

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	三野 享史
研究機関名	京都大学
所属部署名	大学院医学研究科
役職名	助教
研究課題名	免疫における RNA 制御の分子基盤
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

免疫が正しく機能する事は生体の恒常性維持に重要であり、特に、免疫が過剰に働いてしまうと自己免疫疾患の発病に繋がる。近年、この免疫の厳密な制御に RNA 制御が重要であることが明らかになりつつあるが、その全容は未だに解明されていない。そこで、本創発研究では、免疫における RNA 制御の分子機構を解明することを目的としている。特に、我々が免疫の RNA 制御に重要である事を見出した RNA 分解酵素 Regnase-1 や RNA ヘリカーゼ UPF1 を中心に、細胞内の免疫関連 mRNA の構造変化を介した新たな免疫システムの RNA 制御メカニズムの解明を行う。

2024 年度は、細胞内の RNA 構造を icSHAPE シーケンス法により解析し、免疫応答により約 1% の RNA 領域に構造変化が生じ、約 70% 以上の広範な mRNA が少なくとも 1 ヶ所以上の構造変化領域を有することを明らかにした。その構造変化している mRNA には免疫関連遺伝子も含まれており、Regnase-1 の標的 mRNA の構造が免疫応答により変化し、それに伴い Regnase-1 の標的 mRNA への結合および RNA 分解が免疫応答の時間経過に伴い変動していることを明らかにした。また、UPF1 の免疫における役割を検討したところ、UPF1 が骨髄における正常な B 細胞の初期分化に必須の RNA 分解制御因子であることを明らかにした。UPF1 は early large pre (LPre)-B 細胞において免疫グロブリン重鎖の V-DJ 遺伝子再編集を制御しており、その際、UPF1 は、細胞周期関連遺伝子の mRNA に結合し、その分解を誘導することで、V-DJ 遺伝子再編集に重要な細胞周期の G0/G1 期の静止状態の維持に必要であることを明らかにした(Nature Communications 15, 5765, 2024)。