



Title	Regulation of inflammatory responses by dynamic subcellular localization of RNA binding protein Arid5a
Author(s)	比嘉, 光
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69657
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (比嘉 光)

論文題名

Regulation of inflammatory responses by dynamic subcellular localization of RNA binding protein Arid5a
(Arid5aの動的細胞内局在による炎症応答の制御)

論文内容の要旨

免疫細胞は病原体を排除するために、炎症性サイトカインを分泌し、これが周りの免疫細胞を活性化させることで炎症を誘導させる。しかしながら、過剰の、もしくは慢性化した炎症は様々な病気の原因となるため、生体内には炎症をコントロールする機構が存在する。炎症を制御する分子としては炎症を促進するAT-rich interactive domain 5a (Arid5a)や抑制するregulatory RNase1 (Regnase-1)などが存在し、これらの分子のバランスが炎症応答において重要であると考えられている。

これまでの先行研究で、Arid5aはRegnase-1のRNA分解作用を阻害することで、*Il6* mRNAを安定化することが分かっている。また、Arid5a欠損マウスにLPS刺激を施した場合、野生型と比較して、血中のInterleukin-6 (IL-6)の産生量は減少し、敗血症性ショックに抵抗性を示すことが分かっている。しかしながら、Arid5aを過剰に発現させるだけでIL-6の産生量が増加するのかは不明であった。

この点を明らかにするために、申請者は、Arid5aを全身に過剰発現するマウスを作製した。健常時でも、Arid5a過剰発現マウスではIL-6の産生量が上昇すると予想したが、炎症性サイトカインである*Il6* や*Tnf* のmRNA量への影響は確認できなかった。しかしながら、Lipopolysaccharide (LPS)刺激による敗血症性ショック誘発後に、Arid5a過剰発現マウスでは、野生型と比較して、有意に血中のIL-6産生量が増加し、48時間以内に生存率が50%まで低下することが判明した。つまり、Arid5aは刺激依存的にIL-6産生量をより増加させ、過剰な免疫応答を引き起こしていることが判明した。そこで、申請者は炎症応答時においてArid5aの細胞内動態がどのように制御されているのかを解析した。

まず、内在性のArid5aとRegnase-1の細胞内局在を調べた結果、Arid5aは主に核内に局在し、Regnase-1は細胞質に局在することがわかった。次に、どのような経路でArid5aが核内移行をするのかを調べた。その結果、Arid5aは核輸送因子Importin- α / β 1依存的に核内移行することが示された。次に、LPS刺激後のArid5aの核-細胞質局在を調べた。その結果、Arid5aはLPS刺激後に、核内で減少し、細胞質で増加することが判明した。また、LPS刺激後に、細胞質と核のそれぞれでArid5aは*Il6* mRNAと結合することが示された。さらに、LPS刺激後に起こるArid5aの核外移行について調べた。その結果、LPS刺激後に起こるArid5aの核外輸送は、核外輸送因子chromosomal region maintenance 1 (CRM1)阻害剤であるレプトマイシンBによって阻害されることが分かった。同時に、IL-6の産生量も強く抑制されることが示された。以上のことから、本研究では、Arid5aはImportin- α / β 1を介した経路で核内に移行し、炎症応答後に、*Il6* mRNAと結合し、CRM1を介した核外輸送経路で細胞質に移行することが示された。Arid5aの細胞質への移行が炎症の促進において重要であり、Arid5aの核外輸送に重要なCRM1の阻害剤がIL-6の産生量を強く抑えることから、新たな創薬標的になり得る可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (比 嘉 光)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	長澤	丘司
	副 査	石井	優
	副 査	佐々木	洋
	副 査	西條	將文

論文審査の結果の要旨

申請者は、炎症性サイトカインの1つである*IL6*の3' UTR mRNAに結合し安定化する分子Arid5aに着目して研究を行った。Arid5aは炎症制御機構において重要であるが、未刺激や炎症応答時におけるArid5aの作用については未だ不明な点が多い。

本研究において、Arid5aの過剰発現マウスでは、炎症応答過程で炎症性サイトカインが過剰に産生され、敗血症性ショックが悪化することを明らかにした。また、炎症応答によりArid5aは核から細胞質に移行すること、核内輸送因子Importin- α/β 1と核外輸送因子CRM1によりArid5aの核-細胞質間局在が制御されること、CRM1阻害剤であるレプトマイシンBが炎症応答後のArid5aの核外移行を阻害しIL-6の産生を抑制することから、Arid5aの細胞内局在の変化により炎症応答が制御されることを明らかにした。Arid5aの細胞質への移行はこれまで知られておらず、IL-6の制御機構の解明に寄与することが期待できる。よって、本研究成果は学位授与に値すると考える。