



Title	Syntaxin 3 regulates apical membrane integrity in proximal tubule epithelial cells and prevents Fanconi syndrome development
Author(s)	奥嶋, 拓樹
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105261
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	奥嶋 拓樹
論文題名 Title	Syntaxin 3 regulates apical membrane integrity in proximal tubule epithelial cells and prevents Fanconi syndrome development (シンタキシン3は、近位尿細管細胞においてApical側の細胞膜の整合性を制御し、Fanconi症候群発症を防ぐ)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕	
腎臓は、尿を生成する基本単位であるネフロンが数多く集まって構成されており、糸球体をろ過された原尿はネフロンを通過する過程で水や多様な物質の再吸収あるいは分泌を受け、最終的に尿として排泄される。その過程の中で、特に近位尿細管は原尿中の物質の再吸収の多くを担っており、体液恒常性維持に極めて重要である。その近位尿細管の障害によって本来再吸収されるべき物質が尿中に喪失し、くる病や代謝性アシドーシスを呈する病態は、Fanconi症候群として知られている。近位尿細管上皮細胞(proximal tubule epithelial cells : PTECs)において、Apical側(管腔側)へ受容体やトランスポーターが適切に局在すること、すなわち細胞極性が維持されることで、適切な物質の再吸収が可能になるが、依然としてその分子機構の多くは未解明である。 上皮細胞の細胞膜上の蛋白局在に関連する分子としてSyntaxin 3 が知られており、主に輸送小胞と細胞膜の融合を仲介し、上皮細胞における細胞極性の維持に関与する。ヒトにおいて、Syntaxin 3遺伝子変異により、生後早期から難治性下痢を呈するMicrovillus inclusion disease(MVID)という病態が報告されているが、同変異によるMVIDにおいて近位尿細管機能は十分に検討されていない。そこで本研究では、PTECsにおけるSyntaxin 3の機能を検討することを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
はじめにSyntaxin 3変異によるMVID患児2例の近位尿細管機能を検討した。患者1は低リン血症、低尿酸血症、尿中へのリン・尿酸・糖・低分子蛋白の排泄増加を認めた。患者2は低尿酸血症、代謝性アシドーシス、汎アミノ酸尿を認めた。表現型は異なるものの、いずれのMVID患児もFanconi症候群を呈していることが明らかになった。 次にPTECsにおけるSyntaxin 3の機能解析のため、Tamoxifen投与によりPTECs特異的にSyntaxin 3のノックアウトを誘導できる遺伝子改変マウス(<i>Stx3^{fl/fl};Ndr1^{CreERT2/+}</i> マウス)を作製した。Vehicleを投与したものをCont群、Tamoxifenを投与したものを<i>Stx3-cK0</i>群として両群の表現型等を比較検討した。Cont群と比べて、<i>Stx3-cK0</i>群は尿中へのリン・糖・低分子蛋白・アミノ酸の排泄増加や代謝性アシドーシスを認め、Fanconi症候群の表現型を呈していた。また<i>Stx3-cK0</i>群では腎皮質のPAS染色でPTECs刷子縁の短縮を認め、電子顕微鏡による構造解析ではPTECs刷子縁の短縮と局在異常ならびにApical細胞膜直下に多数の小胞の蓄積を認めた。次に免疫組織染色を行ったところ、<i>Stx3-cK0</i>群において、Fanconi症候群の表現型に関連するsodium-dependent phosphate cotransporter type 2a (NaPiIIa), sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2)、megalin、related to b0,+ amino acid transporter (rBAT)、sodium/hydrogen exchanger 3 (NHE3)などのPTECsのApical側の細胞膜に発現する主要な受容体やトランスポーターの局在異常や発現低下が認められた。 低分子蛋白の再吸収に関わるMegalinは、エンドサイトーシスとリサイクリングによる細胞膜上の発現制御が知られており、今回<i>Stx3-cK0</i>群においてApical細胞膜直下の小胞の蓄積やMegalinの局在異常が確認されたことから、Syntaxin 3欠損によりリサイクリング経路が障害されている可能性が考えられた。そこでリサイクリングに関わるApical sorting endosome(ASE)やApical recycling endosome(ARE)とMegalinとの局在を検討した。腎免疫組織染色を超解像顕微鏡で観察したところ、ASEのマーカー蛋白であるEEA1とMegalinは一部共局在するものの両群間で差は見られず、一方でAREのマーカー蛋白であるRab11とMegalinはCont群で一部共局在し、<i>Stx3-cK0</i>群ではその共局在領域が拡大していた。これらの結果から、Syntaxin 3欠損によりMegalinの輸送ではAREを介したリサイクリング経路が障害されていることが明らかになった	
〔総 括(Conclusion)〕	
Syntaxin 3は腎近位尿細管上皮細胞において、Apical側細胞膜上の蛋白発現を制御し、細胞極性維持に必須である。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 奥嶋 拓樹				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	緒 阪 善 隆	署 名
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫	署 名
	副 査	大阪大学教授	北 畠 康 司	署 名

論文審査の結果の要旨

本研究は、上皮細胞において輸送小胞と細胞膜の融合を仲介し細胞極性(方向性)の維持に関与するSyntaxin 3という分子が、近位尿細管上皮細胞における極性維持に必須であることを明らかにしたものである。近位尿細管上皮細胞は、細胞の方向性に沿って管腔側に様々な輸送体や受容体を局在させることで、原尿中のリン、ブドウ糖、低分子蛋白、アミノ酸などの再吸収を行い、生体の恒常性維持に寄与している。今回、近位尿細管上皮細胞特異的にSyntaxin 3を欠失させたマウスを解析したところ、同マウスでは管腔側の受容体や輸送体の局在異常や発現低下が認められ、本来再吸収されるべき物質の尿中排泄が増加するファンコニー症候群を呈することが明らかになった。また、Syntaxin 3変異を持つヒトでも同様にファンコニー症候群を呈することが確認された。本研究成果により、今後Syntaxin 3を含む極性制御機構がファンコニー症候群の新規治療標的となることが期待される。以上より、本研究論文は近位尿細管上皮細胞における必須分子の新規解明に貢献し、学位論文に値すると考えられる。