

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05278

研究課題名（和文）mRNA代謝が司る免疫制御機構の解明

研究課題名（英文）Analysis of immune regulatory mechanisms mediated by mRNA metabolism

研究代表者

竹内 理 (Takeuchi, Osamu)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：10379092

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 148,900,000円

研究成果の概要（和文）：免疫細胞においてサイトカインなどのmRNAを分解するタンパク質であるRegnase-1の発現がヒト肺高血圧症と関連がある事を示し、骨髄球系細胞でのRegnase-1欠損によりマウスが肺高血圧症を自然発症することを見出した。また、Regnase-1の自己制御機構を標的として、Regnase-1発現を高め炎症を抑制する核酸医薬の開発に成功した。さらに、mRNA修飾と血球分化の関連を解析し、RNA m6Aメチル化酵素METTL16を欠損するマウスがDNA修復障害を通じ、重度の貧血を呈することを見出した。これは、METTL16を介したm6A修飾が血球分化に重要な役割を果たすことを示すものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、免疫細胞におけるmRNA分解や修飾と知った制御システムが、さまざまなヒト免疫・炎症性疾患に関わる事が明らかとなった。さらに、免疫制御における分子機構が解明され、それを利用した核酸医薬による免疫制御法の開発に発展した。これらは、学術的にも新規のものであり、これまでに明らかとなっている転写やシグナル伝達制御とは異なるユニークな機構である。自己免疫疾患や炎症性疾患といった疾患の治療法開発や、逆に、免疫応答を亢進させることで、癌免疫療法の進展や新たなワクチンアジュバント開発に寄与する事が期待される。

研究成果の概要（英文）：We showed that the expression of Regnase-1, a protein involved in the degradation of mRNA such as cytokines, in immune cells is associated with human pulmonary hypertension. We also discovered that mice lacking Regnase-1 in myeloid cell lineage cells naturally developed pulmonary hypertension. Furthermore, we succeeded in the development of nucleic acid therapeutics that enhance Regnase-1 expression and suppress inflammation by targeting the self-regulatory mechanism of Regnase-1. In addition, through analysis of the relationship between mRNA modification and blood cell differentiation, we found that mice lacking the RNA m6A methylation enzyme METTL16 exhibit severe anemia through DNA repair impairment. This finding demonstrates the important role of m6A modification mediated by METTL16 in hematopoietic cell differentiation.

研究分野：免疫学

キーワード：炎症性疾患 mRNA分解 核酸医薬 免疫細胞分化 mRNA修飾

## 1. 研究開始当初の背景

免疫細胞は、病原体感染に対し、Toll 様受容体(TLR)や抗原受容体を介して炎症性サイトカインを産生するなどして免疫応答を惹起し、病原体を排除する。しかし、過剰な免疫応答は、自己免疫疾患を始めとした様々な炎症関連疾患を引き起こすため、サイトカインなどの発現は通常の免疫細胞においては厳密に制御されている。これまで免疫細胞における炎症関連遺伝子の発現制御機構については、転写やエピジェネティクスの観点から詳細な解析が行われてきた(Takeuchi and Akira Cell 2010)。しかし、炎症に関与する mRNA 量の調節は、転写後レベルでもなされている。申請者は、過剰な免疫応答抑制に必須の RNA 分解酵素 Regnase-1 を発見し、この因子が炎症性サイトカイン Interleukin-6 (IL-6)などの mRNA を分解することにより転写後レベルで免疫応答に関連した mRNA 量を調節していることを見出した(Matsushita et al. Nature 2009, Uehata et al. Cell 2013)。Regnase-1 は標的 mRNA の 3'非翻訳領域 (UTR) に存在するステムループ構造を特異的に認識するが、Roquin という RNA 結合蛋白質も同じ構造を認識し、いずれも mRNA を分解する。Regnase-1 と Roquin は、異なる細胞内局在を示し、異なる時期に異なる機構で mRNA を分解し、免疫応答を調節していることも明らかにした (Mino et al. Cell 2015)。これは、Regnase-1 と Roquin が、同じ mRNA を認識し分解するものの、細胞内の異なる構造体 (=空間)において、異なる時期 (=時) に異なるメカニズムで過剰な免疫応答を抑制している、つまり「免疫関連 mRNA 量が時空間において動的に制御されることで、正常な免疫機能を発揮できる」ことを示している。加えて、炎症関連 mRNA 量の調節には、mRNA の 3'UTR の配列や構造に依存しない機構も重要な役割を果たしていることが明らかとなりつつある。第一に、mRNA コード領域で、コドンの選択を通じて mRNA 量が制御されていることが酵母の研究から、明らかとなりつつある(Coller et al. Cell 2015, Cell 2016)。しかし、哺乳類において同様の機構が存在するか、また免疫との関連については全く不明である。第二に、mRNA が転写後メチル化など可逆性の修飾を受けることである。mRNA のメチル化修飾後、YTHDF 蛋白質等が修飾メチル基を認識して結合することにより mRNA 分解などの制御を受ける。しかし、免疫関連 mRNA 量の調節に mRNA 修飾がどのような役割を果たしているかは、T 細胞活性化における mRNA メチル化酵素の役割の解析(Flavell et al. Nature 2017)以外、まだほとんど研究されていない。以上の知見より、免疫応答における炎症関連 mRNA 量の調節機構は「多くのパラメーターが動的、かつ複雑に絡み合った mRNA 代謝制御システム」であろうことは予想できるが、その分子機構は不明である。

## 2. 研究の目的

本研究は、これまでブラックボックスであった、免疫応答における動的 mRNA 代謝ネットワークを包括的に理解し、免疫細胞調節機構を解明することを目的とする。そのために、免疫応答にした関連 mRNA の 1) 3' UTR 2) mRNA コドンに潜む新たな制御情報 3) エピトランスクリプトームおよび修飾認識因子による mRNA 量調節機構について解析する。1) の mRNA 3' UTR を介した免疫細胞時空間制御機構の解析に関しては、1-1. 免疫応答関連 mRNA の 3' UTR に存在するステムループ構造を認識し制御を行う Regnase-1 および Roquin による時空間制御機構の解析や 1-2. Regnase-1 ファミリーRNA 分解酵素による時空間制御機構の解明、1-3. 炎症関連 mRNA 3' UTR の制御に関わる新規機能分子の同定、1-4. Regnase-1 制御による炎症抑制法の開発の観点から解析を行っていく。2) に挙げた mRNA コドンに潜む新たな制御情報解析に関しては、コドンバイアスと mRNA 安定性に関し解析し、その分子メカニズムの解明を行う。3. mRNA エピトランスクリプトームを介した免疫制御機構の解明に関しては、mRNA 修飾の中でも頻度の高い m6A 修飾に焦点をあて、3-1. 免疫応答における mRNA エピトランスクリプトーム変化の網羅的解析や 3-2. mRNA 修飾認識による免疫制御機構の解析により、マウス個体レベルでの、免疫応答における mRNA メチル化認識の役割を解明する。また、4) 免疫制御 mRNA 代謝機構の統合解析により、上記 1-3 で得られた免疫細胞での mRNA 発現データ、Regnase-1/Roquin や新規因子群と RNA 結合領域の情報、コドン情報データ、mRNA メチル化情報、RNA2 次構造データ等を統合した、トランスクリプトームワイドでのデータベースを作成する。免疫応答における mRNA 代謝制御システムを包括的に解明し、制御情報統合データベースを作製、mRNA 発現量を予測可能とすることを究極の目標とする。本研究により mRNA 代謝という免疫制御における全く新たな制御相が浮き彫りとなり、炎症関連 mRNA 代謝機構の統合的解析成果に基づいて、様々な免疫系疾患の新規治療法開発にも繋がるものが期待される。本研究において、申請者が mRNA 分解という観点のみに留まらず、mRNA の修飾などを含む動的に連関する「mRNA の代謝」という多面的な観点から、免疫応答制御の包括的理解に迫るアイデアは全く新規で学術的に

## 3. 研究の方法

1. mRNA 3' UTR を介した免疫細胞時空間制御機構の解析 (研究分担者:三野享史、大学院生3名)  
1-1. Regnase-1 および Roquin による時空間制御機構の解析; Regnase-1 や Roquin がそれぞれ他のどのような蛋白質と複合体を形成し機能しているのかは不明である。そこで、Regnase-1 や Roquin に結合する蛋白質をビオチン化(BioID)し質量分析を用いて網羅的に解析する。そこで、マクロファージなど免疫細胞を用いて、休止期、および活性化急性期、後期の Regnase-1 や Roquin 複合体を、BioID 法により網羅的に解析し比較を行うことで、Regnase-1 と Roquin 複合体の免疫活性化による時空間制御機構に迫る。また、新たな複合体構成蛋白質が同定されれば、細胞でノックダウンし Regnase-1 や Roquin 依存性 mRNA 分解に与える影響を解析する。

1-2. Regnase-1 ファミリーRNA 分解酵素による時空間制御機構の解明; ヒトやマウスには Regnase-1 と RNA 分解酵素領域に相同性を持つ分子が 7 種類存在するが、その生体内における機能はほとんど明らかとなっていない。そこで、免疫細胞における Regnase-1 ファミリー蛋白質の結合因子を網羅的に同定する。また、Regnase-1 はステムループ構造を特異的に認識するが、他の Regnase-1 ファミリー蛋白質が認識する炎症関連 mRNA 配列や構造は不明である。そこで、Crosslinking and Immunoprecipitation (CLIP)-seq 法を用いて網羅的に解析することで、Regnase-1 ファミリー蛋白質が認識して結合する新たな mRNA 構造を同定する。さらに、これまでに Regnase-1 は小胞体に、Regnase-1 ファミリー蛋白質 N4BP1 は核に局在することが知られている一方で、他の Regnase-1 ファミリー蛋白質の局在は不明である。本研究では、これらの細胞内局在についても明らかにする。本研究では、その他の Regnase-1 ファミリー遺伝子欠損マウスを作製し、自然免疫、獲得免疫細胞の活性化における表現型を検討することで、免疫制御における Regnase-1 ファミリー蛋白質の役割を解明する。以上の Regnase-1 ファミリー蛋白質の結合因子・mRNA 上の認識構造領域・細胞内局在・遺伝子欠損マウスの表現型の知見をあわせながら、それぞれの蛋白質の免疫制御における機能と制御の分子機構を解明する。

1-3. 炎症関連 mRNA 3' UTR の制御に関わる新規機能分子の同定; Regnase-1 と Roquin を共に欠損した細胞では、IL6 分解が著明に遅延するも、最終的には分解されることから、未知の制御因子が存在することが示唆される。そこで、IL6 の 3'UTR をモデルに CRISPR-Cas9 を用いたスクリーニングにより新たな転写後制御分子を同定する。

1-4. Regnase-1 制御による炎症抑制法の開発; Regnase-1 をコードする mRNA は 3'UTR にステムループ配列を持ち Regnase-1 による自己抑制を受けている。このステムループ構造を壊すことで、Regnase-1 の発現を増加させることができるのではないかと考えた。これまでに、マクロファージを Regnase-1 mRNA 3'UTR のステムループ構造に相補的な Morpholino oligo (MO) で処理することより Regnase-1 発現を増加させることに成功した。このシステムを用い、自然免疫や獲得免疫活性化抑制能を検討し、さらにマウスに Morpholino oligo を投与し LPS 投与や自己免疫性脳脊髄炎など炎症モデルを試行し、重症度を比較することで、個体レベルにおける免疫活性化抑制能を検討する。

2. コドンに隠された新たな免疫応答分子制御機構の解析 (研究協力者、大学院生 Fabian Hia) 1つのアミノ酸は複数のコドンにより規定されている。代表者らは、哺乳類でコドンが mRNA の安定化を制御していることを示す知見を得てきたが、その分子機構は不明である。そこで、コドンバイアスを通じた mRNA 安定性制御に寄与する分子機構の解明をおこなう。

3. mRNA エピトランスクリプトームを介した免疫制御機構の解明 (研究分担者: 植畑拓也) マクロファージ、T 細胞をマウスより単離し、TLR や抗原刺激に対する mRNA エピトランスクリプトーム変化を網羅的に解析する。mRNA 修飾に関し最も頻度が高い m6A メチル化に焦点を置き、m6A-seq や mi-CLIP 法を用いて解析、免疫応答における m6A メチル化領域の変化を解析する。次に、m6A メチル化 mRNA は核内でメチル化酵素複合体により導入された後、細胞質で YTH ドメインを持つ蛋白質 (YTHDF1-3) により認識され mRNA 分解や翻訳などの制御が行われることが知られている(He, Nature 2013)が、免疫細胞活性化における m6A メチル化認識の役割はこれまで解析されていない。サイトカイン産生や T 細胞応答におけるメチル化の役割を必要なタンパク質を同定し、そのマウス個体レベルでの免疫応答における役割を解析する。

4. 免疫制御 mRNA 代謝機構の統合解析 (連携研究者: Alexis Vandenberg) 上記 1-3 で得られた免疫細胞での mRNA 発現データ、Regnase-1/Roquin や新規因子群と RNA 結合領域の情報、コドン情報データ、mRNA メチル化情報、PARIS 法で得られた RNA2 次構造データ等を統合した、トランスクリプトームワイドでのデータベースを作成する。個々の制御機構の相関を比較検討すると共に、mRNA 発現における各制御機構の寄与を明らかにする。この解析をゲノム上のすべての、もしくは免疫応答により変化する mRNA について行うことで、mRNA 制御機構、制御分子の結合状態などにより、アウトプットとしての mRNA 発現量やその変化、更にはサイトカイン産生などの強さを予測できるようになることが期待される。

#### 4. 研究成果

1. mRNA 3' UTR を介した免疫細胞時空間制御機構の解析(研究分担者: 三野享史、大学院生 3 名)

##### 1-1. Regnase-1 および Roquin による時空間制御機構の解析

炎症早期の Regnase-1 による翻訳活性 mRNA 分解の分子メカニズムを解明するために、HeLa 細胞を用いて BioID 法を用いた近接依存性標識と質量分析により、Regnase-1 に結合する蛋白質を網羅的に解析した結果、UPF1 に加えて、新たに PABPC1 や CPEB4 などが検出された(図 2)。PABPC1 は mRNA の Poly A 鎖に結合して、タンパク質翻訳に関わることが知られている。一方、CPEB4 は mRNA の 3' UTR に存在する cytoplasmic polyadenylation element (CPE, UUUUUAU 配列)に結合して、mRNA の poly A 鎖の長さを制御しているという報告があるが、詳細な機能は分かっていない。これらの分子との関係性を調べることで、Regnase-1 が翻訳活性

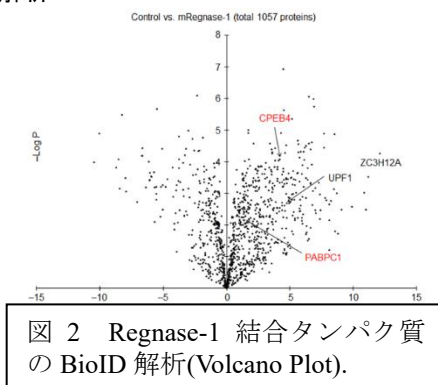


図 2 Regnase-1 結合タンパク質の BioID 解析(Volcano Plot).

mRNA を標的とする時空間的 RNA 制御の分子メカニズムの解明に繋がるのではないかと考え、PABPC1 および CPEB4 の Regnase-1 を介した炎症関連 mRNA 制御を検討した。PABPC1 は Regnase-1 の標的 mRNA への結合を強くすることで、Regnase-1 による翻訳活性 mRNA 分解を促進する事が分かった。一方、CPEB4 は Regnase-1 と UPF1 の結合を阻害することで、Regnase-1 による mRNA 切断を抑制した。CPEB4 は Roquin による mRNA 分解には影響を与えなかった。更に、興味深い事に、免疫刺激下では CEBP4 と Regnase-1 の結合は減少し、一方 UPF1 と Regnase-1 の結合は増加した。これは、免疫刺激により免疫関連 mRNA の発現が誘導される時は、CEBP4 によるブレーキが外れて Regnase-1/UPF1 による mRNA 分解が促進されると考えられる。以上の結果より、Regnase-1 による翻訳活性 mRNA 分解は、UPF1 だけでなく、PABPC1 や CPEB4 などにより複雑な制御を受けている事が明らかとなった。今後、更に PABPC1 および CPEB4 の Regnase-1 を介した炎症関連 mRNA 制御を検討する(未発表)。

### 1-2、3. Regnase-1ファミリーRNA分解酵素による時空間制御機構の解明：

Regnase-1ファミリーとして、RNase領域の相同性から7タンパク質が存在するが、中でもRegnase-1から-4は、RNaseに加え、CCCH型Zinc finger領域も保存されている。これらのうち、免疫応答においてRegnase-1と発現変化が類似しているRegnase-3に着目し解析を行った。まず、HITS-CLIP解析によりRegnase-3結合配列を網羅的に検討したところ、UAUループ配列を持つStem-Loop構造が有意にEnrichしており、Regnase-1結合配列と統計的に有意なオーバーラップが観察された。Regnase-3単独欠損マウスでは免疫細胞に表現型を認めなかったが、Regnase-1/Regnase-3重欠損(DKO)マウスを作製すると、このマウス由来の造血細胞では、リンパ球、特にB細胞の分化障害が著しく、一方でミエロイド系細胞の軽度増加が認められた。次にSingle cell RNA seq解析の結果、造血幹細胞・前駆細胞(HSPCs)においてRegnase-1/Regnase-3は分化方向性を制御することを見出した。さらに、DKO細胞ではNfkbizやEhd3といった遺伝子発現が増加し、またこれらmRNAはRegnase-1/Regnase-3により分解される事を明らかにした。Regnase-1/Regnase-3/Nfkbiz三重欠損マウス(TKO)では、DKOマウスで認められたB細胞分化障害及びミエロイド系細胞の増加が、Nfkbiz遺伝子の欠損により劇的に改善した。Nfkbizはクロマチンリモデリングに関わることが知られているため、これらのマウスから単離した造血幹細胞を用いてsingle cell ATAC seq解析を行ったところ、DKO造血幹細胞ではクロマチンアクセシビリティに変化が生じていること、また前述のTKOの表現型解析の結果と一致して、このエピジェネティックな変化はNfkbizの欠損により劇的に改善した。本結果は、造血幹細胞においてRegnase-1/Regnase-3-Nfkbiz制御軸は分化方向性を規定する重要なメカニズムであることを明示している。以上の研究結果は、Regnase-1ファミリーによる転写後制御が、免疫細胞活性化だけでなく、造血幹細胞における運命決定においても重要な役割を果たしていることを示す新たな知見であると考えている(論文投稿中)。

### 1-4. Regnase-1制御による炎症抑制法の開発：

Regnase-1をもちいた治療戦略を考えるうえで、Regnase-1とヒト炎症性疾患との関連に関し検討を行った。本年度は、マウスにおいて肺胞マクロファージに発現するRegnase-1が肺高血圧症の発症抑制に重要であることを見出し、ヒト肺高血圧症患者で、健常人と比べ血液細胞に発現するRegnase-1の量が有意に低いこと、また、Regnase-1低発現が予後不良因子となる事が明らかとなった(Yaku et al., *Circulation* 2022)。これまで、マウスRegnase-1の3'UTRを標的とした2種類のアンチセンスモルフォリノオリゴ核酸(MO)によりRegnase-1発現を上昇させ、マクロファージにおいて炎症性サイトカイン産生を抑制できることを見出してきた(図3)。また、Regnase-1標的MOを実験的自己免疫性脳脊髄炎誘導マウスに頭蓋内投与すると、麻痺などの病態を改善する機能を持つことが明らかとなってきた。また、このMOを経気道的に投与することで、Regnase-1発現を上昇させLPSによる肺でのサイトカイン産生を抑制、肺の含気を改善できることや肺線維症マウスモデルの線維化を改善できることを明らかにした(Tse et al., *Sci Transl Med* 2022)。

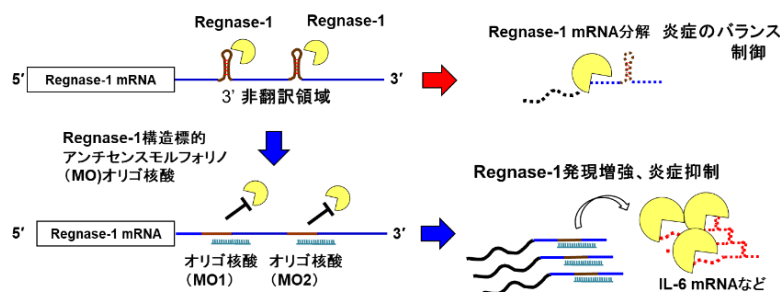


図3 Regnase-1 mRNA 構造標的 MO による炎症制御モデル

### 3. mRNA エピトランスクリプトームを介した免疫制御機構の解明 (研究分担者：植畑拓也、大学院生3名)

免疫応答に伴いmRNA結合が増強するRNA結合タンパク質をスクリーニングした結果、m6A mRNA修飾に関わるRNA結合タンパク質であるZc3h13を同定した。免疫応答におけるZc3h13によるRNA制御機構を解析するため、コンディショナル遺伝子欠損マウスを作

製した。CD4creマウスと交配しT細胞特異的Zc3h13欠損マウスを作製したところ、このマウスから得られたT細胞はT細胞刺激に対して細胞増殖やIFN $\gamma$ のエフェクター分子の産生が障害されていることがわかった。さらにTh1やTh17分化条件で培養すると、これらヘルパーT細胞に特徴的なIFN $\gamma$ やIL-17Aといったエフェクター分子の産生が障害された。さらにRAG2ノックアウトマウスを用いたT細胞誘導性腸炎モデルでは、Zc3h13欠損CD4陽性T細胞を移入したマウスは、野生型T細胞と比較して、腸炎の発症は著しく減弱した。Zc3h13の標的RNAにおける網羅的解析の結果、Zc3h13はsnoRNAに存在する高度に保存された配列に結合することを見出した。これまでZc3h13はm6A修飾酵素であるMettl3と相互作用しmRNA修飾に重要であるとされてきたが、今回の研究結果は、Zc3h13-snoRNAとの相互作用を介した、m6A依存的あるいは非依存的なrRNAの生合成機構に関与する新たな知見であると考え研究を継続している（未発表）。

m6A修飾はRNAメチル化酵素METTL16によっても修飾を受けることが知られているが、その血液細胞における機能は不明であった。そこでMETTL16を造血幹細胞や赤芽球において欠損したマウスを作製し

生体における機能を検討したところ、これらのマウスは重度の貧血を呈することを見出した。またMETTL16欠損赤芽球ではinterferon stimulated genes(ISGs)の発現が増加していることも明らかにした。このことは、METTL16を介したm6A修飾が炎症や血液細胞の機能にとって重要な役割を果たすことを示唆するものである(図4) (Yoshinaga et al., Nat Commun, 2022)。

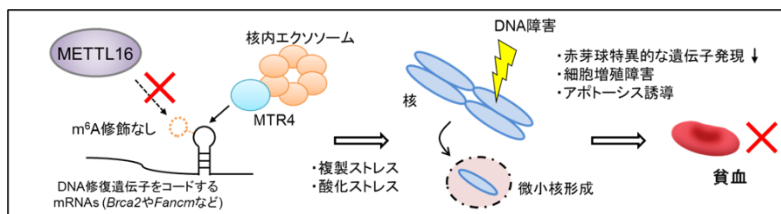


図4 Mettl16によるm6A修飾を介した造血制御

#### 4. 免疫制御 mRNA 代謝機構の統合解析 (連携研究者: Alexis Vandenberg)

これまでの研究より、Regnase-1やRoquinが標的mRNAのステムループ構造を認識し分解することからも、免疫のRNA制御にはmRNAの構造が重要な制御因子の1つであることは明らかである。しかしながら、細胞内の免疫関連mRNAの構造およびその変化は全く解明されていない。そこで、免疫制御を「RNA構造」という新たな視点から解明することを試みた。IL-1 $\beta$ 刺激したHeLa細胞を用いて、免疫応答における細胞内のRNA構造をicSHAPE seq法により網羅的に解析した結果、刺激によってmRNA構造の柔軟性を示すicSHAPEスコアが大きく変化していた(図5)。また、IL6 mRNAなどのRegnase-1標的ステムループ構造も免疫応答によって変化し、それに伴いRegnase-1の標的mRNAへの結合とmRNA分解速度も変動していた。これらの結果は、免疫応答によりmRNAの構造がダイナミックに変化し、それに伴いRBP-RNA結合が変化して、RNA制御も刻一刻と変動していることを示唆している。今後、様々な免疫細胞を用いて免疫応答におけるRNA構造を解析し、RNA構造変化による免疫制御メカニズムの解明を進める(未発表)。mRNA構造変化データとmRNA発現変化のデータ、Regnase-1などmRNA制御因子欠損下での遺伝子発現変化のデータを統合したデータベースを作成しており、RNA制御因子による遺伝子発現制御とmRNA構造変化の関連を統合的に解析していく予定である。

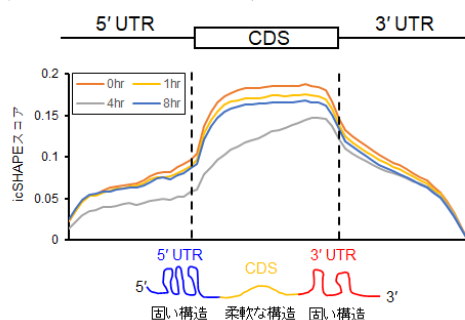


図5 IL-1 $\beta$ 刺激によるmRNA構造変化のicSHAPE解析(20ビニング図)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 33件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tse Ka Man, Takeuchi Osamu	4. 巻 46
2. 論文標題 Innate immune sensing of pathogens and its post-transcriptional regulations by RNA-binding proteins	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Pharmacal Research	6. 最初と最後の頁 65 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12272-023-01429-2	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 Yoshinaga Masanori, Han Kyuho, Morgens David W., Horii Takuro, Kobayashi Ryosuke, Tsuruyama Tatsuaki, Hia Fabian, Yasukura Shota, Kajiya Asako, Cai Ting, Cruz Pedro H. C., Vandenbon Alexis, Suzuki Yutaka, Kawahara Yukio, Hatada Izuho, Bassik Michael C., Takeuchi Osamu	4. 巻 13
2. 論文標題 The N6-methyladenosine methyltransferase METTL16 enables erythropoiesis through safeguarding genome integrity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34078-y	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 Yaku Ai, -Nakaoka Yoshikazu, Takeuchi Osamu (23人中23番目)	4. 巻 146
2. 論文標題 Regnase-1 Prevents Pulmonary Arterial Hypertension Through mRNA Degradation of Interleukin-6 and Platelet-Derived Growth Factor in Alveolar Macrophages	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 1006 ~ 1022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059435	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 Akaki Kotaro, Mino Takashi, Takeuchi Osamu	4. 巻 12
2. 論文標題 DSP-crosslinking and Immunoprecipitation to Isolate Weak Protein Complex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIO-PROTOCOL	6. 最初と最後の頁 e4478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.4478	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 Chong Yee Kien, Tartey Sarang, Yoshikawa Yuki, Imami Koshi, Li Songling, Yoshinaga Masanori, Hirabayashi Ai, Liu Guohao, Vandebon Alexis, Hia Fabian, Uehata Takuya, Mino Takashi, Suzuki Yutaka, Noda Takeshi, Ferrandon Dominique, Standley Daron M., Ishihama Yasushi, Takeuchi Osamu	4. 巻 15
2. 論文標題 Cyclin J?CDK complexes limit innate immune responses by reducing proinflammatory changes in macrophage metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eabm5011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.abm5011	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 Wakabayashi Atsuko, Yoshinaga Masanori, Takeuchi Osamu	4. 巻 5
2. 論文標題 TANK prevents IFN-dependent fatal diffuse alveolar hemorrhage by suppressing DNA-cGAS aggregation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202101067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202101067	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 Akaki Kotaro, Ogata Kosuke, Yamauchi Yuhei, Iwai Noriki, Tse Ka Man, Hia Fabian, Mochizuki Atsushi, Ishihama Yasushi, Mino Takashi, Takeuchi Osamu	4. 巻 10
2. 論文標題 IRAK1-dependent Regnase-1-14-3-3 complex formation controls Regnase-1-mediated mRNA decay	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e71966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.71966	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 Yee Kien Chong, Sarang Tartey, Yuki Yoshikawa, Koshi Imami, Songling Li, Masanori Yoshinaga, Ai Hirabayashi, Guohao Liu, Alexis Vandebon, Fabian Hia, Takuya Uehata, Takashi Mino, Yutaka Suzuki, Takeshi Noda, Dominique Ferrandon, Daron M Standley, Yasushi Ishihama, Osamu Takeuchi	4. 巻 15
2. 論文標題 Cyclin J-CDK complexes limit innate immune responses by reducing proinflammatory changes in macrophage metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eabm5011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.abm5011	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 Hikichi Yuki、Motomura Yasutaka、Takeuchi Osamu、Moro Kazuyo	4. 巻 218
2. 論文標題 Posttranscriptional regulation of ILC2 homeostatic function via tristetraprolin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20210181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20210181	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 Mino Takashi、Takeuchi Osamu	4. 巻 304
2. 論文標題 Regnase 1-related endoribonucleases in health and immunological diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunological Reviews	6. 最初と最後の頁 97 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.13023	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 Uehata Takuya、Takeuchi Osamu	4. 巻 33
2. 論文標題 Post-transcriptional regulation of immunological responses by Regnase-1-related RNases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 859 ~ 865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab048	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 Tomita Takeshi、Kato Masayoshi、Mishima Taishi、Matsunaga Yuta、Sanjo Hideki、Ito Ken-ichi、Minagawa Kentaro、Matsui Toshimitsu、Oikawa Hiroyuki、Takahashi Satoshi、Takao Toshifumi、Iwai Noriki、Mino Takashi、Takeuchi Osamu、Maru Yoshiro、Hiratsuka Sachie	4. 巻 12
2. 論文標題 Extracellular mRNA transported to the nucleus exerts translation-independent function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23969-1	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 Garg Ankur, Roske Yvette, Yamada Shinnosuke, Uehata Takuya, Takeuchi Osamu, Heinemann Udo	4. 巻 49
2. 論文標題 PIN and CCCH Zn-finger domains coordinate RNA targeting in ZC3H12 family endoribonucleases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 5369 ~ 5381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab316	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 Ka Man Tse, Alexis Vandebon, Xiaotong Cui, Takashi Mino, Takuya Uehata, Keiko Yasuda, Ayuko Sato, Tohru Tsujimura, Fabian Hia, Masanori Yoshinaga, Makoto Kinoshita, Tatsusada Okuno, Osamu Takeuchi	4. 巻 In Press
2. 論文標題 Enhancement of Regnase-1 expression with stem-loop-targeting antisense oligonucleotides alleviates inflammatory diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Nakatsuka Yoshinari, Yaku Ai, Handa Tomohiro, Vandebon Alexis, Hikichi Yuki, Motomura Yasutaka, Sato Ayuko, Yoshinaga Masanori, Tanizawa Kiminobu, Watanabe Kizuku, Hirai Toyohiro, Chin Kazuo, Suzuki Yutaka, Uehata Takuya, Mino Takashi, Tsujimura Tohru, Moro Kazuyo, Takeuchi Osamu	4. 巻 57
2. 論文標題 Profibrotic function of pulmonary group 2 innate lymphoid cells is controlled by regnase-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 2000018 ~ 2000018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.00018-2020	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 Kakiuchi Nobuyuki, Osamu Takeuchi et al.	4. 巻 577
2. 論文標題 Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 260 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1856-1	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 Miyazaki Kazuko, Watanabe Hitomi, Yoshikawa Genki, Chen Kenian, Hidaka Reiko, Aitani Yuki, Osawa Kai, Takeda Rie, Ochi Yotaro, Tani-ichi Shizue, Uehata Takuya, Takeuchi Osamu, Ikuta Koichi, Ogawa Seishi, Kondoh Gen, Lin Yin C., Ogata Hiroyuki, Miyazaki Masaki	4. 巻 5
2. 論文標題 The transcription factor E2A activates multiple enhancers that drive Rag expression in developing T and B cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 eabb1455 ~ 1455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.abb1455	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 Maruyama Kenta, Kidoya Hiroyasu, Takemura Naoki, Sugisawa Erika, Takeuchi Osamu, Kondo Takeshi, Eid Mohammed Mansour Abbas, Tanaka Hiroki, Martino Mika?l M., Takakura Nobuyuki, Takayama Yasunori, Akira Shizuo, Vandenbon Alexis, Kumagai Yutaro	4. 巻 32
2. 論文標題 Zinc Finger Protein St18 Protects against Septic Death by Inhibiting VEGF-A from Macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107906 ~ 107906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107906	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 Hia Fabian, Takeuchi Osamu	4. 巻 78
2. 論文標題 The effects of codon bias and optimality on mRNA and protein regulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences	6. 最初と最後の頁 1909 ~ 1928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-020-03685-7	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 Uehata Takuya, Takeuchi Osamu	4. 巻 9
2. 論文標題 RNA Recognition and Immunity?Innate Immune Sensing and Its Posttranscriptional Regulation Mechanisms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1701 ~ 1701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9071701	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 Yamasoba Daichi, Sato Kei, Ichinose Takuya, Imamura Tomoko, Koepke Lennart, Joas Simone, Reith Elisabeth, Hotter Dominik, Misawa Naoko, Akaki Kotaro, Uehata Takuya, Mino Takashi, Miyamoto Sho, Noda Takeshi, Yamashita Akio, Standley Daron M., Kirchhoff Frank, Sauter Daniel, Koyanagi Yoshio, Takeuchi Osamu	4. 巻 4
2. 論文標題 N4BP1 restricts HIV-1 and its inactivation by MALT1 promotes viral reactivation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Microbiology	6. 最初と最後の頁 1532 ~ 1544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41564-019-0460-3	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 Mino Takashi, Iwai Noriki, Endo Masayuki, Inoue Kentaro, Akaki Kotaro, Hia Fabian, Uehata Takuya, Emura Tomoko, Hidaka Kumi, Suzuki Yutaka, Standley Daron M, Okada-Hatakeyama Mariko, Ohno Shigeo, Sugiyama Hiroshi, Yamashita Akio, Takeuchi Osamu	4. 巻 47
2. 論文標題 Translation-dependent unwinding of stem-loops by UPF1 licenses Regnase-1 to degrade inflammatory mRNAs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 8838-8859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkz628	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 Hia Fabian, Yang Sheng Fan, Shichino Yuichi, Yoshinaga Masanori, Murakawa Yasuhiro, Vandenbon Alexis, Fukao Akira, Fujiwara Toshinobu, Landthaler Markus, Natsume Tohru, Adachi Shungo, Iwasaki Shintaro, Takeuchi Osamu	4. 巻 20
2. 論文標題 Codon bias confers stability to human mRNAs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e48220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201948220	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 Kakiuchi N, Takeuchi O, Ogawa S (54人中51番目)	4. 巻 577
2. 論文標題 Frequent mutations that converge on the NFKB1Z pathway in ulcerative colitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 260 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1856-1	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 Hirabayashi Shigeki, Bhagat Shruti, Matsuki Yu, Takegami Yujiro, Uehata Takuya, Kanemaru Ai, Itoh Masayoshi, Shirakawa Kotaro, Takaori-Kondo Akifumi, Takeuchi Osamu, Carninci Piero, Katayama Shintaro, Hayashizaki Yoshihide, Kere Juha, Kawaji Hideya, Murakawa Yasuhiro	4. 巻 51
2. 論文標題 NET-CAGE characterizes the dynamics and topology of human transcribed cis-regulatory elements	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 1369 ~ 1379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0485-9	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 Yoshinaga Masanori, Takeuchi Osamu	4. 巻 8
2. 論文標題 Post transcriptional control of immune responses and its potential application	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical & Translational Immunology	6. 最初と最後の頁 e1063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cti2.1063	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 Yoshinaga Masanori, Takeuchi Osamu	4. 巻 42
2. 論文標題 RNA binding proteins in the control of autoimmune diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 53 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2019.1655192	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 Gao Jingchi, Hori Yuichiro, Takeuchi Osamu, Kikuchi Kazuya	4. 巻 31
2. 論文標題 Live-Cell Imaging of Protein Degradation Utilizing Designed Protein-Tag Mutant and Fluorescent Probe with Turn-Off Switch	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 577 ~ 583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.9b00696	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 Wang Jianwei, Sekai Miho, Matsui Takeshi, Fujii Yosuke, Matsumoto Mitsuru, Takeuchi Osamu, Minato Nagahiro, Hamazaki Yoko	4. 巻 31
2. 論文標題 Hassall's corpuscles with cellular-senescence features maintain IFN production through neutrophils and pDC activation in the thymus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 127 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy073	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 Sadahiro Akitoshi, Fukao Akira, Kosaka Mio, Funakami Yoshinori, Takizawa Naoki, Takeuchi Osamu, Duncan Kent E., Fujiwara Toshinobu	4. 巻 9
2. 論文標題 Translation of Hepatitis A Virus IRES Is Upregulated by a Hepatic Cell-Specific Factor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2018.00307	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 MINO Takashi, TAKEUCHI Osamu	4. 巻 94
2. 論文標題 Post-transcriptional regulation of immune responses by RNA binding proteins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 248 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.94.017	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 Nakatsuka Yoshinari, Vandenbon Alexis, Mino Takashi, Yoshinaga Masanori, Uehata Takuya, Cui Xiaotong, Sato Ayuko, Tsujimura Tooru, Suzuki Yutaka, Sato Atsuyasu, Handa Tomohiro, Chin Kazuo, Sawa Teiji, Hirai Toyohiro, Takeuchi Osamu	4. 巻 11
2. 論文標題 Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immune systems to protect against pneumonia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1203 ~ 1218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-018-0024-5	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 Yamasoba D, Sato K, Ichinose T, Imamura T, Koepke L, Joas S, Reith E, Hotter D, Misawa N, Akaki K, Uehata T, Mino T, Miyamoto S, Noda T, Yamashita A, Standley DM, Kirchhoff F, Sauter D, Koyanagi Y, Takeuchi O.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 N4BP1 restricts HIV-1 and its inactivation by MALT1 promotes viral reactivation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Microbiology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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

〔学会発表〕 計71件 (うち招待講演 34件 / うち国際学会 21件)

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 Regnase-1自己制御を標的としたアンチセンス核酸医薬による炎症性疾患の制御
3. 学会等名 大阪大学先導的学際研究機構創薬サイエンス部門シンポジウム「核酸医薬 次世代創薬のゲームチェンジャー」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 mRNAの制御と免疫疾患 ~Regnase-1の役割を中心に~
3. 学会等名 第20回 Osteoimmunology Forum (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 炎症制御におけるRNA構造変化と翻訳依存性、非依存性mRNA分解
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 Regnase-1を標的とした核酸医薬による免疫制御
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 Immune regulation by targeting Regnase-1-mediated cytokine mRNA decay
3. 学会等名 The international Symposium 『Cancer Immunology, Genomics and Metabolism』（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Antiviral immunity and its regulation by RNA binding proteins
3. 学会等名 Japanese-German Immunology Workshop（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 mRNA制御システムとその核酸医薬への応用
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第7回年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 Regnase-1による免疫応答の制御と疾患
3. 学会等名 第59回日本消化器免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 mRNA分解調節による免疫・炎症疾患の制御
3. 学会等名 第43回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 Regnase-1を標的とした核酸医薬による免疫制御の試み
3. 学会等名 第11回大阪大学 健康・医療クロスイノベーションフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Post-transcriptional regulation of innate immunity by Regnase-1
3. 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Antiviral innate immunity targeting RNA
3. 学会等名 European Congress Immunology (ECI) 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 炎症によるmRNA制御を介した免疫細胞分化運命決定の調節機構
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 mRNA分解による免疫制御と疾患
3. 学会等名 第36回 Wakoワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 免疫細胞制御における翻訳とmRNA分解
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ka Man Tse, Xiaotong Cui, Alexis Vandebon, Keiko Yasuda, Takuya Uehata, Ayuko Sato, Tohru Tsujimura, Masanori Yoshinaga, Tatsusada Okuno, Yoshinari Nakatsuka, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Manipulation of Regnase-1 mRNA stability by antisense oligonucleotides alleviates inflammatory responses in pulmonary and autoimmune diseases
3. 学会等名 KAI International Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuya Uehata, Shinnosuke Yamada, Masaki Miyazaki, Amir Giladi, Alexis Vandebon, Ido Amit, Hiroshi Kawamoto, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Lymphoid-myeloid cell fateLymphoid-Myeloid cell fate determination by endoribonucleases Regnase-1 and -3
3. 学会等名 MMCB2020+1 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ka Man Tse, Xiaotong Cui, Alexis Vandebon, Keiko Yasuda, Takuya Uehata, Ayuko Sato, Tohru Tsujimura, Takashi Mino, Masanori Yoshinaga, Tatsusada Okuno, Yoshinari Nakatsuka, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Manipulation of Regnase-1 mRNA stability by morpholino-based antisense oligonucleotides alleviates inflammatory responses in pulmonary and autoimmune diseases
3. 学会等名 第22回日本RNA学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yee Kien Chong, Sarang Tartey, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Unexpected role of atypical cyclin in mediating macrophage functionality via metabolic regulation
3. 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉永正憲、竹内理
2. 発表標題 赤芽球分化を制御する新規転写後調節機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ka Man Tse, Xiaotong Cui, Alexis Vandenbon, Takashi Mino, Takuya Uehata, Keiko Yasuda, Ayuko Sato, Tohru Tsujimura, Fabian Hia, Masanori Yoshinaga, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Manipulating the expressions of Regnase-1 by stem-loop-targeting-antisense oligonucleotides to counteract inflammatory diseases
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuya Uehata, Daisuke Ori, Masaki Miyazaki, Amir Giladi, Hiroshi Kawamoto, Ido Amit, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Regnase-1/-3-Nfkbiz制御軸が造血幹細胞における細胞分化の方向性を調節する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ka Man Tse, Takashi Mino, Takuya Uehata, Keiko Yasuda, Masanori Yoshinaga, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Manipulating the expression of Regnase-1 by antisense oligonucleoties to counteract inflammatory diseases
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yee Kien Chong, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Unexpected role of atypical cyclin in mediating macrophage functionality via metabolic regulation
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ai Yaku, Yusuke Manabe, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Deciphering the role of Regnase-1 in the pathophysiology of pulmonary arterial hypertension
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuya Uehata, Daisuke Ori, Masaki Miyazaki, Amir Giladi, Tomokatsu Ikawa, Hiroshi Kawamoto, Ido Amit, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Post-transcriptional regulation of hematopoietic stem and progenitor cell lineage priming by Rnases Regnase-1/-3 via Nfkbiz mRNA decay
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三野享史
2. 発表標題 炎症におけるRNA制御の分子基盤
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 RNA代謝による自然免疫応答の惹起と制御
3. 学会等名 日本臨床免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of innate immune responses
3. 学会等名 FIMSA Immunology course-2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Immune regulation by translation-dependent mRNA decay
3. 学会等名 MBSJ2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 Regnase-1による免疫調節機構
3. 学会等名 第7回免疫セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 RNA分解による免疫応答の制御機構
3. 学会等名 2020年度東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点成果報告会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tse, K.M., Cui, X., Uehata, T., Takeuchi, O
2. 発表標題 Manipulation of Regnase-1 mRNA stability alleviates inflammatory responses in diseased models
3. 学会等名 MBSJ2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hia, F., Yang, S.F., Shichino, Y., Yoshinaga, M., Murakawa, Y., Vandenbon, A., Fukao, A., Fujiwara, T., Landthaler, M., Natsume, T., Adachi, S., Iwasaki, S., Takeuchi, O.
2. 発表標題 Codon Bias Confers Stability to mRNAs in Humans, The 25th Annual Meeting of the RNA Society
3. 学会等名 RNA2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tse, K.M., Cui, X., Uehata, T., Takeuchi, O.
2. 発表標題 Manipulation of Regnase-1 mRNA stability alleviates inflammatory responses in diseased models
3. 学会等名 RNA2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuya, U., Yamada, S., Miyazaki, M., Giladi, A., Vandenbon, A., Amit, I., Kawamoto, H., Takeuchi, O.
2. 発表標題 LYMPHOID-MYELOID CELL FATE DETERMINATION BY ENDORIBONUCLEASES REGNASE-1 AND -3
3. 学会等名 8th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Regulation of immune responses by RNA degradation
3. 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Control of Immune Responses via RNA Degradation
3. 学会等名 The Polish-Japanese Meeting on RNA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Mino, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Unwinding of stem-loops by UPF1 licenses Regnase-1 to degrade inflammatory mRNAs.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinnosuke Yamada, Takuya Uehata, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Ribonucleases Regnase-1 and Regnase-3 have a critical role in cotrolling transcriptome biases in LMPP to ensure lymphopoiesis.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 ヒトにおけるコドンバイアスによるmRNA安定性制御
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 植畑拓也
2. 発表標題 免疫細胞を制御するRNA結合タンパク質の機能解析
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 Takuya Uehata, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Endonucleases Regnase-1 and Regnase-3 regulate transcriptome biases to ensure lymphopoiesis.
3. 学会等名 CiRA 2019 International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 RNA分解による免疫細胞の制御機構
3. 学会等名 第8回さきがけ「RNAと生体機能」研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuya Uehata, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Critical roles of endonucleases Regnase-1 and Regnase-3 in early lymphopoiesis.
3. 学会等名 17th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 免疫細胞制御における翻訳とmRNA分解の連関
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三野享史
2. 発表標題 Regnase-1による炎症性mRNA分解機構
3. 学会等名 第7回CCR4-NOT研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hia, F., Takeuchi, O
2. 発表標題 Codon Bias Confers Stability to mRNAs via ILF2 in Humans
3. 学会等名 第21回日本RNA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 RNA分解を介した免疫制御機構
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamasoba, D., Sato, K., Hotter, D., EReith, E., Koepke, L., Linsenmeyer, R., Standley, D.M., Sauter, D., Koyanagi, Y., and Takeuchi, O.
2. 発表標題 dentification of a host RNA binding protein as a novel HIV-1 restriction factor.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Retroviruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinaga, M., Mino, T., and Takeuchi, O.
2. 発表標題 The ribonuclease Regnase-1 maintains iron homeostasis via the destabilization of iron-regulatory transcripts.
3. 学会等名 RNA2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chong, Y.K., Tartey, S, and Takeuchi, O.
2. 発表標題 The role of CyclinJ in modulating innate immune cells and inflammation.
3. 学会等名 The 25th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三野享史
2. 発表標題 Regnase-1による炎症性mRNA分解機構
3. 学会等名 第6回CCR4-NOT研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山岨大智, 佐藤佳, 小柳義夫, 竹内理
2. 発表標題 新規RNA分解酵素によるHIV-1感染制御機構の解明
3. 学会等名 第29回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 mRNA分解による免疫調節機構とその制御
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第4回年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Posttranscriptional control of pro-inflammatory cytokine expression by Regnase-1 and Roquin
3. 学会等名 WCP2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉永正憲, 三野享史, Bassik, M. C., 竹内理
2. 発表標題 鉄代謝を制御する転写後調節機構の解明
3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三野享史, 岩井紀貴, 赤木宏太郎, 山下暁朗, 竹内 理
2. 発表標題 SMG1はRegnase-1経路を介して炎症性mRNAを制御する
3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 貞廣暁利, 深尾亜喜良, 小坂実央, 滝沢直己, 船上仁範, 竹内理, Duncan, K.E., 藤原俊伸
2. 発表標題 A型肝炎ウイルスIRES依存的翻訳は肝臓特異的因子により活性化される
3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hia, F.
2. 発表標題 Exploring the RNA Regulative Landscape via Codon Optimality.
3. 学会等名 RNA Frontier Meeting 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内 理
2. 発表標題 RNA分解酵素Regnase-1による鉄代謝制御機構
3. 学会等名 第42回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Post-transcriptional control of innate immune responses
3. 学会等名 Japan-Germany Immunology Workshop(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山嵜大智, 佐藤佳, 小柳義夫, 竹内理
2. 発表標題 MALT1-mediated cleavage of N4BP1, an antiviral RNase, contributes to the viral reactivation in latently HIV-1 infected cells
3. 学会等名 第66回ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Innate immune Sensing and Regulation
3. 学会等名 第66回ウイルス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 Regnase-1によるmRNA分解を介した免疫制御機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉永正憲，三野享史，竹内理
2. 発表標題 Regnase-1は鉄代謝関連のmRNAを分解することで鉄恒常性を維持する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内理
2. 発表標題 mRNA分解を介した免疫制御機構
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山嵜大智, 佐藤佳, 小柳義夫, 竹内理
2. 発表標題 MALT1によるN4BP1の分解は潜伏感染HIV-1の再活性化を促進する
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会・総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chong, Y.K., and Takeuchi, O.
2. 発表標題 The role of CyclinJ as a Novel Regulator in Modulating Tumor-associated Macrophage (TAM).
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuya Uehata, Shinnosuke Yamada, Masaki Miyazaki, Hiroshi Kawamoto, Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Critical roles of endonucleases Regnase-1 and Regnase-3 in early lymphopoiesis
3. 学会等名 Keystone Symposia, Transcription and RNA Regulation in Inflammation and Immunity (B1) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Osamu Takeuchi
2. 発表標題 Critical Roles of an RNase N4BP1 in Anti-HIV-1 Host Defense and its Control by TCR Signaling
3. 学会等名 Keystone Symposia, Transcription and RNA Regulation in Inflammation and Immunity (B1) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

## 〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hia F and Takeuchi O	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer International Publishing	5. 総ページ数 24
3. 書名 RNA Damage and Repair	

## 〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 肺高血圧症の検査方法、肺動脈性肺高血圧症の病態モデル動物、及び肺高血圧症の予防又は治療薬	発明者 竹内理、夜久愛、中岡良和	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-187370	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

## 〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 炎症抑制用の組成物	発明者 竹内理	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2)特願2018-054780	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

## 〔その他〕

<p>炎症が制御される新たなメカニズムの解明  <a href="https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2021-10-19-2">https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2021-10-19-2</a>          代謝を通じて免疫応答を制御する新たなタンパク質の発見  <a href="https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2022-04-13">https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2022-04-13</a>          肺線維症における新規治療標的候補となるRNA分解酵素Regnase-1を同定  <a href="https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2020-10-14-2">https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2020-10-14-2</a>          宿主がHIV-1感染を抑制する新たなメカニズムの解明  <a href="http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/190528_1.html">http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/190528_1.html</a>          炎症が制御される新たなRNA分解メカニズムを解明 - 新たな免疫賦活法の開発に道筋 -  <a href="http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/190722_2.html">http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/190722_2.html</a>          ヒト細胞のコドン（遺伝暗号）に隠された暗号を解明 - ヒトコドン最適化制御による治療戦略の開発へ -  <a href="http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/190904_2.html">http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/190904_2.html</a></p>
---

## 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	植畑 拓也 (Uehata Takuya) (50785970)	京都大学・医学研究科・助教  (14301)	
研究分担者	三野 享史 (Mino Takashi) (60646149)	京都大学・医学研究科・助教  (14301)	



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