

令和元年6月6日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08226

研究課題名(和文)細胞極性に依じた局在オートファゴソームの形成と機能解析

研究課題名(英文) Analysis of cell-polarity dependent autophagosome formation and its function

研究代表者

矢野 環 (Yano, Tamaki)

東北大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：50396446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、腸内細菌に対して上皮細胞が産生する活性酸素種(ROS)に応じて形成されるシグナルプラットフォームの形成、およびその制御の分子機構解明が目的である。本研究により、ROS刺激により形成するRef(2)P多量体がシグナルプラットフォームとしてHippo経路の不活化とJNK経路活性化を同時に起こすこと、Ref(2)P複合体形成はHippo経路上流因子DachsとJNK経路活性化に機能するdTRAF2、また上皮細胞の3細胞接着部位構成因子依存的事であることを明らかにした。さらに過剰なRef(2)Pプラットフォームが腸管バリア機能破綻を生じさせ、寿命の短縮を起こすことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸管バリア機能の破綻は全身性の炎症を惹起し、様々な炎症性疾患の原因となる。これに腸内細菌、あるいは腸管組織の遺伝的要因が寄与していることは明らかであるにもかかわらず、その分子機構の多くが不明であるために、炎症性腸疾患、特にクローン病は根治療法が確立されていない。我々はショウジョウバエをモデル系として用いることにより、従来のマウス等を用いた研究で明らかになっていない、腸管上皮細胞の細胞極性依存的な抗ROS応答シグナルと、そのオートファジーによる制御を明らかにした。本研究で同定した因子群の腸管バリア機能におけるさらなる解析は、炎症性腸疾患の創薬シーズを提供するものである。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this project is to clarify the molecular mechanism of the formation of signaling platform that is formed in response to the reactive oxygen species produced by the intestinal epithelial cells against enteric bacteria. We showed in this study that multimer of Ref(2)P, p62 homologue of Drosophila, in enterocytes of Drosophila intestine functions as the signaling platform, to inactivate Hippo pathway, and to activate JNK pathway simultaneously. The Ref(2)P platform formation requires Dachs, a factor that functions upstream of Hippo complex, and dTRAF2, a factor that functions upstream of JNK pathway. Interestingly, the Ref(2)P platform formation is dependent on epithelial cell polarity and Gliotactin, a factor essential for tri-cellular junctions. We further showed that the excess amount of Ref(2)P platform is causative of dysfunction of barrier integrity of the intestinal epithelia, which results in the shorter lifespan of the animal.

研究分野：生物系薬学

キーワード：腸管免疫 上皮細胞 細胞極性 オートファジー 損傷応答

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

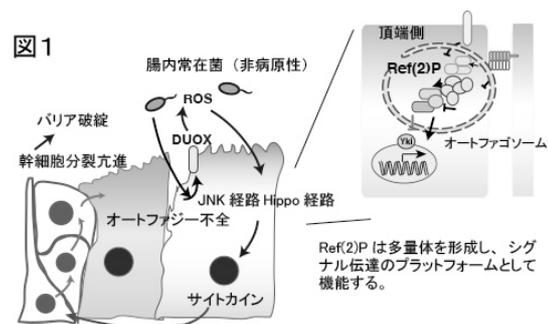
腸管は食物と同時に摂取される病原体に常にさらされている。腸管上皮組織はこういった細菌やウイルスの侵入を防ぐバリアとして重要であり、その表面積の大きさと相まって、「人体最大の免疫組織」と呼ばれている。経口により取り込まれる病原体に加え、腸管腔内には多くの常在菌が存在し、近年ではこの腸内細菌叢の免疫における重要性が指摘されている。腸内細菌は病原体と同様に、宿主にとって「異物」であり、免疫応答を介して炎症を引き起こす潜在能力を有しているが、通常これらに対する反応は制御されることにより腸管上皮組織の恒常性が保たれている。この恒常性の破綻は炎症性腸疾患や消化管癌の発症につながるため、その制御に機能する免疫細胞や細胞内シグナル経路、遺伝子発現について多くの研究が成されてきた。腸管内の細菌は細胞壁成分などが宿主のパターン認識分子である Toll-like 受容体等に感知され、NF κ B 介する免疫応答につながるシグナル経路を刺激する。病原性細菌の侵入に対してはこういった刺激に対する免疫応答が的確に起きることが重要であるが、腸内細菌に対しては過度の応答が起きないことが重要であり、この制御は制御性のサイトカインを含め、様々な機能の因子群が多層的に機能することにより、多様な腸内細菌に対する対応がなされている。

クローン病は炎症性腸疾患であり、その病態には遺伝的要因と腸内細菌、腸管感染性ウイルスなどの環境要因があることが明らかになっている。遺伝的要因については、患者の大規模なゲノムワイド関連遺伝子解析がおこなわれ、オートファジー関連因子 Atg16L1、IRGM、病原体センサー NOD2 などが同定されたことより、オートファジー不全がその原因の1つと考えられている。これを受け、オートファジー関連因子 Atg16L1、Atg7 などの腸管上皮細胞や血球系細胞特異的な機能欠損マウス個体をモデルとした解析がなされ、腸管上皮組織におけるオートファジー不全は分泌細胞であるパネート細胞における抗菌ペプチド等の分泌に異常が起きることが示されている。しかしながら、マウスでは獲得免疫による炎症の亢進の影響を避けて解析することが困難であり、オートファジー不全がもたらす炎症の直接的原因の分子機構は多くが不明である。

腸管上皮組織は、病原体や化学物質がおこす損傷による細胞死を、組織幹細胞（腸管幹細胞）の分裂、および分化により修復する。この修復応答は腸管上皮組織の恒常性維持に重要であり、損傷応答が適切に制御されていることが必須である。すなわち、不十分な損傷応答も、過度の幹細胞分裂も、共に腸管上皮のバリア機能の破綻をもたらすことがこれまでに示されている。これまでに腸管幹細胞におけるオートファジーの機能は盛んに研究されており、腸管幹細胞 (ISC) においてオートファジーがその維持に重要であること、オートファジーが EGF 受容体のエンドサイトーシスを介してそのシグナルを抑制することにより ISC 分裂を制御していることが明らかになってきている。しかしながら、腸管上皮組織の大部分の面積を占めている分化した上皮細胞であるエンテロサイト (EC) において、オートファジーが腸管恒常性に重要な機能を有するのかが不明であった。

ショウジョウバエは獲得免疫を有さず自然免疫のみで病原体からの防御をおこなっており、その機構と機能する因子群が哺乳類と相同であることから、自然免疫研究の有用なモデル系として使われてきた実績がある。我々はショウジョウバエをモデル生物として自然免疫を研究する過程で、ショウジョウバエの持つ遺伝学的手法の容易さを利用し、腸管上皮細胞 (EC) 特異的にオートファジー不全を起こしているショウジョウバエ個体を作製、腸管に炎症を生じさせる薬剤であるデキストラン硫酸 (DSS) 経口摂取、および活性酸素種を生じさせる薬剤パラコート、あるいは活性酸素種 H_2O_2 の経口摂取に感受性を示すことを明らかにしてきた。このことより、EC 特異的オートファジー不全個体はオートファジー異常を遺伝的要因とする炎症性腸疾患クローン病のショウジョウバエモデル系として用いることができると考え、DSS 感受性を回復させる遺伝子欠損を探索するゲノム網羅的スクリーニングを実施し、同定した因子群から腸管上皮組織の遺伝学的、組織学的検討をした結果、以下のことを明らかにしてきた。すなわち、腸管上皮細胞 EC におけるオートファジー不全は、EC における細胞極性異常と細胞接着異常をおこすこと、また、腸内常在菌が病原性細菌と比較して少量ではあるが産生する代謝産物 uracil が与える微弱なシグナルに対して EC が活性酸素種を産生しており、それに応じて EC 内で JNK 経路の活性化、Hippo 経路の不活性化が生じること、これらの細胞内シグナルの制御不全が IL-6 様サイトカイン upd3 の分泌亢進をおこし、それ依存的に腸管幹細胞の分裂促進が生じること、JNK 経路活性化、Hippo 経路不活性化はシグナル Scaffold タンパク質 Ref(2)P 複合体を介しており、それが正常な上皮細胞ではオートファジーによる量的制御をうけることにより不要な自然免疫応答が抑制されていることを明らかにした (図1)。

興味深いことに、この Ref(2)P を基質として誘導される選択的オートファゴソームは、栄養飢餓時などに生じるオートファゴソームとは異なり、EC の頂端側に局在していた。



オートファジー不全腸管上皮細胞では腸内常在菌によってわずかに産生する ROS が JNK 経路、Yki (Hippo 経路により制御) 活性化をおこす。オートファジーはこれを分解により量的に制御する。

Ref(2)P は哺乳類 p62 ホモログであり、Ref(2)P, p62 共に複数のタンパク質との相互作用ドメ

インを有して細胞内シグナルの調節やユビキチンに依存した反応を制御する多機能タンパク質であると同時に、選択的オートファジーのアダプターとしても機能する。したがって、我々のショウジョウバエをモデル系として見いだした知見は、哺乳類にまで保存された制御であることが予想され、腸管上皮細胞において Ref(2)P シグナルプラットフォームが、なぜ上皮細胞の細胞極性に依存した特殊な場に形成されるのか、またその形成機構は全く不明であった。この Ref(2)P シグナルプラットフォームの形成機構を明らかにすることにより、腸管腔内の活性酸素種による損傷に対する修復応答のトリガー機構を明らかにできると同時に、オートファジー不全腸管において腸内常在菌に対する不要な炎症応答がおきる機構を明らかにできる。

2. 研究の目的

これまで我々は、腸内常在菌に対して生じる不要な損傷応答を腸管上皮細胞 EC においてオートファジーが負に制御することが、腸管恒常性維持に重要であることを示してきた。このオートファジーによる制御は、Ref(2)P 多量体を基盤としたシグナルプラットフォームが活性酸素種に応じて頂端側に形成され、それがその場でオートファゴソームによりとり囲まれて除去されることによっていた。本研究では、Ref(2)P シグナルプラットフォームの形成機構を解明するために、特に次の点を解明することを目的とした。

1. Ref(2)P プラットフォームはどのような場合に形成されるのか

2. Ref(2)P プラットフォーム形成は EC のどのような細胞極性に依存するのか

3. オートファジー不全により Ref(2)P プラットフォーム依存的なシグナル過剰活性化の腸管恒常性に及ぼす影響と老化の関連

これらを明らかにすることにより、損傷応答のトリガーとしての Ref(2)P の形成機構とそのオートファジーによる除去機構を明らかにし、活性酸素種に対する適切な制御、および腸内常在菌存在下での腸管恒常性維持機構を理解することが目的である。

3. 研究の方法

検討はショウジョウバエ成虫をモデル系として用いて行った。腸管上皮細胞(EC)特異的な遺伝子発現誘導、抑制は、EC に特異的ドライバーである NP-1 GAL4 (Myo31DF 遺伝子上流に GAL4 が挿入された系統)を用いた。また、比較検討に腸管幹細胞(ISC)、前駆細胞(EB)特異的に遺伝子発現制御を起こすときは、Delta-GAL4、escargot (esg)-GAL4 系統を用いた。これらの遺伝子発現制御を、成虫になった後の任意の時点で起こしたいときは、上記の GAL4 系統と GAL4 抑制因子 GAL80 の温度感受性変異系統を合わせ持たせ、飼育温度を調整することにより行った。

腸管上皮組織の恒常性破綻、Ref(2)P シグナルプラットフォーム形成は、ショウジョウバエ成虫を解剖することにより腸管を摘出し、固定後、septate junction 局在因子 Discs large (Dlg)、Ref(2)P、あるいは注目する因子の GFP 融合タンパク質を発現させることにより、それらの局在を共焦点顕微鏡で観察した。

腸管上皮のバリア機構は、低分子の青色色素(2.5% Brilliant blue FCF)をコーンミール餌に混合して1日間与えた後、2時間通常餌で飼育することにより体表に付着した青色色素を除去し、対空への青色色素の漏出を体外より観察して判定した。また、腸管バリア機構の破綻により生じる全身性の抗菌ペプチド産生は、ショウジョウバエ成虫全身、解剖により腸管を除去した全身、あるいは腸管のみを用いて定法により total RNA を抽出し、cDNA 作製後、定量 PCR により各抗菌ペプチド mRNA 量を定量した。

ショウジョウバエ個体の寿命は、蛹より羽化した日を 0 日とし、25°C で通常のコーンミール餌で飼育して生存日数を検討した。餌は 2 日に 1 回交換して飼育した。

ゲノム網羅的スクリーニングは、腸管上皮細胞特異的オートファジー不全個体の示すパラコート、あるいは H₂O₂ 感受性を回復させるような遺伝子欠損 (ヘテロ結合) を探索した。上述の NP-1 GAL4 により Atg7 に対する dsRNA を発現している個体と deficiency (Df) ラインと呼ばれているゲノムの一定領域に欠損をヘテロ接合で有する系統を交配し、得られた F1 成虫に 0.5mM パラコート、あるいは 0.6% H₂O₂ を 3 日間摂取させ、その後 2 日間通常餌で飼育し、ゲノム欠損を有さない Atg7 RNAi 系統の示す生存率よりも 10%以上高い生存率を示す系統を陽性とした。Df ラインは Bloomington stock center より入手した。

4. 研究成果

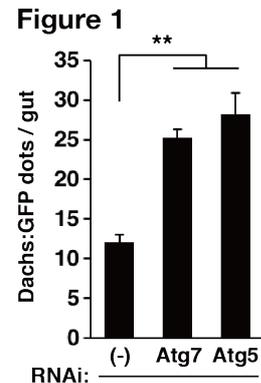
(1) EC における Ref(2)P 多量体形成は Hippo 経路上流因子 Fat、および Dachs に依存する

EC 特異的オートファジー不全腸管は、腸管腔内における活性酸素種(ROS)依存的に、シグナルプラットフォームとしての Ref(2)P 多量体を介した Hippo 経路の不活化を起こす。これまでに、Hippo 経路不活化をおこす Hippo-Salvador-Warts 複合体の上流で機能するシグナルは複数あることが、様々な上皮組織において明らかとなっている。その中で、我々はショウジョウバエ培養細胞である S2 細胞を用いた Hippo 経路因子とのタンパク質間相互作用を網羅的に調べた論文(Kwon, Y. et al. *Science* 342, 737-740 2013)に示されている Dachs - Ref(2)P 相互作用に注目した。dachs は myosin をコードする因子であるが、上皮細胞において平面極性(planar cell polarity)を規定するカドヘリン様因子 Fat の不活化により活性化して Hippo 経路の不活性化、すなわち転写因子 Yki の活性化を起こす。そこで、ROS 依存的に形成される Ref(2)P プラ

ットフォーム、および Ref(2)P によって活性化される Yki が Fat-Dachs シグナルに依存しているかを検討した。オートファジーに必須の因子 Atg5 発現抑制により腸管内 ROS に依存して生じる Ref(2)P プラットフォームの蓄積、Hippo 経路活性化、サイトカイン upd3 発現上昇を介した ISC 分裂増加、それによるタイトジャンクション局在因子 Dlg の局在異常は、いずれも EC における dachs に依存していた。この時の Ref(2)P プラットフォーム形成は Hippo 経路下流で活性化する Yki には依存しなかった。さらに、Dachs 過剰発現、あるいは Ft 機能欠損でおきる Yki 活性化を介した翅原基のサイズの増大も、Atg7 機能欠損により増加したことから、オートファジーによる Dachs 依存的 Hippo 経路不活化の制御は、様々な上皮組織で行われている一般的なシステムであることがうかがわれた。

(2) Ref(2)P プラットフォームは Dachs と共局在し、この複合体がオートファジーにより量的制御を受ける

前述の論文に示されているように、Ref(2)P と dachs は細胞内で複合体を形成し得る。しかし、実際に上皮細胞においてこれらが複合体を形成する場合はあるか、また、複合体形成によりシグナル活性化が生じるかは不明であった。そこでまず、腸管 EC における Ref(2)P と Dachs の局在を検討した。検討に用いた GFP 融合 Dachs (D:GFP) は *dachs* ゲノムフラグメントに GFP を挿入したものであり、*dachs* 変異体を回復させる、すなわち内在性の Dachs と同等の機能を有する。これを *dachs* 変異体に発現させてその EC における局在を観察した。その結果、D:GFP は EC 内ではドット状のシグナルを与え、ほぼすべての D:GFP シグナルが Ref(2)P と EC 内で共局在した。興味深いことに、これらのタンパク質は EC の頂端側に局在していた。Ref(2)P は選択的オートファジーの基質として、オートファゴソームにリクルートされ得る。そこで次に、D:GFP とオートファゴソームとの共局在をオートファゴソームマーカーである mCherry 融合 Atg8a を用いて検討したところ、35%の D:GFP が mCherry Atg8a と共局在していた。さらに、EC 特異的にオートファジー不全を起こすと、D:GFP シグナル数が増加したことから、オートファジーが Dachs-Ref(2)P 複合体を量的に負に制御していることが考えられた(Figure 1)。また、Dachs は Ref(2)P シグナルプラットフォーム形成に必要であることを(1)で示したが、それと一致することに、オートファジー不全により増加した D:GFP シグナル数は *ref(2)P* を発現抑制することにより抑制された。(1)で示したことから考え合わせると、これらの結果は、Ref(2)P プラットフォームが Dachs と局在を共にすることにより形成されて Hippo 経路の不活化を起こすこと、さらに、このシグナルプラットフォームがオートファジーにより負に制御されることで、不要なシグナル活性化が制御されていることを示唆している。



(3) Ref(2)P プラットフォームは 3 細胞接着部位(tri-cellular junction, TCJ)付近に形成され、かつ TCJ 構成因子 gliotactin に依存的である

Ref(2)P シグナルプラットフォームが EC の頂端側に形成されていたこと、さらに平面極性因子 Dachs と共局在していたことから、Ref(2)P プラットフォームの細胞内局在をさらに詳しく検討した。腸管 EC における Dlg はその局在に 3 細胞接着部位(TCJ)を構成する因子 Gliotactin が必要であることが近年明らかにされた。そこで、腸管管腔内 ROS 刺激により形成される Ref(2)P プラットフォームの細胞内局在を、TCJ に注目してさらに解析した。まず、腸管上皮細胞から ROS を産生させる腸内細菌代謝物質 uracil を経口投与させ、Ref(2)P プラットフォーム形成を観察した。その結果、腸管の特定のコンパートメントにおける EC で Ref(2)P プラットフォームが形成することがわかった。このときの細胞内局在を共焦点顕微鏡で解析すると、ほぼすべての Ref(2)P プラットフォームが TCJ 付近に局在していることが明らかになった

(Figure 2)。また、uracil 摂取による Ref(2)P プラットフォーム形成は ROS 産生酵素 dualoxidase (DUOX)に依存的であった。次に Ref(2)P プラットフォーム形成が TCJ 構成因子 *gliotactin* に依存するかを検討した。EC 特異的 *gliotactin* RNAi を成虫になってから起こして発現を抑制すると、uracil を経口摂取させても Ref(2)P プラットフォーム形成が起こらなくなった。また、Ref(2)P プラットフォームを介した Hippo 経路不活化も、*gliotactin* に依存していた。これらの結果は、Ref(2)P プラットフォーム形成が TCJ を場としていることを示唆しており、TCJ 付近という apical 側領域が腸管管腔内の ROS 刺激に対する損傷応答を制御する場であると考えられる。(2)で示したように、オートファゴソームマーカー(Atg8a)がこの場所で Dachs, Ref(2)P と共局在すること、また、研究背景に述べたように Ref(2)P プラットフォームが常在菌依存形成されていることと考え合わせると、この「場」が、オートファジーにより常在菌に対する過剰な損傷応答を制御する場であると考えられる。実際、我々はオートファジー不全腸管における Dlg 局在異常が apical 側の因子である aPKC の機能低下変異によりおきる apical 領域の縮

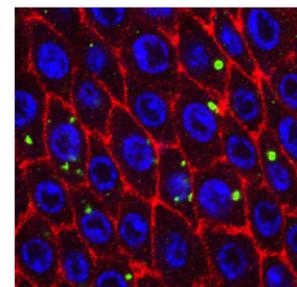


Figure 2
Ref(2)P プラットフォーム (green) は TCJ 付近に形成される。細胞間結合部位を Dlg (red) で、核を DAPI (blue) で染色している

小により緩和されることをすでに見いだしている。最近、腸管上皮ではないが、Hippo 経路の因子が上皮細胞の apical 領域に局在する例が見いだされている。今後は、TCJ 付近の「場」と Ref(2)P プラットフォーム形成を介した Hippo 活性化のメカニズム解明が重要であると考えられる。

(4) EC におけるオートファジー不全是加齢依存的な腸管上皮バリア機能破綻を増悪させる

これまで我々は、腸管 EC 特異的オートファジー不全是 septate junction 局在因子 Dlg の局在異常をもたらすことを明らかにしてきた。この Dlg 局在異常は、成虫の羽化後数日には観察されるが、オートファジー不全是遺伝学的に起こしていない野生型個体においても、羽化後 40 日以上を経過すると観察されることが報告されている。そこで、腸管上皮 EC 特異的オートファジー不全是、老化により生じる上皮のバリア機能の破綻にどのような影響を与えるかを検討した。オートファジー不全是起こしている EC 特異的 Atg7 RNAi 個体とコントロールである GFP RNAi 個体の腸管バリア機能を、羽化後の日齢を追って検討したところ、オートファジー不全是個体はコントロール個体の示す加齢に応じて生じるバリア機能破綻を増悪させることが明らかになった。バリア機能破綻は腸内細菌の体腔内への漏出による全身性の炎症をおこす可能性がある。全身性の炎症が生じているかを腸管外における抗菌ペプチド産生により検討したところ、腸管上皮特異的オートファジー不全是個体においては、全身性の抗菌ペプチド産生が若齢から生じており、コントロール個体が示す加齢に依存した全身性炎症を悪化させていた。したがって、腸管上皮組織におけるオートファジーは腸管上皮組織のバリア機能を維持することに重要であると考えられる。

(5) EC 特異的オートファジー不全是腸管個体の活性酸素種感受性を利用したスクリーニングの実施

以上の検討により、腸管上皮細胞におけるオートファジーは腸管バリア機能の維持に重要であり、その破綻は全身性の炎症を誘起することが明らかになった。また、破綻のトリガーとなるシグナル活性化は、EC における Ref(2)P プラットフォームが TCJ 付近に形成されることが重要であることがわかった。そこで、腸管上皮細胞極性に依存した Ref(2)P プラットフォーム形成機構、およびそれにより活性化する損傷応答とその制御の機構を明らかにするために、ゲノム網羅的な探索を行った。これまでに腸管恒常性維持の機構に関する研究のほとんどは、腸管幹細胞の分裂や分化の制御機構を解明するものであった。これに対し、本研究ではすでに分化した細胞である EC 特異的にオートファジー不全是を起こし、腸管上皮 EC 特異的オートファジー不全是個体の示す ROS に対する感受性を回復させるような遺伝子欠損をゲノム網羅的に探索することにより、上皮細胞におけるオートファジー不全是の示すバリア機能破綻と Ref(2)P プラットフォーム依存的な損傷応答の制御に関与する因子を同定し、それらの関与する機構が解明できると考えた。スクリーニングでは EC 特異的 Atg7 RNAi 個体に、ROS を腸管で作用させるために H₂O₂、またはパラコートを経口摂取させ、それにより生じる致死性を回復させる遺伝子欠損を探索した。H₂O₂、パラコートそれぞれについてショウジョウバエ常染色の 98%以上を網羅する探索を完了し、H₂O₂については 32 遺伝子、パラコートについては 61 遺伝子を同定した。これらの同定した遺伝子については、さらに Ref(2)P および Dlg タンパク質の免疫染色を行い、同定遺伝子の変異体、あるいは RNAi がオートファジー不全是個体の示す Ref(2)P プラットフォームの蓄積、Dlg の局在異常を回復させるかを検討することにより、それら遺伝子の腸管恒常性における機能を推定した。その結果、H₂O₂を用いたスクリーニングでは 10 遺伝子が Ref(2)P、Dlg 異常の両方を回復させ、これら遺伝子は細胞内膜輸送、あるいは細胞間相互作用に関与する遺伝子であった。パラコートをを用いたスクリーニングにおいても細胞移動、細胞間相互作用に関与する因子が複数同定され、それらはオートファジー不全是の示す Ref(2)P、Dlg 異常の両方を回復させた。この中には septate junction を形成するクロロディンである *sinuous (sinu)*, *kun-kune (kune)*が含まれていた。この結果は、Ref(2)P プラットフォーム形成に細胞間の情報のやりとりがあること、また、過不足ない修復応答を起こして腸管恒常性を保つためには、細胞間結合、特に septate junction を一旦壊し、再構築するステップがあることをうかがわせ、損傷応答を介した腸管上皮恒常性の維持機構に新たな観点を与えるものであった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

1. 矢野環 オートファジーと自然免疫、獲得免疫 肝胆膵 (2016) 73, 163-168 査読無

[学会発表] (計 15 件)

1. Tamaki Yano, Hiroki Nagai, Shoichiro Kurata Autophagy-mediated intestinal homeostasis in *Drosophila* Gordon Research Conference: Autophagy in Stress, Development and Disease 2018 年
2. Hiroki Nagai, Hiroshi Tatara, Shoichiro Kurata, Tamaki Yano Intestinal autophagy

suppresses unnecessary damage response induced by non-pathogenic bacteria through Ref(2)P regulation 13th Japanese *Drosophila* Research Conference (JDRC13) 2018 年

3. 矢野環 抗ウイルス応答強度のオートファジーによる制御 第11回オートファジー研究会 2018年11月

4. 長井広樹、倉田祥一郎、矢野環 腸管上皮細胞におけるROS誘導性Ref(2)P/p62 dotの機能・局在解析 第11回オートファジー研究会若手の会 2018年11月

5. 矢野環 モデル動物から探る難治疾患～炎症性腸疾患の原因に挑む～ 第17回生物化学若手研究者セミナー 日本薬学会東北支部 2018年 招待講演

6. 矢野環 自然免疫におけるRef(2)P/p62依存的選択的オートファジー 第90回日本細菌学会総会 2017年

7. 矢野環 腸内常在菌に対して起きる不要な損傷応答を制御するオートファジー 第69回日本細胞生物学会大会 2017年

8. Hiroki Nagai, Tamaki Yano, Shoichiro Kurata Autophagic maintenance of intestinal homeostatic responses to enteric bacteria in *Drosophila* The 2017 Japan-NIH joint Symposium 2017年

9. Hiroki Nagai, Shoichiro Kurata, Tamaki Yano Autophagic regulation of intestinal damage response induced by enteric bacteria-derived ROS stimulation in *Drosophila* The 8th International Symposium on Autophagy (ISA) 2017年

10. Hiroshi Tatara, Hiroki Nagai, Tamaki Yano, Shoichiro Kurata Barrier dysfunction in autophagy deficient intestine of *Drosophila* 2017 ConBio 2017年

11. 矢野環 オートファジーによるref(2)P(p62)を介した自然免疫応答の制御 第4回新学術「オートファジー」班会議 第10回オートファジー研究会 2016年11月

12. 長井広樹、倉田祥一郎、矢野環 オートファジーはRef(2)P凝集体によるHippo経路不活化を抑制し腸管恒常性を維持する 第10回オートファジー研究会若手の会 2016年11月

13. 長井広樹、矢野環、倉田祥一郎 ショウジョウバエ中腸におけるオートファジーによる腸内常在菌に対する応答制御機構の解明 日本比較免疫学会第28回学術集会 2016年

14. 長井広樹、矢野環、倉田祥一郎 腸内常在菌に対する腸管恒常性のオートファジーによる維持機構解明 第89回日本生化学会大会 2016年9月

15. 青木優、若林康介、矢野環、倉田祥一郎 オートファジーによるRef(2)P(p62)を介した抗ウイルス機構の解析 第89回日本生化学会大会 2016年9月

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

ホームページ等

http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seimei/seimei_original.html

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。