

炎症が制御される新たなメカニズムの解明

—タンパク質「14-3-3」を介した新たな Regnase-1 の抑制機序—

概要

京都大学大学院医学研究科 竹内理 教授らの研究グループは、炎症を抑えるブレーキとしての働きをもつ Regnase-1(レグネース-1)が、感染などによって炎症を起こす刺激下では「14-3-3」というタンパク質によってその働きが抑制され、炎症の増減に寄与していることを見出しました。

Regnase-1 は RNA 分解酵素として働き、サイトカインなど炎症を起こす分子をコードする mRNA を分解することで炎症反応を抑えています。一方、炎症反応は病原体を排除するにあたって重要な役割を持つため、Regnase-1 の働きを弱め、炎症反応に対するブレーキを外す詳しいメカニズムについては、今まで不明な点が残されたままでした。

本研究では、Regnase-1 と結合するタンパク質を網羅的に探索することにより、炎症刺激下において 14-3-3 というタンパク質が Regnase-1 と結合し、Regnase-1 の働きを抑えていることが明らかとなりました。炎症性疾患と強いかわりのある Regnase-1 の制御メカニズムの解明は、今後、Regnase-1 を疾患治療の標的とする際の鍵となる可能性が考えられます。

本研究成果は、2021 年 10 月 12 日に国際学術誌「eLife」にオンライン掲載されました。

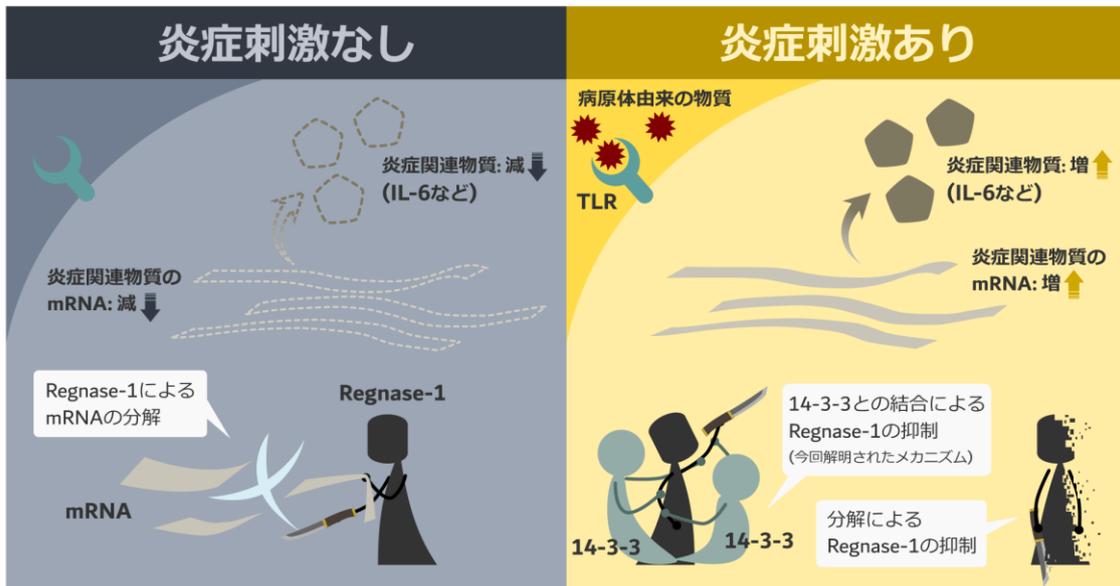


図 Regnase-1 による炎症抑制メカニズム(左)と、炎症刺激を受けた際の Regnase-1 の 14-3-3 による抑制メカニズム(右)

1. 背景

私たちの体では病原体から身を守るために様々な仕組みが備わっています。そのなかで、炎症反応は病原体を体から排除するため、免疫細胞を活性化する重要な働きを持っています。病原体に感染すると、私たちの体を構成する細胞は Toll-like receptor (TLR、トル様受容体) というセンサーを使って病原体由来の物質を検知し、細胞内で炎症を担うタンパク質を産生し始めます。しかしながら、炎症反応が過剰に起きてしまうと私たちの体もダメージを受け、かえって悪影響を受けてしまうことがあります。そのような事態を防ぐために、私たちの体には炎症を抑制する様々な仕組みが備わっていることが今まで数多く報告されてきました。

これまで本研究グループは、炎症を抑える働きをもつ分子「Regnase-1」について、炎症を抑えるメカニズムや疾患との関連について研究してきました。Regnase-1 は炎症を担うタンパク質、例えばインターロイキン 6 (IL-6) 等のサイトカインや COX-2 といった炎症関連因子、の産生を減らすことで炎症を抑えています。より詳しく説明すると、炎症を担うタンパク質はそれぞれ mRNA という物質を基にして作られますが、Regnase-1 はそのメッセンジャーRNA (mRNA) を分解することで、そこから炎症関連のタンパク質が翻訳されて産生されるのを防いでいます(図 左)。Regnase-1 をもたないマウスは重篤な炎症性疾患を自然発症します。またヒトにおいて、Regnase-1 の異常は潰瘍性大腸炎や特発性肺線維症などの病気に関わることも明らかになってきました。これは Regnase-1 が炎症を抑える上で重要な役割を果たしていることを示しています。

Regnase-1 は炎症を抑えるブレーキとしての働きを持っていますが、炎症反応は病原体を体から排除するうえで欠かせない存在です。炎症が必要とされているとき、Regnase-1 はどのような制御を受けているのでしょうか。以前の研究で、TLR が病原体由来の物質を検知すると、Regnase-1 は分解されることが分かっていました。Regnase-1 の量を減らすことで炎症を担うタンパク質の産生が抑制されないようにしているのです。しかしながら、Regnase-1 の量は、しばらくするとまた元に戻ってしまいます。そのため、Regnase-1 の働きを抑制する仕組みとして、Regnase-1 の分解というメカニズムだけでは説明がつかせませんでした。そこで本研究では、分解以外の方法で Regnase-1 を制御する仕組みがあるのではないかと考え、そのメカニズムを解明すべく、以下のような方法を用いて研究を行いました。

2. 研究手法・成果

本研究では Regnase-1 がどのようなタンパク質と結合するかというアプローチで、炎症刺激下における Regnase-1 の制御メカニズムを調べました。Regnase-1 とこれに結合したタンパク質を免疫沈降という方法を用いて単離し、質量分析という技術を使ってこれらのタンパク質がどのようなものかを調べました。すると、Regnase-1 と結合するタンパク質は、炎症刺激された細胞から単離したものと、炎症刺激されていない細胞から単離したものとで大きく異なることが分かりました。その中でも特に、「14-3-3」というタンパク質が炎症刺激された細胞で顕著に Regnase-1 と結合することに注目しました。追加の実験で Regnase-1 と 14-3-3 の結合がどのような状況で引き起こされるのかを調べたところ、MyD88 や IRAK1 という分子に依存して受容体の活性化が伝達される刺激、例えば IL-1 β や LPS といった刺激を受けた細胞で Regnase-1 は 14-3-3 と結合することが分かりました。

次に、このような刺激で Regnase-1 と 14-3-3 の結合が引き起こされるメカニズムを調べました。14-3-3 と結合した Regnase-1 の特徴を電気泳動という方法で調べたところ、14-3-3 と結合した Regnase-1 はリン酸化という修飾を受けていることが分かりました。さらに、Regnase-1 は炎症刺激を受けた細胞内では特定の部位がリン酸化され、そのうちの 2 つのリン酸化が 14-3-3 との結合に必須であることが分かりました。

Regnase-1 と 14-3-3 の結合が Regnase-1 の働きにどのような影響を与えるのかを調べるために、炎症刺

激を受けなくても 14-3-3 と結合するような Regnase-1 の変異体を用いてその機能を調べたところ、14-3-3 と結合した Regnase-1 は分解対象の mRNA と結合できず、結果として炎症を担うタンパク質の産生を抑制しにくくなっていることが分かりました。また、14-3-3 との結合に必須なリン酸化が起きないような Regnase-1 の変異体、炎症刺激を受けても分解されないような Regnase-1 の変異体、14-3-3 と結合できず分解もされないような Regnase-1 の変異体の機能を炎症刺激下で比べてみたところ、14-3-3 と結合できず分解もされないような Regnase-1 は他のどの変異体よりも強く分解対象の mRNA を分解することが分かりました。このことから、IL-1 β や LPS といった炎症刺激下では、Regnase-1 の分解だけでなく、14-3-3 との結合という今回新た見つかったメカニズムの 2 つの機構が並列して Regnase-1 の機能を抑えていることが明らかになりました(図 右)。つまり、病原体の感染に対して適切に応答するために、Regnase-1 による炎症のブレーキ機能を解除するメカニズムが複数存在し、システムとして機能していることが明らかとなりました。

3. 波及効果、今後の予定

Regnase-1 は様々な炎症性疾患と関わりのある非常に重要な分子です。最近では癌やその治療との関連性も報告されています。本研究で Regnase-1 の新たな制御メカニズムが解明されたことは、今後どのようにして Regnase-1 を創薬のターゲットにするかを考える上で、重要な鍵となる可能性があります。

Regnase-1 と 14-3-3 の結合がどのような疾患とどのように影響するのか、さらなる研究が必要になるでしょう。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 19H03488(研究開発代表者：竹内 理)、日本医療研究開発機構(AMED) JP20gm4010002 (研究開発代表者：竹内 理)、日本学術振興会 Core-to-Core Program (研究開発代表者：竹内 理)、日本学術振興会 19H03488、221S0002、16H06279 (研究開発代表者：三野 享史)の一環で行われました。

<研究者のコメント>

本研究を通して Regnase-1 の新たな制御メカニズムを明らかにし、こうして発表できたことを非常にうれしく思います。是非論文のほうも読んでみてください。また、これまでご協力、応援いただいた方々に改めて御礼申し上げます。

<論文タイトルと著者>

タイトル：IRAK1-dependent Regnase-1-14-3-3 complex formation controls Regnase-1-mediated mRNA decay (IRAK1 を介した Regnase-1 と 14-3-3 の複合体形成が Regnase-1 による mRNA 分解を制御する)

著者：Kotaro Akaki, Kosuke Ogata, Yuhei Yamauchi, Noriki Iwai, Ka Man Tse, Fabian Hia, Atsushi Mochizuki, Yasushi Ishihama, Takashi Mino, and Osamu Takeuchi

掲載誌：eLife DOI：10.7554/eLife.71966