

【基盤研究(S)】

大区分H



研究課題名 Regnase-1 を介した mRNA 管理機構の包括的理解

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授

あきら しずお
審良 静男

研究課題番号： 20H05693 研究者番号：50192919

キーワード： Regnase-1、mRNA 安定制御、代謝調節、組織恒常性

【研究の背景・目的】

マイクロRNA やノンコーディングRNA の発見から、mRNA 制御機構の研究が盛んになっている。我々は、2009年に *IL-6* mRNA の 3'UTR に結合し、*IL-6* mRNA を分解するエンドリボヌレアーゼ Regnase-1 を同定した (図1)。これまで mRNA 安定性に関与していると報告されてきた RNA 結合蛋白質は、自身ではリボヌレアーゼ活性を持たず、ターゲット mRNA との相互作用を介してそれを exosome へとリクルートすることによって分解を促すもののみであった。哺乳動物で、マイクロRNA 形成に関わるもの他にエンドリボヌレアーゼを有する RNA 結合蛋白質は、Regnase ファミリーしか存在しない。その後の研究で、Regnase-1 は *IL-6* のみならず多くの炎症・免疫応答に関わる mRNA の産生制御に関わっており、炎症・免疫応答において必須の分子であることを明らかにしてきた。さらに、Regnase-1 が炎症・免疫応答以外の様々な代謝過程の制御にも関与していることが明らかになりつつある。Regnase-1 による炎症・免疫応答制御機構は、Regnase-1 の有する機能の一端に過ぎず、これまで知られていない Regnase-1 による mRNA の品質管理機構が数多く存在していると考えられる。本研究では、これまで蓄積された Regnase-1 に関する知見を基にして、様々な臓器における恒常性維持や細胞活性化の制御プロセスに Regnase-1 が関与しているかどうかを調べる。Regnase-1 による mRNA 産生制御のメカニズムに対して包括的かつ総合的に理解を深めることを目的とする。

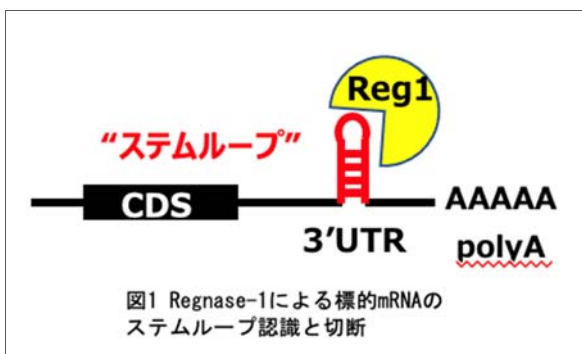
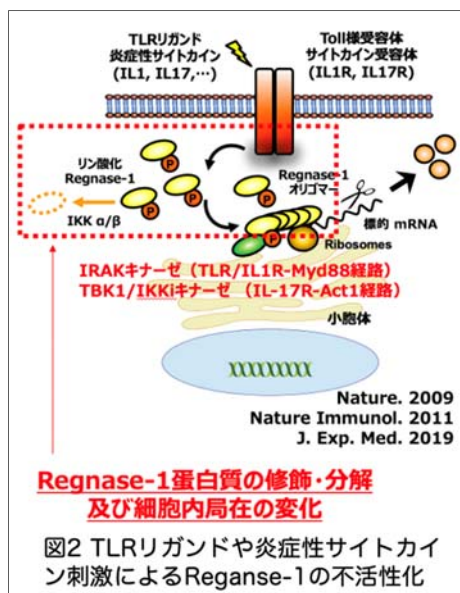


図1 Regnase-1による標的mRNAのステムループ認識と切断

【研究の方法】

免疫・炎症反応制御の新機構を担う Regnase-1 の生体での役割の全貌を解明するために、細胞・組織特異的ノックアウトマウス、機能ドメイン変異ノックインマウスなどを作製する。これらのマウス由来の免

疫細胞・非免疫細胞を用い、Regnase-1 の役割を検討する。特に、Regnase-1 自身の多彩な制御メカニズム (図2) や代謝における役割について機能解析を行う。また、Regnase-1 のエンドヌクレアーゼ活性を阻害する新規分子や低分子化合物の探索と効果について調べ、創薬への応用の可能性を探る。



Regnase-1蛋白質の修飾・分解及び細胞内局在の変化

図2 TLRリガンドや炎症性サイトカイン刺激によるRegnase-1の不活性化

【期待される成果と意義】

これまで取り組んできた Regnase-1 による免疫・炎症反応制御に関する知見を深めるだけでなく、代謝制御を含めて理解することで、RNA 生物学の新領域の開拓が期待される。また、Regnase-1 を介した免疫機能を制御する低分子化合物の探索や開発を進めることは、疾患克服に向けて重要である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Tanaka H et al, J. Exp. Med. (2019)
- ・ Nagahama Y et al, PNAS (2018)

【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 152,400千円

【ホームページ等】

<http://hostdefense.ifrec.osaka-u.ac.jp/ja/index.html>