

令和4年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		IL-6 アンプ関連遺伝子欠損マウスを用いた慢性炎症病態の解析		
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 学分野	40歳 以下○	35歳 以下○
	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	特任講師・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)		慢性炎症は多様な疾患との関連性が認められる。本共同研究において、慢性炎症モデルや癌モデル、及び、Malt1 欠損マウスを用いて自然免疫系細胞、T細胞、及び、非免疫系細胞の機能に着目した解析を進め、多様な疾患の発症・悪性化の免疫病態の解明を進めている。		
研究目的 (300字程度)		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 Regnase1 A/A ノックインマウスやC末端アミノ酸配列欠損マウスなどを遺伝子病制御研究所に導入し、村上教授らと共に、Regnase1 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した(J Exp Med. 216(6):1431-1449, 2019)。本研究は、これまでの自然免疫に関連する分子の遺伝子改変マウスを用いたT細胞の機能解析を継続すると共に、我々がCD4陽性T細胞においてRegnase-1の切断を介してmRNAの安定性を制御しているMalt1分子のT細胞における機能についても詳細な解析を行い、論文化を目指す。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		当研究室で作製した遺伝子改変マウスを遺伝子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や癌モデルを誘導し、炎症状態についての表現型解析をマクロトームなどの機器も利用して、我々が精通している自然免疫系細胞と共に、分子神経免疫学分野が得意とする非免疫系細胞及びT細胞の炎症の慢性化に関わる免疫病態変化の解析を進めている。共同研究期		

	<p>間中に、<i>Regnase-1</i> の C 末端欠損遺伝子変異の自己免疫疾患モデルマウスに対する病態への影響を評価した。自己免疫疾患モデル <i>MRL/MpJ lpr</i> は、自己抗体の産生および自己免疫性の全身炎症、臓器障害を呈し、ヒトのループス腎炎や全身性エリテマトーデスに類した疾患モデルとして知られている。このモデルマウスの C57 BL/6J バックグラウンドである <i>C57 B6 lpr</i> マウスは、<i>MRL lpr</i> マウスのような自己免疫性の全身疾患症状は生じないが、リンパ節肥大やイムノグロブリン(Ig)産生が亢進する系統として知られている。今回は <i>Regnase-1</i> の C 末端欠損変異マウスと <i>C57 B6 lpr</i> マウスを交配し (<i>Regnase-1 ΔCTD x lpr</i>)、疾患症状がこの遺伝子変異によって亢進するかどうかを調べた。その結果、<i>Regnase-1 ΔCTD x lpr</i> は、<i>C57 B6 lpr</i> よりもリンパ節肥大・Ig 産生が顕著に増進していることが判明した。今後は <i>Regnase-1 ΔCTD</i> 変異が自己免疫応答を増進させる原因についてより詳細に解析する予定である。</p> <p><i>Regnase-1</i> は、T 細胞受容体シグナルの下流で活性化するパラカスパーゼ Malt1 による蛋白質切断を受けて一過的に機能を欠失し、それが T 細胞内部での <i>Regnase-1</i> 標的遺伝子の mRNA 安定性向上と細胞活性化・細胞分化に貢献している (Cell 2013 153(5):1036-1049, 2013)。本共同研究において、Malt1 による <i>Regnase-1</i> 分解がなぜ T 細胞機能を制御するかについて、Malt1 による蛋白質分解を受けない変異をもつ <i>Regnase-1</i> ノックインマウスを用いて解析する。</p> <p>本年度は、Web 会議 2 回に加え、共同研究員の田中が村上研究室を訪問し、共同研究に関するディスカッションを行った。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>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】</p> <p>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと Fukushima K, Matsumoto Y, Matsuki T, Saito H, Motooka D, Komukai S, Fukui E, Yamuchi J, Nitta T, Niitsu T, Abe Y, Nabeshima H, Nagahama Y, Nii T, Tsujino K, Miki K, Kitada S, Kumanogoh A, Akira S, Nakamura S, Kida H. J MGIT-seq for the Identification of Nontuberculous Mycobacteria and Drug Resistance: a Prospective Study. Clin Microbiol. 2023 Mar 22:e0162622. IF:11.677</p> <p>Piboonprai K, Millius A, Shimoda M, Tanaka H, Akira S, Maeda K. Breaking self-regulation of <i>Regnase-1</i> promotes its own protein expression. Genes Cells. 2023 Feb 23. doi: 10.1111/gtc.13018. IF:2.3</p>

Morisaka H, Takaishi M, Akira S, Sano S. Keratinocyte Regnase-1, a Downregulator of Skin Inflammation, Contributes to Protection against Tumor Promotion by Limiting Cyclooxygenase-2 Expression. *J Invest Dermatol.* 2022 Dec 5:S0022-202X(22)02827-5. IF:7.59

Wen Y, Emontzpohl C, Xu L, Atkins CL, Jeong JM, Yang Y, Kim K, Wu C, Akira S, Ju C. Interleukin-33 facilitates liver regeneration through serotonin-involved gut-liver axis. *Hepatology.* 2022 Sep 21. IF: 17.298

Amano H, Eshima K, Ito Y, Nakamura M, Kitasato H, Ogawa F, Hosono K, Iwabuchi K, Uematsu S, Akira S, Narumiya S, Majima M. The microsomal prostaglandin E synthase-1/PGE2 axis induces recovery from ischemia via recruitment of regulatory T cells. *Cardiovasc Res.* 2022 Aug 20:cvac137. IF:14.239

【新聞報道】