

「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

H26 年度 実績報告書

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。マウスにおける Regnase-1 欠損はサイトカインの過剰産生を通じて自己免疫疾患の発症を起こす。

Regnase-1 による炎症制御機構を解明するために、Regnase-1 が分解する mRNA を網羅的に解析した。その結果、Regnase-1 が炎症に関連する多くの mRNA を分解していることが明らかとなり、また、国際強化支援により支援を受けたドイツとの共同研究の結果、Regnase-1 が標的とする mRNA をその構造レベルで網羅的に明らかにすることに成功した。この特徴として Stem-loop 構造を上げることが出来るが、この構造は Roquin と呼ばれるこれもマウスにおいて炎症性疾患発症抑制に重要な RNA 結合蛋白質の標的 mRNA 構造とほぼ同一であることを見出した。つまり、Regnase-1 と Roquin は同じ炎症関連 RNA を同じバーコードを用いて認識することにより、炎症を精緻に制御しているという事である(未発行)。また、Roquin と Regnase-1 は細胞内で異なる局在を示し、異なる機構で炎症を制御していることも明らかとしてきている。

また、われわれは自然免疫細胞が炎症性サイトカイン遺伝子を発現する機構にも検討を加え、ショウジョウバエからヒトまで保存された Akirin2 がインターロイキン 6 遺伝子プロモーターのクロマチンリモデリングを調節することによりインターロイキン 6 産生を調節し炎症を調節している事を明らかにした。

Tartey S, Matsushita K, Vandenbon A, Ori D, Imamura T, Mino T, Standley DM, Hoffmann JA, Reichhart JM, Akira S, Takeuchi O., Akirin2 is critical for inducing inflammatory genes by bridging I κ B- ζ and the SWI/SNF complex., EMBO J., 33, 20, 2332-48, Oct, 2014 (doi: 10.15252/embj.201488447)