平成 28 年度 共同研究報告書

研究区分	一般共同研究	
研究課題	各種遺伝子欠損マウスを用いた慢性炎症の新規分子機構の同定	
新規・継続の別	新規 ・ 継続	
研究代表者	所属	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学研究室
	職名・氏名	教授・審良静男
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学研究室
	職名・氏名	特任助教・田中宏樹
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・村上正晃
研究目的 (300 字程度)	<p>各種免疫系細胞が様々な臓器で引き起こす慢性炎症は、発がんや自己免疫疾患の増悪の原因と考えられ、その発症機序の解明が強く望まれている。当研究室ではこれまで様々な遺伝子改変マウスを用いて、自然免疫機構を中心とした免疫応答メカニズムの解明を行ってきた。昨年度までに我々は炎症制御に関わる遺伝子 Regnase-1 のノックインマウスを北大遺伝子病制御研究所に導入し、村上教授らと共に非免疫系細胞において Regnase-1 が炎症時に受けるリン酸化が慢性炎症の亢進に関わっていることを明らかにした。今年度は Regnase-1 の慢性炎症応答の亢進に関わっている分子群とそのメカニズムの解明を行い、それらの成果を論文として発表することを目標とした。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>Regnase-1 は自己免疫疾患関連分子として同定された RNA 分解酵素であり、炎症関連分子の mRNA を分解することで慢性的な炎症反応を抑制している。一方で炎症が惹起された細胞内において、Regnase-1 はリン酸化を受けて最終的に分解され、それと同時に炎症関連分子の発現が引き起こされる。Regnase-1 のリン酸化を伴った mRNA 分解活性の制御メカニズムはこれまで明らかになっておらず、我々は遺伝子改変マウス等の実験手法を用いてその解明に取り組んできた。</p> <p>我々は炎症反応時の Regnase-1 のリン酸化及び分解の炎症制御に対する役割を調べるために、Regnase-1 の分解の起点となるリン酸化をアミノ酸変異により阻害したノックインマウスを作製した。我々はこのマウスを北大村上研に導入し、自己免疫疾患モデルを用いてマウスの表現型を調べた。その結果、そのマウスは自己免疫性の慢性炎症に対して耐性を示し、自己免疫性 T 細胞による非免疫系細胞の炎症誘導がこのマウスで抑制されていることが明らかとなった。慢性炎症の重要なファクターと考えられる非免疫系細胞の炎症は、自己免疫性 T 細胞から放出される特定のサイトカインによって惹起</p>	

	<p>されることが知られており、今回の結果は Regnase-1 がそのサイトカインに対して応答性を示すことを示唆していた。我々は Regnase-1 がその特定のサイトカインにより、これまで知られてきた Regnase-1 のリン酸化サイトと異なる部位でリン酸化を受けることを明らかにした。このリン酸化の役割を分子レベルで詳しく調べたところ、リン酸化された Regnase-1 は小胞体膜から細胞質へのトランスロケーションを引き起こし、それに伴って Regnae-1 による標的 RNA の分解活性が低下することを明らかにした。今回の研究から我々は活性化した細胞における Regnase-1 の翻訳後修飾とそれに伴う標的分子の発現制御のメカニズムを解明することが出来た。本共同研究では、村上研究室において確立された多発性硬化症を発症する自己免疫疾患モデルマウスを用いることにより、我々の有している Regnase-1 ノックインマウスの慢性炎症抑制メカニズムを明らかにすることが出来た。同時に本研究は、村上研究室により世界に先駆けて提唱されてきた、非免疫系細胞における慢性炎症誘導モデルのより詳細な分子メカニズムの解明に貢献することが出来た。本研究の成果は現在論文として投稿中である。</p>
成果	<p>【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと</p> <p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <p>【新聞報道】</p>