

自然免疫における炎症の転写後調節 メカニズム

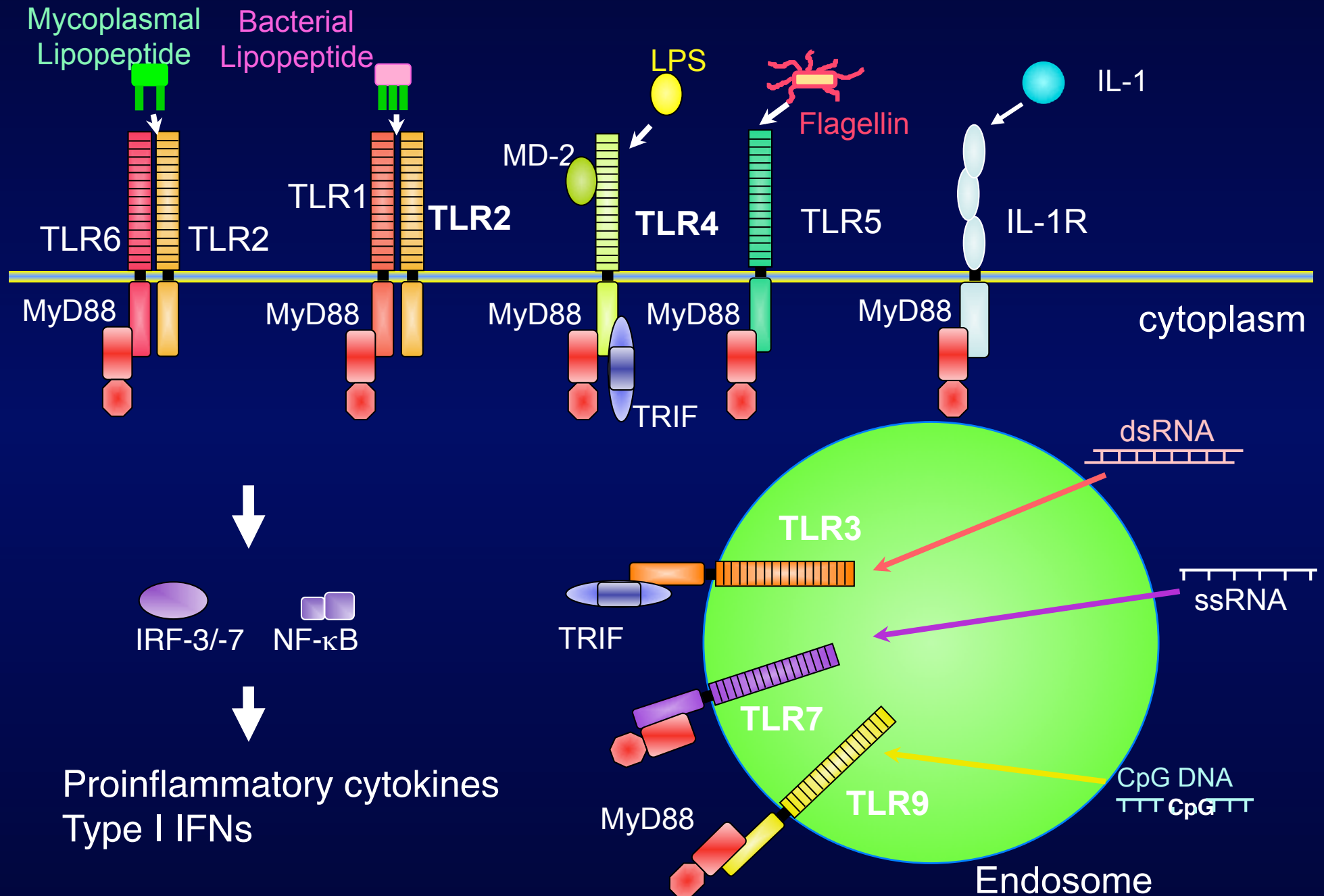
竹内 理

京都大学ウイルス研究所
感染防御研究分野



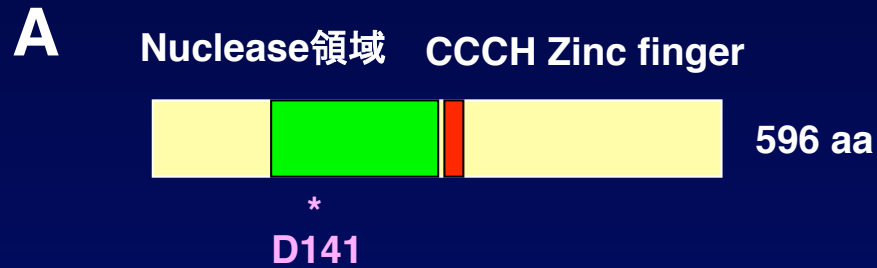
京都大学ウイルス研究所

Toll-like receptors and their ligands

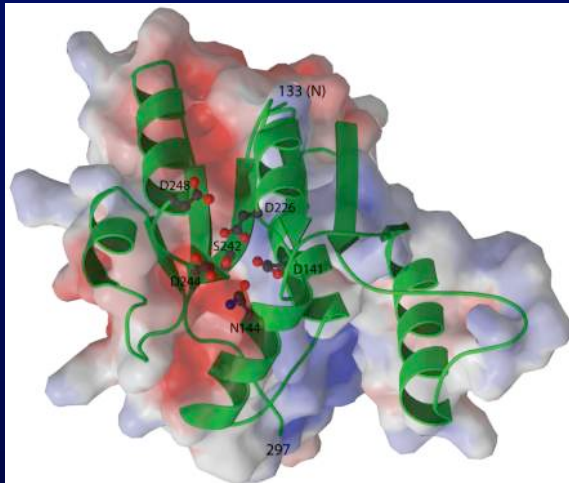


Zc3h12aはTLR刺激により発現誘導されるRNA分解酵素である

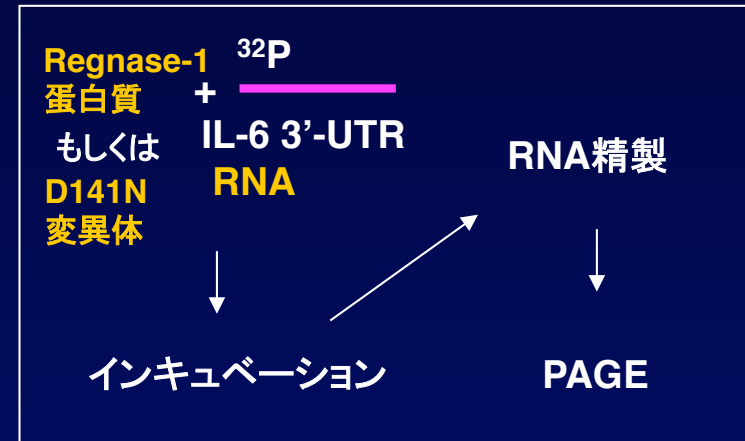
Zc3h12a=Regulatory RNase (Regnase-1)



B Regnase-1のRNase領域構造モデル

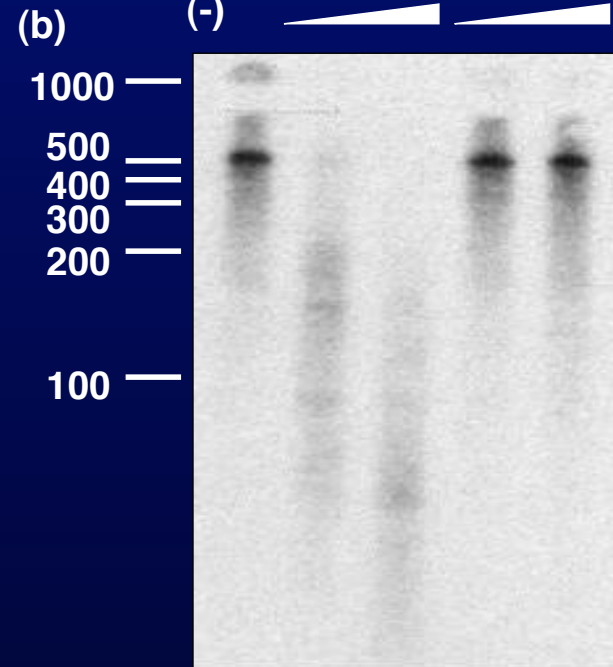


C

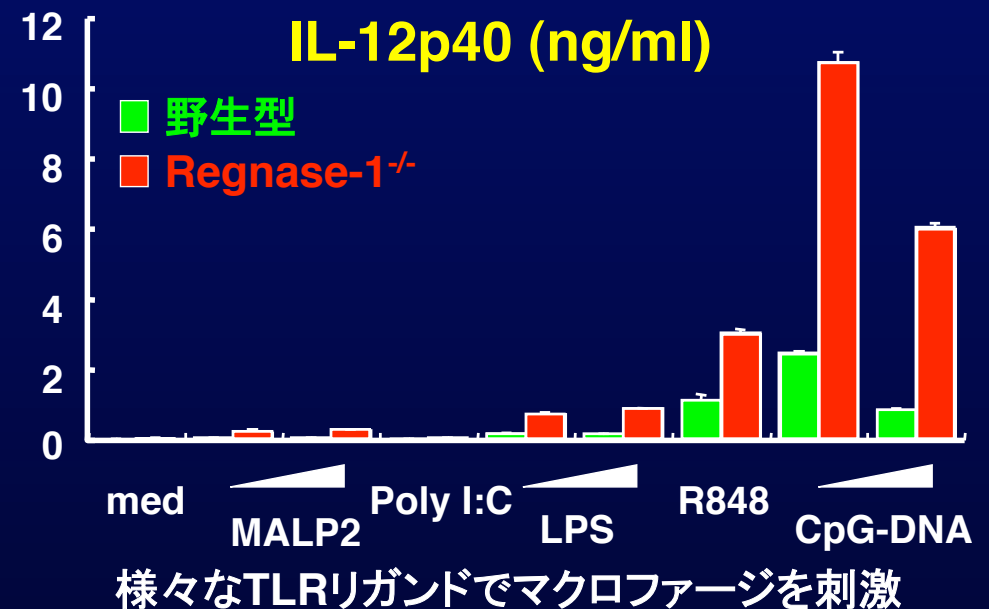
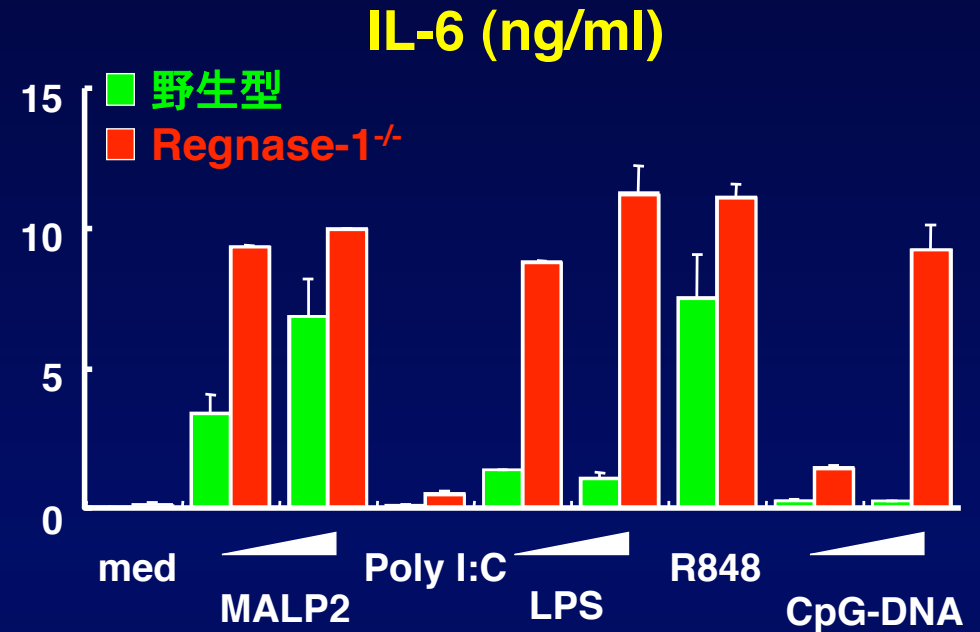
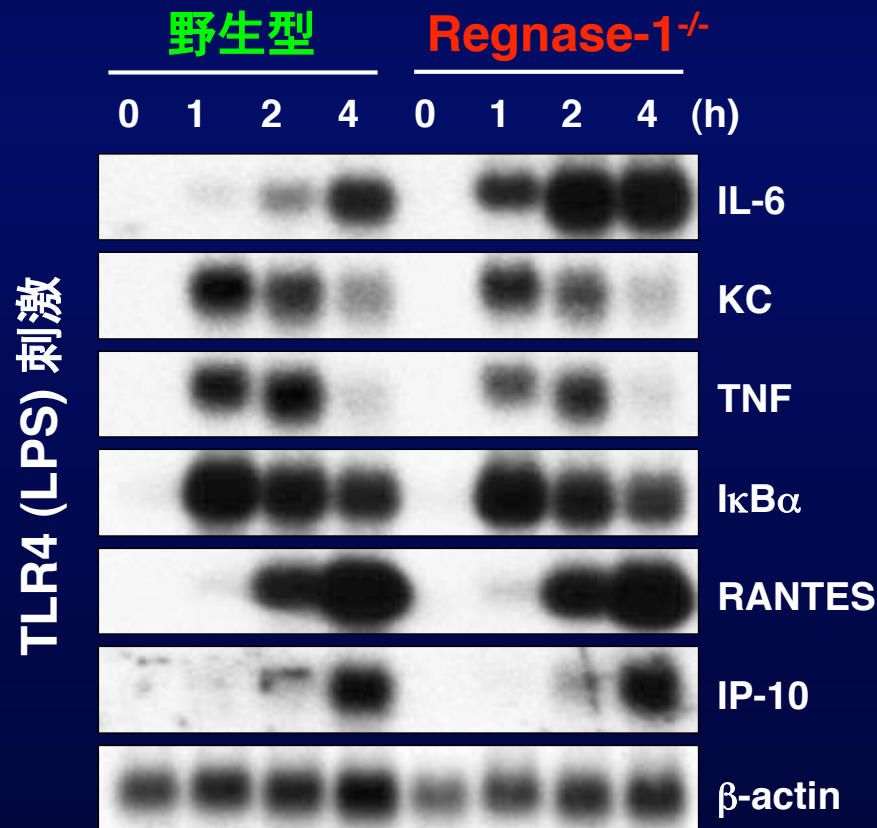
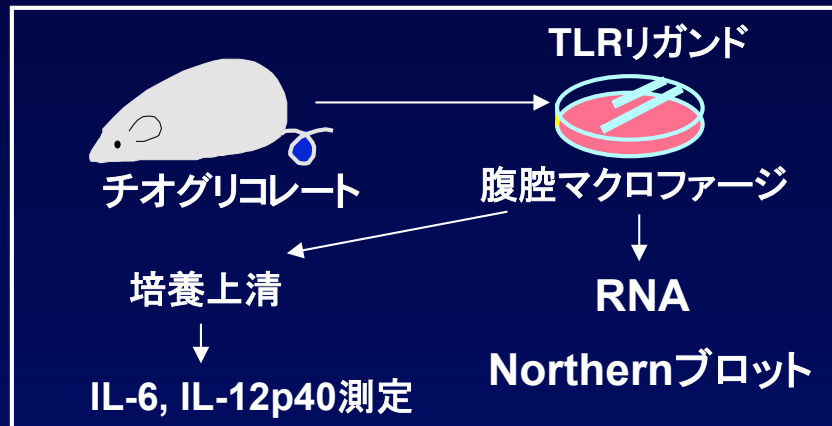


Regnase-1 のRNase活性

Regnase-1 D141N



Regnase-1欠損マウスマクロファージはTLR刺激に対するIL-6及びIL-12p40発現が上昇している



Regnase-1は自己免疫性炎症性疾患の発症を抑制するために必須である.

脾臓

野生型

Regnase-1^{-/-}



腸間膜リンパ節

野生型

Regnase-1^{-/-}

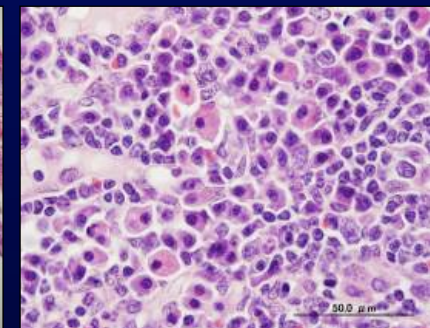
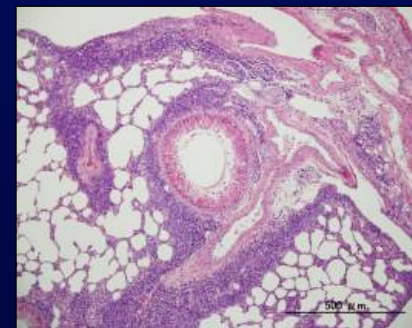
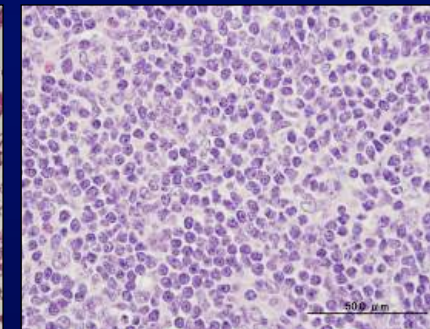
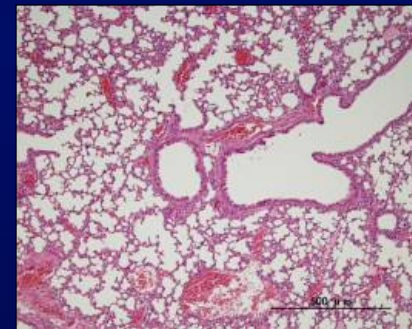


鼠径リンパ節

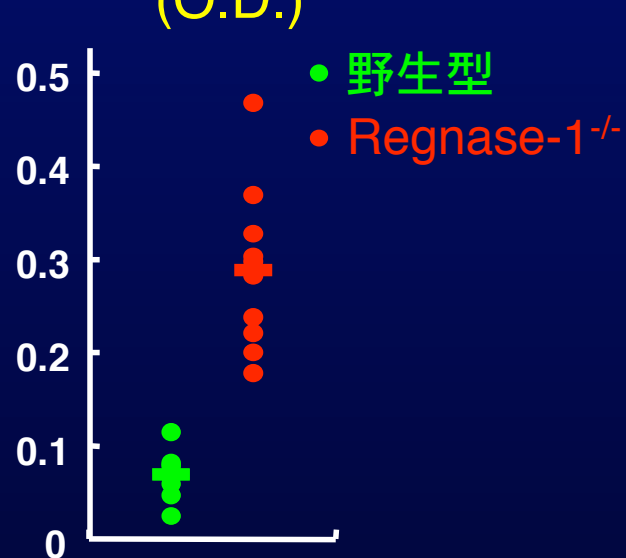


肺

鼠径リンパ節



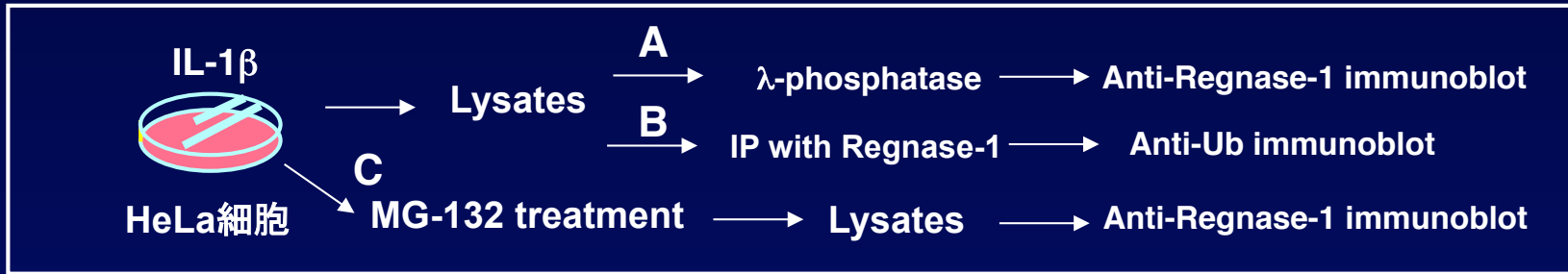
抗核抗体
(O.D.)



野生型

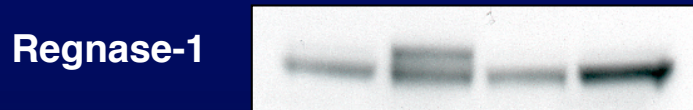
Regnase-1^{-/-}

IL-1 β やTLR刺激はRegnase-1のリン酸化、ユビキチン化、プロテオソームによる分解を引き起こす。



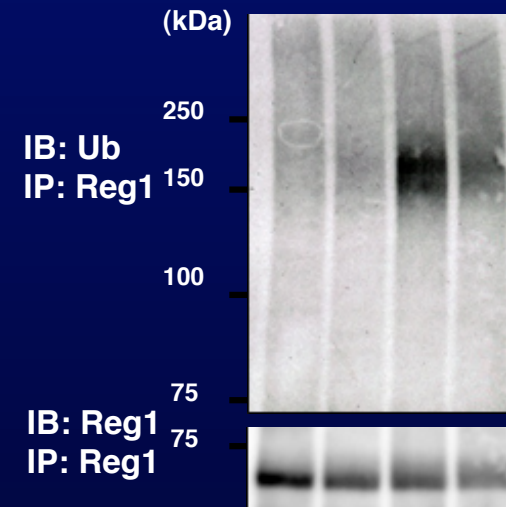
A

IL-1 β (10 ng/ml)	-	+	-	+
λ -phosphatase	-	-	+	+



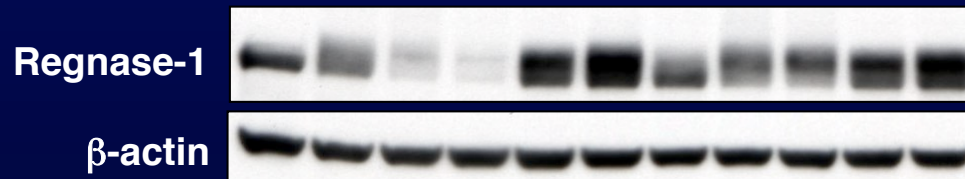
B

	IL-1 β			
	0	5	15	30
	(min)			

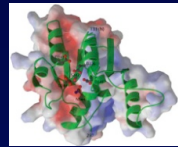


C

	0.1% DMSO					MG-132 (1 μ M)					
	N	5	15	30	120	240	5	15	30	120	240
	(min)										



IKKβがRegnase-1のS435及びS439をリン酸化する



a

リコンビナント
Regnase-1
蛋白質

もしくはRegnase-1
S435A/S439A変異体

+

³²P ATP

IKKβ

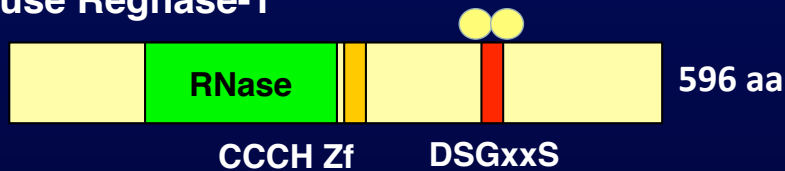
↓

In vitro キナーゼアッセイ

Regnase-1にはDSGxxSモチーフが存在する

Mouse Regnase-1	431	ECLDSGIGSLES	442
Human Regnase-1	434	DCLDSGIGSLES	435
IκBα	28	DRHDSGLDSMKD	39
IκBβ	15	EWCDSGLGSLGP	26
β-Catenin	29	SYLDSGIHSGAT	40

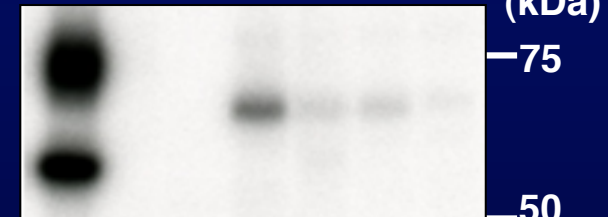
Mouse Regnase-1



Regnase-1	-	-	WT	WT	S435A	S439A	S435A/S439A
IκBα	+	-	-	-	-	-	-
IKKβ	+	+	-	+	+	+	+

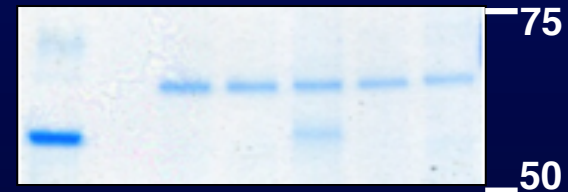
Regnase-1

IκBα



Regnase-1

IκBα



Cytokine gene regulation by the control of Regnase-1 expression

