに関与すること、マウス T 細胞の細胞質に局在しその RNA は胸腺と精巣に特異的に強く発現すること、その他臓器においては腎臓も含め弱く発現することが報告されているが、機能や活性については未知である。我々の研究は、新規糸球体特異的遺伝子として報告された GLCCII の遺伝子産物：GLCCII の分子機能の解析を行い、Glucocorticoid の蛋白尿阻止作用機序の解明をすることを目的としたものである。

本論文においては、マウスにおける *Glcc1* の蛋白発現は既報のとおりであるが、更に腎臓においては糸球体に有意に、特にポドサイトとメサングウムに発現することが判明した。その発達過程においては、スリット膜の構成や cell cycle 調節を司る多くのポドサイト特異的蛋白と同様の capillary-loop stage からの発現を確認した。

これは糸球体の発達と成熟に *Glcc1* が関与していることを示唆するものである。また培養ポドサイトとマウス糸球体 RNA を用いた in vitro, in vivo レベルでの実験で、ステロイド（デキサメサゾン）付加により *Glcc1*mRNA の発現が増強することを確認した。

更なる GLCCII の機能解析の手段として、zebrafish を用いたノックダウン解析を行った。近年 zebrafish は腎発達における蛋白機能解析のスクリーニングに有用とされるモデルである。2005 年に受精後 36～48 時間の pronephro において蛋白に対する filtration barrier 機能が成立していることが報告されており、またこの時期の zebrafish の腎臓は一つの pronephro と 2 本の pronephric ducts で構成されることから、ノックダウンによる表現形の解析に適しているとされる。我々の行った *glcc1* ノックダウンでは、その表現形は約 80% の anomaly を認め、光顕では糸球体係蹄の拡張とボウマン腔の拡大があり、電顕像では一部足突起の癒合を認めた。更には *glcc1* ノックダウン zebrafish から蛋白の漏出を認め、filtration barrier に破綻がきたしている可能性が示唆された。

ネフローゼの蛋白尿の病態にポドサイト傷害が関わる可能性が高いこと、glucocorticoid がその傷害ポドサイトに直接的薬理作用を発揮する可能性があることが判明しつつある現在、本研究により、GLCCII の分子基盤の更なる解明がネフローゼの病因、ステロイドに変わる新しい治療の糸口になると考えるものである。