

【目的】 自然免疫は、病原体感染を最初に認識し、炎症性サイトカインを介して急性炎症を引き起こす。病原体による免疫刺激に対する炎症性サイトカインの発現は、転写および転写後制御により厳密に制御されており、中でも RNA の安定性や翻訳を制御する転写後制御はサイトカイン産生を制御する重要なプロセスの一つである。我々はこれまで新規 RNA 分解酵素 Regnase-1 が炎症性サイトカイン mRNA を分解することで過剰な免疫応答を抑制するサイトカイン産生のブレーキ役を担っている事を見出し、そして最近 Regnase-1 は RNA helicase UPF1 依存的にタンパク質翻訳が生じている (translationally active) mRNA を分解していることを明らかにした。しかしながら、どのように UPF1 が Regnase-1 による mRNA 分解に関与しているのかほとんど分かっていなかった。そこで、本研究ではその作用メカニズムについて検討した。

【方法】 Regnase-1 と UPF1 の相互作用のメカニズムを検討するために、Regnase-1 と相互作用している UPF1 の領域を様々な Regnase-1 変異体と UPF1 変異体を用いた免疫沈降法により検討した。更に、その Regnase-1 と UPF1 の相互作用が Regnase-1 による mRNA 分解に必要などうかを検討するために、ルシフェラーゼ遺伝子の下流に Regnase-1 の標的 3' UTR (*Il6* および *Ptgs2* の 3' UTR) を挿入したレポーターアッセイを行なった。また、UPF1 リン酸化のキナーゼを同定するために、siRNA によるノックダウン実験を行なった。

【結果】 UPF1 の T28 リン酸化が Regnase-1 と UPF1 の相互作用に必要であった。更に、PI3 キナーゼファミリーの一つである SMG1 によりこの UPF1 の T28 リン酸化は生じ、SMG1 による UPF1 の T28 リン酸化が Regnase-1 と UPF1 の相互作用を制御し、Regnase-1 による mRNA 分解に必要な事を明らかにした。すなわち、SMG1 は Regnase-1 による mRNA 分解を介した炎症性サイトカイン産生の新しい転写後制御因子である事が明らかとなった。

SMG1 による Regnase-1 を介した炎症関連 mRNA 制御

