

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11529

研究課題名（和文）ストレスセンシング機構を標的としたフラボノイドの細胞保護作用発動機構の解明

研究課題名（英文）Investigation of cytoprotective triggering mechanism of flavonoids targeting stress sensing mechanisms

研究代表者

松島 充代子 (Matsushima, Miyoko)

名古屋大学・医学系研究科（保健）・講師

研究者番号：10509665

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではケルセチンにより誘導されたHO-1がオートファジーの制御に関与することを明らかにした。ケルセチンはp62の発現とリン酸化の誘導による選択的オートファジーを誘導し、p62の誘導とKeap1-Nrf2システム間で正のフィードバックループを形成する可能性が示唆された。HO-1の欠失はケルセチンによるp62の発現誘導を増強させたことから、HO-1がp62の発現を負に制御している可能性が示唆された。以上の結果より、ケルセチンによる選択的オートファジーの誘導は、HO-1により制御され、細胞保護作用の発揮に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ストレスは老化、炎症性疾患、アレルギー性疾患などさまざまな疾患の病態形成に関与し、ストレスによって誘導される生体防御機構がこれら疾患の制御の基盤となっている。フラボノイドは野菜等から摂取できるため、健康状態や疾患感受性に合わせたフラボノイドを含む食事指導を行うことで、より安全にかつ効果的にさまざまな疾患の発症を予防・軽減できる。本研究でフラボノイドがいかにストレスセンシング機構を作動させ、対応する生体防御機構を誘導するかを評価することにより、生体防御の強化やアンチエイジングに貢献し、これからの超高齢社会にも低コストで十分に対応できる対策を構築できる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Flavonoids exhibit beneficial effects, and one such flavonoid, quercetin, exerts cytoprotective effects via HO-1 induced by Nrf2 activation. In the present study, we showed that quercetin-induced HO-1 was involved in the regulation of autophagy. Quercetin induced the conversion of LC3-I to LC3-II while also inducing p62 expression and phosphorylation at serine residue 351. These results suggest that quercetin would induce selective autophagy, and quercetin-induced p62 might create a positive feedback loop in Keap1-Nrf2 system. Moreover, HO-1 deletion enhanced the expression levels of p62 induced by quercetin, suggesting that HO-1 might negatively regulate p62 expression. In summary, quercetin induced selective autophagy, and HO-1 induced by quercetin negatively regulated the expression of p62. These results suggested that selective autophagy induced by quercetin might exert cytoprotective effects under regulation of HO-1 activity.

研究分野：免疫学

キーワード：フラボノイド Nrf2 オートファジー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

フラボノイドは4,000種類以上あるといわれ、野菜や果物に豊富に存在する天然の機能性成分で、多彩な細胞保護作用を示すことが知られている。これまでに我々は代表的なフラボノイドであるケルセチンを中心に肥満細胞の抗アレルギー作用、肺傷害の抑制機序などを研究し、転写因子 Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) を介して誘導された抗酸化酵素 heme oxygenase (HO)-1 による抗炎症作用が大きく関与していることを明らかにした。Nrf2 は生体に本来備わる生体防御機構の重要な転写因子で、ストレスを感知し生体応答を起こす、細胞内のストレスセンサーとして働く。Nrf2 は、定常状態において細胞質でプロテアソーム分解を促進する Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) と直接結合し、ユビキチン - プロテアソーム系により恒常的に分解されているため、核内に移行されず細胞質に留められている。酸化ストレスを受けると、Nrf2 は Keap1 から遊離され、核内に移行し HO-1 などの抗酸化応答遺伝子の発現を誘導する。また、異物処理も生体に備わる防御機構のひとつで、我々はフラボノイドがオートファジーを誘導することを見出している。オートファジーは栄養を提供し飢餓から自身を保護するだけでなく、病原体やストレスなどによって生じた異常蛋白質などの異物処理を行い、細胞外からのストレスに対して誘導される、一種のストレス応答機構といえる。フラボノイドによる Nrf2 システムやオートファジーの活性化の分子機構はいまだ不明だが、これらは本来ストレスに応答して誘導される機構であることから、フラボノイドは細胞に刺激(ストレス)を与えずにストレスセンサーを動かす刺激を与えて、予め細胞に身を守る準備を継続させていると考えた。また、細胞がストレスを受ける最初の場所は細胞膜であり、フラボノイドの多彩な細胞保護効果を考えると、細胞膜に共通した作用起点があり、ストレスを感知・識別し、ストレスの種別に対応した効果的な生体防御反応を誘導するストレスセンシング機構が存在すると思われる。実際に、これまでに我々はケルセチンが細胞膜構成蛋白質の caveolin (Cav)-1 の局在を変化させることを見出しており、フラボノイドが細胞膜へ何らかの作用を及ぼしていることがうかがえる。

### 2. 研究の目的

本研究では、フラボノイドはストレスセンシング機構を作動させ、細胞に防備態勢を誘導することが多彩な細胞保護効果発揮の出発点であると考え、フラボノイドによる Nrf2 システムやオートファジーなどの作動機序および相互作用について検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞培養

細胞はマウス線維芽細胞株 NIH3T3 細胞およびマウスマクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞を使用した。培養には 10 % FBS (fetal bovine serum), 100 U/ml non-essential amino acids, 100 U/ml antibiotic-antimycotic, 100 U/ml sodium pyruvate を添加した DMEM あるいは RPMI1640 を使用した。

#### (2) quantitative real-time polymerase chain reaction

回収した細胞より ISOGEN II (富士フィルム和光純薬) を用いて RNA を抽出した。RNA 抽出液を PrimeScript RT MasterMix (タカラバイオ) と混和し 37 °C, 15 分、85 °C, 5 秒間反応させ逆転写を行った。合成した cDNA は *Hmox1*, *Il6* の probe を使用し、Thermal Cycler Dice Real Time System II (タカラバイオ) にて、95 °C, 5 秒、60 °C, 30 秒を 45 サイクル行った。内部標準物質には *Gapdh* を使用し、遺伝子の相対的発現量を算出した。

#### (3) CRISPR/Cas9 システムによる HO-1 欠損株の樹立

single guide RNA (sgRNA) および ribonucleoprotein (RNP) complex の合成

HO-1 遺伝子配列の異なる部位を認識する 2 種類の sgRNA を作製した。TE Buffer で溶解した target-complementary CRISPR RNA; crRNA (100 μM) および trans-activating crRNA; tracrRNA (100 μM) を最終濃度が 50 μM となるように等量で混和し、95 °C で 5 分間加熱した後、ゆっくりと 25 °C まで温度を低下させ sgRNA を合成した。RNP complex はそれぞれ作製した sgRNA と Cas9 enzyme を 2:1 の割合で混合し、20 分間室温でインキュベートすることで合成した。

#### トランスフェクション

Opti-MEM で  $1.4 \times 10^4$  細胞/μl に調製した RAW264.7 細胞 70 μl を氷中で 5 分間反応させた後、2 種類の RNP complex をそれぞれ 15 μl ずつ添加した。その後、2 mm 幅のキュベットに移し、250 V, 500 μF の条件でエレクトロポレーションを行った。エレクトロポレーション後、細胞塊をほぐした後、6 well plate に移し、37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 72 時間インキュベートした。PCR にて HO-1 遺伝子への変異導入を確認した。

#### シングルセルクローニング

HO-1 遺伝子への変異導入が確認できた RAW264.7 細胞は、96 well plate を用いて限界希釈法

により単一細胞クローンを単離した。得られた細胞クローンは2-4日間培養した後、ゲノムDNAを抽出し、PCRを行い、変異導入の有無を確認した。変異導入が認められた細胞クローンのみを機能解析へと供した。

#### (4) 免疫蛍光染色

NIH3T3細胞をLabTekチャンバー(Thermo Scientific)で培養後、ケルセチンと共に4時間インキュベートした。スライドは4%パラホルムアルデヒドで20分間固定し、0.5% Triton X-100で処理後にNrf2およびCav-1に対する一次抗体と4°Cで一晩反応させた。洗浄後、スライドを室温で3時間Alexa488標識抗マウスIgG抗体およびAlexa555標識抗ラビットIgGと共に反応させた。4',6-diamidino-2-phenylindole dihydrochloride (DAPI)により核染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

#### (5) 核分画および細胞質分画の抽出

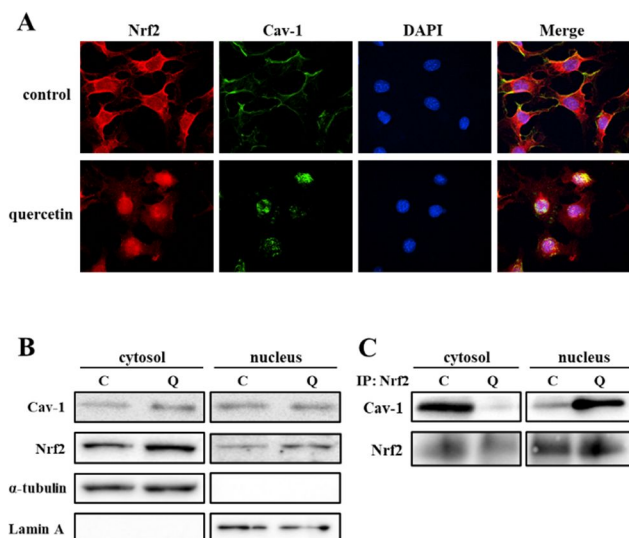
LysoPure Nuclear and Cytoplasmic Extractor Kit(富士フイルム和光純薬)を用いて行った。回収したNIH3T3細胞(1x10<sup>8</sup>個)に1mM DTT、プロテアーゼ阻害剤カクテルを含むcell lysis bufferを加え、10分間インキュベートした後、撹拌し500gで7分間遠心し、得られた上清を細胞質分画とした。ペレットは3mM DTT、プロテアーゼ阻害剤カクテルを含むnuclei washing bufferを500μl加え再懸濁させ2分間インキュベートした後、500gで7分間遠心した。上清を除去し、500μlのnuclei lysis reagentを加えて15分間撹拌した後、20,000gで15分間遠心し、上清を核分画として回収した。得られた核分画および細胞質分画はBCA法により濃度を測定し、免疫沈降に供した。

#### (6) ウェスタンブロッティング法

12%または15%アクリルアミドゲルを使用して4μgまたは10μgに調製したタンパクをSDS-PAGEで分離後、polyvinylidene difluoride (PVDF)(Millipore)メンブレンに転写した。メンブレンは2%スキムミルクおよび1% bovine serum albumin (BSA)で1時間ブロッキングした後、1次抗体を4°Cで一晩反応させた。0.1% Tween 20含有PBS(PBS-T)で洗浄後、HRP標識抗ウサギIgG抗体あるいは抗マウスIgG抗体を1時間反応させ、enhanced chemiluminescence kit(Millipore)またはimmuno Star Zeta(富士フイルム和光純薬)を使用し、目的のタンパクを化学発光にて検出した。検出にはLight-Capture(Atto)を使用した。

#### (7) 統計・解析

群間の統計学的比較は一元配置分散分析(ANOVA)によって評価した。群間でScheffeのpost-hoc testを行い、p<0.05を統計的に有意であるとした。統計解析には、StatView(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。



**Figure 1. Cav-1-Nrf2 interaction after treatment with quercetin**

(A) NIH3T3 cells were treated with quercetin (30 μM) for 4 h, then fixed in 4% paraformaldehyde, permeabilized with 0.5% Triton X-100, and incubated with antibodies against Cav-1 and Nrf2. Cells were then incubated with Alexa Fluor 488-conjugated anti-mouse IgG and Alexa Fluor 555-conjugated anti-rabbit IgG for 3 h. Cellular localization of Cav-1 (green) and Nrf2 (red) with or without quercetin treatment was determined by confocal microscopy. DAPI staining was performed to identify the nuclei. The results are shown as representatives of three independent experiments.

(B, C) NIH3T3 cells were treated with quercetin (30 μM) for 2 h. Cytosolic and nuclear fractions were isolated and the expression of Cav-1 and Nrf2 was analyzed by western blotting (B). α-tubulin and Lamin A were used as markers for the cytosolic and nuclear fractions, respectively. Cytosolic and nuclear fractions were further analyzed by immunoprecipitation with an anti-Nrf2 antibody. The expression of Cav-1 and Nrf2 was analyzed by western blotting (C). The results are shown as representatives of three independent experiments.

Cav-1, caveolin-1; IP, immunoprecipitation; C, control; Q, quercetin

## 4. 研究成果

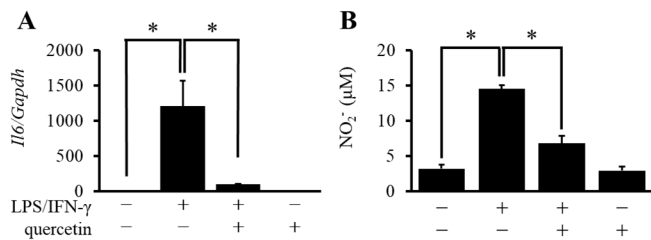
### (1) Cav-1とNrf2の共存に及ぼすケルセチンの影響

これまでの研究で、我々はケルセチンが細胞膜のコレステロール量を減少させることでCav-1の局在を変化させることを明らかにしている。Nrf2は細胞膜でCav-1と共存することが報告されていることから、ケルセチンによるCav-1-Nrf2複合体の局在変化について確認した。その結果、定常状態ではCav-1-Nrf2複合体は細胞膜に多く局在しているのに対し、ケルセチン処理後

は細胞質、核へと局在が移行することが明らかとなった (Fig. 1)。

## (2) ケルセチンによる細胞保護効果の確認

RAW264.7 細胞を 20  $\mu$ M のケルセチンで 1 時間インキュベートした後、LPS と IFN- $\gamma$  で刺激した (LPS/IFN- $\gamma$ )。ケルセチンは、LPS/IFN- $\gamma$  によって誘導された *Il6* の発現 (Fig. 2A) および NO 産生 (Fig. 2B) を抑制した。



**Figure 2. Cytoprotective effects induced by quercetin**

RAW264.7 cells were treated with 20  $\mu$ M quercetin or vehicle for 1 h and then stimulated with LPS (3  $\mu$ g/ml) and IFN- $\gamma$  (10 ng/ml) for 4 h (A) or 24 h (B).

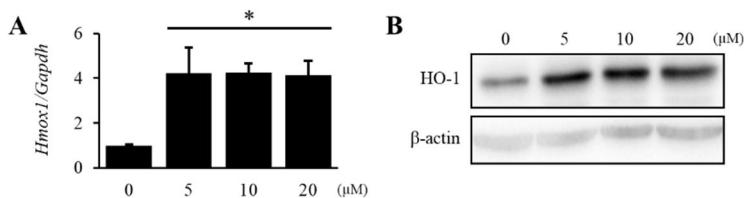
(A) The expression of *Il6* was determined by quantitative real-time PCR. Values were expressed as fold change in expression level of *Il6/Gapdh* compared to that of control. Results are expressed as mean  $\pm$  SD of technical triplicates and shown as representative of at least three-independent experiments. Asterisks indicate significant differences ( $p < 0.05$ ).

(B) The concentration of NO<sub>2</sub><sup>-</sup> in the supernatant was measured with the Griess reagent. Results are expressed as means  $\pm$  SD of triplicate of representative of three-independent experiments. Asterisks indicate significant differences ( $p < 0.05$ ).

LPS; lipopolysaccharide, IFN; interferon, NO; nitric oxide

## (3) ケルセチンによる HO-1 の誘導

次に、ケルセチンによる HO-1 誘導を確認した。さまざまな濃度のケルセチン (0, 5, 10, 20  $\mu$ M) で 4 時間または 8 時間処理した後、HO-1 mRNA およびタンパク質の発現レベルを、それぞれリアルタイム PCR およびウエスタンブロッティング法によって解析した。ケルセチンは、*Hmox1* (Fig. 3A) および HO-1 タンパク質 (Fig. 3B) の発現レベルを増加させた。



**Figure 3. HO-1 induction by quercetin in RAW264.7 cells**

RAW264.7 cells were treated with various concentrations of quercetin (0, 5, 10, 20  $\mu$ M) for 4 h (A) or 8 h (B).

(A) The expression level of *Hmox1* was analyzed by quantitative real-time PCR.

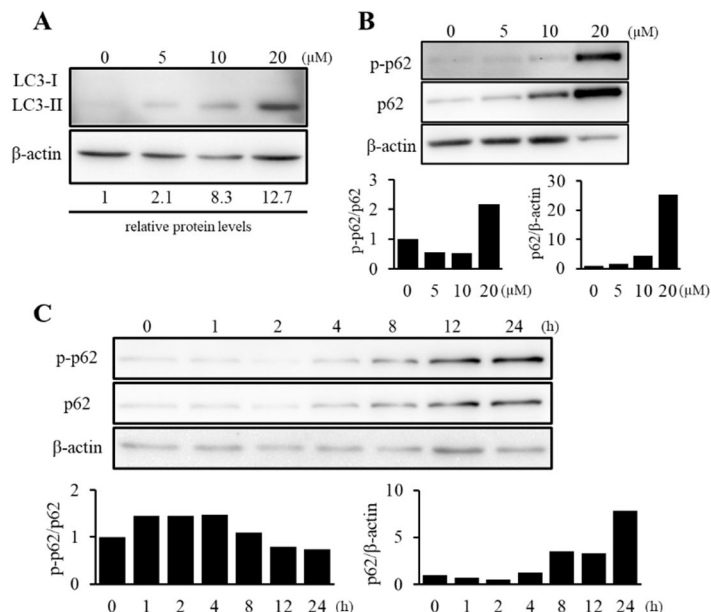
(B) The protein level of HO-1 was detected by western blotting.

Results are expressed as means  $\pm$  SD of triplicate of representative of three-independent experiments. Asterisks indicate significant differences to control ( $p < 0.05$ ).

HO-1; heme oxygenase-1

## (4) ケルセチンによるオートファジーの誘導

ケルセチンがオートファジーに及ぼす影響を検討した。細胞をケルセチンで 24 時間処理し、オートファジー誘導の程度と相関する LC3-II の量をウエスタンブロッティング法で解析した。LC3-I から LC3-II への変換は、ケルセチンによって用量依存的に増加し、ケルセチンがオートファジーを誘導することが確認された (Fig. 4A)。次に、ケルセチンが選択的オートファジーのアダプター分子として知られている p62 の発現を誘導するかどうかを検討した。ケルセチンは、p62 の発現と p62 のセリン残基 351 (S351) でのリン酸化を用量依存的に誘導した (Fig. 4B)。ケルセチンで処理後 8 時間から p62 の発現の有意な誘導が観察され、24 時間まで発現誘導が継続



**Figure 4. Autophagy induction by quercetin**

(A, B) RAW264.7 cells were treated with various concentrations of quercetin (0, 5, 10, 20  $\mu$ M) for 24 h. The expression levels of LC3-II (A), and the expression and phosphorylation of p62 (B) were analyzed by western blotting.

(C) RAW264.7 cells were treated with quercetin 20  $\mu$ M for indicated times (0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h). The expression and phosphorylation of p62 were analyzed by western blotting.

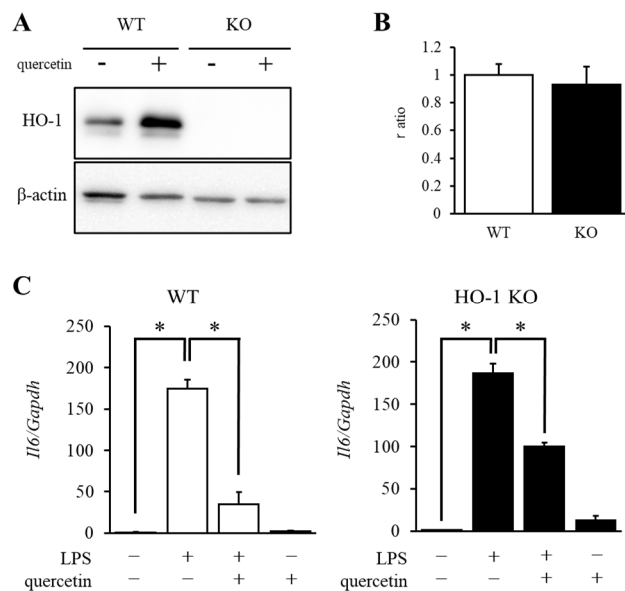
Each protein level was quantified by densitometric analysis. Relative protein levels were expressed as fold change in protein level compared to that of control.

LC3; microtubule-associated protein light chain 3

していた (Fig. 4C)。また、p62 のリン酸化については、ケルセチン処理後 1 時間から 8 時間で増加した (Fig. 4C)。p62 は Nrf2 と競合して Keap1 と相互作用し、その結果、Nrf2 が活性化されることが報告されていることから、ケルセチンが選択的オートファジーを誘導し、またケルセチンが誘導した p62 が Keap1-Nrf2 経路において正のフィードバックループを構築する可能性が示唆された。

#### (5) HO-1 KO RAW264.7 細胞の樹立

ケルセチンによる選択的オートファジー誘導における HO-1 の関与を検討するため、CRISPR/Cas 9 を用いて HO-1 欠損 RAW264.7 細胞を樹立した。HO-1 の欠損は、RAW264.7 細胞の細胞生存率に影響を与えなかった (Fig. 5B)。ケルセチンは、WT 細胞および HO-1 KO 細胞の両方で *Il6* の発現レベルを低下させたが、HO-1 KO 細胞における抑制の程度は WT 細胞よりも減弱した (Fig. 5C)。これらの結果から、ケルセチンが誘導する HO-1 は、ケルセチンの細胞保護作用に関与していることが示唆された。



**Figure 5. Establishment of HO-1 KO RAW264.7 cells**

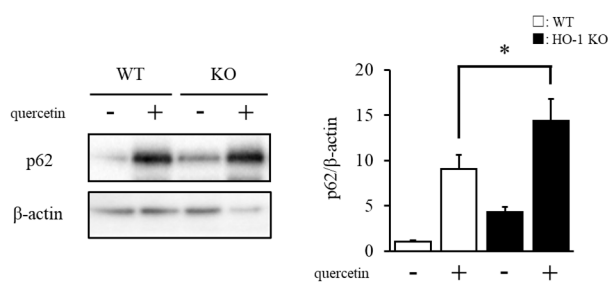
(A) WT RAW264.7 cells and HO-1 KO RAW264.7 cells, in which HO-1 was deleted by the methods of CRISPR/Cas 9 system, were treated with quercetin 20  $\mu$ M or vehicle for 8 h. The protein level of HO-1 was analyzed by western blotting. (B) WT RAW264.7 cells and HO-1 KO RAW264.7 cells were incubated for 24 h. Then, cells were treated with WST-1 reagent for 1 h. Values are expressed as mean  $\pm$  SD of triplicates from a representative of several independent experiments.

(C) WT RAW264.7 cells and HO-1KO RAW264.7 cells were treated with 20  $\mu$ M quercetin or vehicle for 1 h and then stimulated with LPS (10  $\mu$ g/ml) for 4 h. The expression level of *Il6/Gapdh* was analyzed by quantitative real-time PCR. Values were expressed as fold change in expression level of *Il6/Gapdh* compared to that of control. Results are expressed as means  $\pm$  SD of triplicate of representative of three-independent experiments. Asterisks indicate significant differences ( $p < 0.05$ ).

WT; wild-type, KO; knock-out, HO-1; heme oxygenase-1, WST-1; 4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio-1, 3-benzene disulfonate], LPS; lipopolysaccharide

#### (6) ケルセチンによる p62 誘導における HO-1 の関与

HO-1 がケルセチンによる p62 誘導に関与しているかどうかを検討した。HO-1 KO 細胞をケルセチン 20  $\mu$ M で 24 時間処理し、p62 の発現量をウエスタンブロッティング法で評価した。HO-1 KO 細胞は、WT 細胞よりもケルセチンによる p62 の誘導が強く (Fig. 6)、HO-1 が p62 の発現をネガティブに制御している可能性が示唆された。



**Figure 6. Involvement of HO-1 in p62 induction by quercetin**

WT RAW264.7 cells and HO-1KO RAW264.7 cells were treated with quercetin 20  $\mu$ M or vehicle for 24 h. The protein level of p62 was analyzed by western blotting. Each protein level was quantified by densitometric analysis. Values were expressed as fold change in expression level of p62/ $\beta$ -actin compared to that of control. Results are expressed as means  $\pm$  SD of triplicate of representative of three-independent experiments. Asterisks indicate significant differences ( $p < 0.05$ ).

WT; wild-type, KO; knock-out, HO-1; heme oxygenase-1

以上の結果から、ケルセチンは Nrf2-HO-1 の活性化を通して細胞保護効果を誘導した。ケルセチンはまた、選択的オートファジーを誘導し、ケルセチンが誘導する HO-1 は p62 の発現を抑制的に制御した。以上のことから、ケルセチンによって誘導される選択的オートファジーは HO-1 による制御を受けながら細胞保護効果を発揮する可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Muraki Nao, Yamada Mizuki, Doki Hinako, Nakai Riho, Komeda Kazuki, Goto Daiki, Kawabe Nozomi, Matsuoka Kohei, Matsushima Miyoko, Kawabe Tsutomu, Tanaka Ichidai, Morise Masahiro, Shay Jerry W., Minna John D., Sato Mitsuo	4. 巻 414
2. 論文標題 Resistance to mutant KRAS-induced senescence in an hTERT/Cdk4-immortalized normal human bronchial epithelial cell line	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 113053 ~ 113053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2022.113053	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 Sugiyama Tomoshi, Matsushima Miyoko, Ohdachi Tomoko, Hashimoto Naozumi, Hasegawa Yoshinori, Yokoi Kohei, Kawabe Tsutomu	4. 巻 42
2. 論文標題 Involvement of heme oxygenase-1 in suppression of T cell activation by quercetin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunopharmacology and Immunotoxicology	6. 最初と最後の頁 295 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08923973.2020.1759623	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 Matsushima Miyoko, Tanihata Souma, Kusakabe Junpei, Okahira Momoha, Ito Hiroshi, Yamamoto Atsushi, Yamamoto Masanori, Yamamoto Ryohei, Kawabe Tsutomu	4. 巻 16
2. 論文標題 Correlation of theophylline levels in rat exhaled breath and lung tissue after its intravenous injection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Breath Research	6. 最初と最後の頁 036003 ~ 036003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1752-7163/ac6b4b	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 Matsushima Miyoko, Nose Haruka, Tsuzuki Hikaru, Takekoshi Masahiro, Kusatsugu Yuto, Taniguchi Hinata, Ohdachi Tomoko, Hashimoto Naozumi, Sato Mitsuo, Kawabe Tsutomu	4. 巻 116
2. 論文標題 Decrease in cholesterol in the cell membrane is essential for Nrf2 activation by quercetin	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Nutritional Biochemistry	6. 最初と最後の頁 109329 ~ 109329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2023.109329	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18件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yuki Hayashi, Miyoko Matsushima, Goki Inoue, Ko Iwaki, Teppei Yamashita, Moeko Ohara, Hikaru Tsuzuki and Tsutomu Kawabe
2. 発表標題 Involvement of p62 on Activation of Heme Oxygenase-1 Induced by Quercetin
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hikaru Tsuzuki, Miyoko Matsushima, Goki Inoue, Ko Iwaki, Yuki Hayashi, Teppei Yamashita, Moeko Ohara, Tsutomu Kawabe
2. 発表標題 Effects of localization changes of caveolin-1 on cellular function induced by quercetin
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Moeko Ohara, Miyoko Matsushima, Hikaru Tsuzuki, Goki Inoue, Ko Iwaki, Yuki Hayashi, Teppei Yamashita, Tsutomu Kawabe
2. 発表標題 Investigation of B-cell differentiation on atopic dermatitis model mice
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Goki Inoue, Miyoko Matsushima, Ko Iwaki, Yuki Hayashi, Teppei Yamashita, Moeko Ohara, Hikaru Tsuzuki, Tsutomu Kawabe
2. 発表標題 Attenuation of signal transduction induced by diazinon in RBL-2H3 cells
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ko Iwaki, Miyoko Matsushima, Goki Inoue, Yuki Hayashi, Teppei Yamashita, Moeko Ohara, Hikaru Tsuzuki and Tsutomu Kawabe
2. 発表標題 Effects on function of macrophages by diazinon-modified metabolic status
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teppei Yamashita, Miyoko Matsushima, Goki Inoue, Ko Iwaki, Yuki Hayashi, Moeko Ohara, Hikaru Tsuzuki and Tsutomu Kawabe
2. 発表標題 Analysis of efferocytosis on type 2-skewed immune responses in NC/Nga mice
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川部 勤、松島充代子、長谷川 信、長谷川義大、式田光宏
2. 発表標題 呼吸の物理量情報をもとに評価する心肺機能
3. 学会等名 第 58 回日本臨床生理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyoko Matsushima, Kazuko Atsumi, Moeko Ohara, Masahiro Takekoshi, Yuka Tsubosaki, Goki Inoue, Ko Iwaki, Yuki Hayashi, Teppei Yamashita, Tsutomu Kawabe
2. 発表標題 Modulatory effects of diazinon on mast cell activation.
3. 学会等名 JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC 2020) conjoint with the APAPARI 2020 Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 岩城 巧、松島充代子、坪崎由夏、小原萌恵子、竹腰正広、井上剛希、川部 勤
2. 発表標題 肥満細胞の即時型および遅発型反応に対するダイアジノンの免疫修飾作用
3. 学会等名 第51回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川部 勤、松島充代子、橋本直純、佐藤光夫、長谷川好規、山本良平、山本 敦
2. 発表標題 呼気分析を応用した非侵襲的治療薬物モニタリングシステムの検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川部 勤、松島充代子、橋本直純、佐藤光夫、長谷川好規、長谷川 信、長谷川義大、式田光宏
2. 発表標題 呼吸に伴い変化する物理量の解析から得られる生体情報の意義についての検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fuzuki Hayashi, Miyoko Matsushima, Hikaru Tsuzuki, Moeko Ohara, Nodoka Shimasaki, Ayumi Tajima, Hinata Taniguchi, Hina Kawashima, Sayaka Takagi, Nanami Yoshida, Tsutomu Kawabe.
2. 発表標題 Effects of localization changes of caveolin-1 on Nrf2-HO-1 activation induced by quercetin
3. 学会等名 第51回日本免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Positive effects on selective autophagy by quercetin-induced heme oxygenase-1
2. 発表標題 Hinata Taniguchi, Miyoko Matsushima, Sayaka Takagi, Moeko Ohara, Hikaru Tsuzuki, Nodoka Shimasaki, Ayumi Tajima, Hina Kawashima, Fuzuki Hayashi, Nanami Yoshida, Tsutomu Kawabe
3. 学会等名 第51回日本免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nanami Yoshida, Miyoko Matsushima, Moeko, Ohara, Hikaru Tsuzuki, Nodoka Shimasaki, Ayumi Tajima, Hinata Taniguchi, Hina Kawashima, Sayaka Takagi, Fuzuki Hayashi, Tsutomu Kawabe
2. 発表標題 Synergistic effects of Toll-like receptor signaling on inflammation induced by silica nanoparticles
3. 学会等名 第51回日本免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hikaru Tsuzuki, Miyoko Matsushima, Ayumi Tajima, Moeko Ohara, Nodoka Shimasaki, Hinata Taniguchi, Hina Kawashima, Sayaka Takagi, Fuzuki Hayashi, Nanami Yoshida, Tsutomu Kawabe
2. 発表標題 Analysis of lymphocyte differentiation and proliferation in NC/Nga mice
3. 学会等名 第51回日本免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Moeko Ohara, Miyoko Matsushima, Hina Kawashima, Hikaru Tsuzuki, Nodoka Shimasaki, Ayumi Tajima, Hinata Taniguchi, Sayaka Takagi, Fuzuki Hayashi, Nanami Yoshida, Tsutomu Kawabe
2. 発表標題 Modulation of proinflammatory responses by diazinon in mast cells
3. 学会等名 第51回日本免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原萌恵子、松島充代子、佐藤光夫、伊藤浩明、川部 勤
2. 発表標題 症状発現に関わるアレルギーエピトープの探索
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 都築 光、松島充代子、竹腰正広、谷口ひなた、小原萌恵子、島崎温香、田島歩実、佐藤光夫、川部 勤
2. 発表標題 環境からのストレスに備えるケルセチンによる細胞保護作用の新規機序の検討
3. 学会等名 第52回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会
4. 発表年 2022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
研究分担者	川部 勤  (Kawabe Tsutomu)  (20378219)	名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授    (13901)	

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
---------	---------