

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02691

研究課題名(和文)敗血症治療薬創出を見据えた自然免疫応答増幅因子LINCRの生理的病理的役割の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the physiological and pathological roles of LINCR in innate immune response with a view to creating drugs to treat sepsis

研究代表者

野口 拓也 (Noguchi, Takuya)

東北大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：20431893

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：Toll様受容体(TLR)によるシグナル伝達は、最適な免疫応答を誘導するための厳密な制御が必要となる。しかし、そのバランス制御メカニズムはほとんど解明されていない。我々は、新たなTLRシグナル調節因子としてE3ユビキチンリガーゼLINCRを同定した。LINCRはTLRシグナルの中核をなす、MAPキナーゼの活性化を促進することで自然免疫応答を正に制御していることが示されました。さらに我々は、MAPキナーゼの負の制御因子であるMAPKホスファターゼ1(MKP1)がLINCRのユビキチン化標的であることを同定し、LINCRによるTLRシグナル制御機構の詳細を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の抗炎症薬は、非特異的な免疫抑制による易感染性やホルモンバランスの異常による副腎不全等の重篤な副作用を発症することがある。我々は、LINCRというユビキチン化酵素が炎症誘導の強度や持続時間を調節している仕組みを解明し、LINCRが新たな炎症性疾患の治療標的として有用である可能性を示した。将来、LINCRを標的とした薬剤を開発することで、副作用の少ない抗炎症薬の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Toll-like receptors (TLRs) drive innate immune responses via activation of intracellular signaling pathways, and play a pivotal role in host defense. Meanwhile, excessive activation of TLR signaling causes inflammatory disorders, including cytokine storm. Therefore, TLR signaling is properly controlled to balance optimal immune response and inflammation. However, its balancing mechanisms are not fully elucidated. We identified the E3 ubiquitin ligase LINCR/NEURL3 as a TLR signal regulator. In LINCR-knockout cells, TLR-induced JNK and p38 MAPK activation was clearly attenuated. Consistent with these observations, TLR-induced production of a series of inflammatory cytokines was significantly reduced, indicating that LINCR positively regulates innate immune responses by promoting the JNK and p38 activation. Our further mechanistic study identified MAPK phosphatase-1 (MKP1), a negative regulator of MAP kinases, as a ubiquitination target of LINCR.

研究分野：細胞生物学

キーワード：自然免疫応答 MAPキナーゼ ユビキチン化酵素 炎症誘導 Toll-like receptor

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

敗血症は、世界で年間約 2700 万人が罹患し、内 800 万人が臓器障害により死亡するという、現代社会が克服すべき重大な疾患である。しかし、未だ有効な治療法がなく、その克服は世界的に急務の課題となっている。敗血症の発症原因として、自然免疫応答の過剰な活性化が挙げられることから、自然免疫応答を誘導する細胞内シグナル伝達系のシグナル増幅機構の解明は、敗血症の病因解明と共に、画期的な予防・治療戦略の提案に繋がることが期待される。しかし、自然免疫誘導シグナルを増幅し、活性化を持続させる因子についてはほとんど報告がない(図1)。

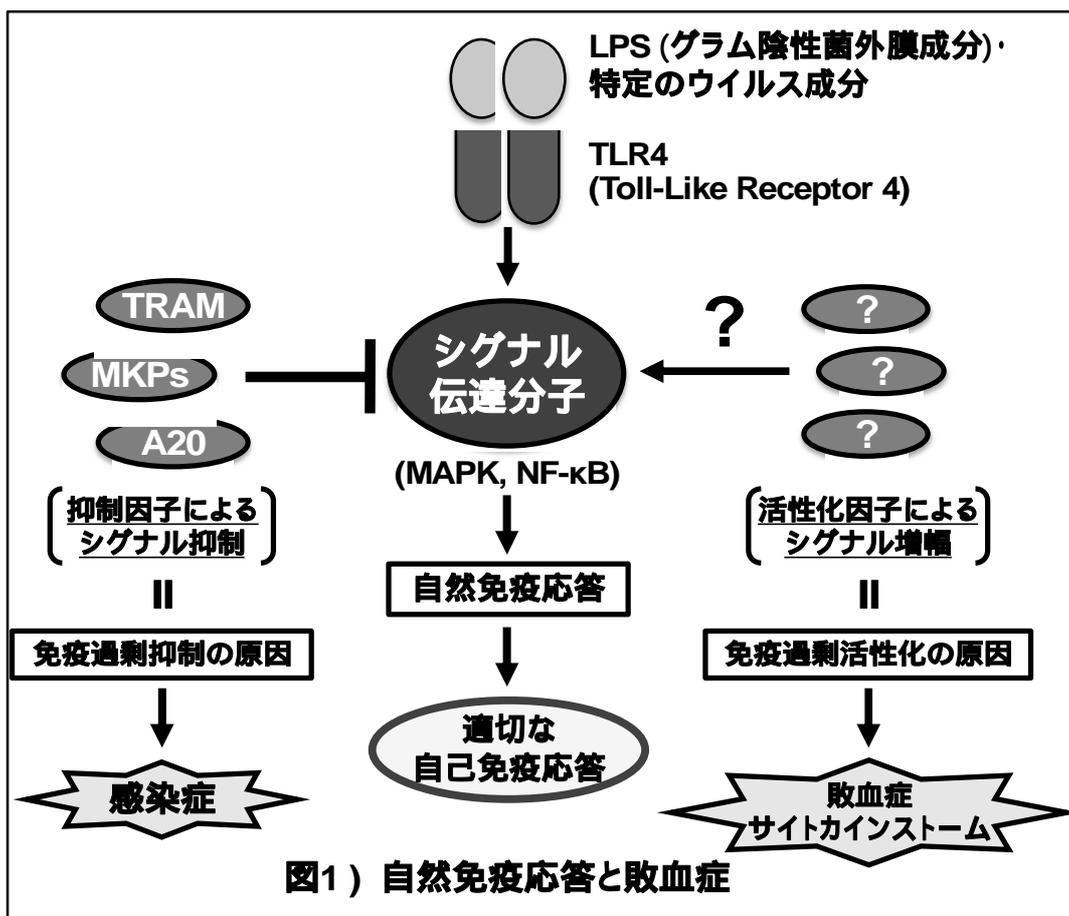


図1) 自然免疫応答と敗血症

2. 研究の目的

我々は最近、Lung-inducible neuralized-related C3HC4 RING domain protein (LINCRC) というストレス応答分子が、主要な自然免疫応答誘導シグナルとして知られる TLR4 シグナルを強力に増幅することを見出し、LINCRC による TLR4 シグナルの増幅を過剰な炎症応答が、敗血症の発症に大きく寄与しているのではないかとこの着想を得た。そこで本研究では、LINCRC による TLR4 シグナル増幅機構の全容を解明するとともに、炎症誘導における LINCRC の生理的役割、および敗血症等における LINCRC の病的役割を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

自然免疫担当細胞のマクロファージを用いて、LINCRC 欠損細胞および LINCRC 再構築細胞を樹立し、TLR4 シグナルでの LINCRC の機能を解析した。LINCRC 欠損細胞では、TLR4 依存的な MAP キナーゼの持続的な活性化と、各種炎症性サイトカインの誘導などを解析した。また、LINCRC の基質として同定した Mitogen-activated phosphatase-1 (MKP1) についても欠損細胞を樹立し、解析を行った。

4. 研究成果

(1) LINCRC は TLR4 シグナルにおいて MAP キナーゼの活性化を正に制御する

まず、LINCRC が TLR シグナル依存的な炎症反応に及ぼす影響を調べるため、マウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7 細胞において、CRISPR/Cas9 システムを用いて LINCRC 欠損細胞を作製した。本欠損細胞を用いて TLR によって誘導される MAP キナーゼの活性化状態を評価したところ、LINCRC の欠損により p38, JNK, ERK など、各種 MAP キナーゼの活性化が減弱し、LINCRC が MAP キナーゼの活性化を正に制御することが示唆された。一方で、p65 の核移行 (NF-κB 活性化の指

標)はLINCRC欠損による影響は受けなかった。また、Luciferase assayを用いたNF- κ Bの活性評価においても同様の結果が得られた。次に、LINCRC欠損細胞にLINCRC野生型と酵素活性を担うRINGドメインを欠失した変異体を再構築した細胞を作製し、LINCRCによるMAPキナーゼの活性化がLINCRCのユビキチン化酵素活性に依存するかどうかを検討した。その結果、LINCRCの欠損により減弱したMAPキナーゼの活性化はLINCRC野生型の再構築により回復した一方で、酵素活性の無い変異体(RINGドメイン欠損)の再構築細胞では回復しなかった。以上の結果より、LINCRCはユビキチン化酵素活性依存的にTLR依存的なMAPキナーゼの活性化を正に制御することが示唆された。

(2) LINCRCによるMAPキナーゼの活性化はMKP1に依存する

LINCRCは、自身のユビキチン化酵素活性に依存的にMAPキナーゼの活性化を促進することが判明したため、LINCRCがMAPキナーゼの抑制因子をユビキチン化分解することで、MAPキナーゼの活性化を亢進させていると予想した。MAPキナーゼの活性化を抑制する因子として、MAPキナーゼを脱リン酸化することで機能するMKPファミリータンパク質が挙げられる。TLRシグナルでは特に、MKP1とMKP5の寄与が大きいとされている。そこで、RAW264.7細胞においてMKP1およびMKP5の欠損細胞をそれぞれ作製し、TLRシグナル依存的なMAPキナーゼ活性化への影響を評価した。その結果、MKP1とMKP5の欠損細胞ではMAPキナーゼの活性化が亢進し、MKP1とMKP5がMAPキナーゼの抑制因子として働くことが確認できた。次に、MKP1またはMKP5をLINCRCがユビキチン化の標的としている可能性を検討するため、LINCRC/MKP1またはLINCRC/MKP5の二重欠損細胞をそれぞれ作製し、TLRシグナル依存的なMAPキナーゼ活性化への影響を評価した。その結果、LINCRC/MKP1両欠損細胞においてLINCRC欠損によるMAPキナーゼ活性の減弱が回復した一方で、LINCRC/MKP5両欠損細胞では回復は見られなかった。これらの結果より、LINCRCはMKP5ではなくMKP1のユビキチン化分解を介してMAPキナーゼ経路の活性化を亢進していることが示唆された。

(3) LINCRCはMKP1の発現を負に制御している

LINCRCがMKP1をユビキチン化基質としていることが示唆されたことから、MKP1の発現量に対するLINCRCの影響を評価した。まず、過去の報告通り、TLR4シグナルの活性化に伴いMKP1のmRNAが誘導され、タンパク質レベルで発現が増加することを確認した。また、MKP1はTPL2(tumor progression locus 2)-MEK-ERK経路の下流で誘導される。そこで、これら経路の阻害剤を用いてMKP1の誘導と安定化を評価した。その結果、MEKの阻害剤(U0126)とTPL2の阻害剤がTLRシグナル依存的なMKP1の誘導とタンパク質レベルでの安定化を抑制した。さらに、MEK阻害剤(U0126)はTLRシグナル依存的なp38とJNKの活性化を亢進した。従って、MKP1はTLR4シグナルにおいてTPL2-MEK-ERK経路の下流で誘導され、MAPキナーゼの活性化を抑制することが判明した。次に、TLR4シグナル依存的なMKP1のmRNA誘導におけるLINCRCの影響を評価した。その結果、MKP1の誘導はLINCRCの欠損により減少し、LINCRCの再構築によって回復した。この結果は、LINCRCの欠損によりTLRシグナル依存的なERKの活性化が減弱する点と相関している。一方で、LINCRC欠損細胞ではMKP1の誘導が抑制されているにもかかわらず、MKP1のタンパク質量は増加した。さらに、LINCRC欠損細胞におけるMKP1の安定化はLINCRC再構築細胞では見られなかった。LINCRCがタンパク質レベルでMKP1の発現を負に制御していることが示唆されたため、MKP1のタンパク質レベルでの発現制御を評価した。その結果、プロテアソーム阻害剤(MG132)の処置によりMKP1の発現は増加し、MKP1が恒常的にプロテアソーム分解を受けていることが示唆された。また、TLRシグナルを前処置し、MKP1の発現を高めた状態で、転写阻害剤アクチノマイシンD(Act D)を処置することでMKP1の継時的な分解を評価した結果、LINCRC欠損細胞では時間依存的なMKP1の分解が抑制された。以上の結果より、LINCRCはMKP1のユビキチン化分解を亢進することで、MKP1の発現を負に制御していることが示唆された。

(4) LINCRCはMKP1を直接ユビキチン化する

LINCRCがMKP1のユビキチン化分解を誘導することが示唆されたため、免疫沈降法を用いてLINCRCとMKP1の相互作用を評価した。その結果、HEK293-TLR4細胞における過剰発現系とRAW264.7 LINCRC再構築細胞の両細胞において、LINCRCとMKP1の相互作用を確認することができた。次に、LINCRCによるMKP1の直接的なユビキチン化について解析し、LINCRCとMKP1の共発現によりMKP1のK48型ポリユビキチン化が亢進することを示した。さらに、リコンビナントタンパク質を用いた*In vitro* Ubiquitination assayにより、LINCRCがMKP1を直接ユビキチン化していることが明らかとなった。さらに、MKP1のユビキチン化がLINCRCの酵素活性に依存することを確認するため、酵素活性を欠失したLINCRC 2CS変異体を用いてMKP1のユビキチン化を評価した。その結果、*In vivo*と*In vitro*の両方において、LINCRC 2CSはMKP1のユビキチン化を誘導することができなかった。以上の結果より、LINCRCは直接的にMKP1をK48型ポリユビキチン化していることが明らかとなった。

(5) LINCRCはTLRsを介した炎症性サイトカインの産生を促進する

MAPキナーゼ経路の活性化は炎症性サイトカインの産生を誘導する。LINCRCはMKP1のユビキチン化分解を介してTLR4シグナルにおけるMAPキナーゼの活性を正に制御していることが明らかとなったため、LINCRCがTLR4シグナル誘導性の炎症反応に関与するかどうかを評価した。そ

の結果、代表的な炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-1 (interleukin 1)、IL-6 (interleukin 6) の TLR シグナル依存的な誘導が LINCRC の欠損細胞において減少し、なおかつ、LINCRC の再構築によりそれが回復した。さらに、ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) により、IL-6 と TNF- α の産生量についても LINCRC の発現に依存することが確認できた。以上の結果より、LINCRC は MAP キナーゼの活性化を介して、TLR シグナルが誘導する炎症反応を正に制御することが明らかとなった。最後に、LINCRC の本機能が他の TLR シグナルにおいても働いていることを確認するために、TLR3 リガンドの poly (I:C)、TLR5 リガンドの Flagellin を用いて、LINCRC 欠損細胞における MAP キナーゼの活性化を評価した。その結果、TLR3 と TLR5 の両方のリガンドにおいても、LINCRC の欠損により MAP キナーゼ活性化の減弱と MKP1 の発現増加が見られた。さらに、これらリガンドによる炎症性サイトカインの誘導についても、LINCRC 欠損細胞で減弱し、LINCRC 再構築細胞で回復した。以上の結果より、LINCRC は MKP1 のユビキチン分解を介して種々の TLR シグナルが誘導する炎症反応を正に制御していることが明らかとなった。以上の結果より、LINCRC は MKP1 のユビキチン分解を介して MAP キナーゼを活性化することで、TLR4 シグナルが誘導する炎症反応を正に制御することが明らかとなった (図 2)。

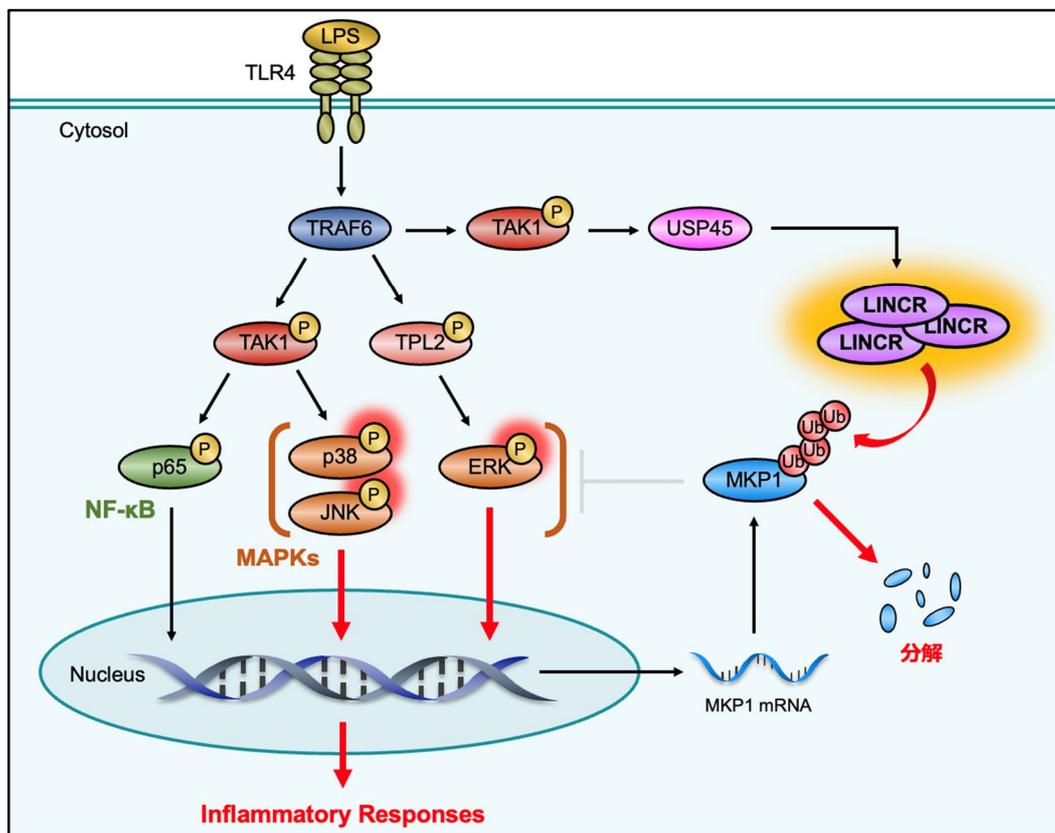


図 2. LINCRC による TLR シグナルの制御

Yokosawa, T., et al. *Cells* 2024, 13, 687. より改変

(6) 総括・今後の展望

LINCRC は TLR シグナル依存的に mRNA が誘導されるタンパク質として見出されたが、TLR シグナルにおける LINCRC の機能については不明のままだった。また、MKPs や A20 等の種々の脱ユビキチン化酵素など、これまでに TLR シグナルの活性化を調節制御する因子として、様々な抑制因子が発見されてきたが、TLR シグナルの活性化を増強する因子については、ほとんど報告されていない。本解析より、LINCRC は MKP1 の分解を介して TLR4 シグナルの活性化因子として機能することを発見した。しかし、LINCRC の発現制御機構については未だ多くの不明点が残る。実際に LINCRC の mRNA 誘導は II 型肺胞上皮細胞でのみ見られ、マクロファージでは TLR シグナルを活性化しても LINCRC の mRNA 量はほとんど変化しなかった。また、本解析ではマウス骨髄由来のマクロファージ (Bone Marrow Derived Macrophage) やマウス線維芽細胞の MEF 細胞においても LINCRC 欠損細胞または LINCRC のノックダウンを用いて、TLR シグナル処置時の MAP キナーゼ活性を評価したが、これらの細胞では LINCRC 欠損による影響が見られなかった。従って、今回明らかとなった LINCRC の機能は細胞特異的に働いている可能性が想定された。そのため、生体レベルで LINCRC による炎症シグナル活性化の生理的な意義を解明することは叶わなかった。

炎症反応の過剰な活性化はサイトカインストームを誘導し、全身性炎症や多臓器不全につながる一方で、炎症反応の不全は易感染性を誘発する。従って、感染症においては病原体の量や病

原性の強さに応じた適切な強度の炎症反応を維持することが重要である。MKP1 は TLR シグナルの下流で誘導され、炎症反応の主要な抑制因子として機能することが知られている。しかし、病原体が増殖する感染初期に炎症反応を過度に抑制することは、生体にとって不都合であることから、LINCR は MKP1 のユビキチン化分解を介して、感染初期の MKP1 の蓄積を抑制することで、MAP キナーゼのリン酸化を保持し、十分な炎症反応の活性化を誘導していると考えられる。一方、感染症が惹起したサイトカインストームにおいては免疫応答が暴走し、炎症誘導シグナルが過剰に活性化することで大量の炎症生サイトカインが産生され、病態の増悪に寄与する。しかし、その発症メカニズムには不明点が多い。本研究の結果から、LINCR は自然免疫応答の活性化因子として機能するが、感染症の発症後期において炎症反応を抑制するための MKP1 を LINCR が分解してしまうことで、炎症反応を過剰に活性化させている可能性が考えられる。実際、興味深いことに、乾癬や大腸炎などの炎症性疾患では MKP1 の発現が低く保たれており、MKP1 の酵素活性や発現量を増加させることが炎症性疾患の治療として有益である可能性が示唆されている。Glucocorticoid (GCs) は、糖質コルチコイド受容体 (GR) に結合することで、炎症誘導因子の生合成抑制および抗炎症性因子の生合成促進を介して抗炎症作用を発揮する。GCs の標的遺伝子には MKP1 も含まれており、GCs の一種である Dexamethasone の処置は MKP1 の発現を増加させる。また、MKP1 KO マウスでは endotoxin shock に対する Dexamethasone の治療効果が低下するため、Dexamethasone の抗炎症効果には MKP1 の発現増加が重要であることが示唆されている。GCs により誘導が抑制されるタンパク質として LINCR は発見された。本研究より GCs 依存的な LINCR の発現低下は MKP1 の増加を導くことが明らかとなり、GCs の抗炎症作用に LINCR の発現または機能抑制が寄与していることが示唆された。さらに、GCs は MKP1 のプロテアソーム分解を抑制する可能性が示唆されている。従って、GCs により LINCR の発現が低下することで MKP1 のユビキチン化分解が抑制されることが想定される。一方で、GCs は多様な標的遺伝子を制御するため、強力な抗炎症作用に起因する易感染性や、ホルモンバランスの異常による副腎不全等の重篤な副作用を発症するリスクがある。本研究より、LINCR の阻害はより特異的に MKP1 の蓄積を引き起こすことが想定され、LINCR が新たな炎症性疾患の治療標的として有用である可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Shimada Tatsuya, Yabuki Yohsuke, Noguchi Takuya, Tsuchida Mei, Komatsu Ryuto, Hamano Shuhei, Yamada Mayuka, Ezaki Yusuke, Hirata Yusuke, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 23
2. 論文標題 The Distinct Roles of LKB1 and AMPK in p53-Dependent Apoptosis Induced by Cisplatin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10064 ~ 10064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231710064	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 Sekiguchi Yuto, Takano Saya, Noguchi Takuya, Kagi Tomohiro, Komatsu Ryuto, Tan Maoko, Hirata Yusuke, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 210
2. 論文標題 The NLRP3 Inflammasome Works as a Sensor for Detecting Hypoactivity of the Mitochondrial Src Family Kinases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 795 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2200611	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 Yamada Yutaro, Noguchi Takuya, Suzuki Midori, Yamada Mayuka, Hirata Yusuke, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Reactive sulfur species disaggregate the SQSTM1/p62-based aggresome-like induced structures via the HSP70 induction and prevent parthanatos	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 104710 ~ 104710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.104710	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 Shimada Tatsuya, Kudoh Yuki, Noguchi Takuya, Kagi Tomohiro, Suzuki Midori, Tsuchida Mei, Komatsu Hiromu, Takahashi Miki, Hirata Yusuke, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 22
2. 論文標題 The E3 Ubiquitin-Protein Ligase RNF4 Promotes TNF- α -Induced Cell Death Triggered by RIPK1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5796 ~ 5796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22115796	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 Kagi Tomohiro, Noguchi Takuya, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Mechanisms of gefitinib-induced interstitial pneumonitis: why and how the TKI perturbs innate immune systems?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1321 ~ 1322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27958	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 Kagi Tomohiro, Naganuma Rio, Inoue Aya, Noguchi Takuya, Hamano Shuhei, Sekiguchi Yuto, Hwang Gi-Wook, Hirata Yusuke, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 75
2. 論文標題 The polypeptide antibiotic polymyxin B acts as a pro-inflammatory irritant by preferentially targeting macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 29 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-021-00490-7	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 Noguchi Takuya, Sekiguchi Yuto, Shimada Tatsuya, Suzuki Wakana, Yokosawa Takumi, Itoh Tamaki, Yamada Mayuka, Suzuki Midori, Kurokawa Reon, Hirata Yusuke, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 120
2. 論文標題 LLPS of SQSTM1/p62 and NBR1 as outcomes of lysosomal stress response limits cancer cell metastasis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2311282120	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 Hamano Shuhei, Noguchi Takuya, Asai Yukino, Ito Ryo, Komatsu Ryuto, Sato Tetsu, Inoue Aya, Maruyama Tomoe, Kudo Tada-aki, Hirata Yusuke, Shindo Sawako, Uchida Yasuo, Hwang Gi-Wook, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 10
2. 論文標題 Aggregability of the SQSTM1/p62-based aggresome-like induced structures determines the sensitivity to parthanatos	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-024-01838-2	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 Yokosawa Takumi, Miyagawa Sayoko, Suzuki Wakana, Nada Yuki, Hirata Yusuke, Noguchi Takuya, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 13
2. 論文標題 The E3 Ubiquitin Protein Ligase LINCR Amplifies the TLR-Mediated Signals through Direct Degradation of MKP1	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 687 ~ 687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells13080687	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 Kagi Tomohiro, Inoue Aya, Noguchi Takuya, Suzuki Wakana, Takano Saya, Otani Kohei, Naganuma Rio, Sekiguchi Yuto, Hirata Yusuke, Shindo Sawako, Hwang Gi-Wook, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 212
2. 論文標題 The NLRP3 Inflammasome Is a Major Cause of Acute Renal Failure Induced by Polypeptide Antibiotics	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1807-1818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2300193	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7件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Takuya Noguchi, Atsushi Matsuzawa
2. 発表標題 Involvement of the NLRP3 inflammasome in adverse drug reactions (ADRs)
3. 学会等名 THE 6TH JAPAN-TAIWAN JOINT SYMPOSIUM FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuya Shimada, Tomohiro kagi, Midori Suzuki, Hiromu Komatsu, Yusuke Hirata, Takuya Noguchi, Atsushi Matsuzawa
2. 発表標題 The E3 ubiquitin-protein ligase RNF4 promotes TNF- α -induced cell death triggered by RIPK1
3. 学会等名 環境衛生フォーラム2021日韓次世代ポスターセッション (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiro Kagi , Yuto Sekiguchi, Saya Takano, Yusuke Hirata, Takuya Noguchi, and Atsushi Matsuzawa
2. 発表標題 Elucidation of the novel mechanisms by which gefitinib initiates inflammatory side effects
3. 学会等名 International Graduate Student Conference in Pharmaceutical Sciences2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Yokosawa, Yusuke Hirata, Takuya Noguchi, and Atsushi Matsuzawa
2. 発表標題 Identification of the novel RING finger E3 ubiquitin ligase LINCR as a critical regulator of innate immune responses
3. 学会等名 International Graduate Student Conference in Pharmaceutical Sciences2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野口拓也、松沢厚
2. 発表標題 多機能分子p62/NBR1による液 - 液相分離 (LLPS) を介した 新たな癌転移抑制機構
3. 学会等名 フォーラム2023 : 衛生薬学・環境トキシコロジー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野口拓也
2. 発表標題 液 - 液相分離 (LLPS) を介した新たな癌転移抑制機構
3. 学会等名 Next Generation Symposium on Cell Signaling (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野口拓也
2. 発表標題 DNA損傷応答におけるp62/SQSTM1液滴の役割
3. 学会等名 第7回医薬品開発研究センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023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
---------	---------