

【緒言】多くの要因により腎機能障害は進行するが共通経路として慢性炎症が存在することがわかっており、その意義が示されてきた。一方で慢性炎症の機序は不明であり自然免疫のシステムである Inflammasome に着目し検討を行っている。

【方法・結果】まず我々が着目したのは転写因子である Nrf2 (nuclear factor E2 p45-related factor 2) である。Nrf2 は自然免疫応答のシステムである Inflammasome 活性化に必須のタンパクとしても知られているが、その意義は不明であった。そこで「Nrf2 依存的 inflammasome 活性化が腎組織内炎症遷延及び線維化に重要である」という仮説のもと研究を行った。

炎症及び線維化を評価するため一側尿管結紮モデル (UUO) を用いて検討を行った。動物は C57B/6J (雄性、6-8 週齢) を使用した。最初に WT および *Nrf2* 遺伝子欠損マウス (*Nrf2* KO) に UUO を作製し、Day14 の組織を検討した。Masson 染色では継時的に (Day0, 3, 7, 14) 線維化の程度を評価しているが UUO 作製 Day3-7 では両群間に有意な変化は認めないものの、Day14 でその差は顕著であった。

炎症関連遺伝子の評価を行っている。WT-UUO では Sham に比較し mRNA 発現が上昇しているものの、その変化は *Nrf2* KO で有意に抑制されていた。これらのことから Nrf2 はなんらかの機序で炎症拡大を抑制し結果として線維化が軽減されていた。

次に FACS にて M1 マクロファージおよび M2 マクロファージの検討を行った。継時的な M1-M2 マクロファージの変化を WT および *Nrf2* KO で評価を行った。*Nrf2* KO-UUO-Day14 では M1 population が WT-UUO-Day14 に比較して減少していた。以上のことから *Nrf2* 欠損状態では炎症拡大に必要な M1 マクロファージの浸潤が抑制されていることがわかった。

本研究結果より Nrf2 依存的 Inflammasome 活性化が腎障害の進展に重要であり、特に M1 マクロファージ浸潤の遷延化に影響していた。この結果は今まで不明であった慢性腎臓病の病態、特に炎症の遷延化の一端を解明することに大きく寄与した。上記結果は論文投稿中である。

*Nrf2* 遺伝子欠損マウスの腎組織線維化程度

