

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	吉永正憲
研究機関名	京都大学大学院医学研究科
所属部署名	医化学分野
役職名	助教
研究課題名	炎症応答を抑制する RNA 代謝システムの包括的理解
研究実施期間	2024 年 10 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

研究担当者はこれまで複数の RNA 代謝機構の破綻が炎症応答につながることを見出しており、適切な自己 RNA 代謝は炎症応答の抑制に必須であると考えられる。しかしながら、炎症応答抑制に重要な RNA 代謝機構の包括的な理解は未だ得られていない。また様々な RNA 代謝機構が炎症応答を抑制するそれぞれの分子機構や、その破綻が引き起こす疾患群の病態には不明な点が多い。そこで本研究は、RNA 代謝調節により炎症応答を抑制する遺伝子群を網羅的に同定し、遺伝子間の機能的関連性をシステムレベルで解明することを目的としている。また、研究担当者が同定した RNA 代謝機構の機能解析と炎症抑制における意義を順次明らかにすることを目指している。

本年度は、炎症抑制に寄与する RNA 代謝関連遺伝子の網羅的探索を行うためのスクリーニング実験の立ち上げを進め、小規模なスクリーニングを実施した。加えて、タンパク質翻訳を介した mRNA 分解調節機構の基礎的な分子機構解明を進めた。特に CRISPR スクリーニングの手法を用いて、コドン依存的に mRNA の分解を誘導する因子を同定し、この分子の機能解析を行った。この分子が相互作用する因子を質量分析により網羅的に同定し、GIGYF2・4EHP 複合体がコドン依存的な mRNA 分解に必要であることを見出した。これらの結果は、タンパク質翻訳を介した mRNA 制御の根底にあるメカニズムを明らかにするものであると考えられる。翻訳異常が炎症応答と密接に関わることはよく知られており、本研究は翻訳調節が関与する炎症制御機構解明の端緒となることが期待される。