

【目的】 糖尿病性腎症（腎症）は、蛋白尿を呈し、末期腎不全へと至る進行性の病態で、その患者数は増加しており、腎症発症機構の解明ならびに新規治療標的薬の開発は喫緊の課題である。蛋白尿の主な原因は糸球体上皮細胞の障害である。糸球体上皮細胞は分裂能を有さない高度に分化した細胞であり、一度障害され脱落すると再生できない。糸球体上皮細胞は、糸球体ろ過バリアを形成しているが、糸球体上皮細胞の障害や脱落によりこの機構が破綻すると蛋白尿の出現に繋がる。これまで、糸球体上皮細胞に対する障害機構の検討が行われてきたが、糸球体上皮細胞の基底膜からの脱落機構についての検討は少ない。我々は、マウス糸球体上皮細胞に多く発現する細胞接着因子 FERMT2（Fermitin family homolog 2）を同定した。FERMT2 は細胞接着斑に存在する蛋白で、*FERMT2* の欠損により糸球体上皮細胞の細胞骨格異常をきたし易脱落性を示すこと、ゼブラフィッシュモデルにおいて *FERMT2* 欠損が糸球体濾過機構の破綻を惹起することを明らかにした。しかしながら、糖尿病の病態における FERMT2 の役割は不明である。そこで、腎症における糸球体上皮細胞の基底膜からの脱落に FERMT2 の変化が関与しているとの仮説をたて、糖尿病状態における糸球体での FERMT2 の発現および局在異常、機能異常について検証を行うこととした。

【方法】 糖尿病モデルマウスおよび糸球体上皮細胞・血管内皮細胞障害モデルマウスを用いて、糸球体における FERMT2 の発現量および発現局在について検討した。さらに、培養糸球体上皮細胞を用いて、糖尿病疑似刺激を行い FERMT2 の発現量や発現局在の評価を行った。また糖尿病モデルマウスより単離した糸球体上皮細胞を用いて、同様に FERMT2 の発現や局在、接着斑機能についての検討を行った。

【結果】 ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病モデルの糸球体においては、FERMT2 の発現増加の傾向を認めた。2 型糖尿病モデルマウスである db/db マウスおよび高脂肪食負荷 2 型糖尿病モデルマウスの糸球体では、糸球体におけるネフリンの発現低下とともに基底膜に沿って存在する FERMT2 の細胞内局在異常を認めた。近年、栄養感知シグナル mTORC1 の腎臓での過剰亢進が腎症の発症・進展に関与していると言われており、この関与についての検討を行った。その結果、糸球体上皮細胞特異的 mTORC1 過剰亢進マウスおよび血管内皮細胞特異的 mTORC1 過剰亢進マウスにおいても FERMT2 の細胞内局在異常を認めた。このことは、糖尿病状態での過剰な mTORC1 シグナルが、接着斑蛋白の機能にも影響を及ぼす可能性、そして糸球体血管内皮細胞の障害が糸球体上皮細胞の FERMT2 局在異常を介して、基底膜への接着機能障害を惹起しうる可能性を示唆している。細胞実験においては FERMT2 の局在異常や機能異常を惹起する因子を特定するには至らなかったが、腎症の発症・進展に FERMT2 の局在異常や機能異常が関与する可能性が示唆された。

糖尿病モデルマウスおよび血管内皮障害モデルマウスの糸球体における FERMT2 の発現局在

