

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：14303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06277

研究課題名(和文) ショウジョウバエモデルを用いた自然免疫系による癌抑制機構の遺伝学的解明

研究課題名(英文) Genetic studies on tumor suppression by innate immune system in Drosophila

研究代表者

井上 喜博 (INOUE, Yoshihiro)

京都工芸繊維大学・応用生物学系・教授

研究者番号：90201938

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：一部の高等動物以外の生物は自然免疫系しか持たないが、癌細胞は認識され、排除される。ショウジョウバエ mxc 変異体では造血組織内の未分化細胞が異常増殖し、他の組織に浸潤するという白血病様の表現型を示す。腫瘍があると血球細胞内で活性酸素種が産生され、脂肪体にリクルートされる。そこで自然免疫経路が活性化され、AMPあるいはTurandotと呼ばれるタンパク質群が産生、分泌される。それらが血球細胞に取り込まれて腫瘍まで運ばれると、そこでアポトーシスが誘導された。マウスの相同タンパク質にも抗腫瘍効果が認められた。自然免疫系には癌細胞を認識し、排除する効果がある。これらのタンパク質は新たな抗癌剤になりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ショウジョウバエを用いた癌研究は固形癌を対象としてきたが、本研究では血液腫瘍(独自に確立)を扱った。 mxc 変異体の癌細胞が浸潤能を有する白血病モデルになることを証明した。さらに癌の情報が血球細胞を介して脂肪体に伝達され、そこで2つの自然免疫系が活性化される機構を明らかにした。標的である7種類のAMPと2種類のTurandotに抗腫瘍効果があることを示した。それらはいずれも血球細胞に取り込まれ、癌組織にのみアポトーシスを誘導した。この分野の発展にインパクトを与えた。さらにマウスのAMPにも抗腫瘍効果があるとの結果も得られ、副作用のない、新たな抗癌剤となる可能性がある。社会的意義も少なくない。

研究成果の概要(英文)：All but a few higher vertebrates have only an innate immune system, but cancer cells are recognized and eliminated. *Drosophila mxc* mutants exhibit a leukemia-like phenotype in which undifferentiated cells within hematopoietic tissues proliferate abnormally and infiltrate other tissues. In the presence of a tumor, reactive oxygen species are produced in the hematopoietic cells and recruited to the fat body. There, the innate immune pathway is activated, and families of proteins called AMP or Turandot are produced and secreted. These proteins are taken up by blood cells and transported to the tumor, where apoptosis is induced. Homologous proteins have also been shown to have anti-tumor activity in mice. The innate immune system can recognize and eliminate cancer cells, and these proteins could be new anti-cancer drugs. These proteins have the potential to be new anti-cancer agents.

研究分野：発生遺伝学

キーワード：ショウジョウバエ 造血組織腫瘍 自然免疫 抗癌ペプチド 血球細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自然免疫系は異物に対する最も早い反応であるが、脊椎動物では獲得免疫系の強い効果に隠される場合がある。このため自然免疫系による、癌に対する先制攻撃については不明な点も多い。一方、昆虫は前者しか持たないので「自然免疫系による癌細胞の認識と抑制のメカニズム」を解明できると考えた。遺伝学ならびに発生学の材料として長年多用されてきたショウジョウバエは、腫瘍生物学や免疫学の材料としても有用な研究材料といえる。ショウジョウバエを用いた癌研究は、これまでその殆どが成虫原基などに生じる固形癌を扱ってきた。これに対して、本研究では、血液腫瘍を扱った。ショウジョウバエの *mxo* 変異体では造血組織 LG 内にある未分化細胞が異常増殖し、他の組織に浸潤、転移する。同変異体では自然免疫経路が強く活性化されていた。さらにその経路の標的産物である抗菌ペプチド (AMP) には抗腫瘍効果があることも報告した。そこで自然免疫系しかない昆虫にも癌細胞を認識、排除する機構があると考え、本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究では、自然免疫系しか持たないショウジョウバエを材料として、同モデル生物で確立されている発生遺伝学的手法を駆使しながら、造血組織が腫瘍化する *mxo* 変異体について、癌が発生、悪性化する機構および幼虫体内で癌が認識される機構、その情報が腫瘍から離れた脂肪体に伝達される機構、脂肪体で自然免疫系が活性化され、その結果、癌細胞の増殖だけが特異的に抑制される機構を明らかにすることを研究目的とした。さらに自然免疫系の活性化により誘導されるサイトカインは哺乳類にもショウジョウバエと類似のものが存在する。哺乳類の相同タンパク質にも同じような抗腫瘍効果があるか、マウス個体を用いて検討することも目的とした。

3. 研究の方法

1. ショウジョウバエ *mxo* 突然変異体における造血組織の発癌メカニズムの解析

仮説「*mxo* 変異体では、正常な造血組織において未分化細胞の過度な増殖を抑える因子 Adgf-A の発現が抑制されるため、増殖が抑制できず癌化に至る」という可能性を検討した。同遺伝子の発現を 1) GFP レポーター、2) Adgf-A 抗体を用いて、*mxo* 変異体でその発現に正常と比べて変化がないか調べた。

2. *mxo* 腫瘍の悪性化に DE カドヘリンの低下と MAP キナーゼシグナルの過剰活性化が関わる可能性の検討

mxo 腫瘍の悪化させる他の遺伝子変異を同定するために、変異体において増殖シグナルを伝達する Ras, MAPK の構成的活性型変異体を Gal4/UAS システムを使って LG に於いて異所的に発現させ、腫瘍の成長への影響を調べた。細胞接着因子 DE-カドヘリン発現の抑制に關与する *MCRIP* と *mxo^{mbn1}* との遺伝学的相互作用を調べた。細胞外マトリックスを切断する MMP1 の発現の変化をリアルタイム PCR 法で調べた。Mmp1 および Mmp1 の発現に必要な *pnt* 遺伝子のノックダウンが変異体の LG 腫瘍の成長を抑制するか、LG サイズを定量して調べた。

3. ショウジョウバエの癌が認識され、情報が脂肪体に伝わる機構の解析

1) *mxo* 変異体の癌組織上に血球細胞の集積、2) 細胞外基質分解酵素 Mmp 1、Mmp 2 遺伝子の発現上昇を定量 PCR で調べた。3) 両遺伝子のノックダウンにより自然免疫系の活性化が抑制されていないか、Drs 遺伝子の mRNA 量を定量 PCR で調べた。

4) 仮説「癌を認識した血球細胞が脂肪体に移動し、活性酸素種 (Ros) を産出することが Toll 受容体を介する自然免疫系の活性化に必要である」を検証した。i) 変異体内の血球細胞で Ros が蓄積していないか DHE 色素で検討した。ii) 細胞外の Ros を分解する哺乳類 Immune Regulated Catalase (IRC) を脂肪体で強制発現し、AMP 誘導が阻害されるか調べた。iii) 自然免疫系因子 (Toll、Imd) を脂肪体でノックダウンし、AMP 誘導に必要であることを確かめた。

4. 自然免疫系により誘導される Turandot タンパク質の *mxo* 変異体における発現誘導とそれらの抗腫瘍効果に関する検討

感染があると Turandots と呼ばれる 1 群のタンパク質も JAK/STAT 経路を介して誘導されるが、腫瘍との関連は不明であった。1) *mxo* 変異体の LG 腫瘍、脂肪体、血球細胞内で同伝達経路が顕著に活性化されていないか、STAT 結合配列 GFP レポーターを使って検討した。2) JAK/STAT 経路の因子 STAT92E を RNAi 法によりノックダウンして、Turandot B, F 遺伝子の mRNA 量が低下していないか、定量 PCR 法で調べた。さらに、両遺伝子のノックダウンにより *mxo* 変異体の LG 腫瘍の成長が促進しないか検討した。

5) 同タンパク質は AMP と同じ様に癌をもつ幼虫の血球細胞には取り込まれるが、正常幼虫の細胞には取り込まれないか調査した。HA タグ付きの Turandot B, Turandot F を脂肪体で発現誘導して、抗 HA 抗体で血球細胞を免疫染色した。さらに、これらのタンパク質を含む血球細胞が腫瘍に局在していないか免疫染色した。また Turandot の強制発現が腫瘍に対してアポトーシスを

さらに促進しないか、活性型カスパーゼ抗体による免疫染色法で検討した。

5 . *mxo* 変異体の LG 腫瘍の細胞膜上に負に帯電したリン脂質の検証

哺乳類の癌細胞では負に帯電したホスホセリンが細胞膜表面に露出している。*mxo* 変異体の LG 腫瘍でもその可能性を検討した。これと結合する AnnexinV-GFP を脂肪体で発現して、*mxo* 変異体の LG 腫瘍上とコントロールの GFP 蛍光を比較した。

6 . ヒトの Defensin 相同タンパク質によるマウス癌細胞の増殖抑制と担癌マウスの生存への影響調査

1) AMP の中でヒトにも保存されている Defensin 相同タンパク質の合成ペプチドを、マウスメラノーマ B16 細胞を導入した担癌マウスに注射し、コントロール(バッファーのみ注射した担癌マウス)と癌のサイズ、生存率に違いがないか検討した。

4 . 研究成果

(2021 年度)

ショウジョウバエ *mxo* 突然変異体では幼虫期の造血組織 Lymph Gland (LG) 内にある未分化細胞が異常増殖する。同変異体では自然免疫系が強く活性化しており、その結果誘導される AntiMicrobial Peptides(AMP)には抗癌作用があることを報告した。本研究の目的は、ヒト白血病に似た、ショウジョウバエの *mxo* 腫瘍が発生、悪性化する機構、癌が血球細胞に認識され、免疫担当組織で自然免疫系が活性化される機構、AMP が癌細胞だけに作用し、抑制する機構を明らかにすることである。2021 年度は、LG 腫瘍の悪性化に関する機構を調べた。*mxo* 変異体の LG 腫瘍の組織片を採取し、これを野生型成虫の腹部に移植すると、そこで増殖を続けた。さらに変異体の LG 細胞は移植された宿主の他の組織に浸潤することを示した。野生型幼虫の LG 細胞にはこのような増殖能も浸潤能は認められなかった。MAPK シグナル伝達因子の活性型変異を *mxo* 変異体 LG 細胞特異的に強制発現させると腫瘍の増殖が増強された。逆に、それらをノックダウンすると腫瘍は抑制された。同伝達系が腫瘍の発生、悪性化に関与することがわかった。変異体の LG 腫瘍では E カドヘリン量が顕著に低下していた。同遺伝子の転写を抑制する MCRIP をノックダウンした結果、体液中の血球細胞が増加した。コントロールとの差は統計的に有意であった。MCRIP は MAPK のリン酸化により制御される。したがって、MAPK による LG 腫瘍の増強には、MCRIP を介した E カドヘリンの転写抑制が関与すると考えられた。他にカドヘリンを分解する MMP1 の発現が変異体の腫瘍ではコントロールに比べて増加していた。この差は統計的に有意であった。MMP1 は MAPK により活性化される転写因子 Pnt を介して発現誘導される。MMP1 あるいは pnt をノックダウンすると変異体の LG の過剰増殖が抑制された。以上から、MAPK シグナルの活性化による *mxo* 変異体の LG 腫瘍表現型の増強には、pnt を介した MMP1 の発現誘導、それによる E カドヘリンの分解促進も関与している可能性が示された。

(2022 年度)

2022 年度はおもに *mxo* 腫瘍により自然免疫経路が活性化される機構の解明を目指した。*mxo* 変異体の LG では体液中の血球細胞内に活性酸素種(ROS)が蓄積していた。幼虫に抗酸化物質を与えて活性酸素種を除去すると AMPs の mRNA 量が減少し、腫瘍が増大した。さらに脂肪体で分泌型のカタラーゼを強制発現させ、同組織の周囲にある活性酸素種を除去したところ、同様に AMPs の mRNA 量が減少し、腫瘍の増大が認められた。変異体の血球細胞では ROS 産生酵素 Duox の mRNA 量が上昇していた。血球細胞でこれをノックダウンすると AMPs の mRNA 量が減少した。これらの変化はコントロールと比べて統計的に有意であった。この以上の結果は、腫瘍をもつ *mxo* 変異体の幼虫ではそれらの血球細胞内で Duox が誘導され、ROS が産生されたと解釈できる。変異体ではコントロールよりも多くの血球細胞がその脂肪体にも局在していた。さらに正常な血球細胞を変異体幼虫に移植した場合でも、正常な幼虫に移植した場合に比べて、より多くの正常細胞が LG 腫瘍に局在することがわかった。以上の結果から、血球細胞を介して癌に関する情報が脂肪体に伝達され、そこで自然免疫経路が活性化されたと考えることができる。その結果、脂肪体で AMP が誘導されたという可能性が考えられる。次に、自然免疫系が腫瘍を認識する機構についても検討した。変異体 LG で MMP2 を RNAi 法により低下させると脂肪体での AMP 発現が抑制された。コントロールとの差は有意であった。MMP 1 の低下では脂肪体での AMP 発現が低下する傾向が見られた。LG 腫瘍における(少なくとも) MMP2 の異常発現が、最終的に脂肪体での自然免疫系の活性化に関連すると考えられる。ショウジョウバエの血球細胞が腫瘍を認識し、免疫担当組織である脂肪体にその情報を伝達した結果、そこで自然免疫経路が活性化されるというモデルを提唱した。

(2023 年度)

感染があると Turandots と呼ばれる 1 群のタンパク質も JAK/STAT 経路を介して誘導されるが、腫瘍との関連は不明であった。新たに、*mxo* 変異体の LG 腫瘍、脂肪体、血球細胞内で同伝達経路が顕著に活性化されていることがわかった。Turandot の発現は変異体の脂肪体内で顕著

に増加し、STAT ノックダウンにより減少したことから、JAK/STAT 経路の関与が示された。さらに、同遺伝子群の低下により腫瘍の成長は促進されたことから、それらの抗腫瘍効果が証明された。同タンパク質は癌をもつ幼虫の血球細胞には取り込まれるが、正常幼虫の細胞には取り込まれなかった。さらに、これらのタンパク質を含む血球が腫瘍に局在していた。変異 LG ではカスパーゼの活性化が見られた。Turandot は腫瘍に対してアポトーシスの誘導と細胞増殖の抑制を介して抗腫瘍効果を示す可能性が考えられた。これまでに得られた結果をもとにショウジョウバエの血球細胞が腫瘍を認識し、免疫担当組織に情報を伝達した結果、自然免疫経路が活性化されるというモデルを提唱した。マウスの AMP 相同タンパク質についてもマウスメラノーマに対す抗癌作用があるとの結果も得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ozaki Mika, Le Tuan Dat, Inoue Yoshihiro H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Downregulating Mitochondrial DNA Polymerase gamma in the Muscle Stimulated Autophagy, Apoptosis, and Muscle Aging-Related Phenotypes in Drosophila Adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1105 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12081105	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 Kinoshita Suzuko, Takarada Kazuki, Kinoshita Yuriko, Inoue Yoshihiro H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Drosophila hemocytes recognize lymph gland tumors of mxc mutants and activate the innate immune pathway in a reactive oxygen species-dependent manner	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.059523	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 Suzuta Satoshi, Nishida Haruka, Ozaki Mika, Kohno Nagi, Le Tuan Dat, Inoue, Yoshihiro H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Metformin suppresses progression of muscle aging via activation of the AMP kinase-mediated pathways in Drosophila adults.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European review for medical and pharmacological sciences	6. 最初と最後の頁 8039-8056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26355/eurrev_202211_30158	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 Hirai Kazuyuki, Inoue Yoshihiro H, Matsuda Muneo	4. 巻 223
2. 論文標題 Mitotic progression and dual spindle formation caused by spindle association of de novo?formed microtubule-organizing centers in parthenogenetic embryos of <i>Drosophila ananassae</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genetics	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/genetics/iyac178	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 Azuma, M., Ogata, T., Yamazoe, K., Tanaka, Y., Inoue, Y.H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Heat shock cognate 70 genes are involved in progressions of spermatocyte growth possibly through the insulin signaling pathway before male meiosis in <i>Drosophila</i> .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dev.Growth Differ.	6. 最初と最後の頁 231-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12734	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 Le, T.D., Inoue, Y.H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Sesamin activates Nrf2/CncC-dependent transcription in the absence of oxidative stress in <i>Drosophila</i> adult brains.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox10060924	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 Sato, K., Zheng, Y., Okumura, E., Fujishima, M., and Inoue, Y.H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Identification of phenethylamine in chlorella extract as a hepatoprotective compound and its possible underlying mechanism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Funct.Food Res.	6. 最初と最後の頁 44-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32153/ffr.ffr17_p44-49	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 Yamazoe, T, Nakahara, Y, Katsube, H, and Inoue, Y.H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Expression of Human mutant preproinsulins induced unfolded protein response, Gadd45 expression, JAK-STAT activation, and growth inhibition in <i>Drosophila</i> .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 12038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222112038	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 Kinoshita S., Takarada, K., and Inoue, Y.H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Drosophila hemocytes recognize lymph gland tumors of mxc mutants and activate the Toll pathway in reactive oxygen species-dependent manner.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.12.17.473119	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 -

[学会発表] 計39件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 木下 由利子, 白土 尚香, 荒木 麻誉, 井上 喜博
2. 発表標題 ショウジョウバエのmxc造血組織腫瘍変異体におけるJAK/STAT経路を介して誘導されるTurandotタンパク質の抗腫瘍効果に関する研究
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木下 樹理, 井上 喜博
2. 発表標題 マクロファージ様血球細胞によるショウジョウバエの造血組織腫瘍の認識と抗腫瘍サイトカインを誘導する情報伝達におけるEiger- JNK, Upd, JAK/STAT経路の関与
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平田 真里奈, 井上 喜博
2. 発表標題 ショウジョウバエmxc変異体幼虫の造血組織腫瘍に対する抗菌ペプチドのDrosocinとCecropin Aの抗腫瘍効果に関する研究
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川崎翔汰, 井上喜博
2. 発表標題 ショウジョウバエの翅原基においてDNAの酸化損傷を引き起こす小胞体ストレスはGadd45を誘導し、JNKシグナル経路やアポトーシスに関連する経路と相互作用する可能性がある
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山添 幹太, 井上 喜博
2. 発表標題 Cytoplasmic accumulation and subsequent rapid nuclear import of Cyclin B trigger the initiation of meiosis in Drosophila males
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Recognition of lymph gland tumours by circulating hemocytes and activation of the innate signalling pathways to induce antimicrobial peptides which possess anti-tumour activity
3. 学会等名 JDRC15 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kanta Yamazoe, Ryotoro Okazaki, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Spatiotemporal regulation of Cdk1-Cyclin B activation by transport into and out from nucleus in Drosophila male meiosis
3. 学会等名 JDRC15
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuri Tanaka, Mai Oda, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Genetic analysis about nuclear-cytoplasmic transport of Cyclin B and roles of Mei-P26 in meiotic initiation in Drosophila males
3. 学会等名 JDRC15
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuriko Kinoshita, Naoka Shiratsuchi, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Anti-tumor effects of Turandot peptides induced through the JAK/STAT pathway against the hematopoietic tumors of the mxc mutant larvae in Drosophila
3. 学会等名 JDRC15
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akihiro Tsuji, Le Tuan Dat, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Sesamin activates transcription factor Nrf2 in Drosophila adult and larval CNSs and other tissues
3. 学会等名 JDRC15
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsuura Yoshiki, Kaizuka Kana, Inoue H. Yoshihiro
2. 発表標題 COPII that facilitates the anterograde vesicle transport is required for cytokinesis in Drosophila male meiosis
3. 学会等名 JDRC15
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Juri Kinoshita, Suzuko Kinoshita, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Drosophila hemocytes recognize lymph gland tumors expressing MMPs ectopically via receptors of innate immune pathways and send the information to fat body in mxc mutant larvae
3. 学会等名 JDRC15
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Marina Hirata, Yuriko Kinoshita, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Anti-tumour effect Drosocin and Cecropin A against hematopoietic tumours in Drosophila mxc mutant larvae
3. 学会等名 JDRC15
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mika Ozaki, Yuka Yonezu, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Downregulating mitochondrial DNA polymerase in the muscle stimulated autophagy, apoptosis, and muscle aging-related phenotypes in Drosophila adults.
3. 学会等名 JDRC15
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山添 幹太、岡崎 亮太郎、井上喜博
2. 発表標題 ショウジョウバエ雄の減数分裂における核-細胞質間輸送によるCdk1-Cyclin B活性化の時空間的な制御
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中友梨、織田舞、井上喜博
2. 発表標題 ショウジョウバエ雄の減数分裂開始におけるサイクリンBの細胞内局在と開始制御因子Mei-P26の役割の解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川崎翔汰、山添樹生、井上喜博
2. 発表標題 ショウジョウバエの翅成虫原基において小胞体ストレスはDNAの酸化損傷を介してp53依存的にGadd45を誘導する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下由利子、白土尚香、井上喜博
2. 発表標題 JAK/STAT経路に依存して誘導されるショウジョウバエTurandotペプチド群によるmxcmn1変異体の造血組織腫瘍に対する抑制効果に関する研究
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 辻晃寛、レタンダット、井上喜博
2. 発表標題 セサミンはショウジョウバエ成虫および幼虫組織において転写因子Nrf2を活性化する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松浦巧樹、貝塚加奈、井上喜博
2. 発表標題 ショウジョウバエ雄減数分裂時の細胞質分裂には小胞による順行輸送を司るCOPIIが必要である
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下樹里、木下鈴子、井上喜博
2. 発表標題 ショウジョウバエの血球細胞は自然免疫因子を介してmxc変異体幼虫の造血器腫瘍を認識し、脂肪体に集まる
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田真里奈、木下由利子、井上喜博
2. 発表標題 ショウジョウバエmxc変異体幼虫の造血器腫瘍に対するDrosocinとCecropin Aの抗腫瘍効果に関する研究
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mika Ozaki, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Down-regulation of mitochondrial DNA polymerase subunit resulted in enhancement of the mitochondrial fission, autophagy induction, and myofibril malformation in Drosophila adult muscle.
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagi Kohno, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Genetic analysis of the mechanism underlying anti-aging effect of inhibitors of -glutamyl transferase in Drosophila
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki Takarada, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 The malignant phenotype that the hematopoietic tissue cells and circulating hemocytes invade on the central nervous system in the mxc mutant larvae and up-regulation of matrix metalloproteinases
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuri Tanaka, Mai Oda, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Genetic analysis about nuclear-cytoplasmic transport of Cyclin B and roles of Mei-P26 in meiotic initiation in Drosophila males
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuki Yamazoe, Shota Kawasaki, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Induction of endoplasmic reticulum stress response and growth inhibition by forced expression of a human non-secretory insulin mutant in insulin-producing cells in Drosophila
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoka Shiratsuchi, Yuri Kinoshita, Mayo Araki, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Induction of genes encoding Turandot peptides dependent on activation of JAK/STAT signaling and their anti-tumor effects in <i>Drosophila</i> mxc hematopoietic tumor mutant larvae
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tuan Dat Le, Akihiro Tsuji, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Activation of Nrf2-dependent transcription in several types of neurons is involved in anti-aging effect of sesamin in <i>Drosophila</i> adult and larval brains
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kana Kaizuka, Yoshiki Matsura, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 A role of COPII-coated vesicle in cytokinesis during meiotic divisions in <i>Drosophila</i> male
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagi Kohno, Yuri Okumura, Masamoto Fujishima, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 CGF (chlorella growth factor)およびモノアミン類がショウジョウバエ各組織にみられる 老化表現型に及ぼす影響
3. 学会等名 クロレラ、機能性植物研究会第3回研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kanta Yamazo, Ryotaro Okazaki, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 The Nup62 complex in Nuclear pore complex mediates selective transport of Cyclin B-specific essential for trigger of male meiosis in Drosophila
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsuyoshi Shoda, Kanta Yamazoe, Yuri Tanaka, Yuki Asano, Yoshihiro H Inoue
2. 発表標題 Orbit/CLASP determines centriole length by antagonising Klp10A in Drosophila spermatocytes
3. 学会等名 JDRC14
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki Takarada, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Invasion of the malignant hemocytes derived from the lymph gland in Drosophila mxc mutant larvae and its enhancement by activation of the RAS-MAP kinase cascade
3. 学会等名 JDRC14
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuki Yamazoe, Shota Kawasaki, Hiroka Katsube, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Effects of human mutant preproinsulin on unfolded protein response, Gadd45 expression, and JAK-STAT activation in Drosophila
3. 学会等名 JDRC14
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mika Ozaki, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Down-regulation of mitochondrial DNA polymerase resulted in enhancement of the mitochondrial fission, autophagy induction, and myofibril malformation in Drosophila adult muscle.
3. 学会等名 JDRC14
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoka Shiratsuchi, Mayo Araki, Yuriko Kinoshita, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Induction of genes encoding Turandot peptides dependent on activation of JAK/STAT signaling and their anti-tumor effects in Drosophila mxc hematopoietic tumor mutant larvae
3. 学会等名 JDRC14
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tuan Dat Le, Akihiro Tsuji, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 Activation of Nrf2-dependent transcription in several types of neurons is involved in anti-aging effect of sesamin in Drosophila adult and larval brains
3. 学会等名 JDRC14
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kana Kaizuka, Yoshiki Matura, Yoshihiro H. Inoue
2. 発表標題 A role of COPII-coated vesicle in cytokinesis during meiotic divisions in Drosophila male
3. 学会等名 JDRC14
4. 発表年 2021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	松田 修 (Matsuda Osamu) (00271164)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	

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