

mRNA 分解酵素 **Regnase-1** のリン酸化を通じた活性調節機構の解明

—慢性炎症性疾患の治療法開発に新たな道—

キーワード: Regnase-1、リン酸化、インターロイキン17、創薬ターゲット

【研究成果のポイント】

- ◆ mRNA 分解酵素 Regnase-1 がインターロイキン 17 刺激によりリン酸化されることを発見
- ◆ Regnase-1 のリン酸化が様々な炎症反応の制御のために重要な役割を果たしていることを解明
- ◆ インターロイキン 17 の関連する難治性の慢性炎症性疾患の治療薬開発の可能性を示唆

❖ 概要

免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学研究室の田中宏樹 特任助教、佐藤荘 准教授、前田和彦 特任准教授、審良静男 特任教授(微生物病研究所兼任)らの研究グループは、メッセンジャーRNA^{※1}を分解する酵素 Regnase-1^{※2}が、炎症性サイトカインのインターロイキン17^{※3}によりリン酸化され、そのリン酸化が様々な炎症反応を制御する上で非常に重要な役割を担っていることを発見しました。

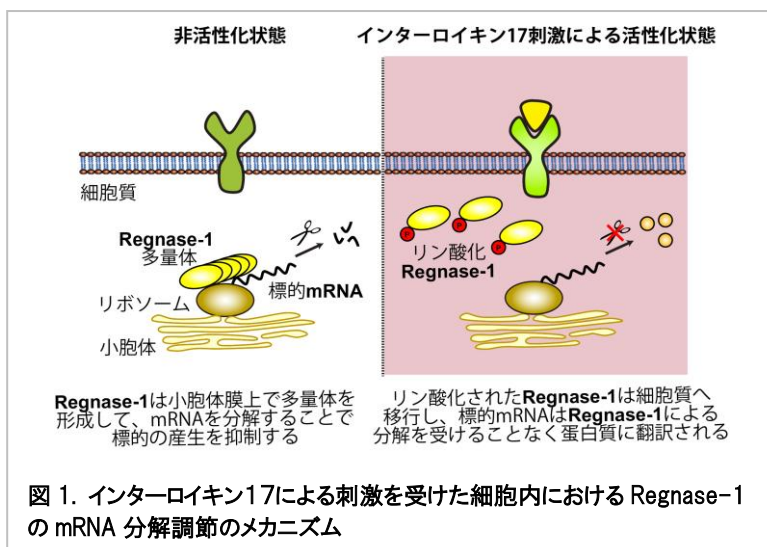
我々の体は常に外界からのウイルスや病原体の侵入にさらされており、それらに対抗するために様々な免疫応答システムを備えています。

炎症反応はその中でも主要な防御機構であり、それらは異物を感知した際に産生される炎症性サイトカインと呼ばれるタンパク質によって駆動されます。炎症性サイトカインが細胞表面上のサイトカイン受容体と結合すると、シグナル伝達^{※4}と呼ばれる細胞内における一連の過程を経て炎症反応が引き起こされます。審良教授らの研究グループは、炎症性サイトカインの一つであるインターロイキン17によるシグナル伝達過程の中で Regnase-1 がリン酸化を受け、それによって Regnase-1 の細胞内での局在が変化することを明らかにしました。Regnase-1 はリン酸化されていない状態では小胞体^{※5}膜上のリボソームと呼ばれる分子と結合し、Regnase-1 自身が多数集まった会合体(多量体)を形成して標的 mRNA を分解することで炎症反応を抑制していますが、リン酸化されると Regnase-1 はリボソームから離れてバラバラになり、標的 mRNA を分解できず炎症反応を抑制しなくなります(図1)。

本研究成果から、Regnase-1 のリン酸化が炎症性サイトカインによる炎症応答の引き金となっており、Regnase-1 のリン酸化を抑制することによって炎症応答を抑制することができる可能性が示唆されました。したがって、Regnase-1 のリン酸化を阻害する化合物は慢性炎症性疾患^{※6}の有効な治療薬になることが期待されます。また、インターロイキン17によるシグナル伝達の詳細な分子メカニズムを解明した点においても本研究は有意義です。

❖ 研究の背景

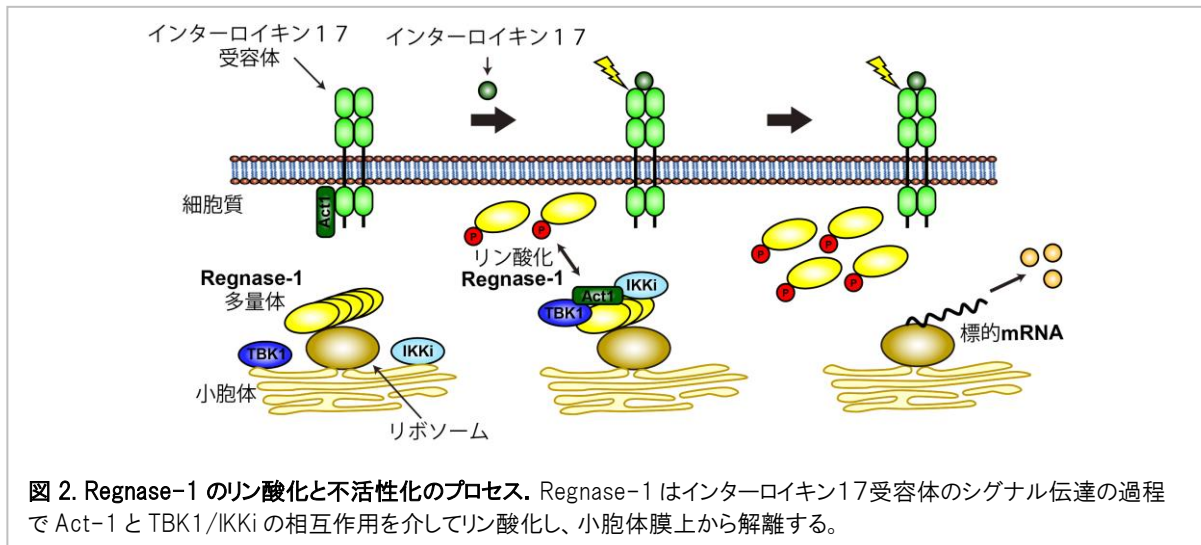
炎症反応は病原菌やウイルスなどの異物を除去するために欠かすことのできない生体防御機構であり、様々な免疫細胞を患部に集めたり、発熱を促したりすることで異物の侵入に対抗します。しかし、炎症反応が正しく制御されない場合、この反応は患部の継続的な破壊を伴う慢性炎症性疾患などの病気の原因となってしまいます。審良教授らはこれまでの研究で、mRNA 分解酵素の Regnase-1 が炎症反応を制御する遺伝子であることを世界に先駆けて発見しました(Nature 2009, Nat. Immunol. 2011)。今回の研究では、炎症性サイトカイン(特にインターロイキン17)によって



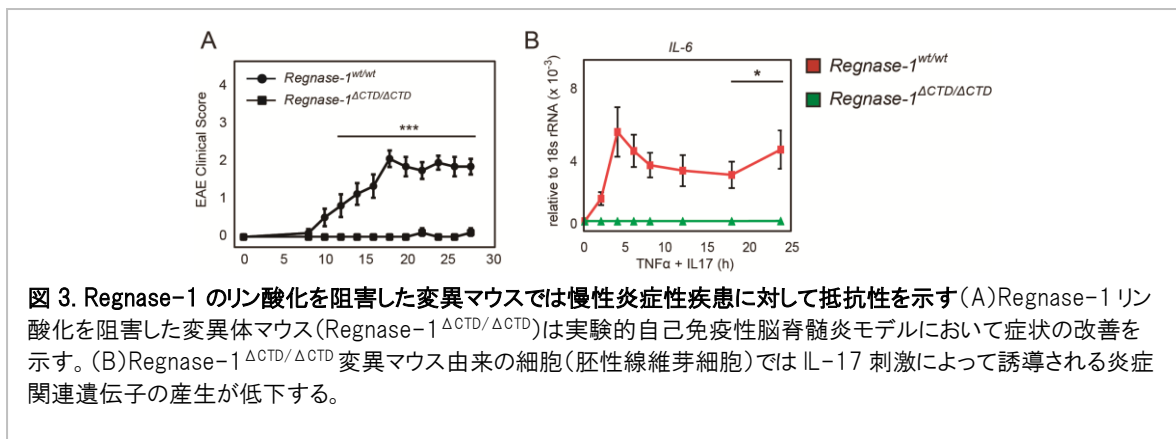
引き起こされる炎症反応の中で Regnase-1 がリン酸化されることが炎症制御機構において非常に重要であることを発見し、Regnase-1 のリン酸化を阻害することで強い抗炎症効果が得られることを明らかにしました。

❖ 本研究の成果

研究グループは、インターロイキン17による細胞刺激によって Regnase-1 がリン酸化されることを発見しました。さらに、そのメカニズムについて解析を進めた結果、Regnase-1 が Act-1 というアダプター蛋白質と相互作用し、TBK1/IKK β の2種類の蛋白質によってリン酸化を受けると、リン酸化された Regnase-1 が小胞体膜上から細胞質へと移動することを突き止めました(図 2)。Regnase-1 はリボソームから離れることで標的 mRNA を分解できなくなり、それによって炎症を引き起こす物質の産生が引き起こされると考えられます。



研究グループは、Regnase-1 のリン酸化が炎症反応の抑制に重要であることを確かめるために、インターロイキン17によってリン酸化を受けないような遺伝子改変を施した Regnase-1 変異マウスを作製しました。このマウスはインターロイキン17が疾患の増悪に関与していると考えられている実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて強い抵抗性を示し、変異マウス由来の細胞はインターロイキン17による炎症関連遺伝子の産生を強く抑制しました(図 3)。このことから、Regnase-1 のリン酸化がインターロイキン17による炎症反応を誘導していることが明らかになりました。



インターロイキン17は他の炎症性サイトカインと異なる性質として、細胞活性化時に炎症関連遺伝子の mRNA の安定化を促すことが知られており、これが炎症反応の持続的かつ強い増幅効果をもたらし、慢性炎症性疾患の増悪の主要な原因となることが知られています。Regnase-1 は mRNA の分解や安定化に関わる遺伝子であり、Regnase-1 が炎症関連遺伝子の発現制御と慢性炎症性疾患の抑制に積極的に関与していることを明らかにしました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究において Regnase-1 のリン酸化阻害変異マウスがインターロイキン17の関与する炎症を強く抑制したことから、インターロイキン17による細胞活性化に伴う Regnase-1 のリン酸化を阻害することによって、慢性炎症性疾患にみられる持続的な炎症反応を抑制できる可能性が示唆されました。インターロイキン17は多発性硬化症、乾癬、膠原病など難治性の慢性炎症性疾患の増悪に関わっており、それらの疾患増悪を抑制できる Regnase-1 のリン酸化阻害剤は、これらの疾患に対する非常に有力な治療薬になる可能性があります。また、インターロイキン17の持つ炎症関連遺伝子の mRNA の安定化に対する分子メカニズムの一端を明らかにした点においても、本研究はインターロイキン17に関する研究分野の発展に貢献するものと考えております。

❖ 用語説明

※1 メッセンジャーRNA(mRNA)

DNA に含まれる遺伝子の情報をタンパク質に変換する際に核内で合成される物質。これがリボソームに結合されてタンパク質に変換されることによって遺伝子の機能が発揮される。

※2 Regnase-1(レグネース-1)

インターロイキン6等の炎症反応を引き起こす遺伝子の mRNA を分解するタンパク質(酵素)

※3 インターロイキン17

一部の CD4 陽性 T 細胞(T_H17 細胞)から分泌される、炎症反応を引き起こす作用を持ったタンパク質(サイトカイン)の一種。哺乳類では5種類存在する。インターロイキン17は細胞表面上の受容体と結合すると、炎症反応に関連する複数の遺伝子の mRNA を長時間増幅することで強い炎症反応を引き起こすことが知られている。

※4 シグナル伝達

受容体に対して活性化を促す特定の物質(リガンド)が結合することによって生じた物理的・化学的変化(シグナル)が細胞内に伝搬し、様々な生理的作用(蛋白質の産生、細胞の移動、細胞死など)を引き起こす過程。

※5 小胞体(粗面小胞体)

核膜とつながった細胞小器官(オルガネラ)で、表面にリボソームが多く付着している。このリボソーム上に mRNA が結合して蛋白質への翻訳が行われる。

※6 慢性炎症性疾患

自分自身の組織に対して誤って免疫細胞が反応して、炎症性物質を継続的に出し続けることによって引き起こされる疾患。患部では常に炎症が持続することで発熱や組織破壊や変形を伴う。多発性硬化症、乾癬、膠原病など難治性のものが多い。インターロイキン17を産生する T_H17 細胞が疾患の増悪に関連していることが報告されているが、その詳細なメカニズムは解明されていない。

※7 TBK1/IKKi

I κ B キナーゼ(IKK)ファミリーに属するリン酸化酵素。Toll 様受容体やインターロイキン17受容体にリガンドが結合した際に、標的タンパク質をリン酸化することでシグナル伝達を促進することが知られている。

【研究者のコメント】 <田中宏樹 特任助教>

インターロイキン17は自分自身ではそれほど炎症を誘発しないのに、他のサイトカインと組み合わせることで持続的に強い炎症反応を引き起こすという、他の炎症関連物質と一線を画した謎多きサイトカインとして知られており、多くの慢性炎症疾患に関わっています。今回の研究結果は、このサイトカインのもつ不思議な性質の解明に近づく大きな一歩であり、なおかつこのサイトカインの関わる難治性の炎症疾患の治療法の開発に道を拓くということで、アカデミックの研究としても創薬に向けた研究としても大変意義深い研究ができたのではないかと実感しています。

❖ **掲載論文**

本研究成果は、2019年5月14日(火)午後10時(日本時間)に米国科学誌「The Journal of Experimental Medicine」(オンライン)に掲載されました。

【タイトル】 “Phosphorylation-dependent Regnase-1 release from endoplasmic reticulum is critical in IL-17 response.”

【著者名】 Hiroki Tanaka¹, Yasunobu Arima³, Daisuke Kamimura³, Yuki Tanaka³, Noriyuki Takahashi⁴, Takuya Uehata⁴, Kazuhiko Maeda^{1,2}, Takashi Satoh^{1,2}, Masaaki Murakami³, Shizuo Akira^{1,2,*}. (* 責任著者)

【所属】

¹ 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

² 大阪大学 微生物病研究所 自然免疫学分野

³ 北海道大学 遺伝子病制御研究所 分子神経免疫学分野

⁴ 中外製薬株式会社 鎌倉研究所

❖ **特記事項**

本研究は、日本学術振興会(JSPS)及びアメリカ国立衛生研究所(NIH)の支援を受けて行われました。なお、本研究は北海道大学遺伝子病制御研究所・分子神経免疫学分野及び中外製薬株式会社・鎌倉研究所と共同で行われました。