

Title	A novel nuclear RNase, N4BP1, controls inflammatory responses
Author(s)	今村, 智子
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/60019">https://hdl.handle.net/11094/60019</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	いまむらともこ 今村智子
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 26257 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	A novel nuclear RNase, N4BP1, controls inflammatory responses. (N4BP1は核内におけるRNaseとして炎症応答の制御に寄与する新規のタンパク質である)
論文審査委員	(主査) 教授 審良 静男  (副査) 教授 改正 恒康 教授 石井 優 准教授 村上 正晃

## 論文内容の要旨

The immune systems have been evolved to protect us from the microbial infections. However, excess and persistent activation of immune cells leads to the cause of inflammatory diseases via the action of cytokines. Thus, the immune cell activation is tightly controlled at the transcriptional and post-transcriptional levels. The control of transcriptional activation of inflammatory genes mediated by key transcriptional factors such as NF- $\kappa$ B has been well understood. In addition, recent studies revealed the importance of post-transcriptional regulation in cytokine production in innate immune cells. Regnase-1 was previously identified as an RNase destabilizing mRNAs encoding proinflammatory cytokines such as IL-6 in the cytoplasm. Nedd4 binding protein 1 (N4bp1) harbors a C-terminal nuclease domain homologous to that of Regnase-1, and has been shown to localize in the nucleus. In this study, I show that N4bp1 is critical for controlling production of cytokines in macrophages and regulation of B cell proliferation. Although activation of NF- $\kappa$ B was unaffected, Toll-like receptor (TLR)-mediated expression of a set of mRNAs such as *Il6*, *Il12b* and *cxcl1* was enhanced in *N4bp1*<sup>-/-</sup> macrophages. Reconstitution of wild-type, but not

nuclease-inactive mutant (D621N), N4BP1 in *N4bp1*<sup>-/-</sup> macrophages suppressed IL-6 production. Cytokine mRNA levels were increased in the nuclear RNAs collected from *N4bp1*<sup>-/-</sup> macrophages, suggesting that N4BP1 degrades its target RNAs in the nucleus. Furthermore, *N4bp1*<sup>-/-</sup> B cells also showed increased responses to TLR stimulation. Consistently, serum immunoglobulin levels were increased and autoantibodies were produced in *N4bp1*<sup>-/-</sup> mice. Interestingly, *N4bp1*<sup>-/-</sup> mice spontaneously developed an autoimmune disease characterized by glomerulonephritis, duodenitis and pneumonia. These data indicate that N4BP1-mediated decay of nuclear RNA is important for the regulation of the immune system and prevention of the development of autoimmune inflammation.

## 論文審査の結果の要旨

過剰な免疫応答は宿主にとっても有害となり得るため、免疫応答においては炎症応答を誘発する機構のみならず、これらを制御する機構が不可欠である。

申請者はN4BP1ノックアウトマウスの作製により、N4BP1が免疫応答の制御機構において重要な役割を果たしていることを明らかとした。N4BP1ノックアウトマウスは加齢とともに自己免疫疾患を呈し、マクロファージにおける過剰な炎症性サイトカインの産生や、B細胞における過剰な増殖など、炎症応答の亢進が認められた。さらに申請者はN4BP1が核内に存在するRNaseであることを明らかにし、N4BP1がRNase活性を介して炎症性サイトカインの発現制御を行っていることを示した。

これまで、炎症性サイトカインの転写後制御は細胞質における機構であると理解されてきたが、申請者は過剰な免疫応答の制御には、これらに加えて核内における、N4BP1を介した転写後制御が重要であるという新規のメカニズムの提唱に至った。

本研究の成果は学位の授与に値すると考える。