

令和 4 年 4 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03365

研究課題名(和文) ショウジョウバエ新規自然免疫受容体Gyc76Cによる液性応答と細胞性応答の制御

研究課題名(英文) Regulation of humoral and cellular immune responses by innate immune receptor Gyc76C in Drosophila

研究代表者

倉田 祥一郎 (Kurata, Shoichiro)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：90221944

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、自然免疫系が、病原体成分だけでなく自己成分により影響を受け、慢性炎症疾患や、ガン転移、生活習慣病などとも深い関わりがあることが明らかとなってきた。したがって、それらの疾患の理解や創薬を考える際には、自然免疫系の調節機構の理解が不可欠である。研究代表者は、自然免疫を調節する新規受容体Gyc76Cを同定している。本研究では、Gyc76Cが液性免疫と細胞性免疫を調節する分子機構の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自然免疫系が、当初その関連が予想もされなかった、慢性炎症疾患や、ガン転移、生活習慣病などと深い関わりがあることが明らかとなってきた。病原体成分では強い反応が一過的に誘導されるのに対して、慢性炎症では弱い反応が持続的に誘導される。したがって、それらの疾患の理解や創薬には、自然免疫がどのように調節されているかを理解することが重要である。本研究により、同じ受容体が、液性免疫と細胞性免疫を調節する分子機構が明らかとなり、自然免疫制御機構の理解に重要な進展が見られた。

研究成果の概要(英文)：Innate immunity is involved in chronic inflammatory diseases, cancer metastasis, and lifestyle diseases by recognition of self-ligands. Therefore, understanding of regulation mechanisms of innate immune system is indispensable for understanding of these diseases and drug discovery. We have identified novel cGMP signaling pathway that modulates NF- $\kappa$ B pathway in innate immunity. In this study, we have identified a novel receptor, Gyc76C, which regulates innate immunity. In this study, we have elucidated one aspect of the molecular mechanism by which Gyc76C regulates humoral and cellular immunity.

研究分野：生物系薬学

キーワード：自然免疫 ショウジョウバエ 液性応答 細胞性応答

### 1. 研究開始当初の背景

ショウジョウバエの感染防御に働く Toll 受容体の研究 (Cell 1996) をきっかけに、哺乳動物の Toll 様受容体 (TLR) (Nature 1997) が病原体センサーとして同定され、自然免疫研究の大きなブレイクスルーとなった。これが、2011 年度のノーベル賞受賞の対象となったように、遺伝学的解析に優れたショウジョウバエを用いた研究は、進化的に保存されている自然免疫の解明に新たな展開をもたらす可能性が高い。哺乳動物の TLR 経路とショウジョウバエの Toll 経路は、どちらも自然免疫を制御する NF- $\kappa$ B 経路であり、それぞれ相同の因子 (例えば、TLR と Toll、MyD88 と dMyd88、IRAK と Pelle、NF- $\kappa$ B と Dif/Dorsal) により、同じように制御されている。その一方で、TLR が病原体成分を認識するのに対して、Toll 受容体のリガンドは内因性のペプチド、活性化型 Spätzle (Spz) であるという両者の違いも指摘されていた。ところが近年、TLR も内因性の成分を認識し、動脈硬化などの慢性炎症疾患の発症に深く関わることが明らかとなってきた。この際、同じ TLR 経路が活性化されるにもかかわらず、病原体成分では強い反応が一過的に誘導されるのに対して、内因性リガンドでは弱い反応が持続的に誘導され、慢性炎症疾患となる。このような自然免疫応答の違いがどのようにして生じるのかについては、ほとんど理解されておらず、慢性炎症発症の解明と、それを標的とした創薬を考える際には、その理解が不可欠である。

研究代表者等は、Toll 経路を調節する新規受容体 Gyc76C を同定している (iScience 24, 103473, 2021)。Gyc76C は、受容体型グアニル酸シクラーゼであり、cGMP 産生を介した新規 cGMP 経路 (図 1 経路) により、NF- $\kappa$ B 経路を活性化する。Gyc76C と Toll 受容体はそれぞれ単独で NF- $\kappa$ B 経路を活性化するが、両者を同時に活性化すると、はるかに強い免疫応答が観察される。Toll 受容体を活性化するリガンド、活性化型 Spz は、病原体感染により活性化される ModSP セリンプロテアーゼを介して、前駆体が切断されて生じる C 末端断片である (図 1)。一方、Gyc76C の活性化にも ModSP セリンプロテアーゼが関わる (図 1)。したがって、ModSP の活性化により生じる、二つの受容体 (Toll 受容体と Gyc76C) のリガンドの産生状況により、NF- $\kappa$ B 経路が調節されていると考えられる。このように、Gyc76C は cGMP 産生を介して NF- $\kappa$ B 経路 (液性免疫応答) を調節するが、その一方で、cGMP 産生を介さずに (図 1 経路)、細胞性免疫応答であるマクロファージ (血球細胞) の増殖を誘導する。

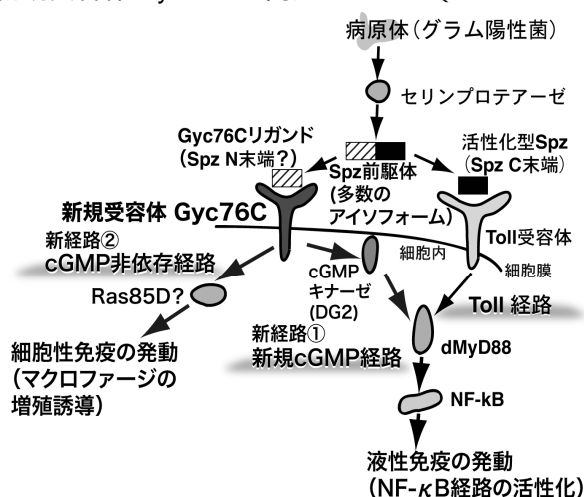


図1 Gyc76Cによる液性免疫と細胞性免疫の活性化

本研究では、自然免疫を制御する二つの受容体 Toll 受容体と Gyc76C と、それらのリガンド産生によって、同じ NF- $\kappa$ B 経路を介して免疫応答の違いを生む分子機構を明らかにすると共に、Gyc76C が cGMP 非依存経路で血球細胞増殖を誘導する機構を明らかにし、液性免疫応答と細胞性免疫応答が協調的に制御される分子機構を明らかにする。

本研究では、自然免疫を制御する二つの受容体 Toll 受容体と Gyc76C と、それらのリガンド産生によって、同じ NF- $\kappa$ B 経路を介して免疫応答の違いを生む分子機構を明らかにすると共に、Gyc76C が cGMP 非依存経路で血球細胞増殖を誘導する機構を明らかにし、液性免疫応答と細胞性免疫応答が協調的に制御される分子機構を明らかにする。

### 2. 研究の目的

近年自然免疫系が、病原体成分だけでなく、自己由来のリガンド (内因性リガンド) も認識することができ、当初関連が予想されることもなかった慢性炎症疾患、生活習慣病などの発症に深く関わることが明らかとなってきた。その際、病原体成分では強い反応が一過的に誘導されるのに対して、内因性リガンドでは弱い反応が持続的に誘導され、慢性炎症となる。したがって、これらの疾患発症の理解と、それを標的とした創薬を考える際には、このような自然免疫応答の違いが、どのようにして生じるのかを理解することが重要である。NF- $\kappa$ B 経路は、自然免疫を制御する中心的なシグナル伝達系である。本研究では、Gyc76C のリガンドに着目し、同じ NF- $\kappa$ B 経路を介して免疫応答の違いを生む分子機構を明らかにする。これにより、病原体感染時と慢性炎症時など、同じ自然免疫経路が活性化されているにもかかわらず、応答の違いが生ずる機構の理解に手がかりを与える。加えて、Gyc76C が NF- $\kappa$ B 経路の制御 (経路) とは異なる経路 (経路) で細胞性応答を制御していることから、液性応答と細胞性応答が協調的に制御される分子機構を明らかにする。Gyc76C による液性免疫応答と細胞性免疫応答を制御する分子機構の理解から、異なる免疫応答が協調的に制御される機構の解明に手がかりを与える。

### 3. 研究の方法

#### (1) Spätzle アイソフォームの発現解析

Gyc76C のリガンドを同定するために、Spz 前駆体に着目する。Spz 前駆体は、感染により活性

化されるセリンプロテアーゼにより切断され、生じるC末端断片（活性化型 Spz）が、リガンドとして Toll 受容体を活性化する（図1）。これまでに、セリンプロテアーゼ ModSP により NF- B 経路が活性化され、その活性化に Gyc76C と Toll 受容体の両方が関わることを明らかにしている。その際、ModSP は cGMP の産生を誘導するが、その産生には、Toll 受容体は関わらない。ところが、Toll 受容体の変異とは異なり、プロテアーゼ切断部位に変異があり、活性化型 Spz を産生しない Spz 不活性化型変異では、Gyc76C の変異と同様に、cGMP が産生されない。このことは、Spz 前駆体の切断が、Gyc76C の活性化に必要であることを示している。一方、活性化型 Spz は Gyc76C を活性化しない。したがって、Spz 前駆体の切断によって生じる N 末端断片が Gyc76C の活性化に関わっていることが考えられる。Spz の N 末端断片の機能は、これまでに報告がない。しかしながら、これまで Spz 前駆体には 8 種のアイソフォームが確認されており、いずれも C 末端の活性化型 Spz 領域は共通に存在しているが、N 末端領域に多様性を示している（図2）。加えて、研究代表者等は、新たなアイソフォームを同定している。さらに、これらのアイソフォームの発現を調べたところ、免疫応答が大きく異なる幼虫と成虫とで、アイソフォームの発現パターンが大きく異なることが明らかとなった。これらの知見は、Spz の N 末端断片が Gyc76C の活性化に関わり、その機能がアイソフォームで異なっていることを予想させる。そこで本研究では、Spz 前駆体のアイソフォームを、病原体感染時、Toll 受容体活性化時、Gyc76C 活性化時、ModSP 活性化時について、次世代シーケンサーを用いて網羅的に同定すると共に、その発現パターンを比較した。この解析は、文部科学省科学研究費新学術領域研究「先進ゲノム支援」の支援を受けて行った。

## (2) Gyc76C リガンドの生化学的同定

本研究では、Spz 前駆体に着目した解析に加えて、Gyc76C リガンドを生化学的に同定することにも取り組んだ。これまでに研究代表者等は、ショウジョバエ培養細胞 DL1 細胞を用いて、ModSP を活性化した幼虫体液中に、Gyc76C 依存に Drosomycin の発現を誘導する活性、すなわち Gyc76C リガンド活性を検出している。そこで本研究では、この活性を指標に Gyc76C のリガンドを試みた。まず最初に、活性成分の抽出法を検討した。さらに、活性成分の性状を明らかにするために、Gyc76C リガンド活性の熱耐性を検討し、限外濾過膜を用いて Gyc76C リガンド活性を担う実体の分子量の推定を行った。得られた ModSP 活性化幼虫体液抽出物を用いて、Gyc76C リガンド活性を指標に、各種カラムクロマトグラフィーによる精製を検討した。陰イオン交換カラム、逆相カラムを用いた HPLC により精製を進め、質量分析により候補タンパク質を同定した。

## (3) Gyc76C による細胞性免疫応答誘導機構の解明

研究代表者等は、Gyc76C が、NF- B 経路の制御とは異なり、cGMP 産生を介さずに細胞性応答を制御していることを示している（図1 経路）。そこで、本研究では細胞性応答を制御する cGMP 非依存経路の分子機構を明らかにすることとした。まず、Gyc76C による NF- B 経路の制御（図1 経路）に必要な、Gyc76C のグアニル酸シクラーゼ活性、cGMP 依存性キナーゼ DG2、Toll 経路のアダプター因子 dMyD88 が、Gyc76C による血球細胞の増殖誘導には必要かどうか検討した。これまで、血球細胞の増殖に関わる Ras/MAP キナーゼ経路に着目し、RNAi を用いた解析から、低分子量 G タンパク質 Ras85D の関与を示唆している。そこで、本研究では、Ras85D 変異体を用いて解析をさらに進めた。まず、Ras85D 変異体を用いて、Gyc76C による血球細胞の増殖（細胞性応答）と抗菌ペプチド産生（液性応答）を調べ、Ras85D が Gyc76C による血球細胞の増殖にのみ必要とされるかどうか確認した。さらに、Ras85D 変異体を用いて感染実験を行い、感染抵抗性の発現における、cGMP 非依存経路の重要性を明らかにした。加えて、Ras85D と Gyc76C の細胞内ドメインとの物理的な相互作用を免疫沈降法により調べた。その際、血球細胞の増殖に必要な Gyc76C のキナーゼ様部位の関与を調べた。

## 4. 研究成果

### (1) Spätzle アイソフォームの発現解析

これまでに、Spz の N 末端断片が Gyc76C の活性化に関わり、その機能がアイソフォームで異なっている可能性が示唆されている。そこで、Spz 前駆体のアイソフォームを、病原体感染時、Toll 受容体活性化時、Gyc76C 活性化時について、次世代シーケンサーを用いて網羅的に同定すると共に、その発現パターンを比較した。その結果、これまで同定されていた 8 種のアイソフォームに加

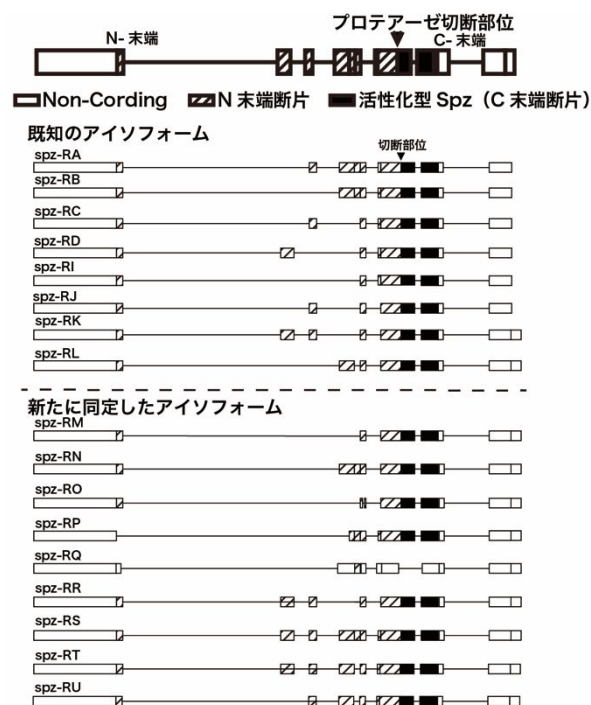


図2 既知のSpzアイソフォームと新たに同定したアイソフォーム

えて、新たに同定した 9 種のアイソフォーム ( 図 2 ) の発現バランスを、Gyc76C が介するシグナルと、Toll 受容体が介する免疫シグナルが、調節している可能性が示唆された。

### ( 2 ) Gyc76C リガンドの生化学的同定

本研究により、多様なアイソフォームを示す Spz 前駆体から生じる N 末端断片が Gyc76C の活性化に関わり、その機能がアイソフォームで異なっている可能性が示唆された。これらの遺伝学的解析に加えて、生化学的な解析を行った。DL1 細胞を用いて、ModSP を活性化した幼虫体液中に、Gyc76C 依存に Drosomycin の発現を誘導する活性、すなわち Gyc76C リガンド活性を検出できる。そこで、この活性を指標に Gyc76C のリガンドを試みた。活性成分は酸抽出でき、熱耐性で、分子量が 10kDa より大きいことが明らかとなった。さらに、陰イオン交換カラム、逆相カラムを用いた HPLC により精製を進め、質量分析により候補タンパク質を同定した。現在、候補タンパク質の発現を RNAi 法で抑制した際に、ModSP 依存に誘導される Drosomycin の発現が抑制されるかどうか遺伝学的確認を行っている。

### ( 3 ) Gyc76C による細胞性免疫応答誘導機構の解明

研究代表者等は、Gyc76C が、NF- $\kappa$ B 経路の制御とは異なり、cGMP 産生を介さずに細胞性応答を制御していることを示している( 図 1 経路 )。そこで、本研究では細胞性応答を制御する cGMP 非依存経路の分子機構を明らかにした。まず、Gyc76C による液性応答の制御に必要な Gyc76C のグアニル酸シクラーゼ活性、ならびに Gyc76C による cGMP 産生が、細胞性応答に必要なかどうか調べた。その結果、両者共に細胞性応答の制御には必要でないことが明らかとなり、Gyc76C が液性応答とは異なり、cGMP 非依存に細胞性応答を制御している事が示唆された。さらに、Gyc76C による液性応答の制御に必要な cGMP 依存性キナーゼ DG2、NF- $\kappa$ B 経路のアダプター因子 dMyD88 が、Gyc76C による細胞性制御には必要ないことが明らかとなり、Gyc76C が液性免疫応答と細胞性免疫応答を異なる経路で制御していることが明確となった。これまで、Gyc76C による細胞性応答制御への低分子量 G タンパク質 Ras85D の関与を示唆している。そこで、Ras85D 変異体を用いて、Gyc76C による細胞性応答と液性応答を調べた。その結果、Ras85D が Gyc76C による細胞性応答のみに必要とされることが明らかとなった。さらに、Ras85D 変異体を用いた感染実験により、Ras85 に依存した経路の、感染抵抗性の発現における重要性が明らかとなった。加えて、Ras85D と Gyc76C の細胞内ドメインとの物理的な相互作用を免疫沈降法により調べたところ、細胞性応答に必要な Gyc76C のキナーゼ様部位に依存して、両者が物理的相互作用を示すことが明らかとなった。これらにより、同一の受容体により異なる免疫応答が協調的に制御される機構の一端が明らかとなった。以上の研究内容は論文発表を行った( *Front. Immunol.* 11, 35, 2020 )。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nagai Hiroki, Kurata Shoichiro, Yano Tamaki	4. 巻 25
2. 論文標題 Immunoglobulin superfamily beat 1b mediates intestinal regeneration induced by reactive oxygen species in Drosophila	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 343 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12762	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 Ortiz Moyano Ramiro, Raya Tonetti Fernanda, Tomokiyo Mikado, Kanmani Paulraj, Vizoso-Pinto Maria Guadalupe, Kim Hojun, Quilodr?n-Vega Sandra, Melnikov Vyacheslav, Alvarez Susana, Takahashi Hideki, Kurata Shoichiro, Kitazawa Haruki, Villena Julio	4. 巻 8
2. 論文標題 The Ability of Respiratory Commensal Bacteria to Beneficially Modulate the Lung Innate Immune Response Is a Strain Dependent Characteristic	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 727 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8050727	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 Fukuyama Kohtaro, Islam Md. Aminul, Takagi Michihiro, Ikeda-Ohtsubo Wakako, Kurata Shoichiro, Aso Hisashi, Vignolo Graciela, Villena Julio, Kitazawa Haruki	4. 巻 9
2. 論文標題 Evaluation of the Immunomodulatory Ability of Lactic Acid Bacteria Isolated from Feedlot Cattle Against Mastitis Using a Bovine Mammary Epithelial Cells In Vitro Assay	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 410 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens9050410	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 Clua Patricia, Tomokiyo Mikado, Raya Tonetti Fernanda, Islam Md. Aminul, Garc?a Castillo Valeria, Marcial Guillermo, Salva Susana, Alvarez Susana, Takahashi Hideki, Kurata Shoichiro, Kitazawa Haruki, Villena Julio	4. 巻 9
2. 論文標題 The Role of Alveolar Macrophages in the Improved Protection against Respiratory Syncytial Virus and Pneumococcal Superinfection Induced by the Peptidoglycan of Lactobacillus rhamnosus CRL1505	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1653 ~ 1653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9071653	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 Zhou Binghui, Albarracin Leonardo, Indo Yuhki, Arce Lorena, Masumizu Yuki, Tomokiyo Mikado, Islam Md. Aminul, Garcia-Castillo Valeria, Ikeda-Ohtsubo Wakako, Nochi Tomonori, Morita Hidetoshi, Takahashi Hideki, Kurata Shoichiro, Villena Julio, Kitazawa Haruki	4. 巻 8
2. 論文標題 Selection of Immunobiotic Ligilactobacillus salivarius Strains from the Intestinal Tract of Wakame-Fed Pigs: Functional and Genomic Studies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1659 ~ 1659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8111659	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 Nagai Hiroki, Tataro Hiroshi, Tanaka-Furuhashi Kyoko, Kurata Shoichiro, Yano Tamaki	4. 巻 56
2. 論文標題 Homeostatic Regulation of ROS-Triggered Hippo-Yki Pathway via Autophagic Clearance of Ref(2)P/p62 in the Drosophila Intestine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 81 ~ 94.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2020.12.007	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 Shinzo Iwashita, Hiroaki Suzuki, Akira Goto, Tomohito Oyama, Hirota Kanoh, Takayuki Kuraishi, Naoyuki Fuse, Tamaki Yano, Yoshiteru Oshima, Julian A. T. Dow, Shireen-Anne Davies, Shoichiro Kurata	4. 巻 11
2. 論文標題 A receptor guanylate cyclase, Gyc76C, mediates humoral and cellular responses in distinct ways in Drosophila immunity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.00035	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 Kohei Kumada, Naoyuki Fuse, Tomomichi Tamura, Chisaki Okamori, Shoichiro Kurata	4. 巻 513
2. 論文標題 HSP70/DNAJA3 chaperone/cochaperone regulates NF- B activity in immune responses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications.	6. 最初と最後の頁 947-951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.077	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 Kano Hirohiko, Kato Hiroyuki, Suda Yamato, Hori Aki, Kurata Shoichiro, Kuraishi Takayuki	4. 巻 508
2. 論文標題 Dual comprehensive approach to decipher the Drosophila Toll pathway, ex vivo RNAi screenings and immunoprecipitation-mass spectrometry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 332 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.007	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 Indo Yuhki, Kitahara Shugo, Tomokiyo Mikado, Araki Shota, Islam Md. Aminul, Zhou Binghui, Albarracin Leonardo, Miyazaki Ayako, Ikeda-Ohtsubo Wakako, Nochi Tomonori, Takenouchi Takato, Uenishi Hirohide, Aso Hisashi, Takahashi Hideki, Kurata Shoichiro, Villena Julio, Kitazawa Haruki	4. 巻 12
2. 論文標題 Ligilactobacillus salivarius Strains Isolated From the Porcine Gut Modulate Innate Immune Responses in Epithelial Cells and Improve Protection Against Intestinal Viral-Bacterial Superinfection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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/fimmu.2021.652923	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 Raya Tonetti Fernanda, Tomokiyo Mikado, Ortiz Moyano Ramiro, Quilodr?n-Vega Sandra, Yamamuro Hikari, Kanmani Paulraj, Melnikov Vyacheslav, Kurata Shoichiro, Kitazawa Haruki, Villena Julio	4. 巻 9
2. 論文標題 The Respiratory Commensal Bacterium Dolosigranulum pigrum 040417 Improves the Innate Immune Response to Streptococcus pneumoniae	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1324 ~ 1324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9061324	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 Kano Hirohiko, Dow Julian A.T., Davies Shireen-Anne, Kurata Shoichiro 他20名	4. 巻 24
2. 論文標題 cGMP signaling pathway that modulates NF- B activation in innate immune responses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103473 ~ 103473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103473	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

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 倉田祥一郎
2. 発表標題 自然免疫NF- B活性化を調節する新規cGMP経路
3. 学会等名 第31回日本生体防御学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊田幸平、倉田祥一郎
2. 発表標題 コシャペロンDroj2/DNAJA3 による自然免疫シグナル制御
3. 学会等名 第3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 2021年

1. 発表者名 高山倅輔、倉田祥一郎、矢野環
2. 発表標題 腸管損傷応答におけるロイシンリッチリピート因子tartan、capriciousの機能解析
3. 学会等名 第19回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chang Tang, Chisaki Okamori, Kikuko Hirai, Shoichiro Kurata, Naoyuki Fuse
2. 発表標題 Genome-based study of innate immune memory in Drosophila
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 二村 麻莉子, 上野 春奈, 布施 直之, 倉田 祥一郎
2. 発表標題 自然免疫応答におけるSpatzle isoformの役割
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第85回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山倅輔、倉田祥一郎、矢野環
2. 発表標題 シヨウジョウバ工腸管恒常性維持におけるtartan, capriciousの機能解析
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第85回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山倅輔、倉田祥一郎、矢野環
2. 発表標題 腸管上皮において活性酸素種が与える損傷の受容機構解析
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山倅輔、長井広樹、倉田祥一郎、矢野環
2. 発表標題 シヨウジョウバ工腸管損傷応答におけるtartan、capricious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 二村麻莉子, 上野春奈, 布施直之, 倉田祥一郎
2. 発表標題 自然免疫応答におけるSpatzle isoformの役割
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 倉田祥一郎
2. 発表標題 昆虫の自然免疫
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会 会頭特別企画 特別教育講演 1 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Nagai, Hiroshi Tatara, Shoichiro Kurata, and Tamaki Yano
2. 発表標題 Homeostatic regulation of regenerative responses to commensal bacteria via autophagic clearance of Ref(2)P oligomer
3. 学会等名 60th Annual Drosophila Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chang Tang, Chisaki Okamori, Kikuko Hirai, Shoichiro Kurata, Naoyuki Fuse
2. 発表標題 Genome-based study of innate immune memory in Drosophila
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤結衣, 倉田祥一朗, 矢野環
2. 発表標題 腸管損傷応答におけるImmunoglobulin-like domain因子群の機能解析
3. 学会等名 日本生化学会東北支部 第87回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須藤結衣, 倉田祥一朗, 矢野環
2. 発表標題 腸管上皮損傷応答におけるImmunoglobulin superfamily因子turtleの機能解析
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 唐 暢, 岡森千咲, 倉田祥一朗, 布施直之
2. 発表標題 ショウジョウバエを用いた自然免疫の記憶のゲノム科学解析
3. 学会等名 日本比較免疫学会第32回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chang Tang, Chisaki Okamori, Kikuko Hirai, Shoichiro Kurata, Naoyuki Fuse
2. 発表標題 Genome-based study of innate immune memory in Drosophila
3. 学会等名 JDRC 14 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院薬学研究科生命機能解析学分野  
[http://www.pharm.tohoku.ac.jp/%7Eseimei/seimei\\_original.html](http://www.pharm.tohoku.ac.jp/%7Eseimei/seimei_original.html)

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			
英国	University of Glasgow			