

審査の結果の要旨

氏名 石澤 健一

本研究では、マクロファージのMRを介する炎症経路の存在と低分子量G蛋白Rac1の関与を *in vivo*, *in vitro*で示すことを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マクロファージ特異的MR欠損マウス (MΦMRKO) と、flxo 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。これらの結果から、LPSによ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が示された。
2. MΦMRKO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。
3. *in vitro*のラット腹腔マクロファージでは、LPSによるTNF $\alpha$ 、IL-6,IL-1 $\beta$ 、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。さらに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 $\alpha$ 、IL-6,IL-1 $\beta$ 、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 vitro*で示された。
4. 低分子量G蛋白Rac1がMRを活性化している可能性を考え、*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で抑制されることを示した。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。

5. 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、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。

以上、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、学位の授与に値するものと考えられる。