

領域融合レビュー, 2, e013 (2013)  
DOI: 10.7875/leading.author.2.e013  
2013年11月26日公開

## RNA 結合タンパク質と自然免疫 Innate immunity and RNA binding proteins

竹内 理  
Osamu Takeuchi

京都大学ウイルス研究所 感染防御研究分野

### 要 約

自然免疫は、病原体やストレスに対する内因性の物質を Toll 様受容体などの受容体により認識し、初期の炎症応答を起こす機構である。自然免疫によりマクロファージなどから產生される炎症性サイトカインは、炎症の惹起および制御に重要な役割をはたしている。Toll 様受容体からのシグナルによるサイトカイン遺伝子をはじめとした炎症に関連する遺伝子の発現は、転写だけではなく、転写後の mRNA の分解および翻訳などによっても緻密に制御され、適切な炎症応答を保っている。mRNA の分解および翻訳の抑制にかかわることの知られるマイクロ RNA にくわえ、mRNA の不安定化を促進する Tristetraprolin や RNA 分解酵素である Regnase-1 といった mRNA の 3'側非翻訳領域に結合する RNA 結合タンパク質について、炎症の制御における重要性が明らかになってきた。細胞内シグナル伝達系により Regnase-1 の発現は直接に制御されることから、転写だけでなく mRNA の安定性についても、細胞の外からのシグナルにより直接に制御されていると考えられる。ここでは、炎症の転写後制御の分子機構に焦点をあて解説する。

### はじめに

免疫系は大きく自然免疫と獲得免疫とに分類することができる。獲得免疫が T 細胞や B 細胞といった遺伝子の再構成を必要とする受容体により非自己を認識する機構をもち免疫記憶において重要であるのに対し、自然免疫はマクロファージや樹状細胞などにより担われ、ゲノムにコードされた受容体により病原体を認識し、初期における病原体の排除や炎症応答に重要な機構である<sup>1)</sup>。また、自然免疫は樹状細胞を介し獲得免疫の活性化においても重要な役割をはたしている。炎症の惹起および制御には、イン

ターロイキン 1, インターロイキン 6, TNF (tumor necrosis factor, 肿瘍壞死因子) など炎症性サイトカインや、I 型インターフェロンのかかわることが知られている。これらのサイトカインは病原体の感染により、活性化したマクロファージや樹状細胞などから產生される。

自然免疫は宿主に存在する受容体が病原微生物の構成成分 (PAMP : pathogen-associated molecular pattern, 病原微生物関連分子パターン) を検出することにより誘導される。このような PAMP を認識するパターン認識受容体 (pattern recognition receptor : PRR) として、Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR), RIG-I 様受容体 (RIG-I-like receptor : RLR), NOD 様受容体 (NOD-like receptor : NLR), C 型レクチン受容体 (C-type lectin receptor : CLR) が知られている<sup>1)</sup>。このうち、Toll 様受容体および C 型レクチン受容体は I 型膜タンパク質で細胞膜もしくはエンドソーム膜に局在し、微生物、あるいは、内在性の脂質、リボタンパク質、DNA、RNA といったさまざまな PAMP を認識する。これに対し、RIG-I 様受容体は膜貫通領域をもたず細胞質内に局在する 2 本鎖 RNA 結合タンパク質であり、細胞内における RNA ウィルスの感染の認識において重要である。NOD 様受容体も細胞質に存在する受容体で、ペプチドグリカンやフラジエリンなど一部は Toll 様受容体と共通した PAMP の認識にかかわる。

インフルマソームを活性化する一部の NOD 様受容体を除き、ほとんどのパターン認識受容体は細胞内シグナル伝達系を介して遺伝子発現を活性化する。たとえば、Toll 様受容体は TLR3 を除き、その細胞質内領域を介してアダプタータンパク質である MyD88 と結合し、さらに、IRAK を介して細胞内にシグナルを伝達し、TRAF6 などのポリユビキチンシグナルタンパク質を介して I $\kappa$ B キナーゼ (IKK) を活性化する。I $\kappa$ B キナーゼは IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , NEMO/IKK $\gamma$  より構成され、NF- $\kappa$ B 阻害タンパク質で

ある  $I\kappa B$  をリン酸化し、ユビキチン-プロテオソーム系による  $I\kappa B$  の分解を誘導する。その結果、 $I\kappa B$  から遊離した  $NF-\kappa B$  は核へと移行し、炎症に関連する遺伝子のプロモーター領域に結合してその転写を活性化する。RIG-I 様受容体はアダプタータンパク質として IPS-1 を介して細胞内シグナル伝達系を活性化するが、その下流では  $I\kappa B$  キナーゼを介して  $NF-\kappa B$  の核への移行を促進するなど、共通のエフェクタータンパク質を活性化させている。また、NOD 様受容体の一部や C 型レクチン受容体からのシグナルも  $NF-\kappa B$  を活性化させることが知られており、パターン認識受容体からのシグナルはその多くが下流に共通のモジュールをもつと考えられる。Toll 様受容体の一部および RIG-I 様受容体からのシグナルは転写因子である IRF3 や IRF7 (IRF: interferon-regulatory factor) を介して I 型インターフェロンを産生させる。

このように、自然免疫においてパターン認識受容体から転写の活性化にいたる細胞内シグナル伝達系や、エピジェネティックな転写の制御機構に関しては、これまで詳細な解析がなされてきた。しかし、サイトカインの産生の制御は転写だけでは説明がつかず、マイクロ RNA やさまざまな RNA 結合タンパク質による転写後制御の重要性が明らかになってきている。ここでは、マイクロ RNA に関する解説はほかにゆずり<sup>2)</sup>、RNA 結合タンパク質と遺伝子の発現制御との関連に焦点をあてる。

## 1. AU リッチ配列結合タンパク質による制御機構

サイトカインや増殖因子をコードする mRNA には、その 3'側非翻訳領域に AU を多く含む AU リッチ配列 (典型的には、AUUUA) が高頻度に存在することが知られている。また、この配列の存在の頻度と mRNA の不安定性とが相関することも報告されている。たとえば、TNF の刺激に対し早期に誘導される遺伝子の mRNA の 3'側非翻訳領域は多くの AU リッチ配列をもつことが報告されており、これらの mRNA はより速く分解されると考えられている<sup>3)</sup>。これまで、AU リッチ配列に結合するタンパク質としては、Tristetraprolin (TTP) やそのファミリータンパク質である Zfp36L1, Zfp36L2、また、AUF1, KSRP, HuR など、多くが知られている<sup>4)</sup>。

Tristetraprolin は Toll 様受容体への刺激により早期に誘導されるタンパク質であり、2 つの CCCH 型ジンクフインガー領域をもつ。この領域は RNA 結合ドメインとして知られ、mRNA の 3'側非翻訳領域に存在する AU リッチ配列との結合において重要である。Tristetraprolin は TNF をコードする mRNA を AU リッチ配列を介し不安定化する (図 1)。これまでに、Tristetraprolin はインターフェロン  $\gamma$  やインターロイキン 10 をはじめさまざまなサイトカインの mRNA の安定性の制御にかかわることが報告されている。加齢した Tristetraprolin の欠損マウスは TNF の過剰な産生により関節炎を発症する<sup>5)</sup>。

Tristetraprolin は TNF をコードする mRNA の 3'側非翻訳領域に結合し、脱アデニル化酵素を含む CCR4-NOT 複合体をリクルートすることにより、mRNA からポリ A 鎖が除去される。ポリ A 鎖の除去された mRNA はつづいてキヤップ構造が除去され、XRN1 やエクソソームなどの RNA 分解酵素により分解される。AUF1 は TNF、インターロイキン 1 $\beta$ 、インターロイキン 6 などのサイトカインの mRNA の 3'側非翻訳領域に AU リッチ配列を介して結合し、これらの mRNA を不安定化することが知られている<sup>4)</sup>。AUF1 を欠損するマウスはリポ多糖によるショックに対し野生型マウスよりも感受性であり、TNF やインターロイキン 1 $\beta$  といった炎症性サイトカインを過剰に產生することが報告されている。KSRP は RNA スプライシングやマイクロ RNA の産生などにかかわるタンパク質であるが、AU リッチ配列に結合しサイトカインをコードする mRNA を不安定化するほか、その翻訳を抑制することが報告されている<sup>6)</sup>。これに対し、同様な AU リッチ配列結合タンパク質である HuR は、AU リッチ配列をもつ mRNA を細胞質において安定化することが知られている<sup>7)</sup>。AU リッチ配列結合タンパク質は自然免疫だけでなく獲得免疫の制御にもかかわることが報告されている。その例として、Zfp36L1 と Zfp36L2 は胸腺における T 細胞の分化に必要であり、また、急性 T 細胞白血病の発症を抑制している。また、Zfp36L2 は赤芽球系前駆細胞の自己複製にかかわることが知られている<sup>8)</sup>。

このように、AU リッチ配列結合タンパク質は炎症性サイトカインの産生を正に負に制御し、炎症のバランスをとっていることが明らかになってきた。

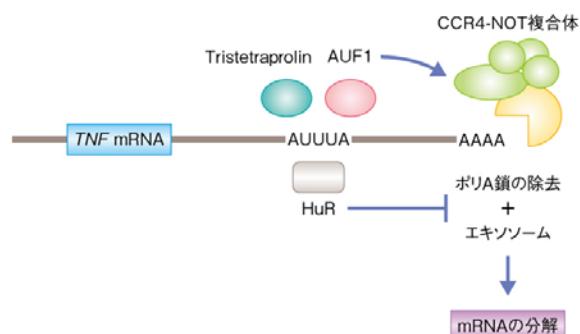


図 1 AU リッチ配列結合タンパク質による mRNA の安定性の制御

サイトカインなどをコードする mRNA の 3'側非翻訳領域に存在する AU リッチ配列には Tristetraprolin, AUF1, HuR などの RNA 結合タンパク質が結合し、mRNA を不安定化あるいは安定化する。Tristetraprolin および AUF1 は、CCR4-NOT 複合体によるポリ A 鎖の除去をきっかけとして、エクソソームによる 3'側から 5'側への RNA の分解、および、キヤップ構造の除去のうちの 5'側から 3'側への RNA の分解をひき起こす。一方、HuR は AU リッチ配列をもつ mRNA を安定化する。

## 2. Regnase-1 の免疫応答における役割

mRNA の安定性は AU リッチ配列のみで制御されているわけではない。*Zc3h12a* 遺伝子はマクロファージにおいて Toll 様受容体からのシグナルにより発現が誘導され、この遺伝子のコードするタンパク質は RNase 領域および CCCH 型ジンクフィンガー領域をもつ。また、このタンパク質はインターロイキン 6 をコードする mRNA と結合し、細胞に強制発現するとその RNA 分解酵素活性に依存してこの mRNA を分解した。また、のちに述べるように、このタンパク質は免疫系の制御においても重要であったことから、筆者らは、Regnase-1 (regulatory RNase-1) と命名した (図 2a)。Regnase-1 はインターロイキン 6 をコードする mRNA の 3'側非翻訳領域に存在するステムループ構造を介してこの mRNA を不安定化した<sup>9)</sup> (図 2b)。また、Regnase-1 を欠損したマクロファージにおいては、Toll 様受容体への刺激に応答したインターロイキン 6 やインターロイキン 12 p40 などの産生が亢進していた。Regnase-1 ノックアウトマウスはメンデルの法則にしたがって生まれるが成長の遅延を示し、生後 3 週目ほどで死亡はじめ、12 週までにはほぼ全例が死亡した。Regnase-1 ノックアウトマウスは血清においてさまざまなクラスの免疫グロブリンが増加しており、また、抗核抗体や抗 2 本鎖 DNA 抗体など自己抗体を産生していた。Regnase-1 の欠損のもとでは形質細胞の増加、また、エフェクター T 細胞の増加が観察された。Regnase-1 ノックアウトマウスの組織を観察すると、肺などの組織へのリンパ球、とくに、形質細胞の浸潤が著明であり、肺において免

疫グロブリン G 產生細胞や免疫グロブリン A 產生細胞の著明な増加が認められた。

Regnase-1 の欠損により炎症が惹起される分子機構を検討するため、*Cre-loxP* 系を用いて細胞種に特異的な Regnase-1 ノックアウトマウスを作製した。T 細胞に特異的に Regnase-1 を欠損させたところ、全身における Regnase-1 ノックアウトマウスと同様の炎症性疾患を発症し、8 週をこえてから自然に死亡はじめた。また、このノックアウトマウスにもさまざまな臓器への炎症細胞の浸潤や著明な腫瘍が認められ、エフェクター T 細胞および形質細胞が増加していた。また、T 細胞受容体への刺激による CD4 陽性 T 細胞からのサイトカインの産生も亢進しており、T 細胞に発現する Regnase-1 が T 細胞の活性化を抑制する役割をはたしていることが明らかになった。CD4 陽性 T 細胞における Regnase-1 の標的 mRNA について検討したところ、サイトカインであるインターロイキン 2 や、細胞表面タンパク質である ICOS および OX40、転写因子のなかでも c-Rel をコードする mRNA が分解されていることが明らかになり、Regnase-1 は細胞種ごとに特徴的な mRNA を標的として免疫細胞の活性化を制御していると考えられた<sup>10)</sup>。

以上の結果から、Regnase-1 は免疫の活性化にかかわるタンパク質をコードする mRNA を RNA 分解酵素として直接に分解すること、また、自然免疫および獲得免疫にはたらく細胞において、自己免疫性の炎症性疾患の発症を抑制するため重要なタンパク質であることが明らかになった。最近になり、Regnase-1 と逆に、インターロイキン 6 をコードする mRNA を 3'側非翻訳領域を介して安定化するタンパク質 Arid5a の存在も報告されている<sup>11)</sup>。

## 3. Roquin による T 細胞および自然免疫の制御

Roquin は、エチルニトロソ尿素の投与による変異により自己免疫疾患を発症するようになったマウス系統において、その原因遺伝子にコードされるタンパク質として見い出された<sup>12)</sup>。この変異マウスは、自己抗体の産生、脾臓における胚中心や濾胞性ヘルパー T 細胞の増加、T 細胞における ICOS の発現の増加を呈した。Roquin は *Rc3h1* 遺伝子にコードされ、ユビキチンリガーゼ活性をもつと考えられる RING フィンガー領域にくわえ、RNA と結合する CCCH 型ジンクフィンガー領域、および、ROQ ドメインをもつ。Roquin は ICOSなどをコードする mRNA に直接もしくはマイクロ RNA を介し間接的に結合し、その不安定化を誘導すると考えられている。Roquin は、標的 RNA に脱アデニル化酵素を含む CCR4-NOT 複合体をリクルートすることにより、その分解を促進する (図 3)。また、Roquin は TNF をコードする mRNA の 3'側非翻訳領域に存在するステムループ構造に結合するとの報告もあり、Roquin に変異をもつマウスではリポ多糖の投与に対する TNF の産生が亢進している<sup>13)</sup>。したがって、

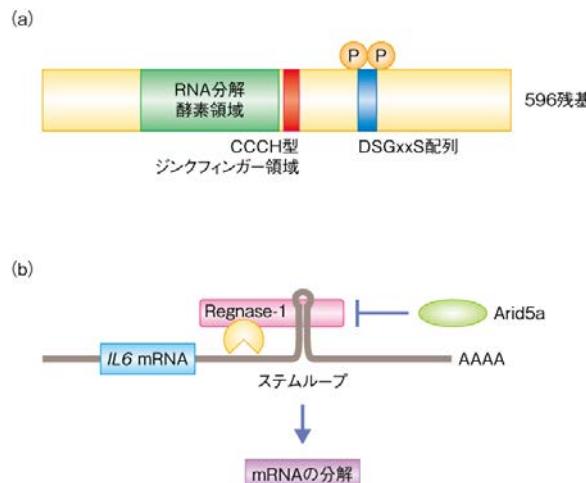


図 2 Regnase-1 の構造と機能

- (a) Regnase-1 の構造。DSGxxS : Asp-Ser-Gly-X-X-Ser, P : リン酸化。
- (b) Regnase-1 はインターロイキン 6 をコードする mRNA (IL6 mRNA) の 3'側非翻訳領域に存在するステムループ構造を認識し、これを直接に分解することにより不安定化している。

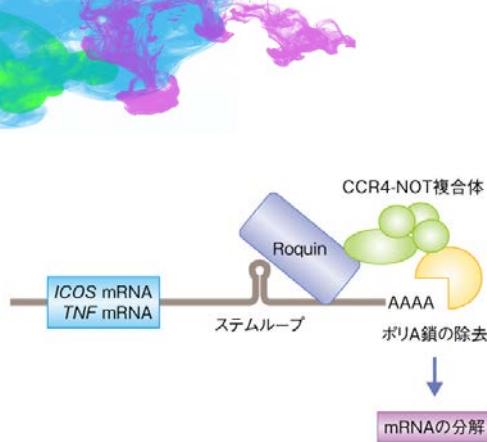


図 3 Roquin による mRNA の安定性の制御

Roquin は ICOS や TNF をコードする mRNA の 3'側非翻訳領域に存在するステムループ構造を認識して CCR4-NOT 複合体をリクルートし、ポリ A 鎖の除去および mRNA の分解をひき起こす。

Regnase-1 と同様に、Roquin は獲得免疫および自然免疫をともに制御する RNA 結合タンパク質であると考えられる。

#### 4. 免疫細胞におけるシグナル伝達による mRNA の安定性の制御

さきに述べたように、転写は細胞の外からの刺激により細胞内シグナル伝達系を介して緻密に制御されていることがよく知られている。くわえて、いくつかの研究により、mRNA の安定性それ自体も細胞の外からの刺激により制御をうけていることが明らかになりつつある。

たとえば、自然免疫により活性化される MAP キナーゼファミリーのひとつである p38 MAP キナーゼは、AU リッチ配列をもつ RNA を安定化することが知られている。この分子機構のひとつとして、p38 MAP キナーゼが MK2 を活性化し、この MK2 が Tristetraprolin をリン酸化することがあげられる。リン酸化された Tristetraprolin は 14-3-3 とよばれるタンパク質と結合することにより、TNF などをコードする mRNA を不安定化する活性が低下すると考えられている（図 4a）。

Regnase-1 もタンパク質の修飾を介して免疫の活性化によるダイナミックな制御をうけている。Regnase-1 は定常状態においても免疫細胞に発現しており、これは、マクロファージにおいてインターロイキン 6 をコードする mRNA の発現を完全に抑制するために重要である。このことは、Regnase-1 を欠損した細胞においては定常状態でも野生型の細胞と比較してインターロイキン 6 の mRNA が高く発現していることからも明らかである。Toll 様受容体への刺激あるいはインターロイキン 1 $\beta$ による MyD88 を介した刺激に対して、Regnase-1 が I $\kappa$ B キナーゼ複合体により直接にリン酸化され、ユビキチン-プロテオソーム系により早期に分解されることが明らかになった<sup>14)</sup>。Regnase-1 には I $\kappa$ B キナーゼによりリン酸化をうける Asp-Ser-Gly-X-X-Ser というアミノ酸配列が保存されており（図 2a）、I $\kappa$ B キナーゼを欠損する細胞では Toll 様

受容体への刺激に対する Regnase-1 の分解はみられなくなるほか、リン酸化をうける 2 つのセリン残基に変異を導入した場合には Regnase-1 の分解は起こらなくなり、また、インターロイキン 6 をコードする mRNA の産生をより強く抑制した。このように、Toll 様受容体-I $\kappa$ B キナーゼ経路は、NF- $\kappa$ B を介した転写の活性化（アクセル）のみならず、Regnase-1 を分解することで転写に対するブレーキを解除することにより、インターロイキン 6 などの炎症性サイトカインの迅速な産生を実現していると考えられる（図 4a）。また、Regnase-1 はマクロファージにおいて分解されたのち、数時間で再発現してくる。この再発現には Regnase-1 の転写の活性化がかかわっているが、それにくわえ、Regnase-1 をコードする mRNA の安定性も増加していることが明らかになった。Regnase-1 は、Regnase-1 それ自体をコードする mRNA も標的とする。Regnase-1 タンパク質が分解されると、それにより Regnase-1 をコードする mRNA が安定化され、このことが時間差をおいた Regnase-1 の再発現に寄与しているものと考えられた。

また、Regnase-1 は T 細胞においても動的な制御をうけていることが明らかになってきた。T 細胞受容体の活性化からのシグナルによっても Regnase-1 の分解が認められるが、その機構はプロテオソームの阻害剤により抑制されず、マクロファージにおける Toll 様受容体への刺激に対する分解の機構とは異なるものと考えられた。T 細胞における Regnase-1 の分解は、BCL10 や MALT1/paracaspase を欠損する T 細胞では認められなかったことから、BCL10 と MALT1/paracaspase との複合体が重要であると思われた。MALT1 はカスパーゼのようにアルギニン残基のつぎで切断するタンパク質分解酵素活性をもち、T 細胞において NF- $\kappa$ B の活性化に重要なタンパク質である。しかしながら、MALT1 のタンパク質分解酵素活性は NF- $\kappa$ B の活性化には必須ではないと考えられており、その基質に関しては、脱ユビキチン化酵素である A20 のほかにはわかつていなかった。筆者らは、T 細胞を MALT1 のタンパク質分解酵素活性に対する阻害剤である zVRPR-fmk により処理すると、T 細胞受容体への刺激に対する Regnase-1 の分解が起こらなくなることを見い出した。また、MALT1 は Regnase-1 を 111 番目のアルギニン残基のつぎで切断する活性をもつことを見い出した。Regnase-1 の 111 番目のアルギニン残基をアラニン残基に置換した変異体は T 細胞受容体への刺激に対しても分解をうけなかったことから、MALT1 による Regnase-1 の切断がその分解およびタンパク質の不安定性において重要であることが明らかになった。また、T 細胞受容体への刺激に対し c-Rel, ICOS, OX40 をコードする mRNA といった Regnase-1 の標的 mRNA は安定化するが、T 細胞を zVRPR-fmk により処理することによりこれらの mRNA は不安定化したことから、MALT1 による

Regnase-1 の分解は T 細胞におけるエフェクタータンパク質の発現に影響することが示唆された<sup>10)</sup> (図 4b)。

このように、免疫細胞を活性化する細胞の外からのシグナルは、これまでのセントラルドグマとして転写を介すのみではなく、mRNA の安定性をも直接に制御することにより、免疫系の制御に重要な役割をはたしていることが明らかになってきた。

## 5. サイトカインの産生の翻訳による制御

サイトカインの発現は翻訳によっても制御をうけている。たとえば、GAIT 複合体は、リボソームの構成タンパク質である L13a、グルタミル-プロリル tRNA 合成酵素、NS1 関連タンパク質 1、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼより構成され、インターフェロン  $\gamma$  をコードする mRNA の 3'側非翻訳領域に存在する GAIT 配列に結合し、その翻訳を抑制することが知られている<sup>15)</sup>。

また、I 型インターフェロンの産生も翻訳において制御されていることが知られている。翻訳抑制因子である 4E-BP1 および 4E-BP2 は転写因子である IRF7 をコードする mRNA の翻訳を抑制しており、これらの翻訳抑制因子を欠損する細胞ではウイルスの感染に対する I 型インターフェロンの産生が亢進しており、また、ウイルスの感染に対する感受性が低下していた<sup>16)</sup>。また、インターフェ

ロンにより発現の誘導される OASL1 は IRF7 をコードする mRNA の 5'側非翻訳領域に結合し、その翻訳を負に制御することも報告されている<sup>17)</sup>。これに対し、翻訳開始因子である eIF4E は、209 番目のセリン残基がリン酸化されることにより  $I\kappa B\alpha$  の翻訳を開始する。eIF4E のリン酸化変異体を発現するマウスでは  $I\kappa B\alpha$  の翻訳が低下することにより NF- $\kappa B$  がより活性化し、インターフェロン  $\beta$  の産生の亢進が起こる<sup>18)</sup>。このように、mRNA の安定化だけではなく、翻訳もまた自然免疫により巧妙に制御されている。

## おわりに

ここでは、自然免疫の転写後の制御機構を RNA 結合タンパク質の観点から解説した。Regnase-1 を欠損するマウスの例からみても、転写後制御は生体における恒常性の維持に重要であることは明らかである。さらに、これまで、炎症応答の制御における細胞内シグナル伝達系は転写因子の活性化によるものが中心であると考えられてきたが、mRNA の安定性や翻訳の制御も、細胞内シグナル伝達系の下流において直接に制御をうけていることが、少しずつではあるが明らかになってきた。しかしながら、この分野はいまだ発展途上であるといわざるをえない。これまで、

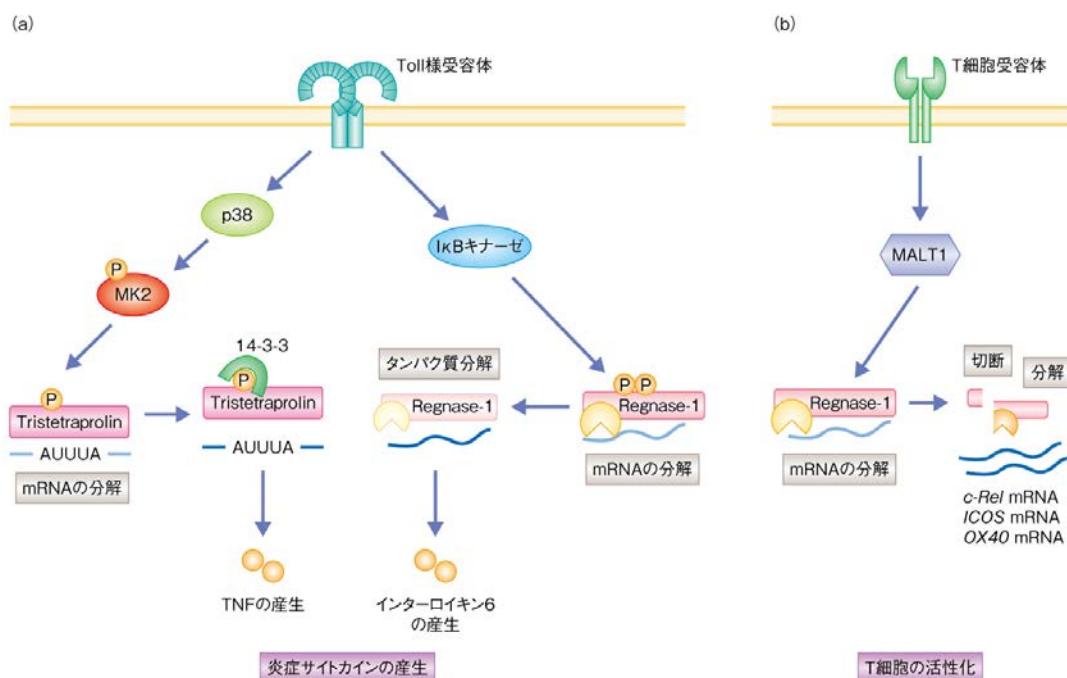


図 4 免疫細胞におけるシグナル伝達による mRNA の安定性の制御

(a) 自然免疫を活性化する刺激による mRNA の安定性の制御。Toll 様受容体への刺激により活性化した p38 MAP キナーゼは MK2 をリン酸化し、さらに MK2 が Tristetraprolin をリン酸化する。リン酸化された Tristetraprolin は 14-3-3 と結合し、標的 mRNA から離脱する。また、Toll 様受容体への刺激は  $I\kappa B$  キナーゼを活性化し、 $I\kappa B$  キナーゼは Regnase-1 をリン酸化してユビキチン-プロテアソーム系による分解を促進する。この分子機構により、TNF やインターロイキン 6 をコードする mRNA は安定化する。

(b) T 細胞受容体への刺激は MALT1 を活性化し、MALT1 は Regnase-1 を直接に切断し分解する。これにより標的 mRNA の安定性が高まることが、T 細胞の活性化に寄与する。

ヒトでは RNA 結合領域をもつタンパク質が 400 以上も報告されているが、その多くは機能が十分には明らかになっていない<sup>19)</sup>。また、タンパク質をコードしない RNA としては、マイクロ RNA のほかにも lincRNA (large intervening non-coding RNA) なども存在し、特異な細胞内局在をとるもののが存在することから注目をあつめている。lincRNA には Toll 様受容体のうち TLR4 への刺激に対し発現の誘導されるものが多く存在し<sup>20)</sup>、なかでも、lincRNA-Cox2 は免疫に関連する遺伝子の発現を転写の段階において制御していることが報告されている<sup>21)</sup>。今後の研究により、RNA 結合タンパク質を介した mRNA 制御の全体像が明らかになり、これまでの転写を中心とした理解から転写後制御を含めた包括的な理解へと、炎症の分子機構の考え方も転換していくことが期待される。また、Regnase-1 は RNA 分解酵素活性をもつだけでなく、さらにダイナミックな発現の変化を起こすことから、この活性や発現を制御することにより炎症性疾患の治療法につながることも期待される。

## 文 献

- 1) Takeuchi, O. & Akira, S.: Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140, 805-820 (2010)
- 2) O'Neill, L. A., Sheedy, F. J. & McCoy, C. E.: MicroRNAs: the fine-tuners of Toll-like receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 11, 163-175 (2011)
- 3) Hao, S. & Baltimore, D.: The stability of mRNA influences the temporal order of the induction of genes encoding inflammatory molecules. *Nat. Immunol.*, 10, 281-288 (2009)
- 4) Anderson, P.: Post-transcriptional regulons coordinate the initiation and resolution of inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 10, 24-35 (2010)
- 5) Carballo, E., Lai, W. S. & Blackshear, P. J.: Feedback inhibition of macrophage tumor necrosis factor-alpha production by tristetraprolin. *Science*, 281, 1001-1005 (1998)
- 6) Ruggiero, T., Trabucchi, M., De Santa, F. et al.: LPS induces KH-type splicing regulatory protein-dependent processing of microRNA-155 precursors in macrophages. *FASEB J.*, 23, 2898-2908 (2009)
- 7) Brennan, C. M. & Steitz, J. A.: HuR and mRNA stability. *Cell. Mol. Life Sci.*, 58, 266-277 (2001)
- 8) Zhang, L., Prak, L., Rayon-Estrada, V. et al.: ZFP36L2 is required for self-renewal of early burst-forming unit erythroid progenitors. *Nature*, 499, 92-96 (2013)
- 9) Matsushita, K., Takeuchi, O., Standley, D. M. et al.: Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. *Nature*, 458, 1185-1190 (2009)
- 10) Uehata, T., Iwasaki, H., Vandenbon, A. et al.: Malt1-induced cleavage of regnase-1 in CD4<sup>+</sup> helper T cells regulates immune activation. *Cell*, 153, 1036-1049 (2013) [新着論文レビュー]
- 11) Masuda, K., Ripley, B., Nishimura, R. et al.: Arid5a controls IL-6 mRNA stability, which contributes to elevation of IL-6 level in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110, 9409-9414 (2013)
- 12) Vinuesa, C. G., Cook, M. C., Angelucci, C. et al.: A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity. *Nature*, 435, 452-458 (2005)
- 13) Leppek, K., Schott, J., Reitter, S. et al.: Roquin promotes constitutive mRNA decay via a conserved class of stem-loop recognition motifs. *Cell*, 153, 869-881 (2013)
- 14) Iwasaki, H., Takeuchi, O., Teraguchi, S. et al.: The I $\kappa$  B kinase complex regulates the stability of cytokine-encoding mRNA induced by TLR-IL-1R by controlling degradation of regnase-1. *Nat. Immunol.*, 12, 1167-1175 (2011) [新着論文レビュー]
- 15) Mukhopadhyay, R., Jia, J., Arif, A. et al.: The GAIT system: a gatekeeper of inflammatory gene expression. *Trends Biochem. Sci.*, 34, 324-331 (2009)
- 16) Colina, R., Costa-Mattioli, M., Dowling, R. J. et al.: Translational control of the innate immune response through IRF-7. *Nature*, 452, 323-328 (2008)
- 17) Lee, M. S., Kim, B., Oh, G. T. et al.: OASL1 inhibits translation of the type I interferon-regulating transcription factor IRF7. *Nat. Immunol.*, 14, 346-355 (2013)
- 18) Yanagiya, A., Suyama, E., Adachi, H. et al.: Translational homeostasis via the mRNA cap-binding protein, eIF4E. *Mol. Cell*, 46, 847-858 (2012) [新着論文レビュー]
- 19) Ray, D., Kazan, H., Cook, K. B. et al.: A compendium of RNA-binding motifs for decoding gene regulation. *Nature*, 499, 172-177 (2013)
- 20) Guttman, M., Amit, I., Garber, M. et al.: Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature*, 458, 223-227 (2009)
- 21) Carpenter, S., Aiello, D., Atianand, M. K. et al.: A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes. *Science*, 341, 789-792 (2013)

## 著者プロフィール

竹内 理 (Osamu Takeuchi)

略歴 : 2001 年 大阪大学大学院医学系研究科博士課程 修了, 2002 年 米国 Dana-Farber Cancer Institute 研究員, 2004 年 大阪大学微生物病研究所 助手, 2007 年 同 准教授

授を経て, 2012 年より京都大学ウイルス研究所 教授.

研究テーマ : 自然免疫における炎症の制御機構を, とくに転写後制御の観点から明らかにしたい.

研究室 URL :

[http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/Takeuchi\\_HP/index.html](http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/Takeuchi_HP/index.html)

© 2013 竹内 理 Licensed under a Creative Commons 表示 2.1 日本 License