

「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 22 年度採択研究代表者

H26 年度 実績報告書

浅原 弘嗣

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
教授

RNA 階層における炎症の時間軸制御機構の解明

§1. 研究実施体制

(1)「浅原」グループ

- ① 研究代表者:浅原 弘嗣(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・炎症の時間軸及び疾患特異的な miRNA の網羅的な同定
 - ・miRNA のターゲットの同定
 - ・miRNA の発現制御機構の解明
 - ・miRNA 非依存的な転写後調節機構

(2)「高田」グループ

- ① 主たる共同研究者:高田 修治
(独立行政法人国立成育医療センター研究所 システム発生・再生医学研究部、部長)
- ② 研究項目
 - ・炎症の時間軸及び疾患特異的な miRNA の網羅的な同定

§2. 研究実施の概要

慢性炎症の分子メカニズムを解明する新たな切り口として、本研究では、miRNA および RNA 結合タンパク質による RNA レベルでの炎症制御機構に注目し、複数の研究手法を導入あるいは新たに構築し、それらを組み合わせることで、今まで解析が困難であった炎症性 RNA の機能をゲノムワイドに解析し、個体レベルでの検証、ヒト検体を用いた解析により関節リウマチを中心とした慢性炎症疾患の新たな診断および治療標的を明らかにすることを目標としている。

今年度は、関節リウマチ (RA) および変形性関節症 (OA) 滑膜組織由来 RNA を使用した次世代シーケンシングの結果から得られた特徴的な miRNA について解析を行い、RA 特異的に発現する未知の miRNA を同定した。約5000遺伝子のレポーターライブラリーを用いた miR-34a と RNA 結合タンパク質 TTP の標的スクリーニングより、新規の標的遺伝子を同定した。これら標的遺伝子は、miR-34a、TTP の過剰発現により発現が減少し、また、それらの標的配列を点変異レポーターを用いたルンフェラーゼアッセイにより明らかにした。RNA 結合タンパクの解析においては、新たなスクリーニング系を構築することで、慢性炎症において重要なサイトカイン IL-6 の mRNA を安定化する新たな遺伝子を同定し、この遺伝子のトラスジェニックマウスを用い、多発性硬化症 (MS) のマウスモデル experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) を誘導した場合、炎症が遷延化される可能性が示され、慢性炎症との関係が示唆された。またノックアウトマウスを作製し、EAE を誘導したところ、病態が軽減される傾向を示した。さらにノックアウト由来のマクロファージでは、IL-6 や GM-CSF、Cox2 などの炎症メディエーターの発現が低下していた。また miRNA 非依存的な制御機構としてロングノンコーディング RNA(lncRNA)に着目し、炎症性サイトカインの発現誘導に重要な lncRNA を同定し、転写レベルで炎症性サイトカインの発現を制御していることを見出した。