「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」
平成 24 年度採択研究代表者

H25 年度
実績報告

竹内　理

京都大学ウイルス研究所
教授

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

§1. 研究実施体制

(1)「竹内」グループ
①研究代表者:竹内　理 （京都大学ウイルス研究所、教授）
②研究項目
1. RNA 分解による慢性炎症調節メカニズムの解析
2. TLR シグナルによる転写後 mRNA 安定化機構の解析
3. I 型 IFN 産生における転写後制御機構の解析

§2. 研究実施の概要

RNA 分解による慢性炎症調節メカニズムの解析

免疫細胞が活性化すると、サイトカインをはじめとしたさまざまな炎症関連 mRNA の発現が誘導される。この mRNA は蛋白質に翻訳され、炎症の惹起、維持を行っている。炎症関連 mRNA は炎症の収束とともに分解され、炎症前の状態へと戻るが、サイトカインなどをコードする mRNA の分解に異常が起こると、過剰なサイトカイン産生の結果炎症が慢性化すると考えられる。本研究は、免疫細胞における mRNA 分解の機構を明らかにし、慢性炎症のメカニズム解明、その制御法開発につなげることを目標としている。

これまでに我々は、免疫系の細胞に発現する RNase 蛋白質 Regnase-1 を同定し、この分子がマウスにおいて炎症、自己免疫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 はマクロファージにおいて病原体感染を認識する Toll-like receptor (TLR)刺激により発現するインターロイキン(IL-6) mRNA をその 3'非翻訳領域を介して分解している事を明らかにしてきた。また、Regnase-1 蛋白質は T 細胞においても発現しており、T 細胞では c-rel や Icos などマクロファージとは異なる T 細胞活性化関連 mRNA を分解し T 細胞活性化を調節している事を明らかにした。Regnase-1 を T 細胞特異的に欠損させることで、T 細胞が自発的に活性化し、自己免疫疾患を発症することから、T 細胞における Regnase-1 発現が炎症抑制に重要である事が明らかとなった(文献6)。

また、Regnase-1 による炎症制御機構を解明するために、標的 mRNA を網羅的に明らかにすることを試みている。HeLa 細胞株に安定的に発現させた Regnase-1 を炎症を誘導する IL-1b 刺激の後、Regnase-1 を免疫沈降法により回収し、Regnase-1 に結合する mRNA を次世代シークエンサーを用いて網羅的に同定した。その結果、IL6 や Regnase-1 をコードする mRNA が Regnase-1 蛋白質に特異的に結合するのに加え、Cxcl2、Cxcl3、Nfkbid、Ptgs2 など一群の mRNA を新規 Regnase-1 結合 mRNA として同定し、また、これらが Regnase-1 により分解されていることも明らかとなった(未発表)。現在、Regnase-1 標的 mRNA に存在する共通配列や構造に関し検討を行っており、Regnase-1 がどのようにこれらの標的を分解し炎症をコントロールするかに関し更に研究を行っている。

加えて、Regnase-1 非依存性の mRNA 分解機構に関しても検討を加えている。大阪大学免疫フロンティア研究センター岸本教授、増田助教と共同で Il6 mRNA を安定化する新規分子 Arid5a が、Regnase-1 の標的 3' UTR 部位とほぼ同じ部位を介して働き、Regnase-1 とは逆に Il6 mRNA の安定化に働くことを見出している(文献5)。

§3. 成果発表等

（3－1） 原著論文発表

論文詳細情報（国際）

1. Sandig H, Jobbings CE, Roldan NG, Whittingham-Dowd JK, Orinska Z, Takeuchi O, Akira S, Bulfone-Paus S. ”IL-33 causes selective mast cell tolerance to bacterial cell wall products by inducing IRAK1 degradation.” Eur J Immunol. 43(4):979-88, 2013 (doi: 10.1002/eji.201242786)

2. Ori D, Kato H, Sanjo H, Tartey S, Mino T, Akira S, Takeuchi O. “Essential roles of K63-linked polyubiquitin-binding proteins TAB2 and TAB3 in B cell activation via MAPKs.” J Immunol. 190(8):4037-45. 2013 (doi: 10.4049/jimmunol.1300173)

3. Satoh T, Kidoya H, Naito H, Yamamoto M, Takemura N, Nakagawa K, Yoshioka Y, Morii E, Takakura N, Takeuchi O, Akira S. “Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages.” Nature. 495(7442):524-8. 2013 (doi: 10.1038/nature11930)

4. Fukasaka M, Ori D, Kawagoe T, Uematsu S, Maruyama K, Okazaki T, Kozaki T, Imamura T, Tartey S, Mino T, Satoh T, Akira S, Takeuchi O. “Critical role of AZI2 in GM-CSF-induced dendritic cell differentiation.” J Immunol. 190(11):5702-11. 2013 (doi: 10.4049/jimmunol.1203155)

5. Masuda K, Ripley B, Nishimura R, Mino T, Takeuchi O, Shioi G, Kiyonari H, Kishimoto T. “Arid5a controls IL-6 mRNA stability, which contributes to elevation of IL-6 level in vivo.” Proc Natl Acad Sci U S A. 110(23):9409-14., 2013 (doi: 10.1073/pnas.1307419110)

6. Uehata T, Iwasaki H, Vandenbon A, Matsushita K, Hernandez-Cuellar E, Kuniyoshi K, Satoh T, Mino T, Suzuki Y, Standley DM, Tsujimura T, Rakugi H, Isaka Y, Takeuchi O, Akira S. “Malt1-induced cleavage of regnase-1 in CD4(+) helper T cells regulates immune activation.” Cell. 153(5):1036-49., 2013 (doi: 10.1016/j.cell.2013.04.034.)

7. Kawashima T, Kosaka A, Yan H, Guo Z, Uchiyama R, Fukui R, Kaneko D, Kumagai Y, You DJ, Carreras J, Uematsu S, Jang MH, Takeuchi O, Kaisho T, Akira S, Miyake K,

Tsutsui H, Saito T, Nishimura I, Tsuji NM. “Double-stranded RNA of intestinal commensal but not pathogenic bacteria triggers production of protective interferon-ß.” Immunity. 38(6):1187-97. 2013 (doi: 10.1016/j.immuni.2013.02.024)

8. Lee H, Komano J, Saitoh Y, Yamaoka S, Kozaki T, Misawa T, Takahama M, Satoh T, Takeuchi O, Yamamoto N, Matsuura Y, Saitoh T, Akira S. “Zinc-finger antiviral protein mediates retinoic acid inducible gene I-like receptor-independent antiviral response to murine leukemia virus.” Proc Natl Acad Sci USA. 110(30):12379-84. 2013 (doi: 10.1073/pnas.1310604110)

9. Maruyama K, Uematsu S, Kondo T, Takeuchi O, Martino MM, Kawasaki T, Akira S. “Strawberry notch homologue 2 regulates osteoclast fusion by enhancing the expression of DC-STAMP.” J Exp Med. 210(10):1947-60. 2013 (doi: 10.1084/jem.20130512)

10. Ma J, Bang BR, Lu J, Eun SY, Otsuka M, Croft M, Tobias P, Han J, Takeuchi O, Akira S, Karin M, Yagita H, Kang YJ. “The TNF family member 4-1BBL sustains inflammation by interacting with TLR signaling components during late-phase activation.” Sci Signal. 6(295):ra87. 2013 (doi: 10.1126/scisignal.2004431)

11. Mino T, Takeuchi O. “Post-transcriptional regulation of cytokine mRNA controls the initiation and resolution of inflammation.” Biotechnol Genet Eng Rev. 29(1):49-60. 2013 (doi: 10.1080/02648725.2013.801236.)