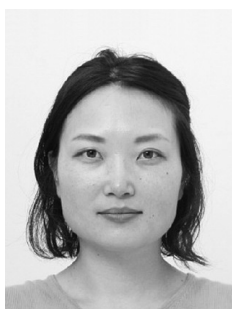


## 総合研究奨励賞 (結城賞)



勝山 恵理

## 略 歴

- 平成19年3月 岡山大学医学部医学科卒業
- 平成19年4月1日 国家公務員共済組合 呉共済病院に勤務（初期研修医）
- 平成21年4月1日 産業医科大学病院 膠原病リウマチ内科に勤務（専門修練医）
- 平成23年4月1日 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 医員  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学
- 平成28年6月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修了
- 平成29年9月1日 Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Division of Rheumatology, Postdoctoral fellow

## 研究論文内容要旨

近年、自己免疫性疾患の病態において後天的遺伝子制御機構としてのmicroRNA (miRNA) の重要性が注目されている。今回我々は、全身性エリテマトーデス (SLE) モデルマウスであるMRL/lprマウスとコントロールマウス (C57BL/6J) の脾臓由来CD4陽性T細胞を用いてRNAシーケンスを行うことによりSLEにおけるmiRNAの発現異常とその機能解析を行った。

MRL/lprマウスではmiR-200a-3pが著明に低下しており、その候補遺伝子である抑制性転写因子であるZEB1、ZEB2と、共抑制因子であるCtBP2はZEB1を除きmRNAレベルで発現が上昇していた。ZEB1はIL-2抑制転写因子である点、ZEB1とZEB2は高い相同性を持つ点より、引き続きZEB1を含めたZEB2・CtBP2がSLEの病態形成の一因であるIL-2低産生能に関わるかどうかのさらなる機能解析を行った。マウスT細胞株におけるmiR-200a-3p過剰発現系ではZEB1、ZEB2、CtBP2のmRNAは抑制され、IL-2の発現・産生の上昇を認めた。さらに、IL-2プロモーターへの直接的結合を証明するため、ゲルシフト・ChIP法を用いたところ、過剰発現系ではIL-2遺伝子上のZEB1、ZEB2、CtBP2の直接結合は低下し、MRL/lpr由来CD4陽性T細胞では、逆にZEB1、CtBP2の結合の上昇を認めた。つまり、SLEのようにmiR-200a-3pが低下している状態では、IL-2遺伝子から抑制性因子が乖離しにくくなり、IL-2低産生の一因につながると考えられた。

低用量IL-2療法は制御性T細胞の機能を回復し、SLE病態を改善するとして臨床試験が進んでいる。本研究はSLEにおけるIL-2産生能における後天的遺伝子制御と新たな転写因子との関連を示した点で重要である。またmiR-200a-3p発現の是正により、SLEにおけるIL-2療法の相乗効果が期待できる可能性が示唆された。