

## 【基盤研究(S)】

### 大区分H



## 研究課題名 mRNA代謝が司る免疫制御機構の解明

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授

たけうち おさむ  
竹内 理

研究課題番号：18H05278 研究者番号：10379092

キーワード：免疫応答、サイトカイン、mRNA分解

### 【研究の背景・目的】

免疫細胞は、病原体感染に対し、Toll様受容体(TLR)や抗原受容体を介して炎症性サイトカインを産生するなどして免疫応答を惹起し、病原体を排除する。しかし、過剰な免疫応答は、自己免疫疾患を始めとした様々な炎症関連疾患を引き起こすため、サイトカインなどの発現は通常免疫細胞においては厳密に制御されている。我々は、過剰な免疫応答抑制に必須のRNA分解酵素 Regnase-1を発見し、この因子が炎症性サイトカイン Interleukin-6 (IL-6)などのmRNAを分解することにより転写後レベルで免疫応答に関連したmRNA量を調節していることを見出した。また、Regnase-1とRoquinの研究から、免疫関連mRNA量が時空間において動的に制御されることで、正常な免疫機能を発揮できることを解明した。

しかし、免疫応答に関連するmRNA量の調節機構はRegnase-1などによる3'UTR制御だけではなく、mRNA修飾やコドン制御など「多くのパラメーターが動的、かつ複雑に絡み合ったmRNA代謝制御システム」であろうことは予想できるが、その分子機構は不明である。そこで本研究では、免疫関連mRNAの制御機構を多角的に解析し、これらを統合的に解析することにより免疫応答における動的mRNA代謝ネットワークを包括的に理解することを目的とする。

### 【研究の方法】

本研究では、免疫応答におけるmRNA制御機構に対し、以下の観点から検討を加える。

- 1) mRNA 3' UTR を介した免疫細胞時空間制御機構の解析
- 2) 蛋白質コード領域に隠された新たな免疫応答分子制御機構の解析
- 3) mRNA エピトランスクリプトームを介した免疫制御機構の解析

さらに1)~3)それぞれのmRNA制御機構が互いどのように関連しているのかを統合的に解析し解明することで、免疫応答における動的mRNA代謝ネットワークを包括的に理解することを試みる(図1)。

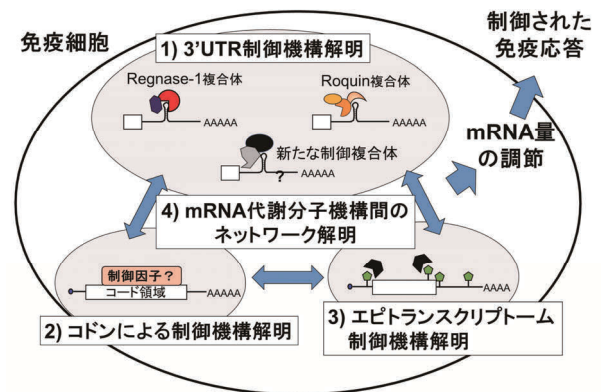


図1 研究の目的と概要

### 【期待される成果と意義】

本研究はこれまで不明であった免疫制御における動的mRNA代謝調節機構とその役割を包括的に理解するもので、この成果を転写制御などの知見と統合することで免疫システムの完全な理解が可能となることが期待される。さらに、免疫応答の制御機構を理解しこれを予測、操作することは、広範な疾患の予防や治療に重要であり、mRNA代謝を標的とした免疫制御のシーズ開発へ波及する事が期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yoshinaga M, Nakatsuka Y, Vandenberg A, Ori D, Uehata T, Tsujimura T, Suzuki Y, Mino T, Takeuchi O. Regnase-1 Maintains Iron Homeostasis via the Degradation of Transferrin Receptor 1 and Prolyl-Hydroxylase-Domain-Containing Protein 3 mRNAs. *Cell Rep.* 19:1614-1630. 2017
- Mino T, Murakawa Y, Fukao A, Vandenberg A, Wessels HH, Ori D, Uehata T, Tartey S, Akira S, Suzuki Y, Vinuesa CG, Ohler U, Standley DM, Landthaler M, Fujiwara T, Takeuchi O. Regnase-1 and Roquin Regulate a Common Element in Inflammatory mRNAs by Spatiotemporally Distinct Mechanisms. *Cell.* 161:1058-73. 2015

### 【研究期間と研究経費】

平成30年度-34年度  
148,900千円

### 【ホームページ等】

<https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/>