

令和元年度 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 <u>継続</u>	
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分野
	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分野
	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
概要 (100～150 字程度)	<p>当研究室で作製した Regnase の遺伝子改変マウスを遺伝子病制御研究所の動物実験施設に導入し、多発性硬化症などの慢性炎症モデルを利用して炎症状態についての表現型解析を行った。その結果、インターロイキン 17 が、とくに非免疫細胞において Act1-TBK1/IKK 依存的に Regnase をリン酸化し、Regnase の機能を阻害することで標的遺伝子発現を誘導することわかった。この研究は、Regnase のリン酸化抑制剤が、慢性炎症の新規治療薬になる可能性を示唆し、<i>J Exp Med</i> 誌に報告した。</p>	
研究目的 (300 字程度)	<p>慢性炎症は、さまざまな疾患との関連性が認められることから、より詳細な分子機構の解明が多くの病気に対する新規治療法に繋がると考えられる。当研究室は遺伝子改変マウスの作製に長けており、自然免疫に関連する分子の生理的機能を数多く明らかにしてきた。これまで我々が作製した Regnase A/A ノックインマウスや ΔC ノックインマウスなどを遺伝子病制御研究所に導入し、村上教授らとともに、Regnase が非免疫系細胞でリン酸化を受け、炎症応答を制御していることを明らかにすることを目的とする。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>当研究室で作製した遺伝子改変マウスを遺伝子病制御研究所の動物実験施設に導入し、分子神経免疫学分野で多発性硬化症などの慢性炎症モデルを誘導し、炎症状態についての表現型解析を行った。その結果、インターロイキン 17 が、とくに非免疫細胞において、Act1-TBK1/IKK 依存的に Regnase をリン酸化することがわかった。Regnase は、リン酸化を受けることで ER から細胞質へと放出され、それによって mRNA 分解活性を失い、インターロイキン 17 の標的遺伝子の発現が可能となる。これと一致して、Regnase A/A ノックインマウスや ΔC ノックインマウスでは、多発性硬化症モデルといったインターロイキン 17 を介した生体内での炎症応答に対して抵抗性であった。これらの結果は、Regnase のリン酸化を抑える薬剤</p>	

	<p>が、インターロイキン 17 を介した炎症病態の新規治療薬になる可能性を示唆している。この研究は、J Exp Med 誌に報告した。さらに我々は、Malt1 による Regnase の分解が阻害されるマウスの作出に成功し、本マウス由来の T 細胞は顕著な機能低下を示すことを多発性硬化症モデルの実験により明らかにしている。この Malt1 による Regnase 分解抑制がなぜ T 細胞機能を抑制するかについて詳細な分子機構を同定するとともに、本マウスでの非免疫細胞の免疫機能についても解析を今後進めていきたい。</p> <p>2019 年 9 月 10-11 日の日程で、遺伝子病制御研究所に来所し、IGM セミナーを行うとともに、共同研究に関してディスカッションを行った。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>【論文発表】</p> <p>Tanaka, H., Y. Arima, D. Kamimura, Y. Tanaka, N. Takahashi, T. Uehata, K. Maeda, T. Satoh, M. Murakami, and S. Akira. Phosphorylation-dependent Regnase-1 release from endoplasmic reticulum is critical in IL-17 response. J Exp Med. Jun 3;216(6):1431-1449, 2019. (IF = 10.892)</p> <p>【新聞報道】</p>