

平成 27 年度 全体研究開発報告書

- 1. 研究開発領域：炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出
- 2. 研究開発課題名：自然免疫における転写後調節を介した慢性炎症抑制メカニズムの解析
- 3. 研究開発代表者： 竹内理（京都大学ウイルス研究所）
- 4. 研究開発の成果

本研究は、自然免疫による RNA 分解による慢性炎症調節メカニズムを明らかにし、そのヒト慢性炎症との関わりを見いだす目的で、これまで炎症との関連が明らかな **Regnase-1** 関連分子の炎症調節における分子メカニズムを明らかにすると共に、TLR によるサイトカイン mRNA を調節する新規メカニズムに関し検討を加えることを目標としている。

我々は、これまで、マクロファージにおいてインターロイキン (IL-6) を始めとする炎症関連 mRNA を分解する RNA 分解酵素 **Regnase-1** を同定し、これがマウスにおいて自己免疫性炎症性疾患発症の抑制に重要である事を明らかにしてきた。**Regnase-1** は T 細胞にも発現し、T 細胞活性化に関わる共刺激分子やサイトカイン、転写因子などを分解する。当該年度は、**Regnase-1** に結合する RNA をドイツの研究グループとの国際共同研究で **HITS-CLIP** 法を用いてトランスクリプトームワイドで網羅的に解析することにより、**Regnase-1** が特徴的なステムループ構造を認識することを見出した。このステムループは **Roquin** という異なる RNA 結合蛋白質によっても認識され、**Regnase-1** と **Roquin** に結合する mRNA は大きく重複していた。**Roquin** もマクロファージや T 細胞に発現し、サイトカインなどの mRNA の分解を調節することで自己免疫疾患発症抑制に重要な役割を果たす蛋白質である。続いて、細胞内における **Regnase-1** および **Roquin** による標的 mRNA 分解の細胞内における場所や、その分子メカニズムを研究する事で **Regnase-1** が小胞体などにおいて Ribosome と結合して標的サイトカイン mRNA を翻訳依存性に分解すること、**Roquin** が P body やストレス顆粒において翻訳非依存性に分解することを見出した (図)。

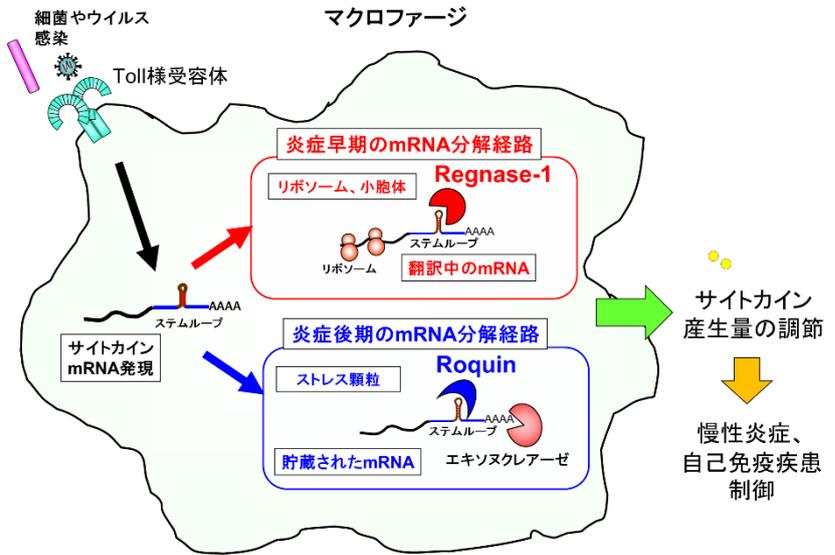


図 Regnase-1 と Roquin による慢性炎症調節機構

また、**Regnase-1** および **Roquin** の機能を欠失するマウス細胞の解析から、**Regnase-1** が炎症の早期、**Roquin** が後期の炎症関連遺伝子制御により重要な働きをしていることが明らかとなった。この研究は、mRNA 分解が、慢性炎症や自己免疫疾患制御において、多階層かつ時空間的にダイナミックに調節されていることを初めて示すものである (Mino, T. et al. Cell 2015)。さらに、**Regnase-1** と相同性を持つ核局在 RNA 分解酵素 **N4BP1** の機能解析も行い、この分子がマクロファージ活性化を調節し、自己免疫性炎症性疾患調節に重要であることも明らかとなった。また、TLR 刺激に対するサイトカイン発現の転写後調節機構に関わる新たな分子をスクリーニングすることで、サイトカイン mRNA 産生に影響を与える新規分子の同定に成功した。