

総合研究奨励賞 (結城賞)



浅野 澄恵

略 歴

2011年 3月 山口大学医学部医学科卒業
2011年 4月 徳山中央病院 初期研修医
2012年 7月 山口大学医学部附属病院 初期研修医
2013年 4月 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 医員
2014年 4月 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 医員
2015年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学
2017年 6月 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 医員
2019年 3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 修了
2019年 8月 倉敷スイートホスピタル リウマチ内科
2020年 4月 川崎医科大学 リウマチ・膠原病学 臨床助教

研究論文内容要旨

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。我々はSLEモデルMRL/*lpr*マウスの脾臓CD4+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*)の発現亢進を見いだした。

本研究では、*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*マウス (*Mir223*^{-/-}*Fas*^{*lpr/lpr*})を作成し、疾患活動性の変化が得られるか表現型の差異を解析した。まず、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)に*S1pr1* 3'UTR regionとreporter lesionを含むレンチウイルスを導入し、ルシフェラーゼアッセイで相互作用を評価し、EL4 mouse T cell line (EL4)にmiR-223-3p mimicをリポフェクションし、quantitative PCRで*S1pr1*の発現変化を評価した。その結果、miR-223-3p mimicは、nontargeting miRNAに比較し、*S1pr1*-3'UTR含有HUVECでのルシフェラーゼ活性を低下させ、EL4で*S1pr1*の発現を有意に減少させた。さらに、*Mir223*^{-/-}*Fas*^{*lpr/lpr*}では、*Mir223*^{+/+}*Fas*^{*lpr/lpr*}に比較し、脾臓S1PR1+CD4+T細胞が有意に増加し、その糸球体への浸潤も有意に認められ、尿蛋白および糸球体スコアの増悪傾向も認められた。

以上の結果から、*Mir223*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でループス腎炎を悪化させた。ループス腎炎において*Mir223*の発現亢進は代償的にループス腎炎悪化を抑制する役割を果たすことが示唆された。