一般演題 (ポスター) **P2-6****MRL/lpr マウスにおける DNA メチル化感受性
転写因子 Kaiso によるカテプシン E (CTSE) の
発現制御**

○平松澄恵, 渡部克枝, 浅野洋介, Sonia Zeggar, 宮脇義亜,
勝山恵理, 渡辺晴樹, 松本佳則, 川畑智子, 佐田憲映, 和
田 淳
(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代
謝内科学)

【背景】SLE 由来 T 細胞において新規のメチル化感受性疾患関連遺伝子を探索するため, SLE モデルマウス MRL/lpr (MRL) 及び対照群 C57BL/6 (B6) より脾臓由来 CD4 陽性 T 細胞のメチル化 DNA と mRNA を抽出し, 網羅的シーケンス解析によって, MRL においてカテプシン E (CTSE) のイントロン 1 領域内の CGCG 配列の DNA 低メチル化と mRNA の有意な発現亢進を確認した。【目的】CTSE の CGCG 配列に結合するメチル化感受性転写因子として Kaiso と HDAC3 に着目し, SLE における病態的意義を検証する。【方法】マウス CD4 陽性 T 細胞および DNA 脱メチル化剤 5-Azacytidine (5-azaC) または histone deacetylase (HDAC) 阻害剤 Trichostatin A (TSA) で処理したマウス T 細胞系培養細胞 (EL-4) を用いて, ChIP-PCR による Kaiso と HDAC3 の CGCG 配列への結合を確認し, CTSE mRNA 発現量を real-time PCR 法で定量した。また SLE 初発治療前患者と健常者の末梢血 CD4 陽性 T 細胞でも同様に検討した。【結果】ChIP-PCR にて B6 に比較し MRL で CGCG 配列への Kaiso と HDAC3 の結合能の低下を確認した。5-azaC と TSA 処理後 EL-4 細胞でも有意に Kaiso および HDAC3 の結合能が低下し, CTSE の mRNA 発現亢進を認めた。また, 健常者に比較し SLE 患者で末梢血 CD4 陽性 T 細胞の CTSE mRNA の有意な発現上昇を認めた。【結論】SLE 由来 T 細胞では, CTSE イントロン 1 上の CGCG 領域の DNA 脱メチル化により, Kaiso および HDAC3 の結合が阻害され, CTSE の発現が亢進する可能性が示唆された。