

Title	The discovery of Arid5a, which selectively stabilizes IL-6 mRNA : to aim at fundamental regulation of IL-6 production
Author(s)	増田, 和哉
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/60020
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【75】

氏名	増田和哉
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第26256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	The discovery of Arid5a, which selectively stabilizes IL-6 mRNA ～ to aim at fundamental regulation of IL-6 production ～ (IL-6 mRNA 安定性を制御する新たな分子 Arid5a の発見～ IL-6 産生の 根本的な制御に向けて～)
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 忠三 (副査) 教授 改正 恒康 教授 菊谷 仁

論文内容の要旨

My previous study demonstrated that aryl hydrocarbon receptor (Ahr) inhibited LPS-induced histamine production in macrophages. In Ahr deficient mice, histamine secreted from macrophages following LPS treatment contributed to elevation of IL-6 in macrophages, in which I found that a histamine antagonist, chlorpromazine (CPZ) specifically inhibited production of IL-6 in LPS-treated macrophages. In further study, I focused on the mechanism of inhibitory effect of CPZ. Although the role of CPZ has diversity,

I consequently found that CPZ specifically inhibits IL-6 but not TNF- α mRNA stability through TLR4 signaling. Since RNA binding proteins (Rbbs), especially the proteins which bind to 3' untranslated region (UTR), are important for mRNA stability, I searched for Rbbs on the 3' untranslated region (UTR) of IL-6 mRNA, which are not only activated by LPS, but which activation is also suppressed by CPZ. As a result, I found that Arid5a is a novel RNA binding protein, which specifically stabilizes IL-6 but not TNF and IL-12 through binding on the IL-6 3'UTR. Arid5a was enhanced in macrophages in response to LPS, IL-1 β and IL-6. Arid5a deficiency (Arid5a^{-/-}) inhibited elevation of IL-6 serum level in LPS-treated mice, and suppressed IL-6 levels and Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). Importantly, Arid5a counteracted the destabilizing function of Regnase-1. These results indicate that Arid5a plays an important role in promotion of inflammatory processes and autoimmune diseases.

論文審査の結果の要旨

炎症性サイトカインの遺伝子発現を制御する分子機構を解明することは、炎症性疾患の新規制御手段の開発のために極めて重要である。特にIL-6は、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患の発症に深く関与していることが明らかとなっている。しかしながら、IL-6の遺伝子発現を転写後の段階で制御する分子機構については不明の部分が多い。増田和哉氏は、まず、エンドトキシン (LPS) によるIL-6産生誘導が向精神薬クロルプロマジンにより阻害されること、そして、その阻害効果がIL-6に選択的であり、IL-6mRNAの安定性の阻害によるものであることを明らかにした。そこで、IL-6mRNAの安定性を選択的に制御する分子機構があるのではないかとこの着想のもと、IL-6mRNAの3'非翻訳領域に結合するタンパク群の同定を進め、特にRNA結合タンパク質AT-rich interactive domain 5a (Arid5a)に着目した。そして、Arid5aが、IL-6mRNAの3'非翻訳領域に結合してそのmRNAの発現を安定化させること、また、他の炎症性サイトカインであるTNFやIL-12p40の3'非翻訳領域に対しては、そのような効果を示さないことを明らかにした。さらに、Arid5a欠損マウスにおいて、LPS刺激によるIL-6産生誘導が障害されること、IL-6依存性に発症する実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の症状が軽減することを示した。これらの結果から、Arid5aがIL-6の遺伝子発現の安定化に必須のRNA結合タンパク質であることを証明した。

プレゼンテーションは良くまとまっており、質問に対する受け答えも的確であった。関連分野についても熟知しており、今後の問題点を把握していることも伺えた。炎症性サイトカイン、特にIL-6 mRNAの安定化に寄与する新規分子機構が同定されたことは非常に重要な知見であり、今後の発展が期待される。よって、本研究は、学位論文に値するものと認められる。