

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04066

研究課題名(和文)核酸受容体を介した自然免疫応答惹起機構と炎症性疾患発症機序の解明

研究課題名(英文)Analysis on molecular mechanisms of innate immune regulation via nucleic acids sensors and their roles in development of inflammatory diseases

研究代表者

河合 太郎 (Kawai, Taro)

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授

研究者番号：50456935

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：ウイルス核酸を認識するToll-like receptors、RIG-I-like receptors、cGASといった自然免疫受容体は、抗ウイルス自然免疫応答惹起の起点としてサイトカイン産生や獲得免疫活性化を誘導することで感染防御に必須の役割を果たしている。一方、これら認識システムの破綻は自己免疫疾患や炎症性疾患発症に関わることも知られている。本研究では、これら受容体を介するシグナル伝達経路の解明や、そこに位置する新規制御因子の同定を行うとともに、疾患モデルや感染モデルを適用した解析を通して、それらの生体防御や疾患における役割を中心に解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自然免疫受容体を介するウイルスや自己の核酸認識受容体を介する情報伝達経路の解析を中心とする本研究は、感染防御における自然免疫システムの役割を明らかにすることに繋がり学術的に重要である。同時に、自然免疫系を基盤とした研究は、ワクチン開発において必要である。一方、自然免疫系の破綻により自己免疫疾患が発症することがわかっているが、その詳細は明らかにされておらず、本研究を通して疾患治療に繋がることも期待される。中でも、抗がん剤により死滅したがん細胞から放出されたDNAが免疫賦活化活性を持つことを示した本研究成果は新たな腫瘍ワクチンの開発への足がかりになるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Members of innate immune receptors such as Toll-like receptors, RIG-I-like receptors and cGAS mediate recognition of viral nucleic acids and play a critical role in host defense by promoting inflammation and shaping adaptive immune system. However, dysregulation of this recognition system causes autoimmune and inflammatory disorders. In this study, we identified several key molecules that regulate innate immune responses induced by these receptors, and analyzed their roles in host defense as well as immune diseases.

研究分野：免疫学

キーワード：自然免疫 ウイルス感染 シグナル伝達

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ウイルスの侵入が宿主の自然免疫系により察知されると、抗ウイルス作用をもつ I 型インターフェロン (IFN) や炎症性サイトカインが産生され、ウイルス増殖抑制や炎症反応が惹起される。こうした自然免疫応答はウイルスの排除に加え、T 細胞や B 細胞によるウイルス特異的な獲得免疫の成立においても必須の役割を果たす。自然免疫応答の発動には、自然免疫受容体によるウイルス核酸 (RNA、DNA) の認識が必須であり、ウイルス認識に関わる自然免疫受容体として Toll-like receptor (TLR) ファミリー、RIG-I-like receptor (RLR) ファミリー、細胞内 DNA センサー群が知られている。TLR ファミリーの中でエンドソームに局在する TLR3、TLR7、TLR9 は、細胞内小胞に取り込まれた核酸 (二本鎖 RNA、一本鎖 RNA、DNA) を認識する受容体として主に自然免疫細胞である樹状細胞やマクロファージで機能する。一方、ウイルス核酸が細胞質内に侵入した場合、RLR や細胞内 DNA センサー群が機能する。RLR は RIG-I や MDA5 からなる細胞質内 RNA ヘリカーゼであり、宿主の細胞質内へ遊離した RNA ウイルス由来の RNA を認識する。DNA ウイルス由来の二本鎖 DNA が細胞質内に遊離した場合、Cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) が DNA の認識において中心的な役割を果たす。これら受容体を介するシグナル伝達経路は転写因子 IRF ファミリー (主に IRF3、IRF7) および NF- κ B を活性化して、I 型 IFN や炎症性サイトカインの転写を促進する。一方、これら核酸認識受容体による自己核酸の認識や核酸受容体シグナルの破綻が自己免疫疾患や炎症性疾患と関連していることが示されている。障害や感染等により死滅した細胞から放出された自己 DNA は核タンパク質 HMGB1 や抗核抗体と結合し、樹状細胞のエンドソームへと取り込まれ、TLR9 の活性化を促し全身性エリテマトーデス (SLE) の悪化に寄与する。また、DNase を欠損したマウスは、SLE、糸球体腎炎、多発性関節炎、炎症性心筋炎を発症することが知られている。いずれも DNA 分解異常により蓄積した長鎖 DNA が細胞内 DNA センサーである cGAS 経路を介して活性化することが起因と考えられている。また、紫外線や放射線照射で生じる細胞障害により細胞外へ遊離した自己 RNA が TLR3 のアゴニストとして作用し、感光性皮膚病や皮膚ガン、急性放射性症候群の発症に起因する。また、RLR ファミリーを介した過剰シグナル誘導による脳疾患エカルディ・グティエール症候群や動脈の石灰化や骨粗鬆症などを特徴とするシングルトン・マーテン症候群などの自己免疫疾患との関与も示唆されている。したがって、こうした疾患の機序を理解する上でも、核酸受容体による核酸認識機構、それらを介するシグナル伝達経路の解明や、転写ネットワーク、翻訳後修飾を含め包括的に理解する必要がある。特に、疾患に関連したサイトカインの産生維持機構は機序解明においても重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究では、独自に同定を行った複数の分子を中心に、核酸認識機構の詳細や、自然免疫受容体を起点したシグナル伝達経路に位置する制御因子の同定や炎症制御における役割の解析、また、炎症性疾患や自己免疫疾患との関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) TLR3、TLR7、TLR9 を介したウイルス核酸認識の分子機構について解析を行った。これら TLR はエンドソームに局在しており、ここに取り込まれたウイルス核酸を認識する。そこで、エンドソーム内 pH 制御が核酸認識制御に関わると考え、これを担う V 型 ATPase の ATP6V0D2 サブユニットを欠損するマクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞を CRISPR/Cas9 システムにより樹立し、自然免疫応答の解析を行った。

(2) I 型 IFN のひとつである IFN- β の発現を指標とした発現スクリーニングを行い、RNA 結合タンパク質である Hu antigen R (HuR、または elavl1) を得た。HuR は 3 つの RNA 認識モチーフを有する RNA 結合タンパク質であり、主に標的 mRNA の 3' 非翻訳領域に結合することで mRNA の安定性の維持に寄与する。本研究では、HuR を欠損する RAW264.7 細胞を樹立し、ウイルス核酸に対する自然免疫応答を中心に解析を行った。

(3) 我々は、これまで脂質リン酸化酵素 PIKfyve が RLR を介する I 型 IFN 産生誘導を制御することを報告した (Kawasaki T, Cell Host Microbe, 14:148, 2013)。また、その基質としてイノシトール 5 リン酸を見出した。そこで、本研究ではイノシトール脂質脱リン酸化酵素 Myotubularin Related Protein (MTMR) 3 および MTMR4 に着目し、自然免疫受容体を介した自然免疫応答制御における役割についてそれぞれ欠損する RAW264.7 細胞 (以下、MTMR3 KO、MTMR4 KO) を樹立し核酸リガンドに対する自然免疫応答の解析を行った。

(4) PIKfyve の生理機能を明らかにするため、マクロファージ特異的 PIKfyve 欠損マウスを樹立した。ウイルスに対する自然免疫応答ならびにマクロファージ分化を中心に解析を行った。

(5) 低分子 GTP アーゼである ADP-ribosylation factor (ARF) ファミリーに対する GTPase activating protein (GAP) であり、肺線維症への関与が示唆されている ELMOD2 遺伝子の自然免疫応答における役割を理解するため、ELMOD2 欠損する RAW264.7 細胞ならびに欠損マウスを樹立し解析を行った。

4. 研究成果

(1) エンドソーム内 pH 制御を担う V 型 ATPase の ATP6V0D2 サブユニットを欠損する RAW264.7 細胞 (以下 V0D2 KO) を樹立し、解析を行った。その結果、KO 細胞では、TLR3、TLR7、TLR9 刺激

後の Ⅱ 型 IFN や炎症性サイトカイン産生量が減少しており、エンドソームの pH 制御がこれら核酸認識 TLR の機能に重要であることが示された。一方、解析過程において、V0D2 KO 細胞では、TLR4 のリガンドである細菌のもつリポ多糖 (LPS) 刺激後の炎症性サイトカイン量が増加し、Ⅱ 型 IFN 発現が減少していることを見出した。TLR4 は細胞膜上で LPS を認識後、転写因子 NF- κ B を介した炎症応答を誘導すると同時に内在化され、別の転写因子 IRF3 を介した Ⅰ 型 IFN の産生を誘導する。実際、V0D2 KO 細胞では LPS 刺激後の NF- κ B のリン酸化が増加し、IRF3 のリン酸化量が減少していた。また、V0D2 KO 細胞では TLR4 の内在化が減少し、細胞膜上での発現が増加していた。次に、LPS の内在化を指標とした発現スクリーニングにより、細胞内小胞輸送を担う ARF ファミリー-ARF6 を同定した。ARF6 欠損 RAW264.7 細胞 (以下 ARF6 KO) を新たに樹立し解析を行ったところ、ARF6 KO 細胞では TLR4 の細胞膜上での発現が強く維持されていた。また、ARF6 と V 型 ATPase の相互作用を見だし、ARF6 がエンドソーム内 pH 環境を介した TLR4 の内在化の制御に関与することが示唆された。TLR4 の内在化は、細胞膜上で継続的に LPS を認識し過剰な炎症応答が誘導されるのを防ぐ「LPS トレランス」として定義付けられている。そこで、V0D2 KO 細胞に 2 度の LPS 刺激を施し LPS トレランスを誘導したところ、炎症性サイトカインの産生能が依然保持され LPS トレランスが破綻していることが明らかとなった。以上のことから、V 型 ATPase は核酸認識型 TLR を介する自然免疫応答に加え、TLR4 を介した過剰な炎症の抑制にも重要な役割を果たすことが明らかとなった。また、その欠損は LPS トレランスの破綻に繋がることから、LPS による敗血症の発症機序の理解や V 型 ATPase が敗血症治療標的になりうることを示唆している (J Immunol. 200:2798-2808, 2018)。

(2) HuR を欠損するマクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞を樹立した。この細胞を RLRs のリガンドである人工二本鎖 RNA の poly(I:C) や RNA ウイルスであるニューカッスル病ウイルスを感染刺激したところ、HuR 欠損細胞で IFN- β や IFN 誘導性遺伝子である CXCL10 の産生量が減少していた。さらに、マイクロアレイ解析を行ったところ、HuR 欠損細胞においては Polo-like kinase 2 (PLK2) の発現量が減少していた。PLK2 は転写因子 IRF3 の核移行を制御することで、抗ウイルス応答に関与することが示唆されていた。そこで、PLK2 に着目し解析を進めたところ、PLK ファミリーの阻害剤を投与した細胞や新たに樹立した PLK2 欠損 RAW264.7 細胞においても poly(I:C) により誘導される IFN- β や CXCL10 発現の抑制が見られた。また、ウエスタンブロットや免疫染色の結果から、HuR 欠損細胞においては、IRF3 の核への移行が抑制されていることが分かった。さらに、RNP-IP や転写阻害剤を用いた実験の結果から、HuR は Plk2 mRNA の 3' -UTR と結合し、その安定性の維持に寄与していることが示された。これらの結果から、RNA 結合タンパク質 HuR は Plk2 mRNA の安定性を調節することを介して、RNA ウイルスに対する自然免疫応答に寄与していることが考えられた (J Immunol. 200:3814-3824, 2018)。

(3) MTMR3、MTMR4 をそれぞれ単独で欠損する細胞において、核酸リガンドに対するサイトカイン遺伝子発現に野生型とは有意な差は認められなかった。そこで、MTMR3、MTMR4 の二重欠損株 (Double KO; DKO) を樹立し解析を行ったところ、DNA に対するサイトカイン産生が野生型と比して有意に増強していた。また、IRF3 の活性化亢進も認められた。そこで、DNA に対する自然免疫応答において中心的役割を果たすシグナル伝達分子 STING に着目し解析を行った。STING は DNA 刺激に伴い小胞体 (ER) からゴルジ体へと移動し、ゴルジ体において IRF3 のリン酸化酵素 TBK1 をリクルートすることで活性化される細胞内因子である。STING の動態を観察したところ、DKO 細胞では DNA 刺激後の STING のゴルジ体への移動が野生型細胞より早期に誘導されており、この早期の移動がサイトカイン産生の増強の要因の一つであることが示唆された。一方、MTMR3/MTMR4 はホスファチジルイノシトール 3 リン酸 (PtdIns3P) をホスファチジルイノシトール (PtdIns) へ、ホスファチジルイノシトール 3,5 ビスリン酸 (PtdIns3,5P2) をホスファチジルイノシトール 5 リン酸 (PtdIns5P) へと変換することから、これら脂質の細胞内局在を細胞染色により検討したところ、DKO 細胞で PtdIns3P 陽性の細胞質内ドット様構造が認められ、ここに STING と一部のエンドソームマーカーが含まれることを認めた。したがって、MTMR3/MTMR4 の欠損により PtdIns3P 陽性の細胞質内構造体が誘導され、ここに STING がリクルートされることがサイトカイン産生の増強に関与していることが示唆された。以上のことから、MTMR3/MTMR4 はマクロファージにおいてイノシトール脂質代謝を制御することで DNA に対する自然免疫応答を負に制御する機能を有していることが示唆された (J Biol Chem. 294:8412-8423, 2019)。

(4) 組織特異的 PIKfyve 欠損マウスを作成し解析を行った。マクロファージ特異的 PIKfyve 欠損マウスにおいて、ウイルス感染後の IFN- β の産生や IRF3 の活性化が減弱しており、ウイルス核酸に対する重要性が示された。さらに解析すると、興味深いことにこのマウスでは肺泡マクロファージの分化が障害されており、その結果ダニによる肺喘息が悪化していることがわかった。肺泡マクロファージは侵入してきた病原体や粒子を貪食し排除する。この時、過剰な炎症応答を抑える働きも合わせ持つことで恒常性を維持している。ダニ成分暴露の場合、肺泡マクロファージがこれらを取り込むとレチノイン酸を産生し、制御性 T 細胞の活性化を誘導することで過剰な炎症を抑えることが知られている。PIKfyve 欠損マウスではレチノイン酸の産生が低下しており、制御性 T 細胞の活性化が低下していた。これにより炎症が過剰となり喘息症状が悪化したと考えられる。また、PIKfyve 欠損マウスでは肺泡マクロファージの発生、分化に必要なサイトカ

イン GM-CSF に対する応答が低下しており、これが分化障害の原因と考えられた。以上のことから、PIKfyve は RLR のみならず GM-CSF 受容体下流にも位置し、炎症応答を制御する因子であることが明らかとなった (EMBO J. 36:1707-1718, 2017)。

(5) ELMOD2 欠損 RAW264.7 細胞を樹立し解析を行った結果、ウイルス RNA 認識に関わる TLR3 に対するサイトカイン遺伝子発現が減弱していた。また、細胞内局在解析の結果より、ELMOD2 がエンドソームに局在し TLR3 と共局在する可能性を見出した。このことから ELMOD2 は TLR3 の細胞内局在を制御することで TLR3 を介する自然免疫応答を制御する可能性が示唆された。また、欠損マウスを樹立し、現在欠損マウスから樹状細胞を調整し、ウイルスに対する応答について検討を行っているところである。また、プレオマイシン投与後の肺線維化の重症度について検討を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Monwan W, Kawasaki T, Hasan MZ, Ori D, Kawai T.	4. 巻 521
2. 論文標題 Identification of nucleoporin 93 (Nup93) that mediates antiviral innate immune responses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 1077-1082
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.11.035.	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 Zainol MIB, Kawasaki T, Monwan W, Murase M, Sueyoshi T, Kawai T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Innate immune responses through Toll-like receptor 3 require human-antigen-R-mediated Atp6v0d2 mRNA stabilization.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 20406
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-56914-w.	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 Soponpong S, Amparyup P, Kawai T, Tassanakajon A.	4. 巻 10
2. 論文標題 A Cytosolic Sensor, PmDDX41, Binds Double Stranded-DNA and Triggers the Activation of an Innate Antiviral Response in the Shrimp Penaeus monodon via the STING-Dependent Signaling Pathway.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 2069
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2019.02069.	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 該当する
1. 著者名 Jaree P, Kawai T, Lo CF, Tassanakajon A, Somboonwivat K.	4. 巻 93
2. 論文標題 Genome organization and definition of the Penaeus monodon viral responsive protein 15 (PmVRP15) promoter.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Fish Shellfish Immunol.	6. 最初と最後の頁 997-1006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.fsi.2019.08.026.	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 Nnhhkorn Z, Amparyup P, Kawai T, Tassanakajon A.	4. 巻 25
2. 論文標題 Penaesus monodon IKKs Participate in Regulation of Cytokine-Like System and Antiviral Responses of Innate Immune System.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 1430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01430.	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 該当する

1. 著者名 Dewi Pamungkas Putri D, Kawasaki T, Murase M, Sueyoshi T, Deguchi T, Ori D, Suetsugu S, Kawai T.	4. 巻 294
2. 論文標題 PtdIns3P phosphatases MTMR3 and MTMR4 negatively regulate innate immune responses to DNA through modulating STING trafficking.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 8412-8423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005731	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 Sok SPM, Ori D, Nagoor NH, Kawai T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Sensing Self and Non-Self DNA by Innate Immune Receptors and Their Signaling Pathways.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Crit Rev Immunol.	6. 最初と最後の頁 279-301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1615/CritRevImmunol.2018026540.	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 Kawasaki T, Kawai T.	4. 巻 344
2. 論文標題 Discrimination Between Self and Non-Self-Nucleic Acids by the Innate Immune System.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Rev Cell Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 1-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ircmb.2018.08.004.	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 Sueyoshi T, Kawasaki T, Kitai Y, Ori D, Akira S, Kawai T.	4. 巻 200
2. 論文標題 Hu Antigen R Regulates Antiviral Innate Immune Responses through the Stabilization of mRNA for Polo-like Kinase 2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 3814-3824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1701282.	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 Murase M, Kawasaki T, Hakozaiki R, Sueyoshi T, Putri DDP, Kitai Y, Sato S, Ikawa M, Kawai T.	4. 巻 200
2. 論文標題 Intravesicular Acidification Regulates Lipopolysaccharide Inflammation and Tolerance through TLR4 Trafficking.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 2798-2808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1701390.	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 Kawasaki T, Ito K, Miyata H, Akira S, Kawai T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Deletion of PIKfyve alters alveolar macrophage populations and exacerbates allergic inflammation in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EMBO J.	6. 最初と最後の頁 1707-1718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.201695528	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 Ori D, Murase M, Kawai T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Cytosolic nucleic acid sensors and innate immune regulation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int Rev Immunol.	6. 最初と最後の頁 74-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08830185.2017.1298749.	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 Kozaki T, Komano J, Kanbayashi D, Takahama M, Misawa T, Satoh T, Takeuchi O, Kawai T, Shimizu S, Matsuura Y, Akira S, Saitoh T.	4. 巻 114
2. 論文標題 Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 2681-2686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1073/pnas.1621508114.	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 Kitai Y, Kawasaki T, Sueyoshi T, Kobiyama K, Ishii KJ, Zou J, Akira S, Matsuda T, Kawai T.	4. 巻 198
2. 論文標題 DNA-Containing Exosomes Derived from Cancer Cells Treated with Topotecan Activate a STING-Dependent Pathway and Reinforce Antitumor Immunity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 1649-1659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1601694.	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31件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Benedict Shi Xiang Lian, Daisuke Ori, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 DNA methylation of CpG dinucleotides in the IL-6 gene promoter regulates the level of IL-6 gene expression
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruna Okude, Daisuke Ori, Takumi Kawasaki, Masatoshi Momota, Ken J Ishii, Masahiro Yamamoto, Taro Kawai
2. 発表標題 Molecular mechanisms of Imiquimod (IMQ)-induced cell death and its role in inflammation
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Guang Han Ong, Daisuke Ori, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 The effects of immunomodulatory drug on NLRP3 inflammasome activation
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Ori, Sophia Ping Meow Sok, Nagoor Noor Hasima, Taro Kawai
2. 発表標題 Inhibitory effects of 1-acetoxychavicol acetate (ACA), a ginger-derived compound, on monosodium urate (MSU) crystal-induced neutrophil recruitment in vivo
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河合 太郎、川崎 拓実
2. 発表標題 肺内でのCD8陽性T細胞の誘導における組織特異的マクロファージの役割
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥出遥奈、織大祐、川崎拓実、百田匡寿、石井健、山本雅裕、河合太郎
2. 発表標題 Imiquimod (IMQ)による細胞死と炎症誘導機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawai T
2. 発表標題 The role of innate immune signaling pathways in induction of anti-cancer immunity
3. 学会等名 THE 6th ICPAPS & The 3rd ASEAN PHARMNET 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河合太郎
2. 発表標題 自然免疫による病原体や内在性因子の認識と炎症制御のメカニズムについて
3. 学会等名 免疫サマースクール2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河合太郎
2. 発表標題 ウイルスや自己の核酸に対する自然免疫応答について
3. 学会等名 日本ウイルス学会北海道支部第52回夏季シンポジウム (上砂川岳温泉パンケの湯・北海道空知郡上砂川町) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河合太郎
2. 発表標題 自然免疫受容体やそれらのシグナル伝達分子を標的とした疾患制御の可能性について
3. 学会等名 第1回 Trans Chromosomics (TC) シンポジウム (鳥取大学医学部・鳥取県米子市) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mohd Izwan Zainol, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 Human antigen R regulates innate immune response via mRNA stability
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会 (福岡国際会議場・福岡)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takumi Kawasaki, Dyaningtyas Dewi Pamungkas Putri, Taro Kawai
2. 発表標題 Regulatory role of MTMR3/4 in innate immune signaling
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会 (福岡国際会議場・福岡)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sophia Ping Meow Sok, Daisuke Ori, Noor Hasima Nagoor, Taro Kawai
2. 発表標題 Inhibition of NLRP3 in ammasome-mediated IL-1 release by 1'-acetoxychavicol acetate (ACA), a ginger-derived compound
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会 (福岡国際会議場・福岡)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuka nagayama, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 Molecular mechanism of IL-33 production during allergic inflammation
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会 (福岡国際会議場・福岡)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Monwan, W., Kawasaki, T. Kawai T.
2. 発表標題 Identification of Nucleoporin (Nup) genes that mediate antiviral innate immune responses.
3. 学会等名 The 6th International Conference on Biochemistry and Molecular Biology "Networking in molecular biosciences towards creativity and innovation" (Rayong Resort・Rayong, Thailand) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Haruna Okude, Daisuke Ori, Takumi Kawasaki, Motoya Murase, Ken J Ishii, Taro Kawai
2. 発表標題 Elucidation of cell death pathway induced by imiquimod (R837)
3. 学会等名 EMBO Workshop "The inflammasomes" (Max-Planck-Institute of Biochemistry・Martinsried, Germany) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sophia Ping Meow Sok, Daisuke Ori, Noor Hasima Nagoor, Taro Kawai
2. 発表標題 Tropical ginger compound, 1'-acetoxychavicol acetate (ACA), inhibits NLRP3 inflammasome activation
3. 学会等名 EMBO Workshop "The inflammasomes" (Max-Planck-Institute of Biochemistry・Martinsried, Germany) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyu Nakagawa, Taro Kawai
2. 発表標題 TMEM41a negatively regulates antiviral immune responses
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (パシフィコ横浜・横浜市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuka Nagayama, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 Molecular mechanism of IL-33 production during allergic inflammation
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (パシフィコ横浜・横浜市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyu Nakagawa, Taro Kawai
2. 発表標題 Negative regulation of RIG-I mediated antiviral innate immune responses by TMEM41a
3. 学会等名 The 7th Global Network Forum Infection and Immunity (千葉大学医学部附属病院・千葉市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuka Nagayama, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 Molecular mechanism of IL-33 production during allergic inflammation
3. 学会等名 The 7th Global Network Forum Infection and Immunity (千葉大学医学部附属病院・千葉市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okude H, Ori D, Kawasaki T, Mruase M, Ishii KJ, Kawai T
2. 発表標題 Induction of cell death by imiquimod (R837) and its role in immune responses
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会 (仙台国際センター・宮城県仙台市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sueyoshi T, Kawasaki T, Kawai T
2. 発表標題 RNA-binding protein Hu antigen R (HuR) plays an important role in antiviral innate immune responses via mRNA stabilization
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会 (仙台国際センター・宮城県仙台市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawasaki T, Kawai T
2. 発表標題 Obesity regulation by PIKfyve, a lipid kinase, in macrophage
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会 (仙台国際センター・宮城県仙台市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Murase M, Kawaaki T, Hakozaki R, Kawai T
2. 発表標題 Intravesicular acidification regulates lipopolysaccharide inflammation and tolerance through Toll-like receptor 4 trafficking
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会 (仙台国際センター・宮城県仙台市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Monwan W, Kawasaki T, Kawai T
2. 発表標題 Characterization of Nucleoporin (Nup) genes that mediate antimicrobial innate immune responses
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会 (仙台国際センター・宮城県仙台市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 末吉拓也、川崎拓実、河合太郎
2. 発表標題 RNA 結合タンパク質 Hu antigen R(HuR) のウイルスに対する自然免疫における役割の解析
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (神戸ポートアイランド・兵庫県神戸市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥出遥奈、織大佑、川崎拓実、村瀬本弥、河合太郎
2. 発表標題 Imiquimod(R837) による TLR7非依存的な細胞死の誘導
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (神戸ポートアイランド・兵庫県神戸市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村瀬本弥、川崎拓実、箱崎理花、河合太郎
2. 発表標題 V 型 ATPase のサブユニット ATP6V0D2による ARF6を介した Toll-like receptor 4(TLR4)の細胞内輸送と LPS の 日目 認識で誘導される炎症応答・LPS トレランスの制御機構の解明
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (神戸ポートアイランド・兵庫県神戸市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長山瑞佳、川崎拓実、河合太郎
2. 発表標題 IL-33産生を制御する分子機構の解明
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (神戸ポートアイランド・兵庫県神戸市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawai T
2. 発表標題 The role of innate immune signaling pathways in anti-cancer immunity
3. 学会等名 2nd International Conference on Molecular Biology and Biotechnology (クアラルンプール・マレーシア) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 加納規資, 織大祐, 河合太郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 9
3. 書名 免疫・炎症病態×治療Update	

1. 著者名 奥出遥奈, 中川実優, 川崎拓実, 河合太郎	4. 発行年 2017年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 血液内科	

1. 著者名 鍛代悠一, 河合太郎	4. 発行年 2017年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 炎症と免疫	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----