

令和 3 年 5 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06388

研究課題名(和文) リソソームでの自然免疫系と代謝系のクロストークに関わる分子細胞基盤の解明

研究課題名(英文) Cell and Molecular mechanisms underlying the interaction between the innate immune system and metabolism in lysosomes

研究代表者

三宅 健介 (MIYAKE, Kensuke)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：60229812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 142,400,000円

研究成果の概要(和文)：リソソームは、核酸の分解、Toll様受容体(TLR)による核酸認識、および代謝センサーmTORC1による代謝産物監視の場である。本研究は、リソソームにおける代謝系と自然免疫系のクロストークを解析した。1重鎖RNA、2重鎖RNAのセンサーであるTLR7、TLR3がI型インターフェロン産生を誘導する際に、mTORC1の活性化を必要とするが、TLRとmTORC1との相互作用にはArl8b、Rab7a依存性のリソソーム細胞内移行が必須であることを示した。本研究で、リソソームの代謝系による核酸センサーの制御におけるリソソームの細胞内移行の役割が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

単なる老廃物処理場と考えられてきたリソソームが、細胞の代謝状態を監視し代謝異常に対する細胞応答を決定する「司令塔」としても機能していることが分かりつつある。本研究では、リソソームに局在する核酸特異的TLRと代謝産物、あるいはmTORC1との相互作用に注目し、核酸特異的TLRがリソソームでの核酸代謝異常に対する細胞応答の誘導に関与することを示した。この結果は、リソソームの機能解明に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The lysosome is the site for nucleic acid (NA) metabolism, NA-sensing by Toll-like receptors (TLRs), and metabolite-sensing by mTORC1. We focused on the crosstalk among these processes. TLR7 and TLR3 induced lysosomal anterograde trafficking in a manner dependent on Arl8b or Rab7a, respectively. Such lysosomal trafficking enabled type I interferon induction through TLR interaction with mTORC1. We also studied the role of RNaseT2, the lysosomal RNase, in activation of RNA-sensing TLRs. RNase T2 negatively and positively regulated RNA-sensing TLRs probably through their ligand degradation or generation, respectively. These results demonstrate that NA metabolism and mTORC1 control NA-sensing TLRs. Dysregulation of the control causes human diseases such as histiocytosis.

研究分野：免疫学

キーワード：自然免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Toll 様受容体(Toll-like Receptor, TLR)をはじめとする病原体センサーは病原体成分を認識し、感染防御反応を誘導する。病原体由来核酸は TLR の主要なリガンドであるが、自己由来核酸も TLR を活性化し、感染症を含む多くの疾患の炎症病態に関わる。核酸特異的 TLR の応答制御機構の解明はホメオスタシス機構ばかりでなく、様々な疾患の病態の理解にもつながると考えられる。

本研究では核酸に対する応答を制御する分子基盤としてリソソームの代謝系に焦点をあてる。健全状態であっても、リソソームで核酸は常に分解・代謝を受けている。結果としてリガンドである核酸が少なくなることで、核酸センサーの活性化は抑制されている。3つの DNase が DNA を分解するが、その機能欠損は全て自己免疫病態を誘導する。リソソームに局在する DNase II の欠損マウスでは、関節炎を示す。代謝されない DNA はリソソームに蓄積するが、リソソームの DNA センサー-TLR9 は活性化せず、細胞質内の DNA センサー-cGAS-STING を活性化し、関節炎が誘導される。TLR9 は DNase II がないと逆に DNA に応答できなくなる事を我々は最近示した。我々は、DNase II による DNA のプロセッシングが TLR9 応答に必要なことを報告し、核酸の分解・代謝は核酸応答を抑制するだけでなく、核酸応答に必要なリガンドを生成するプロセッシングの役割もあることを示した。しかしながら RNase については全く分かっていない。構造生物学的な解析から、RNA センサー-TLR8 には、1重鎖 RNA ではなく Uridine とオリゴリボヌクレオチド(ORN)が結合しうる。さらに Uridine が TLR8 の RNA に対する応答を増強することを我々は示した。これらの結果から、RNA センサー-TLR7、TLR8 は 1重鎖 RNA そのものではなく、RNA の分解産物であるヌクレオシドや ORN に応答する可能性が示されたが、この RNA のプロセッシングに関与する分子基盤は不明である。

リソソームは、核酸ばかりでなく、タンパク質や脂質が代謝される場でもある。mammalian Target of Rapamycin (mTOR)はリソソームのアミノ酸をモニターし、細胞内の代謝状態を決定している代謝センサーである。mTOR は TLR7、TLR9 による I 型インターフェロン(IFN)産生に重要であることが報告されている。リソソームの、核酸以外の代謝産物は、mTORC1 を介して TLR 応答に影響を及ぼすと考えられる。一方、I 型 IFN 産生には核酸で誘導される TLR の細胞内移行が重要であることが報告されているが、これらの間の関係は不明である。

2. 研究の目的

リソソームにおける核酸認識 TLR の応答と、代謝センサーmTORC1 および核酸分解・プロセッシングとの関係を解析する。具体的には、アミノ酸や脂質代謝のセンサーである mTOR と TLR との連携の場としてリソソームを解析し、mTOR と TLR のクロストークを司る細胞生物学的な基盤を解明する。これらの解析を通して、リソソームにおける自然免疫系と代謝系のクロストークを分子生物学的かつ細胞生物学的に統合し、高次的な理解を目指す。

3. 研究の方法

以下の項目について、分子生物学、細胞生物学、遺伝学などの手法を用いて解析を行った。

- 3.1 グアノシンに対する TLR7 の応答についての解析
- 3.2 RNase と RNA センサーとの関係についての解析
- 3.3 内因性 RNA プロセッシングの分子基盤解明
- 3.4 TLR7 リガンドの同定
- 3.5 LYSC における TLR とアミノ酸センサーmTORC1 との相互作用
- 3.6 TLR3 の細胞内移行と mTORC2 についての解析

4. 研究成果

4.1 グアノシンに対する TLR7 の応答についての解析

TLR7 がグアノシンと ssRNA によって活性化されることを示した。すでに論文として報告済みである。

4.2 RNase と RNA センサーとの関係についての解析

RNaseT2 遺伝子欠損マウスや細胞株を作成して解析した。その結果、TLR3 の応答が高くなることがわかった。TLR3 のリガンドである 2重鎖 RNA を RNaseT2 が分解している可能性が示された。そこで、RNaseT2 に変異を導入し、RNaseT2 の RNase 活性と TLR3 応答の挙動が一致することが明らかになった。この結果については現在論文を投稿している。

4.3 内因性 RNA プロセッシングの分子基盤解明

TLR7 が RNA を認識するために必要な RNA プロセッシングの分子基盤解明を目指した。最初にマクロファージにおいて RNase の発現を調べ、RNaseT2、RNase 4、RNase 6 の発現が高いことがわかった。そこで、これらの RNase について遺伝子欠損マウスを作製した。現在までに、RNaseT2 遺伝子欠損マウスについて、TLR7 応答が低下していることが明らかになっている。一方、TLR3

に対するマクロファージの応答は増強していたことは、上述したとおりである。したがって、RNaseT2 は RNA リガンドを分解することで TLR3 の応答を負に、RNA からヌクレオシドを生成することで TLR7 の応答を正に制御している可能性が示された。現在、この結果をまとめた論文を投稿している。

CRISPR/CAS9 の手法を用いたスクリーニングで、核酸特異的 TLR の応答性に必要な分子の検索を進めたが、RNA プロセッシングに関与すると予想される分子は同定できなかった。検索の結果については、論文で報告した。

4.4 TLR7 リガンドの同定

RNA 特異的 TLR リガンドに結合する RNA の同定については、予定より遅れてしまった。現在、ようやく、共同研究で、免疫沈降した TLR3 に結合する RNA の同定を、RNA と TLR3 をクロスリンクしたのちに、TLR3 を免疫沈降し、次世代シーケンサーにかける Cross-Linking ImmunoPrecipitation (CLIP)法を用いて進めている。この CLIP 法が RNA リガンドの同定に有用であることを確認したうえで、TLR7 のリガンド同定の解析を始める。TLR7 の場合には、リガンドが増加した細胞として、内因性レトロウイルスが活性化された細胞株をすでに確立しており、これらを野生型細胞株と比較することで、リガンドの同定を目指す。

4.5 TLR とアミノ酸センサー mTORC1 との相互作用

形質細胞様樹状細胞において TLR7 を含むリソソームが刺激依存性に細胞膜直下に移行することを見出した。そこで、細胞膜直下における I 型 IFN 産生と代謝センサー mTORC1 の関係を検討した。結果として、TLR7 の細胞膜直下への移行は、細胞接着分子の活性化を必要とすること、さらに TLR7 は GTPase Arl8b と会合し、Arl8b 依存性に細胞膜直下に移行することを明らかにした。我々はさらに、mTORC1 は恒常的に I 型 IFN 産生に必須のシグナル伝達分子 IKK や TRAF3 と会合しているという結果も得ている。また、TRAF6 と TRAF3 の会合がリガンド刺激依存性、Arl8b 依存性に認められた。ほぼ同時期に他のグループから、リソソームのアミノ酸をモニターしている分子群 Regulator が mTORC1 をリソソームにリクルートして活性化すると同時に、Arl8b 依存性にリソソームの細胞膜直下への移行を誘導することが報告された。TRAF6 は、炎症性サイトカイン産生、I 型 IFN 産生の両方に必要な分子であり、TLR7 に会合していると考えられる。これらの結果から、TLR7-TRAF6 を含むリソソームと TRAF3-mTORC1 を含むリソソームがともに Arl8b 依存性に移行し、細胞膜直下で集積し、LYSC を形成することで I 型 IFN 産生が誘導される可能性が示された。この結果は、TLR の細胞内移行のゴールが細胞膜直下に位置する mTORC1 が局在するリソソームである可能性を示している。さらに I 型 IFN 産生は mTORC1 による代謝系からの許可があって初めて誘導が許されること、TLR の細胞内移行はそのメカニズムの一つである可能性を示している。これらの結果は業績 16 (Nat Commun 2017) にて報告した。

4.6 TLR3 の細胞内移行と mTORC2 についての解析

TLR3 も、TLR7 と同様に刺激後核周囲から細胞膜近傍へ移行する。そこでその細胞内移行についての解析を進めた。TLR7 と同様に、細胞膜直下への移行が I 型 IFN 産生に重要であることが分かった。そこで、その細胞内移行について解析を進めたところ、TLR7 と異なり、TLR3 は Arl8b ではなく、Rab7a 依存性に細胞内移行することが明らかになった。TLR7 の場合と同様に、TLR3 が炎症性サイトカインを産生する際には TRAF6 と、I 型 IFN 産生の際には TRAF6 に加えて TRAF3、mTORC1 と会合した。細胞内移行に使われる GTPase は異なるが、Arl8b 依存性の TLR7 の細胞内移行と同様に、ゴールは同じ mTORC1 であった。この結果は業績 8 (Nat Immunol 2018) において報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Furusho Katsuhiko, Shibata Takuma, Sato Ryota, Fukui Ryutaro, Motoi Yuji, Zhang Yun, Saitoh Shin-ichiroh, Ichinohe Takeshi, Moriyama Masafumi, Nakamura Seiji, Miyake Kensuke	4. 巻 31
2. 論文標題 Cytidine deaminase enables Toll-like receptor 8 activation by cytidine or its analogs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 167 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyake Kensuke, Saitoh Shin ichiroh, Sato Ryota, Shibata Takuma, Fukui Ryutaro, Murakami Yusuke	4. 巻 106
2. 論文標題 Endolysosomal compartments as platforms for orchestrating innate immune and metabolic sensors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Leukocyte Biology	6. 最初と最後の頁 853 ~ 862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JLB.MR0119-020R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Saitoh Shin-Ichiroh, Saitoh Yoshiko Mori, Kontani Kenji, Sato Katsuaki, Miyake Kensuke	4. 巻 31
2. 論文標題 ADP-ribosylation factor-like 8b is required for the development of mouse models of systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 225 ~ 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Furusho Katsuhiko, Shibata Takuma, Sato Ryota, Fukui Ryutaro, Motoi Yuji, Zhang Yun, Saitoh Shin-ichiroh, Ichinohe Takeshi, Moriyama Masafumi, Nakamura Seiji, Miyake Kensuke	4. 巻 31
2. 論文標題 Cytidine deaminase enables Toll-like receptor 8 activation by cytidine or its analogs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 167 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Ryota, Kato Akihisa, Chimura Takahiko, Saitoh Shin-Ichiroh, Shibata Takuma, Murakami Yusuke, Fukui Ryutarō, Liu Kaiwen, Zhang Yun, Arii Jun, Sun-Wada Ge-Hong, Wada Yoh, Ikenoue Tsuneo, Barber Glen N., Manabe Toshiya, Kawaguchi Yasushi, Miyake Kensuke	4. 巻 19
2. 論文標題 Combating herpesvirus encephalitis by potentiating a TLR3/mTORC2 axis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1071 ~ 1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-018-0203-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukui Ryutarō, Yamamoto Chikako, Matsumoto Fumi, Onji Masahiro, Shibata Takuma, Murakami Yusuke, Kanno Atsuo, Hayashi Takuto, Tanimura Natsuko, Yoshida Nobuaki, Miyake Kensuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Cleavage of Toll-Like Receptor 9 Ectodomain Is Required for In Vivo Responses to Single Strand DNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.01491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Kensuke, Shibata Takuma, Ohto Umeharu, Shimizu Toshiyuki, Saitoh Shin-Ichiroh, Fukui Ryutarō, Murakami Yusuke	4. 巻 30
2. 論文標題 Mechanisms controlling nucleic acid-sensing Toll-like receptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 43 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Kensuke, Shibata Takuma, Ohto Umeharu, Shimizu Toshiyuki, Saitoh Shin-Ichiroh, Fukui Ryutarō, Murakami Yusuke	4. 巻 30
2. 論文標題 Mechanisms controlling nucleic acid-sensing Toll-like receptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 43 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruzuru Yuhei, Ichinohe Takeshi, Sato Ryota, Miyake Kensuke, Okano Tokuju, Suzuki Toshihiko, Koshiba Takumi, Koyanagi Naoto, Tsuda Shumpei, Watanabe Mizuki, Arii Jun, Kato Akihisa, Kawaguchi Yasushi	4. 巻 23
2. 論文標題 Herpes Simplex Virus 1 VP22 Inhibits AIM2-Dependent Inflammasome Activation to Enable Efficient Viral Replication	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Host Microbe	6. 最初と最後の頁 254 ~ 265 .e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2017.12.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mutoh Hiroki, Kato Mitsuhiro, Akita Tenpei, Shibata Takuma, Wakamoto Hiroyuki, Ikeda Hiroko, Kitaura Hiroki, Aoto Kazushi, Nakashima Mitsuko, Wang Tianying, Ohba Chihiro, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Kakita Akiyoshi, Miyake Kensuke, Fukuda Atsuo, Matsumoto Naomichi, Saito Hiroto	4. 巻 102
2. 論文標題 Biallelic Variants in CNPY3, Encoding an Endoplasmic Reticulum Chaperone, Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 321 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2018.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saitoh Shin-Ichiroh, Abe Fumiko, Kanno Atsuo, Tanimura Natsuko, Mori Saitoh Yoshiko, Fukui Ryutarou, Shibata Takuma, Sato Katsuaki, Ichinohe Takeshi, Hayashi Mayumi, Kubota Kazuishi, Kozuka-Hata Hiroko, Oyama Masaaki, Kikko Yorifumi, Katada Toshiaki, Kontani Kenji, Miyake Kensuke	4. 巻 8
2. 論文標題 TLR7 mediated viral recognition results in focal type I interferon secretion by dendritic cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1592-1603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01687-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Ryota, Shibata Takuma, Tanaka Yu, Kato Chiharu, Yamaguchi Kiyoshi, Furukawa Yoichi, Shimizu Eigo, Yamaguchi Rui, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Miyake Kensuke	4. 巻 29
2. 論文標題 Requirement of glycosylation machinery in TLR responses revealed by CRISPR/Cas9 screening	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 347 ~ 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxx044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oka Miho, Hashimoto Keisuke, Yamaguchi Yoshifumi, Saitoh Shin-ichiro, Sugiura Yuki, Motoi Yuji, Honda Kurara, Kikko Yorifumi, Ohata Shinya, Suematsu Makoto, Miura Masayuki, Miyake Kensuke, Katada Toshiaki, Kontani Kenji	4. 巻 130
2. 論文標題 Arl8b is required for lysosomal degradation of maternal proteins in the visceral yolk sac endoderm of mouse embryos	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 3568 ~ 3577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.200519	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Yusuke, Fukui Ryutarō, Motoi Yuji, Shibata Takuma, Saitoh Shin-Ichiroh, Sato Ryota, Miyake Kensuke	4. 巻 7
2. 論文標題 The protective effect of the anti-Toll-like receptor 9 antibody against acute cytokine storm caused by immunostimulatory DNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 44042 ~ 44042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep44042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata T, Ohto U, Nomura S, Kibata K, Motoi Y, Zhang Y, Murakami Y, Fukui R, Ishimoto T, Sano S, Ito T, Shimizu T, *Miyake K	4. 巻 28
2. 論文標題 Guanosine and its modified derivatives are endogenous ligands for TLR7	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 211-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxv062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honda S, Sato K, Totsuka N, Fujiyama S, Fujimoto M, Miyake K, Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shibuya A	4. 巻 7
2. 論文標題 Marginal zone B cells exacerbate endotoxic shock via interleukin-6 secretion induced by Fc γ R-coupled TLR4 signalling	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 11498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms11498	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Pelka K, Shibata T, Miyake K, Latz E	4. 巻 269
2. 論文標題 Nucleic acid-sensing TLRs and autoimmunity: novel insights from structural and cell biology	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Immunol Rev	6. 最初と最後の頁 60-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.12375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanji H, Ohto U, Motoi Y, Shibata T, Miyake K, Shimizu T	4. 巻 113
2. 論文標題 Autoinhibition and relief mechanism by the proteolytic processing of Toll-like receptor.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 3012-3017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1516000113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maekawa S, Ohto U, Shibata T, Miyake K, Shimizu T	4. 巻 7
2. 論文標題 Crystal structure of NOD2 and its implications in human disease.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 11813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms11813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Z, Ohto U, Shibata T, Krayukhina E, Taoka M, Yamauchi Y, Tanji H, Isobe T, Uchiyama S, Miyake K, Shimizu T	4. 巻 45
2. 論文標題 Structural Analysis Reveals that Toll-like Receptor 7 Is a Dual Receptor for Guanosine and Single-Stranded RNA	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 737-748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2016.09.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake K, Shibata T, Ohto U, Shimizu T	4. 巻 101
2. 論文標題 Emerging roles of the processing of nucleic acids and Toll-like receptors in innate immune responses to nucleic acids	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Leukoc Biol	6. 最初と最後の頁 135-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1189/jlb.4MR0316-108R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Pohar J, Yamamoto C, Fukui R, Cajnko MM, Miyake K, Jerala R, Bencina M	4. 巻 198
2. 論文標題 Selectivity of Human TLR9 for Double CpG Motifs and Implications for the Recognition of Genomic DNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 2093-2104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1600757	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Furukawa S, Moriyama M, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, Sumida T, Nakamura S	4. 巻 7
2. 論文標題 Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 42413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep42413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Y, Fukui R, Motoi Y, Shibata T, Saitoh SI, Sato R, Miyake K	4. 巻 7
2. 論文標題 The protective effect of the anti-Toll-like receptor 9 antibody against acute cytokine storm caused by immunostimulatory DNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 44042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep44042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 Kensuke MIYAKE
2. 発表標題 Mechanisms Controlling Innate Immune Responses to Nucleic Acids
3. 学会等名 The 3rd annual Chiba-UCSD symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke MIYAKE
2. 発表標題 Mechanisms Controlling Innate Immune Responses to Nucleic Acids
3. 学会等名 5th workshop in biosciences, International Alliance of Research Internship (IARI) 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke MIYAKE
2. 発表標題 Mechanisms Controlling Innate Immune Responses to Nucleic Acids
3. 学会等名 The 26th international symposium on molecular cell biology of macrophages (MMCB2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke MIYAKE
2. 発表標題 Mechanisms Controlling Innate Immune Responses to Nucleic Acids
3. 学会等名 52nd annual meeting of the society for leukocyte biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅健介
2. 発表標題 核酸特異的Toll様受容体と自己免疫疾患
3. 学会等名 第47回日本臨床免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke Miyake
2. 発表標題 Mechanisms Controlling Innate Immune Responses to Nucleic Acids
3. 学会等名 International Union of Biochemistry and Molecular Biology 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kensuke Miyake
2. 発表標題 Mechanisms Controlling Innate Immune Responses to Nucleic Acids
3. 学会等名 51st annual meeting of the society for leukocyte biology and 15th biennial meeting of the international endotoxin and innate immunity society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kensuke Miyake
2. 発表標題 Mechanisms Controlling Innate Immune Responses to Nucleic Acids
3. 学会等名 The 9th Asian congress of pediatric infectious diseases（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kensuke Miyake
2. 発表標題 Mechanisms Controlling Innate Immune Responses to Nucleic Acids
3. 学会等名 The 47th annual meeting of the Japanese society for immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kensuke Miyake
2. 発表標題 Mechanisms Controlling Innate Immune Responses to Nucleic Acids
3. 学会等名 The 3rd annual Chiba-UCSD symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------