

## 류마티스관절염과 microRNA

고려대학교 의과대학 류마티스내과학교실<sup>1</sup>, 한양대학교 의과대학 류마티스병원<sup>2</sup>

지 종 대<sup>1</sup> · 김 태 환<sup>2</sup>

= Abstract =

### Rheumatoid Arthritis and microRNA

Jong Dae Ji<sup>1</sup>, Tae-Hwan Kim<sup>2</sup>

*Rheumatology, College of Medicine, Korea University<sup>1</sup>,  
The Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases<sup>2</sup>, Seoul, Korea*

MicroRNAs (miRNAs) are small, single-stranded, non-coding RNA molecules of 20~22 nucleotides, which are involved in many biologic functions such as development, cell proliferation, differentiation, and apoptosis. In addition to these biologic functions, recent reports have demonstrated that miRNAs play important roles in the development of the immune system and the regulation of immune responses. Dysregulation of miRNAs might be involved in the pathogenesis of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA). Recent studies have shown that miR-146a, miR-155, and miR-203 are overexpressed in RA and that miR-124a is under expressed in RA. miR-146 downregulates the expression of IL-1 receptor associated kinase 1 and TNF receptor-associated factor 6 involved in IL-1 $\beta$  signaling, and miR-155 suppresses the expression of matrix metalloproteinases 1 and 3, suggesting that these miRNAs act as negative feedback regulators of inflammation and tissue damage in RA. In this report, we review the current knowledge about miRNAs and summarize the involvement of miRNAs in RA.

**Key Words:** microRNA, Rheumatoid arthritis, Immune response

<접수일 : 2010년 7월 17일, 수정일 : 2010년 7월 27일, 심사통과일 : 2010년 7월 28일 >

※통신저자 : 지 종 대

서울시 성북구 안암동 5가 126-1

고려대학교 의과대학 류마티스내과학교실

Tel : 02) 920-5489, Fax : 02) 922-5974, E-mail : jjdjmesy@korea.ac.kr

본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 A084224).

서 론

miRNA의 생성 및 작용기전

microRNA (miRNA)는 20-22 nucleotide single-stranded non-coding RNA로 messenger RNA (mRNA)의 3'untranslated region (3'UTR)에 결합하여 그 mRNA의 유전암호해독(translation)을 억제하거나 mRNA 자체를 파괴하여 유전자의 기능을 억제함으로써 생체 내 효과를 나타낸다 (1). miRNA는 세포사멸, 분화, 증식 등에 관여하며 miRNA 발현 이상이 여러 종류의 암이나 심장비대, 부정맥과 같은 심혈관 질환 등의 발병에 중요한 역할을 함이 알려져 종양학이나 순환기학 등의 임상분야에서도 활발한 연구가 이루어지고 있다. 최근 miRNA는 면역세포의 분화, 면역계의 발달, 면역반응의 조절 등에 중요한 역할을 함이 보고되어 면역계 이상에 의한 여러 자가면역 질환의 발생에도 깊은 연관이 있을 가능성이 제시되었다 (2,3). miRNA와 면역 질환과의 연관성에 대한 연구로서 건선과 아토피습진에서 miR-146a와 miR-125a의 발현 이상이 처음 보고되었고 (4) 그 후 루푸스, 류마티스관절염, 다발성 경화증, 천식, 원발 쓸개관 간경화 등의 자가면역 질환에서도 miRNA 발현 이상과 그에 따른 표적 유전자(target gene)의 발현 및 기능 이상이 보고되었다. 류마티스 질환에서 miRNA 발현 이상에 대한 연구는 2007년에 Dai 등에 의해 루푸스 환자의 말초혈액 단핵구에서 정상인에 비해 7 miRNAs (miR-196a, miR-17-5p, miR-409-3p, miR-141, miR-383, miR-112, miR-184)가 감소되었고 9 miRNAs (miR-189, miR-61, miR-78, miR-21, miR-142-3p, miR-342, miR-299-3p, miR-198, and miR-298)가 증가되었음이 보고된 이래 루푸스 환자의 혈액에서 miR-146a의 발현이 감소되어 있고 이 같은 miR-146a 발현 이상이 루푸스 병인에 중요한 역할을 하는 type I Interferon의 작용에 영향을 미침이 제시되었으며, 류마티스관절염과 쇼그렌 증후군 등에서도 miRNA의 발현 이상이 관찰됨이 보고되었다 (5-7).

본 논문에서는 최근 연구들에서 밝혀진 miRNA의 면역계에서의 역할을 살펴보고 류마티스관절염에서의 miRNA의 역할과 miRNA를 이용한 류마티스관절염의 새로운 진단 및 치료 물질 개발에 대한 가능성을 제시하고자 한다.

1993년에 miRNA로는 처음으로 *lin-4*가 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*)에서 발견되었는데 *lin-4*는 *lin-14*의 3'UTR에 상보적으로 작용하여 *lin-14*의 단백질 발현을 억제하여 *C. elegans*의 발생 과정에 관여한다고 알려졌고 인간에서는 2000년에 *C. elegans*에서 발견된 *let-7*의 homolog가 miRNA로 처음 보고되었다 (8,9). miRNA라는 용어는 2001년부터 사용되었는데 생체 내에서 발현하고 진화 과정에서 유전자 정보가 유지되었으며 단백질을 합성하지 않고 표적 유전자 mRNA의 유전암호 해독을 억제하거나 mRNA의 안정성 (stability)을 억제하여 생물학적 기능을 나타내는 20~22 nucleotide non-coding RNA군을 통칭한다.

microRNA의 생성은 일반적인 유전자 발현과 유사하게 genome으로부터 RNA polymerase II (Pol II)에 의해 전사(transcription)되어 약 수백에서 천 뉴클레오티드(nucleotides)로 구성된 primary microRNA transcript (pri-miRNA)가 만들어지고 DiGeorge syndrome Critical Region gene 8 (DGCR8)가 pri-miRNA를 인식하면 ribonuclease III 효소인 Drosha에 의해 약 70 nucleotide의 precursor microRNA (pre-miRNA)로 된 후 exportin-5 (Exp5)에 의해 세포질로 나가게 된다. 세포질에서 Dicer라 하는 또 다른 ribonuclease III 효소에 의해 약 21 nucleotide의 microRNA duplex가 만들어진다. miRNA duplex는 miRNA-induced silencing complex (miRISC)에 결합한 후 표적 mRNA의 3'UTR에 작용하여 그 기능을 나타내는 nucleotide strand (miR or guide strand)와 그 기능이 잘 알려져 있지 않은 nucleotide strand (miR\* or passenger strand)로 나뉜다 (그림 1) (2,10,11). 주로 guide strand가 miRISC에 결합하여 기능을 나타내고 조직 내에 축적되는 반면 passenger strand는 기능을 하지 못하고 파괴되어 조직 내에서는 발현하지 않는 것으로 알려져 왔으나 최근 연구에서는 양 strand 모두가 생체 내에서 발현되고 조직 내에 축적되며 guide strand와 passenger strand 중 어느 strand가 더 많이 발현되는 가는 조직의 종류에 따라 결정됨이 알려졌다 (12). 또한 기존의 잘 알려진 Drosha, Dicer를 이용한 miRNA 생성과

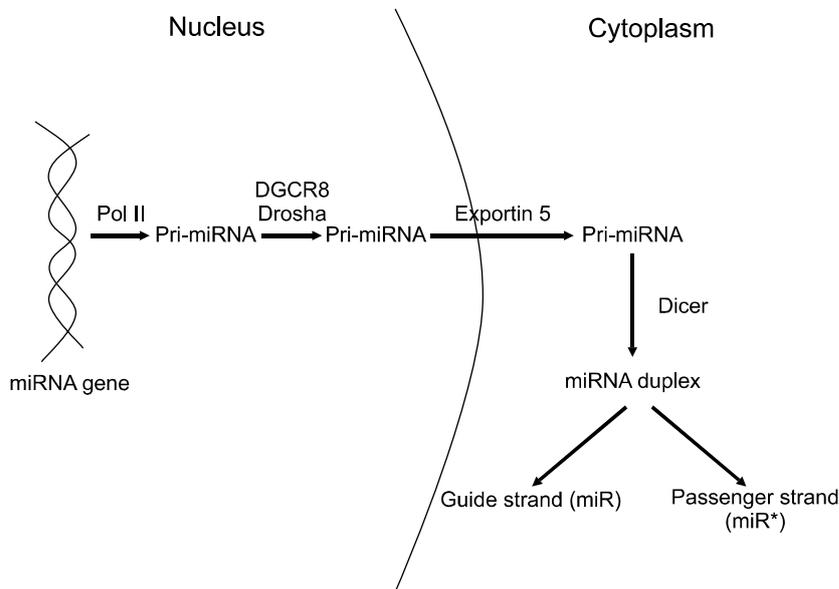


Fig. 1. The biogenesis of miRNAs.

정 외에도 짧은 intron에서 Drosha에 의한 분해 과정을 거치지 않고 직접 Dicer에 의해 분해되어 miRISC에 결합하는 새로운 miRNA 생성 과정이 최근 보고되었다 (13).

각각의 miRNA는 miRNA에 있는 seed region (또는 seed nucleotide sequence)으로 알려진 5' end의 7-8 nucleotide와 상보적인 염기서열을 가진 표적 mRNA의 3'UTR에 있는 core sequence와 반응하여 그 mRNA의 기능을 억제한다 (14). miRNA에 의한 유전자 기능의 억제 기전은 일반적으로 표적 mRNA의 분해를 유도하거나 mRNA로부터 유전암호 해독을 억제하는 것으로 알려져 있으나 최근의 연구에서는 드물게 miRNA가 표적 mRNA의 유전암호 해독을 촉진한다는 보고도 있다 (15). miRNA가 자신의 5' end의 seed region과 상보적인 mRNA 3'UTR의 염기서열에 반응하여 mRNA의 작용을 억제한다는 특징에 기초하여 각각의 miRNA의 표적유전자를 예측할 수 있다. 연구자들은 이 같은 miRNA의 특징을 이용하여 표적 유전자를 예측할 수 있는 생물 정보학 알고리즘(bioinformatic algorithm)을 만들었는데 이 같은 알고리즘에는 TargetScan (<http://www.targetscan.org/>), MicroCosm Targets (<http://www.ebi.ac.uk/enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5/>), PicTar (<http://pictar.mdc-berlin.de/>), miRanda (<http://www.microrna.org/microrna/home.do>) 등이 있다 (16).

Lee 등은 *C. elegans*를 이용한 연구에서 miRNA가 특정 발생단계에서 발현되어 발생을 조절한다고 보고하였고 인간의 생체 내 miRNA발현에 대한 연구들에서도 인간 hematopoietic lineage에서 분화 단계에 따라 특징적인 miRNA의 발현이 나타남이 보고되었다 (8,17). 개체의 발달이나 세포의 분화에 따라 생체 내 miRNA의 발현이 특징적으로 나타날 뿐 아니라 세포의 종류나 조직에 따라 특정 miRNA가 발현함이 보고되어 (18,19) 이 같은 miRNA의 특징을 이용한다면 특정 조직이나 장기를 표적으로 하는 치료 방법의 개발에 도움이 될 것이다.

## microRNA와 면역계

본 논문은 류마티스관절염과 miRNA의 관계에 대해 살펴본 것으로 따라서 기존의 류마티스관절염과 miRNA에 대한 다수의 연구들에서 공통적으로 발현 이상을 보이는 miR-146과 miR155를 중심으로 그 면역계에서의 기능에 대해 알아보려고 한다.

### 1. miR-146

인간 면역 질환의 발생과 miRNA 발현 이상과의 연관성에 대해서는 2007년에 Sonkoly 등에 의해 처음 보고되었는데 이 연구에서 miR-146a가 건선 환자

의 피부에서 정상인의 피부에 비해 현저히 증가되어 있음이 밝혀져 miRNA가 인간의 면역 질환의 발생에 중요한 역할을 함이 제시되었다 (4). miR-146a와 면역반응과의 연관성은 인간 단핵구 세포주인 THP-1 세포를 이용한 연구에서 이미 잘 알려졌는데 TLR4 ligand인 lipopolysaccharide (LPS)로 THP-1 세포를 자극한 경우 miR-146a, miR-155, miR-132 등의 발현 증가가 보고되었다 (20). 또한 이 연구에서 miR-146a의 표적 유전자로 TLR의 세포 내 신호전달 과정에 중요한 역할을 하는 연결 단백질(adapter protein)인 IL-1 receptor associated kinase 1 (IRAK1)과 TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6)가 밝혀 졌고 TLR 자극에 의한 miR-146a의 유도가 이들 단백질의 발현을 억제하여 TLR의 신호전달을 억제하는 음성 되먹임 기전(negative feedback mechanism)으로 작용함이 제시되었다. 인간 폐포 상피세포(lung alveolar epithelial cell)에서도 IL-1 $\beta$ 에 의해 miR-146a가 유도되고 유도된 miR-146a에 의해 IL-1 $\beta$ 에 의한 IL-8과 RANTS 등의 염증 물질들의 발현이 억제됨을 보였다 (21). Taganov 등의 연구에서 TLR2, TLR4, TLR5와 같은 세포 표면 TLR자극에 의해서만 miR-146a의 발현이 유도되고 TLR3, TLR7, TLR9과 같은 세포 내 TLR에 의해서는 miRNA-146a의 발현이 유도되지 않아 miR-146a는 세균에 의해 유도된 면역 반응의 조절에만 관여하고 바이러스에 대한 면역 반응에는 영향을 미치지 않을 것으로 생각되었으나 최근 Vesicular stomatitis virus (VSV)를 감염시킨 쥐 복막 대식세포(mouse peritoneal macrophage)에서 miR-146a의 발현이 증가되고 THP-1 세포에서와 유사하게 TRAF6, IRAK1, IRAK2에 작용하여 VSV에 의한 type I interferon (IFN)의 생성을 억제함이 알려졌고 Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1)에 의한 miR-146a의 발현 유도가 알려져 miR-146a가 바이러스에 의한 면역 반응의 조절에도 관여함을 보여주었다 (22,23). 또한 최근의 연구에서 TLR 자극에 의한 miR-146a의 유도가 내독소 관용(endotoxin tolerance)의 기전임이 알려져 miR-146a가 TLR의 생체 내 작용에 중요한 조절인자임이 제시되었다 (24). 아울러 활성화된 T세포에 비해 regulatory T cell (Treg)에서 miR-146a가 특징적으로 발현됨이 보고되어 miR-146a가 선천 면역 뿐만 아니라 적응 면역의 조절에

도 관여할 가능성이 제시되었다 (25). In vitro 연구에서뿐만 아니라 루푸스 환자의 말초혈액단핵세포를 대상으로한 연구에서도 miR-146의 발현 감소와 루푸스 질환의 활동도가 연관 있음이 알려져 miR-146a가 면역 질환의 발생에 중요한 역할을 함을 알 수 있었다 (7). 또한 이 연구에서는 기존의 잘 알려진 miR-146a의 표적 유전자인 TRAF6, IRAK1 뿐만 아니라 IFN 신호전달에 중요한 역할을 하는 IFN regulatory factor 5 (IRF-5)와 STAT1도 miR-146a의 표적 유전자임이 밝혀졌다.

## 2. miR-155

miR-155는 miR-146a와 유사하게 TLR 자극에 의해 발현이 증가되며 단핵구/대식세포, 수지상세포, T세포, B세포 등 면역계의 여러 세포에서 다양한 역할을 함이 알려져 있다 (26). TLR2, TLR3, TLR4, TLR9에 의한 자극 외에도 IFN $\beta/\gamma$ 나 TNF $\alpha$ 와 같은 염증성 사이토카인에 의해서도 miR-155의 발현이 유도된다 (27-29). miR-155는 LPS/TNF의 세포 내 신호전달과정에 관여하는 Fas-associated death domain protein (FADD), I $\kappa$ B kinase  $\epsilon$  (IKK  $\epsilon$ ), receptor (TNFR superfamily)-interacting serine-threonine kinase 1 (Ripk1)의 조절에 관여하는 한편 LPS 자극에 의한 TNF $\alpha$ 의 생성을 증가시킨다 (29). miR-155는 인간 단핵구 유래 수지상세포(human monocyte-derived dendritic cells)에서 LPS 자극에 의해 유도되며 TLR/IL-1 신호전달 과정에 관여하는 TAB2의 발현을 억제하여 LPS에 의한 IL-1 $\beta$ 나 다른 염증성 사이토카인 유도를 억제하는 음성 되먹이 기전에 중요한 역할을 함이 밝혀졌고 (27), 전사인자인 PU.1에 작용하여 DC-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing non-integrin (DC-SIGN)의 발현을 억제하여 병원체에 대한 수지상세포의 결합 능력을 감소시킨다 (30). 또한 miR-155는 단핵구/대식세포나 수지상 세포 등의 선천면역에 관여하는 세포들뿐만 아니라 림프구에도 작용하여 면역 반응을 조절한다. CD4+ T세포에서 *c-Maf*의 발현을 억제하여 Th2 세포로의 분화를 감소시키고 (31), Treg 세포에서는 miR-155가 interleukin-2 (IL-2) 수용체 신호전달 과정을 억제하는 suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1)을 억제하여 Treg 세포의 항상성 유지에 관여한다 (25,32). B 세포에서 miR-155

는 PU.1을 표적으로 하여 high-affinity IgG<sub>1</sub> 항체의 생성을 유도하고 activation-induced cytidine deaminase (AID)를 표적으로 하여 B세포의 affinity maturation 조절에 관여하는 등 B세포의 분화 및 기능에도 영향을 미친다 (33,34).

### 3. 그 외 miRNA

Moschos 등은 aerosolised LPS를 흡입한 쥐의 폐에서 miRNA의 발현을 관찰하였는데 이들 연구에서는 aerosolised LPS에 의해 miR-21, miR-25, miR-27b, miR-100, miR-140, miR-142-3p, miR-181c, miR-187, miR-194, miR-214, miR-223, miR-224가 증가됨을 보였다 (35). 기존의 연구 결과들에서 증가되었던 miR-146과 miR-155는 증가되지 않았는데 이 같은 차이는 기존의 연구결과들이 한가지 세포를 이용한 in vitro 연구결과인데 반해 Moschos 등의 연구는 in vivo 자극에 의해 여러 세포들이 존재하는 조직에서 miRNA의 발현을 본 것이 그 이유라고 저자들은 주장하였다. 이 같은 결과로 미루어 in vitro 자극에 의한 miRNA의 발현과 in vivo 연구나 질환에서 발현하는 miRNA의 양상은 상당한 차이가 있을 것이며 따라서 연구 결과의 해석에 주의가 요할 것으로 생각된다.

miR-146, miR-155외에도 TLR 자극에 의해 miR-132의 발현이 증가되고 TNF $\alpha$ 의 3'UTR에 작용하여 TNF $\alpha$ 의 발현을 억제하는 miR-125b가 LPS에 의해 발현이 감소됨이 보고되었다 (20,29). miR-181a는 immature T세포에서는 발현이 증가되어 있고 T세포가 분화함에 따라 발현 감소를 보이며 여러 세포 내 phosphatase들을 표적으로 T cell receptor (TCR)의 신호전달과정을 조절하여 항원에 대한 T 세포의 민감성에 영향을 준다 (36).

### miRNA와 류마티스관절염

류마티스관절염 환자의 조직이나 세포에서 정상인이나 골관절염 환자에 비해 microRNA의 발현이 차이가 있음이 최근 몇몇 연구에서 보고되어 류마티스관절염의 병인에 miRNA가 관여했을 가능성이 제시되었다(표 1) (37-44). 골관절염 환자에 비해 류마티스관절염 활막섬유아세포에서 miR-155와 miR-146a의 발현이 증가되었고, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , LPS, poly (I-C),

bacterial lipoprotein (BLP) 등의 염증물질에 의해 miR-155의 발현이 유도되고 IL-1 $\beta$ , LPS에 의해 miR-146a의 발현이 유도되며 miR-155가 matrix metalloproteinase 3 (MMP-3)와 MMP1의 발현을 억제하여 관절염에서 조직파괴 억제 기전으로 작용을 할 가능성을 보였다 (44). 또한 Nakasa 등은 miR-146a가 류마티스관절염 환자의 활막조직에 있는 대식세포나 T세포, B세포에서 발현이 증가됨을 보고하였으며 류마티스관절염 활막섬유아세포에 IL-1 $\beta$ 와 TNF $\alpha$ 를 같이 처리한 경우 miR-146a의 발현이 유도됨을 확인하였다 (42). Pauley 등은 정상인에 비해 류마티스관절염 환자의 말초혈액에서 miR-146a, miR-155, miR-132, miR-16 등의 발현이 증가됨을 보고하였고 miR-146a와 miR-16의 발현 증가가 질환의 활동성과 상관관계가 있음을 보여 microRNA의 발현 정도가 류마티스관절염의 활동성을 나타내는 지표로 사용될 수 있음을 시사하였다 (43). 이 연구에서 증가된 miRNA의 발현은 림프구에 비해 주로 단핵구/대식세포에서 나타났으며 류마티스관절염에서 miR-146a가 증가된 것에 비해 표적 유전자인 IRAK1과 TRAF6의 발현은 정상인과 차이가 없어 류마티스관절염 환자에서 miR-146a에 의한 IRAK1과 TRAF6 발현 조절에 이상이 있을 가능성을 제시하였다. 또한 류마티스관절염 활막섬유아세포에 LPS를 처리하면 miR-346의 발현이 증가되며 유도된 miR-346은 Bruton's tyrosine kinase (Btk)의 발현을 억제하여 LPS에 의한 IL-18의 분비를 억제함을 보였다 (37). 골관절염 활막섬유아세포에 비해 류마티스관절염에서 miR-124a의 발현이 감소됨을 보였고 miR-124a를 과발현시킨 활막섬유아세포에서 cyclin-dependent kinase 2 (CDK-2)와 monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)의 단백질 발현이 억제됨이 관찰되었다 (41). 이는 류마티스관절염에서 miR-124a 발현 감소에 의한 MCP-1의 증가가 병소로의 백혈구의 이동을 촉진했을 가능성을 시사한다 하겠다. 활막섬유아세포에서뿐만 아니라 류마티스관절염의 T세포에서도 특징적인 miRNA의 발현을 보이는데 Fulci의 연구에서 정상인에 비해 류마티스관절염 환자의 말초혈액 CD4+ 림프구에서 miR-223의 발현이 증가됨을 보였으며 같은 연구에서 T 세포 수용체 자극에 의해 miR-223의 발현은 유도되지 않았다 (38). 또 다른 연구에서는 정상인의 말초혈액 CD4+ 림프구에 비해 류마

**Table 1.** miRNAs related with rheumatoid arthritis

	miRNA	Target genes	Sample type	Control	Stimulation
Stanczyk J 2008 (35)	miR-146a, miR-155 up-regulated	MMP-3, MMP-1 RASF		Osteoarthritis	TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , LPS, poly(I-C), bacterial lipoprotein
Nakasa T 2008 (36)	miR146a up-regulated	Not determined	RA synovial tissue, RASF	Osteoarthritis	TNF $\alpha$ + IL-1 $\beta$
Pauley KM 2008 (37)	miR-146a, miR-155, miR-132, miR-16 up-regulated	TRAF6, IRAK1	PBMC	Healthy and disease control	Not used
Alsaleh G 2009 (38)	15 miRNAs up-regulated including miR-346 3 miRNAs down-regulated	Btk (indirectly)	RASF	Not used	LPS
Nakamachi Y 2009 (39)	5 miRNAs up-regulated including miR-146a, miR-223, miR-142-3p, miR-142-5p, miR-133a miR-124a only down-regulated	CDK-2, MCP-1	RASF	Osteoarthritis	Not used
Fulci V 2010 (40)	miR-223 up-regulated	Not determined	PB naïve CD4+ T cells	Healthy control	Not induced by TCR stimulation
Li J 2010 (41)	miR-146a up-regulated miR-363, miR-498 down-regulated	FAF1	RA synovial fluid and PB CD4+ T cells	Healthy control	TNF $\alpha$
Murata K 2010 (44)	miR-132 down-regulated  miR-16, miR-146a, miR-155, miR-223 up-regulated	Not determined  Not determined	RA synovial fluid  RA synovial fluid	Plasma of healthy control  Osteoarthritis synovial fluid	Not used  Not used

RASF: rheumatoid arthritis synovial fibroblast, PBMC: peripheral blood mononuclear cell, TCR: T cell receptor, FAF1: Fas associated factor 1

티스관절염 환자의 활액 내 CD4+ 림프구에서 miR-46a가 증가되었고 miR-363, miR-498의 발현은 감소되었으며 TNF  $\alpha$ 에 의해 miR-146a의 발현이 유도되고 miR-146a에 의해 Fas associated factor 1 (FAF1)의 발현이 억제되어 아포토시스(apoptosis)가 억제됨이 관찰되었다 (39). 또한 류마티스관절염 환자의 활액 내 miRNA의 발현을 정상인의 혈장과 비교한 연구에서는 류마티스관절염 환자에서 miR-132의 발현이 감소됨을 보였고 골관절염 환자의 활액과 비교해서는 류마티스관절염 환자의 활액에서 miR-16, miR-46a, miR-155, miR-223의 발현이 증가되었으며 류마티스관절염 환자의 혈장 내 miR-16, miR-146a, miR-55, miR-223의 발현 정도와 침범한 관절의 수(Tender joint count)는 역 비례 관계에 있고 혈장 내 miR-16

의 발현정도는 28-joint Disease Activity Score (DAS28)과 역비례 관계에 있음이 보고되었다 (40).

## 결론

류마티스관절염과 miRNA에 대한 연구들에서 류마티스관절염에 특징적인 miRNA의 발현이 관찰되고 이들 miRNA에 의해 조절되는 유전자들이 류마티스관절염의 병인과 관계가 있으며 miRNA의 발현과 류마티스관절염의 임상양상과 연관이 있음을 보여 miRNA를 이용한 진단 biomarker의 개발이나 miRNA를 표적으로 하는 새로운 류마티스관절염 치료 방법 개발 가능성을 시사한다. 그러나 기존의 대부분의 연구가 류마티스관절염 환자의 활막섬유아세포 및

T세포에 대한 *in vitro* 연구에 한정되어 있어 류마티스관절염의 병의 경과에 중요한 역할을 하는 단핵구/대식세포에서의 miRNA의 역할에 대한 연구는 매우 드물고 더욱 관절염 질병모델을 이용한 miRNA의 역할에 대한 연구결과는 현재까지 밝혀진 바가 없다. 따라서 류마티스관절염 환자의 활막 단핵구/대식세포에서 miRNA의 발현 양상과 역할을 확인하고 관절염 동물 모델을 이용하여 류마티스관절염의 발병에 있어 miRNA의 역할을 규명함이 필요하다.

### 참고문헌

- 1) Pauley KM, Cha S, Chan EK. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009;32:189-94.
- 2) Furer V, Greenberg JD, Attur M, Abramson SB, Pillinger MH. The role of microRNA in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2010;136:1-15.
- 3) Sonkoly E, Pivarsci A. Advances in microRNAs: Implications for immunity and inflammatory diseases. *J Cell Mol Med* 2009;13:24-38.
- 4) Sonkoly E, Wei T, Janson PC, Säaf A, Lundeberg L, Tengvall-Linder M, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PLoS One* 2007;2:e610.
- 5) Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs in Sjogren's syndrome as a prototypic autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2010;9:618-21.
- 6) Dai Y, Huang YS, Tang M, Lv TY, Hu CX, Tan YH, et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2007;16:939-46.
- 7) Tang Y, Luo X, Cui H, Ni X, Yuan M, Guo Y, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum* 2009;60:1065-75.
- 8) Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *c. Elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75:843-54.
- 9) Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kuroda MI, Maller B, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature* 2000;408:86-9.
- 10) Han J, Pedersen JS, Kwon SC, Belair CD, Kim YK, Yeom KH, et al. Posttranscriptional crossregulation between *drosha* and *dgcr8*. *Cell* 2009;136:75-84.
- 11) Lee Y, Jeon K, Lee JT, Kim S, Kim VN. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *EMBO J* 2002;21:4663-70.
- 12) Ro S, Park C, Young D, Sanders KM, Yan W. Tissue-dependent paired expression of miRNAs. *Nucleic Acids Res* 2007;35:5944-53.
- 13) Ruby JG, Jan CH, Bartel DP. Intronic microRNA precursors that bypass *drosha* processing. *Nature* 2007;448:83-6.
- 14) Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 2008;9:102-14.
- 15) Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science* 2007;318:1931-4.
- 16) Rajewsky N. MicroRNA target predictions in animals. *Nat Genet* 2006;38 Suppl:S8-13.
- 17) Tili E, Michaille JJ, Costinean S, Croce CM. MicroRNAs, the immune system and rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:534-41.
- 18) Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281-97.
- 19) Siomi H, Siomi MC. Posttranscriptional regulation of microRNA biogenesis in animals. *Mol Cell* 2010;38:323-32.
- 20) Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. *Nf-kappab*-dependent induction of microRNA *mir-146*, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:12481-6.
- 21) Perry MM, Moschos SA, Williams AE, Shepherd NJ, Larner-Svensson HM, Lindsay MA. Rapid changes in microRNA-146a expression negatively regulate the *il-1beta*-induced inflammatory response in human lung alveolar epithelial cells. *J Immunol* 2008;180:5689-98.
- 22) Hou J, Wang P, Lin L, Liu X, Ma F, An H, et al. MicroRNA-146a feedback inhibits *rig-i*-dependent type I IFN production in macrophages by targeting *traf6*, *irak1*, and *irak2*. *J Immunol* 2009;183:2150-8.
- 23) Motsch N, Pfuhl T, Mrazek J, Barth S, Grasser FA. Epstein-barr virus-encoded latent membrane protein 1 (*lmp1*) induces the expression of the cellular microRNA *mir-146a*. *RNA Biol* 2007;4:131-7.
- 24) Nahid MA, Pauley KM, Satoh M, Chan EK. *Mir-146a*

- is critical for endotoxin-induced tolerance: implication in innate immunity. *J Biol Chem* 2009;284:34590-9.
- 25) Cobb BS, Hertweck A, Smith J, O'Connor E, Graf D, Cook T, et al. A role for dicer in immune regulation. *J Exp Med* 2006;203:2519-27.
  - 26) Bi Y, Liu G, Yang R. MicroRNAs: novel regulators during the immune response. *J Cell Physiol* 2009; 218:467-72.
  - 27) Ceppi M, Pereira PM, Dunand-Sauthier I, Barras E, Reith W, Santos MA, et al. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2735-40.
  - 28) O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1604-9.
  - 29) Tili E, Michaille JJ, Cimino A, Costinean S, Dumitru CD, Adair B, et al. Modulation of mir-155 and mir-125b levels following lipopolysaccharide/tnf-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol* 2007;179: 5082-9.
  - 30) Martinez-Nunez RT, Louafi F, Friedmann PS, Sanchez-Elsner T. MicroRNA-155 modulates the pathogen binding ability of dendritic cells (dcs) by down-regulation of dc-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing non-integrin (dc-sign). *J Biol Chem* 2009;284: 16334-42.
  - 31) Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007; 316:608-11.
  - 32) Lu LF, Thai TH, Calado DP, Chaudhry A, Kubo M, Tanaka K, et al. Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory t cells by targeting socs1 protein. *Immunity* 2009;30:80-91.
  - 33) Teng G, Hakimpour P, Landgraf P, Rice A, Tuschl T, Casellas R, et al. MicroRNA-155 is a negative regulator of activation-induced cytidine deaminase. *Immunity* 2008;28:621-9.
  - 34) Vigorito E, Perks KL, Abreu-Goodger C, Bunting S, Xiang Z, Kohlhaas S, et al. MicroRNA-155 regulates the generation of immunoglobulin class-switched plasma cells. *Immunity* 2007;27:847-59.
  - 35) Moschos SA, Williams AE, Perry MM, Birrell MA, Belvisi MG, Lindsay MA. Expression profiling in vivo demonstrates rapid changes in lung microRNA levels following lipopolysaccharide-induced inflammation but not in the anti-inflammatory action of glucocorticoids. *BMC Genomics* 2007;8:240.
  - 36) Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester G, Min H, Liu G, et al. Mir-181a is an intrinsic modulator of t cell sensitivity and selection. *Cell* 2007;129:147-61.
  - 37) Alsaleh G, Suffert G, Semaan N, Juncker T, Frenzel L, Gottenberg JE, et al. Bruton's tyrosine kinase is involved in mir-346-related regulation of il-18 release by lipopolysaccharide-activated rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *J Immunol* 2009;182:5088-97.
  - 38) Fulci V, Scappucci G, Sebastiani GD, Giannitti C, Franceschini D, Meloni F, et al. Mir-223 is overexpressed in t-lymphocytes of patients affected by rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 2010;71:206-11.
  - 39) Li J, Wan Y, Guo Q, Zou L, Zhang J, Fang Y, et al. Altered microRNA expression profile with mir-146a upregulation in cd4+ t cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R81.
  - 40) Murata K, Yoshitomi H, Tanida S, Ishikawa M, Nishitani K, Ito H, et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12: R86.
  - 41) Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, Nishimura K, Sakai Y, Chin T, et al. MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1294-304.
  - 42) Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, Hashimoto M, Nishida K, Ochi M, et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2008;58:1284-92.
  - 43) Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubb MR, Reeves WH, Chan EK. Upregulated mir-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R101.
  - 44) Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, Sanchez-Pernaute O, Kolling C, Gay RE, et al. Altered expression of microRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1001-9.