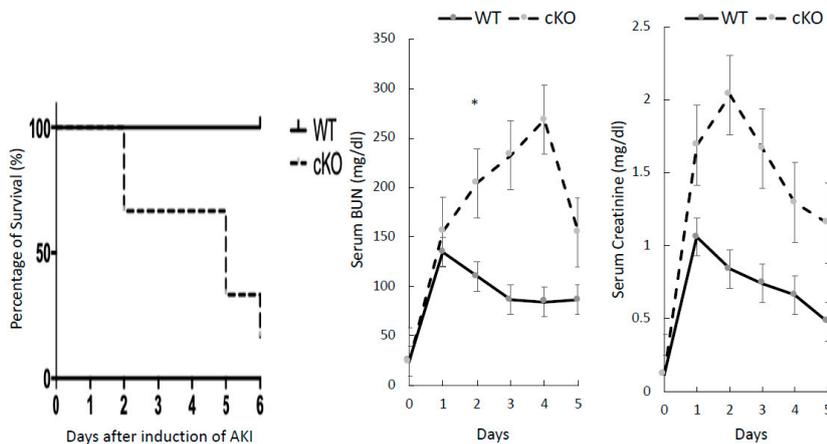


【目的】 Large Maf 転写因子は、日本で発見された「がん遺伝子」の細胞性ホモログで、b-ZIP 型転写因子群ファミリーに属し、Maf 認識配列 (MARE) に結合する転写因子である。マウスおよびヒトでは、MafA、MafB、c-Maf、Nrl の4種類存在することが明らかにされている。その中で、MafB および c-Maf は、血球系ではマクロファージ系細胞に多く発現していることが報告されていたが、その機能の詳細は明らかにされていなかった。マクロファージは自然免疫系の中心的な細胞であり、様々な免疫応答に重要であるが、成体で蓄積する老廃物や死細胞の除去にも働き、プロフェッショナルな貪食細胞として成体の恒常性を維持している。本研究では、MafB および c-Maf の欠損マウスおよびマクロファージ特異的な欠損マウスを用いて、各組織に存在するマクロファージのプロフェッショナル貪食細胞としての機能を包括的に解明すること目的とした。

【方法】 MafB および c-Maf のマクロファージでの機能を明らかにする目的で、MafB および c-Maf を誘導的に全身で欠損できるマウス (MafB cKO : CAG-CreERTM、c-Maf cKO : CAG-CreERTM) を作製して、成体マウスで MafB または c-Maf を欠損させ、その全身の表現型およびマクロファージの表現型を解析するとともに、マクロファージ特異的に欠損するマウス (MafB cKO : LyM-Cre、c-Maf cKO : LyM-Cre) を作製して、急性虚血性腎不全における病態を解析した。

【結果】 c-Maf を成体マウスで欠損させたところ、腎性尿糖を発症することを見出した。詳細な解析から c-Maf が腎臓の近位尿細管での SGLT2 の発現を制御していることが明らかとなった。MafB や c-Maf の欠損はマクロファージの数には影響を与えないことが明らかとなった。急性虚血性腎不全モデルでは、マクロファージでの MafB の欠損 (cKO) により、野生型のマウス (WT) と比較して生存率が著しく低下することが明らかとなり、急性虚血性腎不全からの回復にマクロファージでの MafB の発現が重要であることが示唆された。

急性虚血性腎不全におけるマクロファージ特異的 MafB 欠損の影響



図a. 急性虚血性腎不全後の生存率

図b. 急性虚血性腎不全後の腎機能指標