

論文の内容の要旨

論文題目

マクロファージと炎症：鋳質コルチコイド受容体と低分子量 G 蛋白 Rac1 の役割

氏名 石澤 健一

本研究では、マクロファージに MR を介する炎症経路が存在することを示し、LPS によって生じる腎臓の炎症にマクロファージの MR が関与していることを、マクロファージ特異的 MR 欠損マウス (MΦMRKO) を用いて実証した。すなわち、MΦMRKO と flox control マウスを用いて LPS 腹腔投与による急性腎障害モデルを作製したところ、MΦMRKO では LPS による血清 BUN、Cr 上昇と、腎臓の M1 (炎症性) サイトカインの発現上昇は抑制され、M2 (抗炎症性) サイトカインである Arg1 の発現上昇を認めた。腎組織のマクロファージ浸潤数はむしろ増加し、M1 サイトカイン減少のみならず、M2 極性のマクロファージの増加による腎保護効果が示唆された。MR 欠損マウスの知見を裏付けるために LPS 誘発性急性腎障害モデルに MR 拮抗薬の投与を行ったところ、LPS による M1 サイトカインは著明に抑制されたが、その際腎臓へのマクロファージの浸潤自体が抑制されていた。すなわち、MR 拮抗薬の腎保護作用にマクロファージ浸潤抑制を介する機序の関与が示唆された。in vitro では、ラット腹腔マクロファージを採取し、炎症刺激である LPS を用いて、炎症性サイトカインの分泌に MR が関与しているか否か検討した。LPS による TNF α 、IL-6、IL-1 β 、MCP-1 の mRNA 発現上昇は、MR 拮抗薬であるスピロラクトンで抑制された。ス

ピロラクトンの非特異的な効果を懸念し、MR 特異的 siRNA を用いて検討したところ、LPS 刺激時には siMR 群で有意に TNF α 、IL-6、IL-1 β 、MCP-1 の mRNA 発現を抑制した。これらの結果より、マクロファージの MR が炎症に関与していることが *in vivo* の腎臓、*in vitro* で示された。

我々の研究室では、低分子量 G 蛋白 Rac1 が、MR をリガンド非依存的に活性化することを *in vitro* と *in vivo* の腎臓で示しているが、その原因となる細胞や部位は特定できていない。その原因の一端がマクロファージにある可能性を考え、マクロファージの Rac1、MR と炎症の関係も含めて検討した。

in vitro で LPS 刺激が Rac1 を活性化すること、LPS が MR 活性を増強し、それが Rac 阻害薬 EHT1864 で抑制されること、実際 Rac 阻害薬により LPS 誘導性 M1 サイトカイン産生が減少することから、LPS が Rac1 を介して MR の炎症原性シグナルを賦活化する可能性が示唆された。さらに上述の LPS 誘発性急性腎障害モデルに Rac 阻害薬を投与すると腎臓の M1 サイトカイン発現、マクロファージ浸潤が抑制された。すなわち、Rac 阻害薬の腎保護効果にもマクロファージが関与する可能性が考えられた。

本研究では、マクロファージの MR の炎症への関与を *in vitro*、*in vivo* の両面で示し、マクロファージ特異的 MR 欠損により腎臓の炎症抑制効果を示した。MR と Rac1 が *in vitro*、*in vivo* の両方で炎症に関与していることを示したが、これらは今後の腎臓の炎症に対する治療戦略の発展のために有用な知見であると考えられる。