

【目的】 炎症性腸疾患（IBD : inflammatory bowel disease）は発症機序が解明されていない難病である。本研究で着目しているユビキチンリガーゼ RNF183 は、腎臓特異的発現を示し、高浸透圧ストレスにより発現誘導されるユニークなユビキチンリガーゼである。IBD 患者の大腸において、本来大腸に発現していない RNF183 の発現が異常に亢進しているということが報告されたため、この大腸での RNF183 の異常発現と IBD の関連性に着目し、高浸透圧ストレスの観点から IBD 発症機序の解明を目指す。また、ゲノム編集技術を駆使した新たなユビキチンリガーゼ研究のモデルの構築にも挑戦する。

【方法】 これまでに RNF183 を過剰発現させた HEK293 細胞を用いて RNF183 の基質タンパク質として同定してきた NKCC1 について、内在性 Rnf183 の発現が確認できている mIMCD 細胞や大腸由来細胞である CaCo2 細胞において検証を行った。また、組織レベルでのユビキチンリガーゼの基質タンパク質の同定法を確立するため、Rnf183 にビオチンリガーゼ BioID2 を融合した BioID2 ノックインマウスの作製を行った。

【結果】 HEK293 細胞を用いた過剰発現系での結果と同様に、mIMCD 細胞、CaCo2 細胞においても RNF183 が NKCC1 を基質タンパク質として認識し、分解を促進することが分かった。また、これまでの研究で、mIMCD 細胞において、*Rnf183* をノックダウンし、高浸透圧条件下で培養したところ、活性型カスパーゼ 3 の増加がみられていたが、本来 RNF183 を発現していない HEK293 細胞においては逆の結果が得られた。これより、IBD 患者の大腸において、RNF183 が異常発現することで活性型カスパーゼ 3 が増加している可能性が示唆された。

RNF183 は NKCC1 のリソソーム分解を促進する

