

氏名	御船 朋代
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6693 号
学位授与の日付	2022 年 9 月 22 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Vasohibin-1 has α -tubulin detyrosinating activity in glomerular podocytes (Vasohibin-1 は糸球体ポドサイトにおける α -tubulin の脱チロシン化を制御する)
論文審査委員	教授 竹居孝二 教授 大内淑代 准教授 荒木元朗

学位論文内容の要旨

ポドサイトは糸球体内で濾過障壁として機能する上皮細胞であり、微小管細胞骨格はその形態維持に重要である。近年、血管新生抑制蛋白 vasohibin-1 (VASH1) が微小管構成蛋白 α -tubulin の脱チロシン化を触媒することが報告されており、本研究ではポドサイトにおける VASH1 を介した α -tubulin 脱チロシン化の意義について検討した。

Vash1^{-/-}マウスと培養ポドサイトでの VASH1 発現抑制は、ポドサイトにおける α -tubulin 脱チロシン化の著明な減少につながった。*Vash1*^{-/-}マウスでの α -tubulin 脱チロシン化の抑制は軽度のアルブミン尿と糸球体肥大を引き起こしたが、これはスリット膜構成蛋白ネフリンの発現減少によるスリット膜幅の減少に関連する可能性が示唆された。

これらの結果は、以前の研究における *Vash1*^{+/-}マウスでの腎疾患誘発によるアルブミン尿増加の機序の 1 つとしての α -tubulin 脱チロシン化抑制の意義を示しており、VASH1 発現を介した α -tubulin 脱チロシン化の制御は腎疾患の新たな治療戦略となる可能性がある。

論文審査結果の要旨

ポドサイトは糸球体濾過に機能する上皮細胞である。ポドサイトの形態維持を担う微小管は、翻訳後修飾により構造的、機能的に影響を受けるがその詳細は不明である。本研究者は本研究において、血管新生抑制蛋白 vasohibin-1 (VASH1) による微小管タンパク α チューブリンの脱チロシン化に着目し、ポドサイトにおける影響を精査した。*Vash1* ノックアウトマウスは軽度のアルブミン尿を呈し、分子レベルでは脱チロシン化 α チューブリンの著明な減少と、スリット膜構成蛋白ネフリンの発現減少が認められた。さらに *Vash1* ノックアウトマウス糸球体における形態的变化として、糸球体の軽度肥大とスリット膜幅の減少が認められた。以上より、ポドサイトにおける α チューブリン脱チロシン化は主として VASH1 が担っており、その阻害により糸球体濾過機能が低下することを示した。

本研究は糸球体ポドサイトの濾過機構の一端を解明する重要な知見を得た価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。