

# 国際学会におけるリウマチ性疾患調査・研究発表に対する 助成者報告書 (ACR 2020)

浅野 澄恵／川崎医科大学 リウマチ・膠原病学

ACR 2020はCOVID-19感染拡大のあおりを受け、ワシントンDCでの開催は中止となり、全日程ウェブサイトでの開催となった。このため、演題「Deletion of miR-223 Exacerbates Lupus Nephritis by Targeting S1pr1 in *Fas<sup>lpr/lpr</sup>* Mice」をオンライン上でポスター発表した。

スフィンゴ脂質代謝産物であるスフィンゴシン1リン酸(S1P)は血漿中に高濃度に存在し、血管内皮細胞やリンパ球の機能に重要な役割を果たす。全身性ループスエリテマトーデス(SLE)の末梢血単核細胞ではスフィンゴシン1リン酸受容体1(S1PR1)の発現低下が報告され、S1P-S1PR1シグナルの病態への関与が考えられている。われわれはSLEモデルMRL/lprマウスの脾臓CD4<sup>+</sup>T細胞の網羅的エピゲノムライブラリーを作成し解析した。その結果、*S1pr1*の発現低下とともに、その遺伝子を標的とするmicro RNA 223-3p(miR223)の発現亢進を見出した。そこで、miR223を介したS1PR1発現制御による病態関与を解明するため、miR223欠損MRL/lpr(*Mir223<sup>-/-</sup>Fas<sup>lpr/lpr</sup>*)マウスを作製し、表現型の差異を解析した。

miR-223-3p mimicは、nontargeting miRNAに比較し、*S1pr1*-3'UTR含有ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)でのルシフェラーゼ活性を低下させ、EL4 mouse T cell line(EL4)で*S1pr1*の発現を有意に減少させた。また*Mir223<sup>-/-</sup>Fas<sup>lpr/lpr</sup>*では、*Mir223<sup>+/+</sup>Fas<sup>lpr/lpr</sup>*に比較し、脾臓CD4<sup>+</sup>T細胞のS1PR1が有意に増加し、その糸球体への浸潤を有意に認め、尿蛋白および糸球体スコアの増悪傾向を認めた。

これらの結果より、*Mir223<sup>-/-</sup>Fas<sup>lpr/lpr</sup>*でSLE病態の増悪傾向を認めた。miR-223-3p欠損は標的遺伝子である*S1pr1*の発現を上昇させ、リンパ球の炎症臓器への浸潤を促進することが示唆される。

今回は学会会場での意見交換はできなかったが、ポスターツアーのように同じセッションに参加した発表者は同じ時間帯に順番にオンライン上で発表を行い質問しあうことができ、新たな知見を得ることができた。今後も引き続き研究を進めていきたい。