

## 急性腎障害下でマクロファージが炎症性の脂質を制御する仕組みを解明

急性炎症では、脂質メディエーターと呼ばれる生理作用を持つ脂質が炎症の促進、抑制において重要な役割を果たします。本研究では、脂質メディエーターを産生するマクロファージが、急性腎障害において、脂質メディエーターを炎症促進性から抑制性へと変化させる分子メカニズムを解明しました。

急性腎障害は重篤な予後につながるにも関わらず、その根本的治療法は確立されておらず、急性腎障害の悪化を防ぐ仕組みの解明は喫緊の課題です。急性腎障害においては、脂質メディエーター（生理作用を持つ脂質）を産生するマクロファージと呼ばれる免疫細胞が、炎症の促進と抑制の両方に大きな役割を果たすため、その機能の理解が重要です。

本研究では、マクロファージの炎症抑制能を制御することが報告されている転写因子MAFBに着目し、急性腎障害におけるマクロファージの機能を解析しました。マクロファージ特異的にMafbを欠損するマウスに急性腎障害を誘導したところ、野生型に比べ予後が悪化しました。これらのマウスのマクロファージの遺伝子発現を網羅的に解析した結果、Mafb欠損マウスのマクロファージではAlox15と呼ばれる遺伝子の発現が顕著に減少していました。ALOX15は炎症抑制性の脂質メディエーターの産生に必須の酵素です。さらに、急性腎障害下のマクロファージにおけるMAFBの発現は、PGE2と呼ばれる炎症促進性の脂質メディエーターにより制御されており、MAFBはPGE2の制御下でALOX15の発現を制御することが分かりました。以上のことから、MAFBは、炎症促進性脂質メディエーターから炎症抑制性脂質メディエーターへの切り替えの鍵となるタンパク質であることが明らかとなりました。

炎症促進性と炎症抑制性の脂質メディエーターのバランスは急性炎症の予後に非常に大きな影響を及ぼすため、本研究成果は、急性腎障害を始めとした急性炎症性疾患の治療法、診断法の開発につながることを期待されます。

### 研究代表者

筑波大学医学医療系

濱田 理人 准教授

## 研究の背景

急性腎障害 (acute kidney injury, AKI) <sup>注1)</sup> は重篤な予後につながるにも関わらず、その根本的な治療法は確立されておらず、急性腎障害の悪化を防ぐ仕組みの解明は喫緊の課題です。

このような急性炎症下では、脂質メディエーター<sup>注2)</sup>と呼ばれる生理作用を持つ脂質が重要な役割を果たします。脂質メディエーターには炎症を促進するもの、抑制するものの両方が存在し、そのバランスが炎症の予後に大きな影響を与えます。マクロファージ<sup>注3)</sup>は、脂質メディエーターを産生する主要な細胞の一つですが、マクロファージが炎症性脂質メディエーターの産生量やバランスを制御するメカニズムについては詳細が不明なままでした。

## 研究内容と成果

本研究では、急性腎障害下でのマクロファージの機能を解明するため、マクロファージの炎症抑制能において重要な役割を果たすことが知られる転写因子MAFB<sup>注4)</sup>に着目しました。マクロファージ特異的に *Mafb* を欠損したマウス (以下 *Mafb* 欠損マウス) に腎虚血再灌流障害モデル<sup>注5)</sup>により虚血性急性腎障害を誘導したところ、野生型のマウスに比べ、生存率の低下や、血清尿素窒素 (BUN)、クレアチニン値の増加などの予後の悪化を示しました (図1A)。また、虚血性急性腎障害を誘導すると、MAFB陽性のマクロファージが腎臓内で増加しました (図1B)。マクロファージに発現するMAFBがどのようなメカニズムで急性腎障害を緩和するのかを解明するため、これらのマウスのマクロファージの遺伝子発現をRNA-seq<sup>注6)</sup>により網羅的に解析したところ、*Mafb*欠損マウスのマクロファージでは、Alox15遺伝子の発現が顕著に減少していました。免疫染色でマクロファージを検出すると、mRNAに加え、タンパクレベルでも *Mafb*欠損マウスでのALOX15陽性マクロファージ数の減少が確認されました (図1C)。ALOX15はドコサヘキサエン酸 (DHA) などの必須脂肪酸を代謝することで、炎症抑制性の脂質メディエーターを産生します。

また、急性腎障害を誘導した腎臓に浸潤したマクロファージでは、MAFBの発現は、COX-2と呼ばれる炎症性の酵素が必須脂肪酸であるアラキドン酸 (AA) を代謝することにより産生されるPGE2がEP4受容体を活性化することで誘導されます。培養マクロファージを用いたin vitro解析により、MAFBはこのCOX-2/PGE2/EP4経路下でのみ、ALOX15の発現を制御することが分かりました (図2)。PGE2は炎症促進性の脂質メディエーターであると同時に、炎症抑制性脂質メディエーターへの脂質メディエータークラス転換を媒介することが知られています。

以上のことから、急性腎障害において、マクロファージに発現するMAFBは、ALOX15の発現を制御することにより、PGE2による炎症促進性脂質メディエーターから炎症抑制性脂質メディエーターへのクラス転換において必須の役割を果たすことが明らかとなりました。

## 今後の展開

本研究により、マクロファージに発現する転写因子MAFBが、急性腎障害において脂質メディエーターのクラス転換に不可欠であることが明らかとなりました。炎症促進性と炎症抑制性の脂質メディエーターのバランスは急性炎症の予後に非常に大きな影響を及ぼすことから、本研究成果は、急性腎障害だけでなく、さまざまな急性炎症性疾患の治療法や診断法の開発につながることを期待されます。

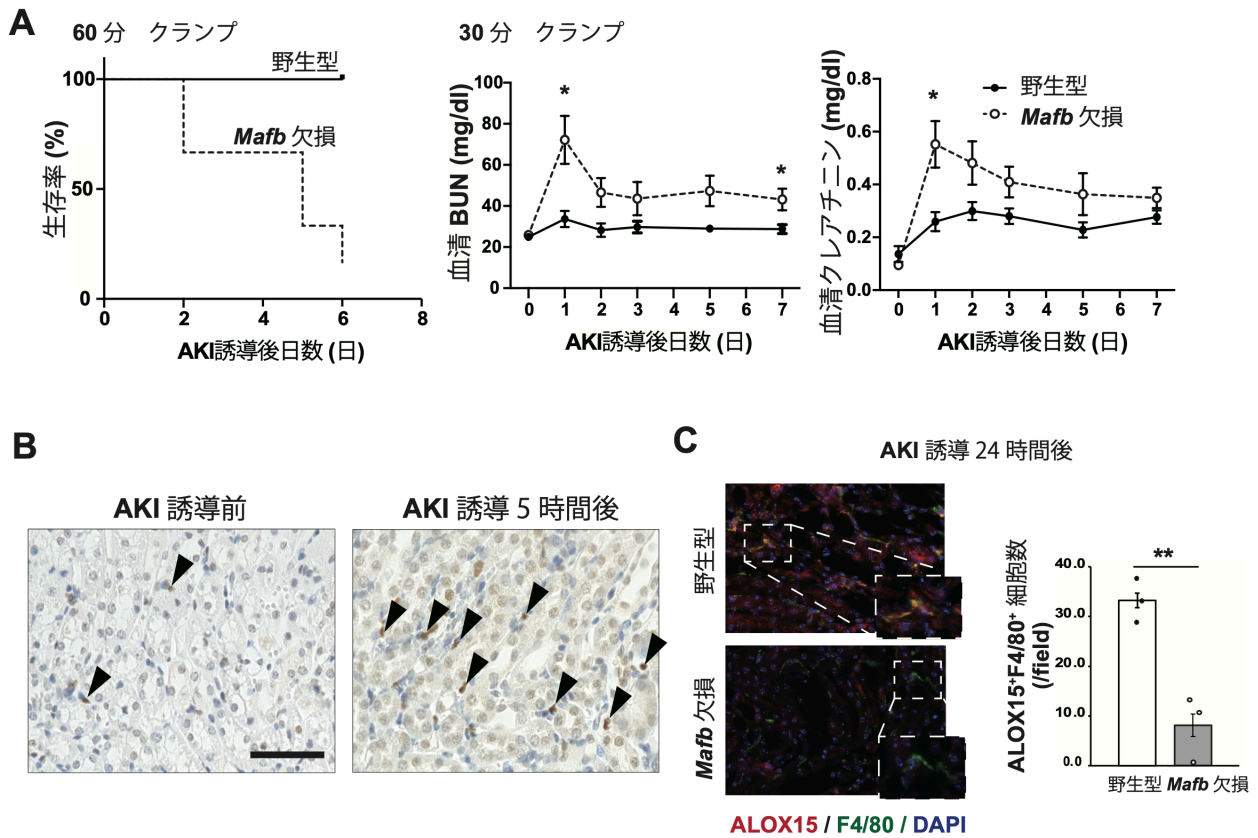


図1 本研究の主要な実験結果

A: *Mafb* 欠損マウスは野生型に比べ、低い生存率や、血清 BUN、クレアチニン値の増加など、AKI の予後の悪化を示した。B: 野生型マウスの腎臓では、AKI 誘導後、MAFB 陽性細胞が増加した。(黒い矢印：MAFB 陽性細胞) C: AKI 誘導 24 時間後、*Mafb* 欠損マウスの腎臓では MAFB+F4/80+細胞数が有意に減少した。(F4/80: マクロファージマーカー)

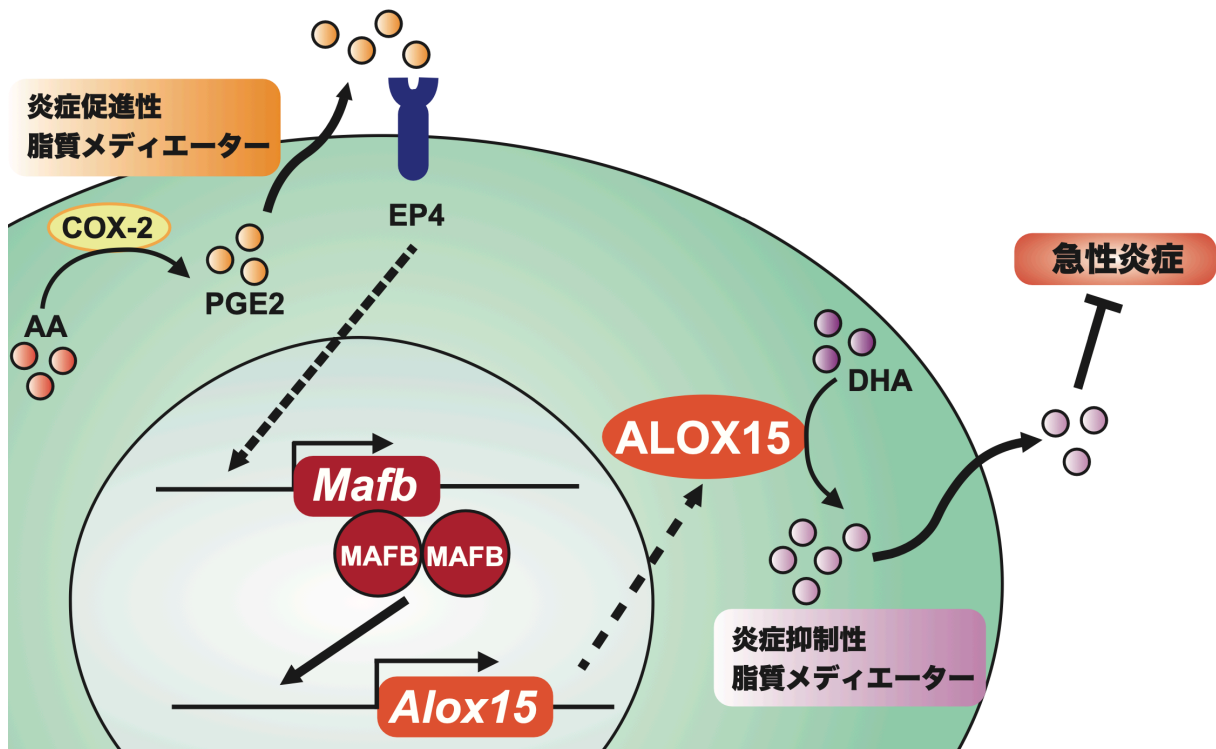


図2 本研究で明らかになったマクロファージによる脂質メディエータークラス転換メカニズムの概要図  
AKIを誘導した腎臓へ浸潤したマクロファージ内では、COX-2/PGE2/EP4経路によりMAFBの発現が誘導される。MAFBはこのCOX-2/PGE2/EP4経路下でのみALOX15の発現を誘導する。ALOX15は炎症抑制性の脂質メディエーター産生に必須の酵素であることから、MAFBはPGE2による炎症促進性から炎症抑制性脂質メディエーターへのクラス転換において重要な役割を果たすと考えられる。AA:アラキドン酸、DHA:ドコサヘキサエン酸

### 用語解説

注1) 急性腎障害 (acute kidney injury, AKI)

数時間～数日の間に急激に腎機能が低下する状態。いくつかの要因があるが、本研究では、腎臓への血流が急激に低下することで引き起こされる虚血性急性腎障害のモデルを用いた。

注2) 脂質メディエーター

必須脂肪酸から生み出される、生理作用を持つ脂質。ごく微量でも他の細胞や器官へ作用し、特定の反応を引き起こす。

注3) マクロファージ

免疫系の細胞で、体内の異物や死細胞の除去、感染症や障害の治癒過程において中心的な役割を果たす。

注4) 転写因子 MAFB

遺伝子の読み取りを調節するタンパク質で、特定の遺伝子の発現を促進または抑制することで細胞の機能を制御する。

注5) 腎虚血再灌流障害モデル

腎動静脈をクリップで遮断し、一定時間後にこれを外して再灌流することにより、人工的に虚血性急性腎障害を誘導するモデル。

注6) RNA-seq

次世代シーケンサーを用いて細胞中の全mRNAの塩基配列を解読する技術。細胞中の全ての遺伝子発現を定量することができる。

## 研究資金

本研究は、科研費による研究プロジェクト（19K07499, 23K05586）、戦略的創造研究推進事業（JPMJPF2017）、および次世代研究者挑戦的研究プログラム（JPMJSP2124）の一環として実施されました。

## 掲載論文

- 【題名】 MAFB in macrophages regulates PGE2-mediated lipid mediator class switch through ALOX15 in ischemic Acute Kidney Injury  
（マクロファージのMAFBはALOX15を介して虚血性急性腎障害におけるPGE2媒介脂質メディエータークラス転換を制御する）
- 【著者名】 Maho Kanai, Teppei Nishino, Dhouha Daassi, Akari Kimura, Ching-Wei Liao, Zeynab Javanfekr Shahri, Arata Wakimoto, Natalia Gogoleva, Toshiaki Usui, Naoki Morito, Makoto Arita, Satoru Takahashi, Michito Hamada
- 【掲載誌】 The Journal of Immunology
- 【掲載日】 2024年9月4日
- 【DOI】 10.4049/jimmunol.2300844

## 問い合わせ先

### 【研究に関すること】

濱田 理人（はまだ みちと）

筑波大学医学医療系／生命科学動物資源センター 准教授

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000002372>

### 【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)