

# 28F-am08S

腎マクロファージにおける P2X7 受容体活性化による免疫調節因子の放出  
○箱田 公樹<sup>1</sup>, 竹之内 敬人<sup>2</sup>, 木谷 裕<sup>2</sup>, 月本 光俊<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東理大院薬, <sup>2</sup>農研機構)

【目的】エネルギー供与体として知られる ATP は、障害を受けた細胞から放出され、P2 受容体のリガンドとして様々な作用をもたらす。一方、P2X7 受容体は免疫細胞に高発現しており、高濃度の細胞外 ATP により活性化され、細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入、小孔の形成、細胞死などを誘導する。特にマクロファージでは、炎症性サイトカイン放出を誘導し、炎症惹起へ関与する。これまでに腎常在性マクロファージの P2X7 受容体の機能と役割については明らかでない。そこで本研究では、マウス腎糸球体より単離し、不死化したマクロファージ KM-1 細胞を用いて P2X7 受容体機能の解析を行った。

【方法】細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化は蛍光指示薬 Fluo-4-AM により、小孔形成は臭化エチジウムの取り込みにより、細胞障害度は LDH 漏出量により、IL-1 $\beta$ 、IL-18 放出量は ELISA により測定した。P2X7 受容体、pro-IL-1 $\beta$ 、および MANF の発現、放出は western blot 法を用いて検討した。

【結果・考察】KM-1 細胞において ATP 刺激による  $\text{Ca}^{2+}$  の持続的な流入、小孔の形成、ネクローシス様細胞死の誘導が認められた。また、LPS 及び ATP 刺激により P2X7 受容体活性化を介した IL-1 $\beta$  および IL-18 の放出が認められた。これらの現象は P2X7 受容体阻害薬 A438079 の前処置によって抑制された。また、高濃度 ATP 刺激によってアストロサイト由来神経栄養因子 (MANF) の放出が認められた。以上の結果から、腎マクロファージの P2X7 受容体が炎症惹起に関与することが示唆され、新たに ATP 刺激によって MANF が腎マクロファージから放出されることが明らかとなった。