



Title	Rac1 Suppression by the Focal Adhesion Protein GIT ArfGAP2 and Podocyte Protection
Author(s)	島田, 直幸
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101801
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	島田 直幸
論文題名 Title	Rac1 Suppression by the Focal Adhesion Protein GIT ArfGAP2 and Podocyte Protection (接着斑蛋白GIT ArfGAP2によるRac1抑制とポドサイト保護効果)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕 糸球体濾過バリアに不可欠であるポドサイトの足突起は、内部のアクチンフィラメントにより緻密な構造が維持されている。Rac1をはじめとするRho GTPaseは、アクチン動態を制御し細胞骨格のリモデリングに重要な役割を果たしている。ポドサイトにおける Rac1 活性亢進が足突起の形態変化と蛋白尿を引き起こすことが報告されており、Rac1活性の制御が糸球体濾過バリアの維持に重要であると考えられるが、その詳細な制御メカニズムは明らかでない。近年我々は、近位依存性ビオチン標識法によりポドサイトにおける Rac1関連因子の1つとして接着斑関連蛋白 GIT ArfGAP2 (GIT2) を同定し、同分子の機能解析を本研究目的とした。	
〔方法(Methods)〕 CRISPR/Cas9によりGIT2 floxマウスを樹立し、これをNPHS2 Creマウスと交配することでポドサイト特異的GIT2欠損マウスを樹立した。微小変化型ネフローゼモデルと塩分感受性高血圧モデルにおける蛋白尿とポドサイトの足突起幅を、KOマウスと対照マウスで比較した。また、RNA干渉により樹立したGIT2欠損および過剰発現培養ポドサイトを用いて、Rac1活性、細胞形態、接着斑のターンオーバー、接着斑構成蛋白のリン酸化、脱リン酸化酵素であるPTP1Bの細胞内動態を対照細胞と比較した。	
〔成績(Results)〕 GIT2はマウス腎臓においてポドサイトを含む糸球体に豊富に発現していることを確認した。GIT2欠損マウスでは対照マウスと比較して両モデルにおける蛋白尿および足突起変化が増悪したが、これらはRac1阻害薬の投与により有意に改善した。GIT2欠損ポドサイトでは対照細胞と比較して細胞面積が増加し、Rac1活性亢進に特徴的な葉状仮足の形成が顕著であった。また、接着斑の分解速度亢進に伴う接着斑寿命の短縮を認め、これはRac1阻害薬投与により緩和された。GIT2欠損ポドサイトではPTP1B の辺縁部接着斑への局在移行が低下しており、同基質である接着斑構成蛋白p130 Casのチロシンリン酸化が有意に亢進した。GIT2欠損ポドサイトにおけるこれらの表現型は、GIT2を過剰発現することにより回復した。	
〔総括(Conclusion)〕 GIT2はPTP1Bの接着斑への移行を促進し、p130Cas を脱リン酸化することでRac1活性を抑制し、ポドサイトを保護すると考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 島田 直幸				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	猪俣 善隆	著 名
	副 査	大阪大学教授	原田 彰宏	著 名
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫	著 名
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>ポドサイトの足突起構造は、内部のアクチン線維により維持されている。ポドサイトにおける Rac1 活性の亢進は、アクチン動態を変化させ足突起の形態変化と蛋白尿を引き起こすことが報告されており、Rac1活性の制御が重要と考えられる。本研究では、近位依存性ピオチン標識によってRac1関連因子として同定したGIT2の機能を解析した。</p> <p>GIT2欠損マウスでは対照マウスと比較して、微小変化型ネフローゼモデルと塩分感受性高血圧モデルにおける蛋白尿および足突起変化が増悪し、これらはRac1阻害薬の投与により有意に改善した。GIT2欠損ポドサイトでは対照細胞と比較して細胞面積が増加し、Rac1活性亢進に特徴的な葉状仮足の形成が顕著であった。また、接着斑の分解速度亢進に伴う接着斑寿命の短縮を認め、これはRac1阻害薬投与により緩和された。GIT2欠損ポドサイトではPTP1B の辺縁部接着斑への局在移行が低下し、同基質である接着斑構成蛋白p130 Casのチロシンリン酸化が有意に亢進した。GIT2欠損ポドサイトにおけるこれらの表現型は、GIT2を過剰発現することにより回復した。</p> <p>以上より、GIT2はPTP1Bの接着斑への移行を促進し、p130Cas を脱リン酸化することでRac1活性を抑制し、ポドサイトを保護すると考えられる。本研究はポドサイトにおけるRac1の制御因子およびその分子メカニズムを解明したという点で新規性があり、学位の授与に値すると考えられる。</p>				