

氏名	清 水 順 也
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 2456号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系小児科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	A Missense Mutation in the Nephrin Gene Impairs Membrane Targeting (ネフリン遺伝子のミスセンス変異はネフリンの膜局在を障害する)
論文審査委員	教授 二宮 善文 教授 榎野 博史 教授 竹居 孝二

学位論文内容の要旨

ネフリンはフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の責任遺伝子 NPHS1 によりコードされ、腎糸球体上皮細胞スリット膜を形成し、蛋白尿発症に関わる分子である。NPHS1 のミスセンス変異による変異ネフリンの機能変化を解析した。変異ネフリンの cDNA を作成し、GFP 融合蛋白発現ベクターに導入後、HEK293 細胞に強制発現させた。抗ヒトネフリンモノクローナル抗体によって赤色蛍光に染色後、共焦点レーザー顕微鏡で観察を行った。この系では細胞膜上の蛋白は黄色の蛍光として検出される。野生型ネフリンは細胞膜上に顆粒状に発現するのに対し、変異ネフリンは細胞質内に大きな塊状となって存在し、細胞膜への局在が障害されていること、すなわちこのミスセンス変異は、先天性ネフローゼ発症の原因であることが示された。ミスセンス変異ネフリンの疾患発症機序を初めて明確に証明した。

論文審査結果の要旨

本研究は、フィンランド型ネフローゼ症候群の病態に関わる研究を行ったものである。先天性のネフローゼ症候群患者の変異を導入したネフリン遺伝子cDNAを胎児由来腎上皮細胞にトランスフェクションしたところ、その変異タンパクが到達点であるはずの細胞膜にまで移行できず、細胞質内に留まったという結果を得た。このことは、フィンランド型ネフローゼ症候群の症例にみられる遺伝子変異によってつくられた異常タンパク質がこの疾患の病因になっているかも知れない可能性を捉えたものとして、価値ある業績と認める。

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。