

特集：腎構成細胞の細胞学的特性—新しい知見を含めて

腎糸球体上皮細胞の細胞特性 I —腎糸球体上皮細胞(ポドサイト)におけるアクチン骨格制御—

浅沼克彦 富野康日己

はじめに

腎糸球体は、血清蛋白を血中に保持したまま血液を選択的に濾過することができるきわめて精密な血液濾過装置である。糸球体係蹄は、1本の毛細血管が糸玉のように存在しその周りを糸球体基底膜に支えられている。ボウマン腔に面した糸球体係蹄壁は内側に血管内皮細胞とメサングウム細胞が位置し、その外側には糸球体上皮細胞(ポドサイト)が覆うように存在している。ポドサイトは、糸球体基底膜を外側から覆い、突起を多数出している外観からタコ足細胞と呼ばれている(図 1a)¹⁾。ポドサイトは、核やゴルジ装置が局在する大きな細胞体、細胞体から伸び出した太い一次突起、さらに一次突起から伸び出した細い足突起で構成されている。足突起は隣り合うポドサイトの足突起との間で規則的な噛み合わせを作っている。足突起の間に張ったスリット膜は血液濾過の最終バリアーとして働き、糸球体濾過障壁の最も重要な構成要素といわれている²⁾。

糸球体の発達過程は一般に4つのステージ(renal vesicle stage, S-shaped body stage, capillary loop stage, maturing glomeruli stage)に分類される。腎臓の発生初期には、未成熟なポドサイトの前駆細胞はtight junctionを細胞頂部に備えた未分化な上皮細胞として存在する³⁾。S-shaped body stageからcapillary loop stageに入ると、ポドサイトは細胞分裂能を失い、足突起の噛み合わせ構造やスリット膜になる細胞接着など特徴的な複雑な細胞形態を構築することから、S-shaped body stageからcapillary loop stageへの変化は、ポドサイトの分化において非常に重要な時期であると考えられている。S-shaped body stageからcapillary loop stageの間に起こる細胞骨格関連蛋白の変化として、アクチ

ン関連蛋白のシナプトポディン(synaptopodin)と中間径フィラメントのビメンチン(vimentin)の発現がある¹⁾。成熟したポドサイトの足突起は、短く分枝したアクチンフィラメント(actin filament)のcortical networkと中心部を貫くように存在するアクチン線維束(actin filament bundle)により構造を維持している^{4,5)}(図 1b, c)。このような発生の過程から、アクチン骨格の構造変化が足突起の形態変化を引き起こし濾過障壁の透過性を変化させることが予想される。また、ポドサイトの細胞骨格の制御が腎臓の濾過機能を維持するうえで重要であると考えられ、ポドサイトのアクチン骨格の再構成が病態と密接に関係していると予想される。

今回、ポドサイトにおけるアクチン骨格の制御について論じてみたい。

足突起のアクチン骨格

足突起は、機能的に3つの部分；足突起頂部(apical membrane domain: AMD)、スリット膜(slit-diaphragm: SD)、足突起底部(basal membrane domain: BMD)に分類される¹⁾(図 2a)。3つの部分は、生理的・機能的に足突起のアクチン骨格を制御していることがわかっている。発生段階で、ポドサイトの形態変化とその細胞骨格が変化することを前述したが、ほかにポドサイトの形態変化とその細胞骨格の変化は、ポドサイト障害時に引き起こされる。ポドサイト障害の早期にはスリット膜の分子構造の変化が認められ、足突起の細胞骨格の分布が変化し、足突起は消失しその噛み合わせを失う(図 2b)。その現象を足突起消失(foot-process effacement)という⁶⁾。足突起消失という現象はアクチン線維再構成を必要としており、ヒトの遺伝子解析から、さまざまなポドサイト関連蛋白(α -actinin-4, nephrin, phospholipase C epsilon gene, podocin, transient receptor

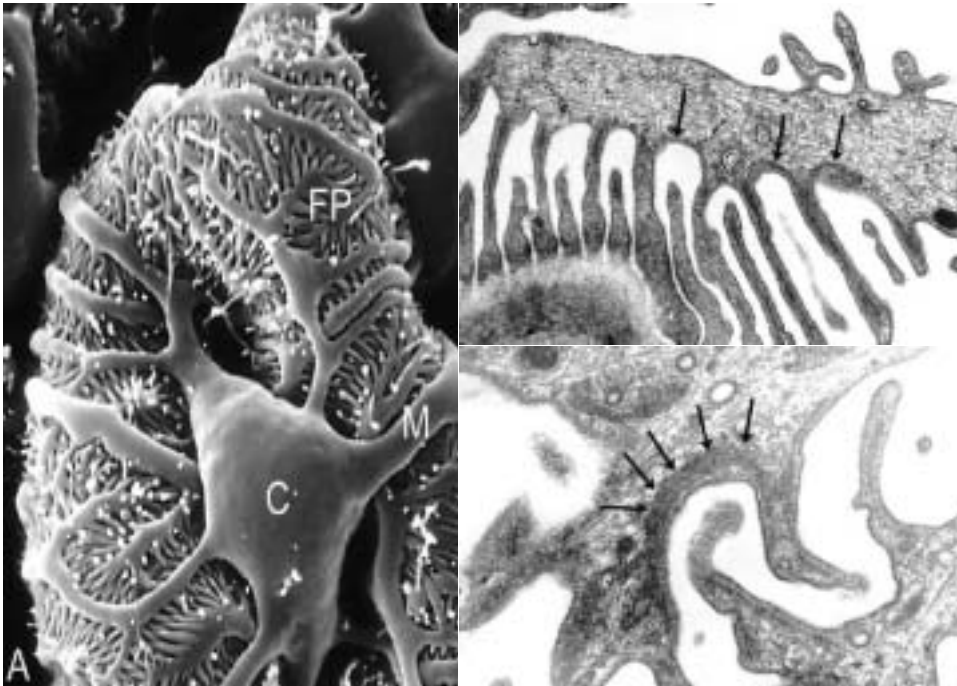


図 1 電子顕微鏡でみたポドサイト
 a : 走査電子顕微鏡によりボウマン腔側からポドサイトを観察している。ポドサイトは核や細胞内小器官が局在する細胞体 (cell body : C), 細胞体から伸びた一次突起 (major process : M), さらに一次突起から伸び出した細かい足突起 (foot-process : FP) の 3 領域で形成されている。ポドサイトは足突起のみで糸球体基底膜に固定され, 足突起間にはスリット膜が存在している。
 b : 足突起が一次突起から分岐している。一次突起の骨格は, 微小管と中間径フィラメントにより形成され, 足突起の骨格は太いアクチン線維束 (矢印) により形成されている。
 c : さらに高倍率で足突起のアクチン線維束を観察すると, 隣同士の足突起間をアクチン線維束が橋渡ししているのがわかる (矢印)。

(文献 4 より引用)

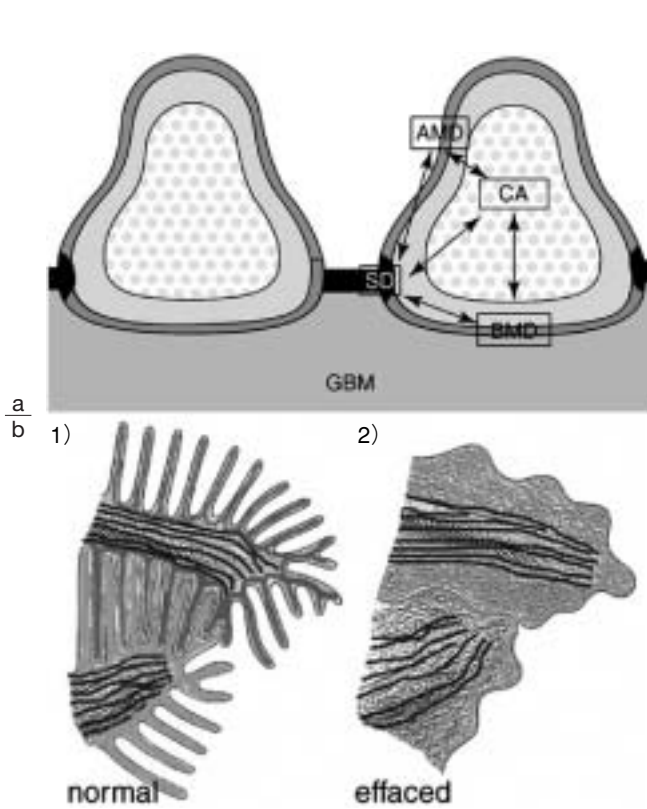


図 2

a : ポドサイトのアクチン線維は, 3 つの部分 (AMD, SD, BMD) で制御されている。CA : contractile apparatus
 b : 正常なポドサイトの足突起と足突起の消失の模式図
 1) 足突起は隣同士のポドサイト同士で規則正しい噛み合わせを形成している。一次突起の細胞骨格は微小管で形成され, 足突起はアクチン線維により形成されている。
 2) ポドサイトが障害を受けるとアクチン線維の再構成が引き起こされ, 足突起の噛み合わせ構造が消失する。
 (文献 4 より引用)

表 足突起の消失の原因

- 1) スリット膜複合体
nephrin, Neph1-3, FAT1, CD2AP, podocin, TRPC6
- 2) 足突起内のアクチン骨格
 α -actinin 4, synaptopodin, Rho GDI- α , CDK5, Nck1/2, Arp3, miosin IIA
- 3) 糸球体基底膜やポドサイト-糸球体基底膜接合部
SPARC, α_3 integrin, laminin- β_2 chain
- 4) ポドサイト膜の陰性荷電
podocalyxin, GLEPP

ヒト遺伝子異常や遺伝子改変マウスに足突起消失が認められることが判明している蛋白をポドサイトの局在部位によって分類した。

potential cation channel 6 (TRPC6) の遺伝子変異が濾過障壁の破壊とアクチン骨格の再構成を引き起こすことがわっている⁴⁾。また, 細胞生物学的検討や遺伝子改変マウスの検討から, Rho guanine dissociation inhibitor (GDI)- α , ポドカリキシン (podocalyxin), FAT1, Nck1, Nck2, シナプトポディンなどが糸球体濾過障壁の機能の維持に重要な役割を担っていることが判明している⁴⁾。つまり, 足突起の 3 つの部分 (AMD, SD, BMD) とアクチン骨格のどの部分の障害であっても, アクチン線維束の再構成が起こり, 足突起消失と蛋白尿の発症という現象が引き起こされる (表)。

スリット膜とアクチン骨格

糸球体足突起間のスリット膜構造が血液の最終濾過障壁であり、この構造がネフリン(nephrin)などの膜蛋白によって構成される細胞間接着装置であると理解されている。スリット膜の間隙は 30~50 nm であり、アルブミンより小さな蛋白が通り抜けることができる大きさである¹⁾。現在まで、スリット膜本体は、ネフリンだけでなく P-cadherin, FAT, Nephrin-3, JAM4 と多くの膜貫通型蛋白によって構成されることが明らかにされている⁷⁾。また、界面活性剤である Triton-X-100 処理によっても安定なスリット膜の裏打ち構造が、スリット膜や足突起の構造維持に重要な役割を果たしていることが明らかになってきている¹⁾。多くのスリット膜構成蛋白が相互に関連し、また、種々のアダプター蛋白やエフェクター蛋白と関連することにより、アクチン動態を制御していることもわかってきている。

他の細胞間接着装置と同様に、スリット膜は、生理的・病態生理的な状況においてポドサイトの機能を制御するシグナル伝達の場合であり、アクチン骨格に対しても重要な役割を果たしている⁸⁾。細胞外シグナルを細胞外で感知しアクチン線維に伝えることができるスリット膜蛋白は、一つにはネフリンである。ネフリン遺伝子である NPHS1 の遺伝子変異が Finnish 型の先天性ネフローゼ症候群患者に同定され、また、蛋白尿を合併した多くのヒト腎障害や動物疾患モデルにおいてネフリンの発現低下が報告されている⁹⁾。ネフリンは、その細胞内ドメインに多くの細胞内蛋白を裏打ち蛋白として結合し、シグナル伝達の場合を形成している。ネフリンはまた、多くの膜貫通蛋白とも結合しており、その結合はスリット膜を安定化させるだけでなく、ネフリンを介したシグナル伝達を促進することがわかっている⁸⁾。ヘアピン構造をした膜蛋白であるポドシン(podocin)は、直接ネフリンと結合することがわかっているが、他のスリット膜蛋白の Nephrin-3 と結合しスリット膜の維持に重要な役割をもつことがわかっている^{10,11)}。Nephrin は、それ自身で homodimer を形成するだけでなくネフリンと heterodimer を形成し、ネフリンの安定化やスリット膜の局在・機能を維持している¹²⁾。

スリット膜の裏打ち蛋白の一つである CD2AP は、ネフリンとポドシンと直接結合している^{10,13)}。CD2AP は、もともと T 細胞の adhesion receptor と細胞骨格の間のアダプターとして同定された蛋白であるが、そのノックアウトマウスは腎障害により死亡することが判明し、そのノックアウトマウスにポドサイト特異的に CD2AP を発現させると

生き残ることから、ポドサイトにおいて重要な機能を担っていると考えられている¹⁴⁾。CD2AP はアクチンだけでなくアクチン関連蛋白である CapZ, コータクチン(cortactin), シナプトポディンと関連があることがわかっている^{15~17)}。この事実は、スリット膜に局在するネフリン-CD2AP 複合体からアクチン線維束を形成する α -actinin やシナプトポディンを介してシグナルを伝えている可能性を示唆している。さらに、ネフリン-CD2AP シグナルは、コータクチンを通して Arp2/3 複合体によってアクチン再構成に影響している可能性がある¹⁸⁾。ネフリンはまた、 α -actinin-4 と α -actinin-binding protein である MAGI-1, MAGI-2 と直接関係がある^{19,20)}。スリット膜の裏打ち蛋白として同定されている ZO-1 は、スリット膜蛋白の Nephrin-3 とアクチン関連蛋白であるコータクチンと関係がある^{21,22)} (図 3)。

最近、ネフリンとアクチン骨格の関係がアダプター蛋白である Nck との関係からクローズアップされている。腎臓の発達過程と病的状況下において、Src ファミリーキナーゼによってネフリンの細胞質側がチロシンリン酸化を受けることが明らかにされた^{23,24)}。Fyn によるネフリンリン酸化に続き Nck の SH2 ドメインがリン酸化ネフリンと結合し、Nck の SH3 ドメインが N-WASP と結合することで Arp2/3 複合体を活性化する。その結果、Nck-ネフリン複合体はポドサイトのアクチン動態を制御している。Nck に加え、リン酸化を受けたネフリンは phosphoinositide 3-kinase (PI3K) との結合を増加し、Akt と Rac1 の活性化を誘導しアクチン骨格の制御を行っていることが最近報告されている²⁵⁾。Nephrin についても、ネフリンと同様に細胞内ドメインに Fyn によってリン酸化を受け、Grb2 とともにアクチン重合が誘発されることが最近報告されている²⁶⁾ (図 3)。

スリット膜蛋白として protocadherin ファミリーの一つである FAT が同定されているが、細胞間接着を行うというよりはむしろ他の細胞における機能を考えると、シグナル伝達を介在していると考えられる^{27,28)}。FAT は、ネフリンと同様にアクチンダイナミクスを制御する蛋白であるが、下流のエフェクターとして Arp2/3 や α -actinin に関連するのではなく、Mena を通じてアクチン重合を制御している²⁹⁾。スリット膜における FAT の機能は、FAT のノックアウトマウスが足突起の消失を起こし生まれて間もなく死亡することからも、その機能が重要であることは明らかである³⁰⁾。スリット膜に局在する cadherin superfamily として P-cadherin が報告されているが、P-cadherin のノックアウトマウスが腎障害を生じないことから、スリット膜において重要な機能を果たしていないと考えられがちであった^{31,32)}。

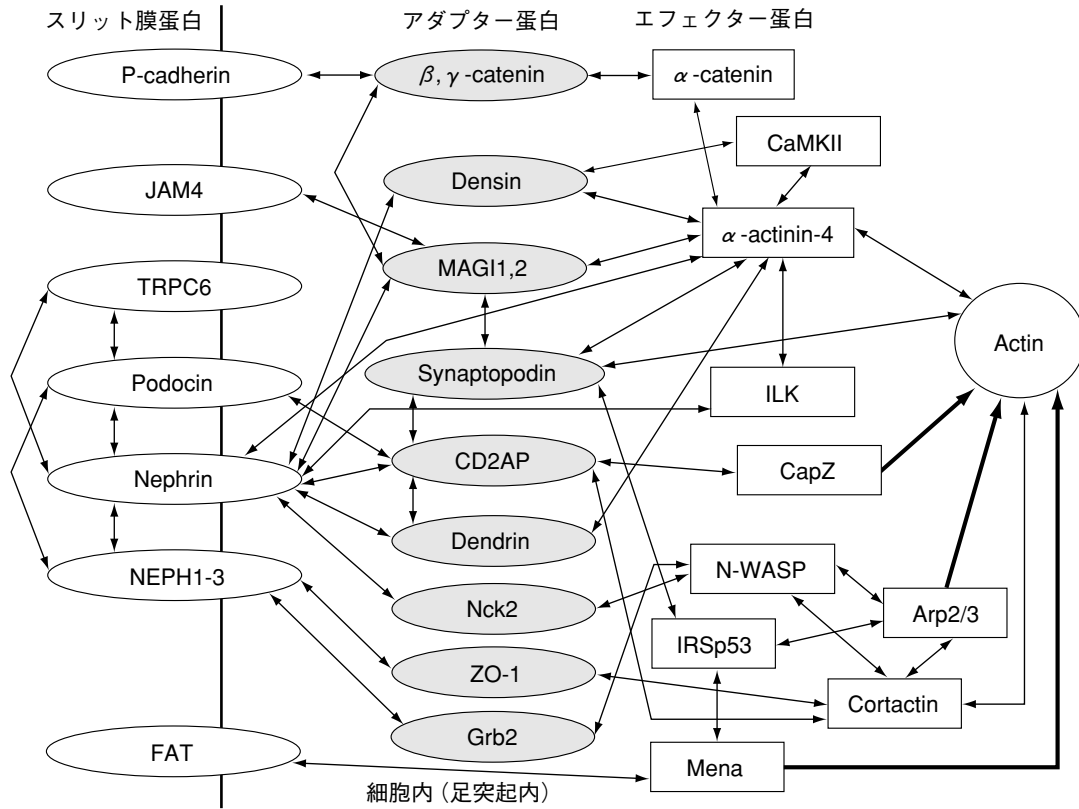


図 3 スリット膜周辺の蛋白とアクチン骨格との関係

スリット膜関連蛋白の多くは、足突起のアクチン骨格に関連している。膜蛋白、アダプター蛋白、エフェクター蛋白、アクチンの順番に左側から列記し、それぞれの蛋白関連を矢印で示した。エフェクターの経路は太い矢印で示している。(文献 4 を引用、一部改変)

しかしながら、P-cadherin ノックアウトマウスの別の臓器において、他の cadherin が P-cadherin の機能を補完していることを考えると、ポドサイトにおいても同様の現象が起きている可能性が高い³³⁾。事実、培養ポドサイトには P-cadherin 以外の cadherin が発現していることがわかっている³¹⁾。スリット膜複合体には、cadherin に結合する蛋白として α - β - γ -catenin が存在し、 α -actinin と MAGI を介してアクチン骨格に影響を与えている可能性がある (図 3)。

スリット膜複合体に結合する膜貫通蛋白として TRPC6 が、ネフリン、ポドシンと結合することがわかっている³⁴⁾ (図 3)。TRPC6 は transient receptor potential (TRP) superfamily の一つで、陽イオン選択性イオンチャネルであり、ヒト先天性 FSGS の原因遺伝子として同定された³⁵⁾。TRPC 複合体を通じた Ca^{2+} の流入が、細胞内 Ca^{2+} レベルを増加させ、シグナリング経路の活性化を誘発しアクチンダイナミクスを制御することが報告されている³⁶⁾。

以上の事実から、TRPC6 の一時的な開口により局所的

な Ca^{2+} 濃度の上昇が起こり、スリット膜からの情報伝達が行われている可能性が考えられる。また、ネフリンなどのスリット膜の膜貫通蛋白への外部からの刺激が TRPC6 を活性化する可能性も考えられる。事実、TRPC6 が培養ポドサイトの細胞内 Ca^{2+} 濃度を変化させて、アクチン再構成に関係していることが明らかにされており、 Ca^{2+} とポドサイトのアクチン骨格の関係の詳細な検討が今後期待される。

足突起のアクチン線維束

前述した通り、足突起の微細形態は、その内部で形成されているアクチン線維束が芯として構造維持を行っていると考えられている^{4,5)}。事実、足突起消失時にはアクチン線維束は糸球体基底膜直上に移動していることが知られており、アクチン線維束の局在変化が足突起消失に重要な役割を果たしている可能性がある³⁷⁾。足突起のアクチン線維束には、シナプトポディンと α -actinin-4 が局在していることが免疫電顕などの検討でよく知られている⁵⁾。われわれ

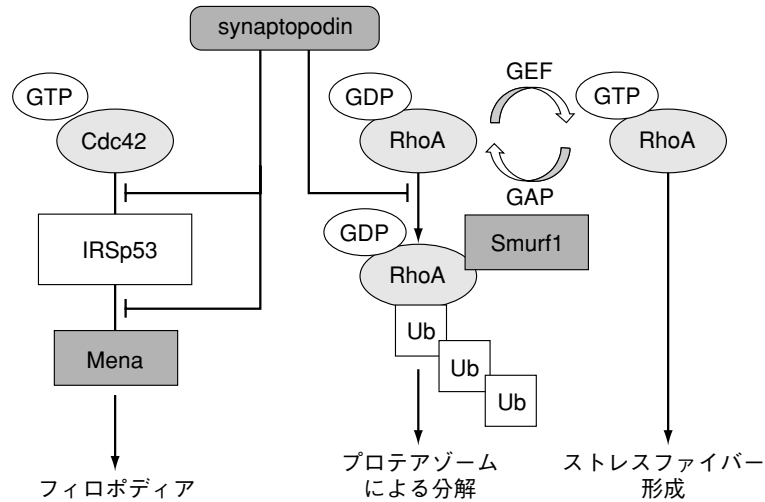


図 4 シナプトポディンによる Cdc42 と RhoA シグナリングの制御のモデル

シナプトポディンは、IRSp53 : Mena によるフィロポディア形成を IRSp53 への Cdc42 と Mena の結合を阻害することにより抑制する。また、シナプトポディンは、Smurf1 により誘発される RhoA のユビキチン (Ub) 化を競合的に阻害することにより、RhoA の発現を増やすことでストレスファイバーの形成を促進する。(文献 42 を引用、一部改変)

は、ポドサイトにおけるアクチン線維束の形成機序の解明がポドサイトの足突起消失の機序の解明につながると考え、ポドサイトのアクチン線維束に特異的に局在するシナプトポディンの蛋白機能解析を行った¹⁷⁾。

シナプトポディンはポドサイトに特異的に発現するアクチン関連蛋白として同定され、ポドサイトのマーカー蛋白として使用されてきたが、その蛋白機能についてはほとんどわかっていなかった³⁸⁾。シナプトポディンはポドサイトだけではなく脳の神経細胞にも発現が確認され、そのノックアウトマウスは記憶障害を生じたが、腎臓にはほとんど変化が認められなかった³⁹⁾。われわれは、シナプトポディンには 3 つの isoform が存在し、シナプトポディンノックアウトマウスはそのうち 2 つの isoform のノックアウトであり、ポドサイトには残りの一つの isoform が残存していたため、ポドサイトに変化が生じないことを突き止めた¹⁷⁾。さらに、シナプトポディンの蛋白機能解析により、シナプトポディンが α -actinin-4 と蛋白間相互作用があり、その相互作用がポドサイトにおいてアクチン線維束の形成を促進することを見出した¹⁷⁾。

α -actinin-4 はアクチン関連蛋白として知られ、その遺伝子変異は、ポドサイト障害から糸球体硬化症を引き起こすことから、シナプトポディンと α -actinin-4 の蛋白間相互作用が足突起におけるアクチン線維束の形成に重要な役割を担っていることが示唆された⁴⁰⁾。シナプトポディンが培

養ポドサイトにおいてアクチンストレスファイバー上に乗っていることが知られているが、われわれは、シナプトポディンがアクチンストレスファイバーの形成を誘導することを培養ポドサイトを使用した実験から発見した⁴¹⁾。ストレスファイバーは、small Rho GTPases の一つである RhoA によって形成が誘導される。また、RhoA はユビキチンリガーゼである smurf1 によりユビキチン化されプロテアゾームにより分解を受ける。われわれの検討により、シナプトポディンはポドサイトにおいて RhoA と結合することで smurf1 によるユビキチン化を阻害し、その結果 RhoA の発現量が増加しストレスファイバーが形成されることがわかった⁴¹⁾(図 4)。さらに、シナプトポディンは IRSp53 と結合することで IRSp53-Mena-Cdc42 複合体の形成を阻害し、その複合体によってアクチン再構成が誘発されてできる糸状仮足 (filopodia) の形成を抑制することを培養細胞の検討から発見した⁴²⁾。Mena の蛋白機能を阻害すると蛋白尿発症モデルマウスの蛋白尿が減少したことを考えると、シナプトポディンによるアクチン骨格制御がポドサイトにおける骨格維持だけでなく血液濾過の維持にも重要な役割を果たしていると考えられた(図 4)。シナプトポディンは、スリット膜と糸球体基底膜において細胞膜受容体からアクチン骨格へリンクする 2 つのアダプター蛋白である CD2AP, MAGI-1 と直接結合できることから、足突起のアクチン線維束だけではなく、スリット膜や糸球体基底膜部

を自由に移動している可能性があり、シナプトポデインの更なる解析が必要である^{43,44)}(図 4)。

Non-muscle myosin heavy chain IIA の遺伝子である MYH9 の遺伝子異常が、macrothrombocytopenia, deafness, glomerulonephritis を合併する Fechner's Syndrome で見つかっている^{45,46)}。Non-muscle myosin heavy chain IIA は、*in vivo* においてポドサイトへの局在が確認されており、培養ポドサイトにおいてもアクチンストレスファイバーに局在していることから、今後、シナプトポデイン、 α -actinin-4 などの足突起のアクチン線維束に局在するアクチン関連蛋白との関係が明らかにされることが望まれる^{47,48)}。

ポドサイト-糸球体基底膜接合部, 足突起頂部に おけるアクチン骨格制御

アクチン動態はスリット膜によって制御されるだけではなく、ポドサイト-糸球体基底膜接合部複合体、足突起頂部に局在する蛋白によっても制御されている。足突起はインテグリン(integrin)とジストログリカン(dystroglycan)によって細胞外マトリックスと接着していることがわかっている²⁾。いずれの遺伝子改変マウスによってもポドサイト障害と蛋白尿が生じることが知られており、ポドサイト-糸球体基底膜接合部複合体とアクチン骨格との関係も明らかになってきている。足突起頂部にあるポドサイト関連蛋白としてポドカリキシンが局在している。ポドカリキシンは NHERF とエズリン(ezrin)を介して RhoA を活性化し、アクチン線維再構成を引き起こすことが明らかにされている⁴⁹⁾。

おわりに

ポドサイトの足突起が特殊な構造を示し、その構造は主にアクチン骨格により形成されており、ポドサイト障害またはある蛋白の構造異常により、そのアクチン骨格の再構成が引き起こされ足突起の消失が起こることはすでに前述してきた通りである。アクチンの再構成は、small Rho GTPases(RhoA, Rac1, Cdc42)が活性化されることにより起こることは教科書的に知られている通りである。ポドサイトにおいても他の細胞と同じようにアクチン再構成が生じることは、ポドサイトにある多くの蛋白が small Rho GTPases と関係があることが判明していることから予想できる。今後、ポドサイトにおけるアクチン再構成が腎臓の発生と障害においてどのように影響を与えているのかを

詳細に検討されることが望まれる。

ポドサイトのアクチン骨格は、他の多くの蛋白においても影響を受けることがわかっているが、誌面の都合上すべてを引用することができないことをお許し願いたい。

謝 辞

筆者は、厚生労働科学研究推進事業(難治性疾患克服研究事業)、科学研究費補助金(文部科学省)若手研究(スタートアップ)(19890213)、内藤記念科学振興財団、武田振興財団、上原記念財団により研究のサポートを受けている。

文 献

1. Mundel P, Kriz W. Structure and function of podocytes : an update. *Anat Embryol (Berl)* 1995 ; 192(5) : 385-397.
2. Asanuma K, Mundel P. The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol* 2003 ; 7(4) : 255-259.
3. Reeves W, Caulfield JP, Farquhar MG. Differentiation of epithelial foot processes and filtration slits : sequential appearance of occluding junctions, epithelial polyanion, and slit membranes in developing glomeruli. *Lab Invest* 1978 ; 39(2) : 90-100.
4. Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Kim K, Mundel P. Actin up : regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol* 2007 ; 17(9) : 428-437.
5. Ichimura K, Kurihara H, Sakai T. Actin filament organization of foot processes in rat podocytes. *J Histochem Cytochem* 2003 ; 51(12) : 1589-1600.
6. Kerjaschki D. Caught flat-footed : podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001 ; 108(11) : 1583-1587.
7. Garg P, Verma R, Holzman LB. Slit diaphragm junctional complex and regulation of the cytoskeleton. *Nephron Exp Nephrol* 2007 ; 106(2) : e67-72.
8. Huber TB, Benzing T. The slit diaphragm : a signaling platform to regulate podocyte function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005 ; 14(3) : 211-216.
9. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein -nephrin- is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998 ; 1(4) : 575-582.
10. Schwarz K, Simons M, Reiser J, Saleem MA, Faul C, Kriz W, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001 ; 108(11) : 1621-1629.
11. Sellin L, Huber TB, Gerke P, Quack I, Pavenstadt H, Walz G. NEPH1 defines a novel family of podocin interacting proteins. *FASEB J* 2003 ; 17(1) : 115-117.
12. Gerke P, Huber TB, Sellin L, Benzing T, Walz G. Homodimeri-

- zation and heterodimerization of the glomerular podocyte proteins nephrin and NEPH1. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 (4) : 918-926.
13. Shih NY, Li J, Cotran R, Mundel P, Miner JH, Shaw AS. CD2AP localizes to the slit diaphragm and binds to nephrin via a novel C-terminal domain. *Am J Pathol* 2001 ; 159 (6) : 2303-2308.
 14. Grunkemeyer JA, Kwoh C, Huber TB, Shaw AS. CD2-associated protein (CD2AP) expression in podocytes rescues lethality of CD2AP deficiency. *J Biol Chem* 2005 ; 280 (33) : 29677-29681.
 15. Hutchings NJ, Clarkson N, Chalkley R, Barclay AN, Brown MH. Linking the T cell surface protein CD2 to the actin-capping protein CAPZ via CMS and CIN85. *J Biol Chem* 2003 ; 278 (25) : 22396-22403.
 16. Lynch DK, Winata SC, Lyons RJ, Hughes WE, Lehrbach GM, Wasinger V, et al. A Cortactin-CD2-associated protein (CD2AP) complex provides a novel link between epidermal growth factor receptor endocytosis and the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 2003 ; 278 (24) : 21805-21813.
 17. Asanuma K, Kim K, Oh J, Giardino L, Chabanis S, Faul C, et al. Synaptopodin regulates the actin-bundling activity of alpha-actinin in an isoform-specific manner. *J Clin Invest* 2005 ; 115 (5) : 1188-1198.
 18. Weaver AM, Young ME, Lee WL, Cooper JA. Integration of signals to the Arp2/3 complex. *Curr Opin Cell Biol* 2003 ; 15 (1) : 23-30.
 19. Lehtonen S, Ryan JJ, Kudlicka K, Iino N, Zhou H, Farquhar MG. Cell junction-associated proteins IQGAP1, MAGI-2, CASK, spectrins, and alpha-actinin are components of the nephrin multiprotein complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 (28) : 9814-9819.
 20. Hirabayashi S, Mori H, Kansaku A, Kurihara H, Sakai T, Shimizu F, et al. MAGI-1 is a component of the glomerular slit diaphragm that is tightly associated with nephrin. *Lab Invest* 2005 ; 85 (12) : 1528-1543.
 21. Huber TB, Schmidts M, Gerke P, Schermer B, Zahn A, Hartleben B, et al. The carboxyl terminus of Neph family members binds to the PDZ domain protein zonula occludens-1. *J Biol Chem* 2003 ; 278 (15) : 13417-13421.
 22. Katsube T, Takahisa M, Ueda R, Hashimoto N, Kobayashi M, Togashi S. Cortactin associates with the cell-cell junction protein ZO-1 in both *Drosophila* and mouse. *J Biol Chem* 1998 ; 273 (45) : 29672-29677.
 23. Jones N, Blasutig IM, Eremina V, Ruston JM, Bladt F, Li H, et al. Nck adaptor proteins link nephrin to the actin cytoskeleton of kidney podocytes. *Nature* 2006 ; 440 (7085) : 818-823.
 24. Verma R, Kovari I, Soofi A, Nihalani D, Patrie K, Holzman LB. Nephrin ectodomain engagement results in Src kinase activation, nephrin phosphorylation, Nck recruitment, and actin polymerization. *J Clin Invest* 2006 ; 116 (5) : 1346-1359.
 25. Zhu J, Sun N, Aoudjit L, Li H, Kawachi H, Lemay S, et al. Nephrin mediates actin reorganization via phosphoinositide 3-kinase in podocytes. *Kidney Int* 2008 ; 73 (5) : 556-566.
 26. Garg P, Verma R, Nihalani D, Johnstone DB, Holzman LB. Nephrin cooperates with nephrin to transduce a signal that induces actin polymerization. *Mol Cell Biol* 2007 ; 27 (24) : 8698-8712.
 27. Inoue T, Yaoita E, Kurihara H, Shimizu F, Sakai T, Kobayashi T, et al. FAT is a component of glomerular slit diaphragms. *Kidney Int* 2001 ; 59 (3) : 1003-1012.
 28. Halbleib JM, Nelson WJ. Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis. *Genes Dev* 2006 ; 20 (23) : 3199-3214.
 29. Moeller MJ, Soofi A, Braun GS, Li X, Watzl C, Kriz W, et al. Protocadherin FAT1 binds Ena/VASP proteins and is necessary for actin dynamics and cell polarization. *EMBO J* 2004 ; 23 (19) : 3769-3779.
 30. Ciani L, Patel A, Allen ND, French-Constant C. Mice lacking the giant protocadherin mFAT1 exhibit renal slit junction abnormalities and a partially penetrant cyclopia and anophthalmia phenotype. *Mol Cell Biol* 2003 ; 23 (10) : 3575-3582.
 31. Reiser J, Kriz W, Kretzler M, Mundel P. The glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 (1) : 1-8.
 32. Radice GL, Ferreira-Cornwell MC, Robinson SD, Rayburn H, Chodosh LA, Takeichi M, et al. Precocious mammary gland development in P-cadherin-deficient mice. *J Cell Biol* 1997 ; 139 (4) : 1025-1032.
 33. Lenox JM, Koch PJ, Mahoney MG, Lieberman M, Stanley JR, Radice GL. Postnatal lethality of P-cadherin/desmoglein 3 double knockout mice: demonstration of a cooperative effect of these cell adhesion molecules in tissue homeostasis of stratified squamous epithelia. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 (5) : 948-952.
 34. Reiser J, Polu KR, Moller CC, Kenlan P, Altintas MM, Wei C, et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005 ; 37 (7) : 739-744.
 35. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005 ; 308 (5729) : 1801-1804.
 36. Moller CC, Wei C, Altintas MM, Li J, Greka A, Ohse T, et al. Induction of TRPC6 channel in acquired forms of proteinuric kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 (1) : 29-36.
 37. Shirato I, Sakai T, Kimura K, Tomino Y, Kriz W. Cytoskeletal changes in podocytes associated with foot process effacement in Masugi nephritis. *Am J Pathol* 1996 ; 148 (4) : 1283-1296.
 38. Mundel P, Heid HW, Mundel TM, Kruger M, Reiser J, Kriz W. Synaptopodin: an actin-associated protein in telencephalic dendrites and renal podocytes. *J Cell Biol* 1997 ; 139 (1) : 193-204.

39. Deller T, Korte M, Chabanis S, Drakew A, Schwegler H, Stefani GG, et al. Synaptopodin-deficient mice lack a spine apparatus and show deficits in synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100(18) : 10494-10499.
40. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000 ; 24(3) : 251-256.
41. Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Faul C, Tomino Y, Kim K, Mundel P. Synaptopodin orchestrates actin organization and cell motility via regulation of RhoA signaling. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8(5) : 485-491.
42. Yanagida-Asanuma E, Asanuma K, Kim K, Donnelly M, Young Choi H, Hyung Chang J, et al. Synaptopodin protects against proteinuria by disrupting Cdc42 : IRSp53 : Mena signaling complexes in kidney podocytes. *Am J Pathol* 2007 ; 171(2) : 415-427.
43. Huber TB, Kwoh C, Wu H, Asanuma K, Godel M, Hartleben B, et al. Bigenic mouse models of focal segmental glomerulosclerosis involving pairwise interaction of CD2AP, Fyn, and synaptopodin. *J Clin Invest* 2006 ; 116(5) : 1337-1345.
44. Patrie KM, Drescher AJ, Welihinda A, Mundel P, Margolis B. Interaction of two actin-binding proteins, synaptopodin and alpha-actinin-4, with the tight junction protein MAGI-1. *J Biol Chem* 2002 ; 277(33) : 30183-30190.
45. Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, Grunfeld JP, Gubler MC, Antignac C, et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13(1) : 65-74.
46. Ghiggeri GM, Caridi G, Magrini U, Sessa A, Savoia A, Seri M, et al. Genetics, clinical and pathological features of glomerulonephritis associated with mutations of nonmuscle myosin IIA (Fechtner syndrome). *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41(1) : 95-104.
47. Drenckhahn D, Franke RP. Ultrastructural organization of contractile and cytoskeletal proteins in glomerular podocytes of chicken, rat, and man. *Lab Invest* 1988 ; 59(5) : 673-682.
48. Endlich N, Kress KR, Reiser J, Uttenweiler D, Kriz W, Mundel P, et al. Podocytes respond to mechanical stress *in vitro*. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12(3) : 413-422.
49. Schmieder S, Nagai M, Orlando RA, Takeda T, Farquhar MG. Podocalyxin activates RhoA and induces actin reorganization through NHERF1 and Ezrin in MDCK cells. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15(9) : 2289-2298.