

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H02595

研究課題名(和文) ストレス順応性獲得分子機構の解析

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of stress hardening in insects

研究代表者

早川 洋一 (Hayakawa, Yoichi)

佐賀大学・農学部・教授

研究者番号：50164926

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 26,600,000円

研究成果の概要(和文)：昆虫体液中で、N-acetyltyrosineはストレス依存的な濃度上昇を来す。また、N-acetyltyrosineを投与した昆虫幼虫では、予めの弱い熱ストレスを経験しなくても、強い熱ストレスに対する耐性が上昇する事を実証した。こうしたN-acetyltyrosineの生理機能はマウスでも確認した。また、その作用機構を解析した結果、N-acetyltyrosineはミトコンドリア内膜での弱い脱分極を誘起し、それに伴って一時的に活性酸素種(ROS)濃度を上昇させる事を確認した。従って、N-acetyltyrosineはストレス順応性誘導の生体内因子として機能しているものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ストレス順応性は、基礎から応用に至る幅広い生命科学の分野で重要性を認識されている生理現象と言える。しかしながら、ストレス順応性誘導の分子メカニズムは解明されておらず、さらに、ストレス順応性を誘起し得る生体内因子の報告は為されていない。したがって、今回の研究によって私達が同定したN-acetyltyrosine (NAT)は初めてのストレス順応性誘導因子と言える。ストレス耐性に関する遺伝子は、一般的に抗老化作用にも寄与することが知られている。従って、本研究成果は、将来的に基礎生命科学に留まらず、より一般性のある予防医学分野への貢献も期待できる成果と言える。

研究成果の概要(英文)：The low level of ROS released by mitochondria in distress has been pointed out to be important for stress acclimation induction that is essential for organisms to overcome stresses. However, it remains unclear how mitochondria respond to stress and release small quantities of ROS. Here we demonstrated that N-acetyltyrosine functions as an intrinsic factor responsible for these tasks in stressed animals. All tested animals including insects and mice have N-acetyltyrosine in their blood, and its concentrations are elevated by heat stress. N-acetyltyrosine pretreatment causes perturbation of mitochondria, which causes a small increase in ROS production and leads to subsequent increase in their stress tolerance. In sum, we propose that N-acetyltyrosine is a vital endogenous molecule that could serve as a triggering factor for mitohormesis.

研究分野：昆虫生理・生化学

キーワード：昆虫 ストレス 順応性 ホルミ시스 N-アセチルチロシン 活性酸素種 ミトコンドリア

## 1. 研究開始当初の背景

本研究の端緒は、寄生蜂カリヤコマユバチが宿主アワヨウ幼虫体表から脱出する際の観察結果にあった。寄生後 11 日目、数 10 匹のカリヤコマユバチ幼虫は、宿主全身からほぼ一斉に脱出を開始する。偶々、寄生蜂脱出前に宿主腹部中央で結紮したところ、脱出が必ず結紮腹部後方から始まることに気付いた。この結果より、結紮後方腹部に“寄生蜂脱出誘導因子”の存在を予想し、後部の体液を結紮腹部前方へ注射したところ、前部からの脱出開始を誘導することに成功した。これにより、腹部後方の体液中に寄生蜂幼虫の脱出を誘導する液性因子の存在を証明できたことになる。次に、結紮腹部後方に存在するはずの活性因子分泌(由来)器官を調べた結果、宿主幼虫腹側に全部で 11 個存在する分散神経節のうち後方 9~11 番目の神経節抽出液に寄生蜂脱出誘導活性を確認した。活性由来器官が宿主幼虫自身の組織で、しかも、後方神経節という特異な器官であり、さらに、寄生後期という極度のストレス状況下で分泌されるという事実より、この液性因子の本来の生理機能は宿主アワヨウ幼虫自身のストレス応答性に積極的に関与するものと予想した。この予想を検証すべく様々な予備実験を繰り返し、ようやく今回の研究の方向性を決める上で重要な研究知見を得る事ができた。精製した脱出誘導因子を未寄生のアワヨウ幼虫に注射した後、43℃、1 時間という熱ストレスを与えてその後の生存率を調べた結果、注射後 2~4 時間での熱ストレス処理後の生存率が顕著に上昇することが明らかになった。すなわち、寄生蜂脱出誘導活性を指標に同定した液性因子は、注射後数時間でアワヨウ幼虫に対して熱ストレス耐性を付与する内在性のストレス順応性誘導因子である可能性が示唆された。

低温・高温などの前ストレス(刺激)経験の後の温度ストレス順応性の獲得については、動植物を問わず数多くの生物種で観察されてきた(潜在的な)生理現象であり、さらに、その獲得機構に関しても、代謝、細胞膜(タンパク質、脂質)組成、あるいは、内分泌調節など種々の観点から解析が行われ報告についても数多くなされてきた。しかし、これまでストレス依存的に生体内で産生・分泌され、その後のストレス抵抗性を誘起するような内在性液性因子の存在については勿論、さらに、そうした因子によって作動するマスターコントロール的順応性誘導調節機構に関する報告例さえ皆無と言える。本研究では、これまでの研究知見に基づき、ストレスによって誘導され、ストレス順応性の誘導に関与すると予想される内在性生体因子に焦点を当て、この因子の化学的・生理学的特性、さらに、ストレス順応性誘導調節機構を明らかにすべく研究に着手した。

## 2. 研究の目的

様々なストレス条件下でアワヨウ幼虫体液中に分泌されるストレス順応性誘導因子に焦点を当て、主に以下の4つの課題に関して解析を進めることによって明確な結論を導くことを目的とした。

- 1) ストレス順応性誘導因子の化学構造に関しては予備的な解析によって大凡 N-acetyltyrosine であろうという予想は立っているが、更に厳密な化学分析を遂行する事によってこの予想を明確に裏付ける。さらに、その構造類似体についても、それらのストレス順応性誘導活性について解析を行う。
- 2) ストレス順応性誘導因子の昆虫幼虫体液中における熱ストレス依存的な濃度変動を明らかにし、温度ストレス依存的濃度上昇が認められた場合にはその上昇機構について解明する。
- 3) ストレス順応性誘導因子による生体内におけるストレス順応性成立に関わる分子機構を解明する。
- 4) 哺乳類におけるストレス順応性誘導因子の存在と生理活性について解析を進め、昆虫のストレス順応性誘導機構との共通性の有無について調査する。

## 3. 研究の方法

本研究では、上述の研究目的に記載の1)~4)の4項目について以下のように研究を進めた。

### 1) ストレス順応性誘導因子の構造決定とその構造類似体の生理活性分析

寄生蜂カリヤコマユバチによって寄生された宿主アワヨウ幼虫体液には、上述のように寄生後 11 日目の宿主幼虫体内からの寄生蜂脱出誘導活性と、未寄生アワヨウ幼虫に対する熱ストレス耐性誘導活性が認められた。共に生物検定であるが、測定材料であるアワヨウ幼虫さえ準備できれば前者の方が容易でかつ再現性も良いようであった為、活性因子の精製は前者の寄生蜂脱出誘導活性を指標に進めた。採血した既寄生アワヨウ幼虫体液をアセトニリ

ル(最終濃度 50%)と混合し、その遠心上清を濃縮して逆相系 HPLC によって分析した。全部で3段階の HPLC 分析を行い、最終的に精製分画を得た。この精製標品を種々の質量分析(LC-MS 及び LC-MS/MS)と NMR 分析(H-NMR 及び C-NMR)によって構造解析を行い、最終的に推定した化学構造について合成品、あるいは、市販されている場合には市販品試薬を入手し、そのストレス順応性誘導活性を検証することとした。さらに、構造を決定した後、当該ストレス順応性誘導因子と構造が似た各種修飾体や類似体を有機合成あるいは市販品の購入によって入手し、その生理活性を調べた。

## 2) 体液中のストレス順応性誘導因子濃度変動の分析

本研究で着目するストレス順応性誘導因子は、既寄生宿主アワヨトウ幼虫体液中に発見された。従って、寄生蜂による寄生という生物ストレスの影響によって体液中のストレス順応性誘導因子濃度は上昇したものと予想される。この予想を検証する為、プラスチックチューブ(95mm x 22mm i.d.)に入れた状態で様々な条件の熱ストレスを与えたアワヨトウ幼虫(終齢 1 日目幼虫)から採血し、アセトニトリル処理あるいは短時間の高温処理後の遠心上清中のストレス順応性誘導因子濃度を逆相系 HPLC 分析によって分析を行った。

さらに、予想した濃度上昇を確認した上で、各種形質転換キロショウジョウバエ幼虫を用いて、ストレス依存的なストレス順応性誘導因子濃度上昇に關与する遺伝子等についての分析も行った。

## 3) ストレス順応性誘導分子機構を解明

主にキロショウジョウバエ幼虫を用いて、ストレス順応性誘導因子によるストレス順応性誘導分子機構について解析を行った。最近の生命科学研究知見によって、種々の生物材料を用いた研究知見に基づき、ストレス依存的に発生する適度な活性酸素種(reactive oxygen species (ROS))のストレス順応性誘導への関与が示唆されている。そこで、本研究においては、ミトコンドリアに焦点を当てストレスによる ROS の濃度変動と、その後のストレス順応性誘導(あるいは個体死)との関係を明確にした上で、さらに、ストレス順応性誘導因子とストレス応答遺伝子発現の關係についても解析を遂行した。

## 4) 哺乳類におけるストレス順応性誘導因子とその生理作用の検証

ストレス順応性誘導因子はアワヨトウ幼虫体液中に同定した物質であるが、果たして哺乳類の血液成分として存在するか否かについて検証を行った。まずは、市販のヒト血清を入手し、HPLC 分析を行ったところ、同一成分が存在する事が明らかになった。そこで、マウスを用いて、熱ストレスを与えた後のストレス順応性誘導因子の濃度変動を測定した。さらに、ストレス順応性誘導因子を予め経口投与したマウスへ各種ストレスを与え、その後の血中のストレス指標とも言えるコルチコステロン濃度及び過酸化脂質濃度の定量を行った。

## 4. 研究成果

### 1) ストレス順応性誘導因子の構造決定とその構造類似体の生理活性分析

既寄生宿主アワヨトウ幼虫体液から精製したストレス順応性誘導因子は質量数が 224.1 であった。各種 H-NMR 及び C-NMR 分析によってチロシンとアセチル基のシグナルが検出され、最終的に予想される分子構造が N-acetyltyrosine である点は確固たるものとなった。そこで、市販の N-acetyl-L-tyrosine 及び N-acetyl-D-tyrosine を購入し、それぞれを試験アワヨトウ幼虫に 0.5  $\mu\text{mol}$  注射した結果、いずれも有意な熱ストレス耐性上昇活性が確認できた。一方、対象物質として注射した L-tyrosine や D-tyrosine にはそうした熱ストレス耐性上昇活性は認められなかった。以上の結果から、既寄生宿主アワヨトウ幼虫体液中に発見したストレス順応性誘導因子は N-acetyl-L-tyrosine (あるいは N-acetyl-D-tyrosine) であると結論するに至った。さらに、Phenylalanine, Glutamic acid, Cysteine, Glycine, N-acetylcysteine, Serotonine, Octopamine, Dopamine といった一連の生体内アミノ酸や生体アミンなどについて同様のストレス耐性上昇効果を測定した結果、唯一 N-acetylcysteine が N-acetyltyrosine とほぼ相同なストレス順応性上昇活性を有する事が明らかになった。

また、様々な N-acetyltyrosine エステル誘導体やメチル、エチルなどの修飾体についても有機合成を行なって準備しストレス耐性上昇効果の測定を行なったが、いずれの修飾体についても N-acetyltyrosine 様の活性を見出すことはできなかった。ただ、N-acetyltyrosine の構造類似体となる N-acetyloxphenicine (N-acetyl L-2-(4-hydroxyphenyl)glycine) について同様の測定を行なった結果、N-acetyltyrosine 相同か、あるいは、それ以上のストレス耐性上昇活性を有する事が明らかになった。特に、種々の希釈系列サンプルを試験アワヨトウ幼虫に注射する実験では、ストレス耐性上昇作用に關して N-acetyltyrosine の活性限界が 1~10 nmol/larva に対して N-acetyloxphenicine では 0.1 nmol/larva でも活性を示した。したがって、N-acetyloxphenicine は、N-acetyltyrosine に比べ注射によるストレス耐性上昇活性が約数 10 倍高いものと結論付けられた。

### 2) 体液中のストレス順応性誘導因子濃度変動の分析

プラスチックチューブ(95mm x 22mm i.d.) 内に入れた終齢 1 日目アワヨトウ幼虫を 42 のウオ

ーターバスに浸け、0~90 分間熱ストレスを与えた後に、経時的に体液を採血して HPLC 分析によって N-acetyltyrosine 濃度を定量した。その結果、熱ストレス開始後 30 分には体液中 N-acetyltyrosine 濃度は約4倍に達し、その後 90 分まで徐々に上昇する傾向を示すが明らかになった。したがって、N-acetyltyrosine はストレス時に自律的に体液中で濃度上昇することが明らかになった。

現時点では、N-acetyltyrosine の合成部位については明らかになっていないが、合成分子機構に関してはキイロショウジョウバエを用いて解析を進めた。予想としては、N-acetyltyrosine は tyrosine の N-アセチル化によって生成されるものと考え、N-アセチル化酵素遺伝子と考えられる *Drosophila* N-acetyltransferase (*Dat*) RNAi 系統を使って前ストレスによって熱ストレス順応性が成立するかどうかを検証した。その結果、中腸の腸管分泌細胞での *Dat* RNAi はストレス順応性の成立を有意に阻害する事が明らかになった。しかも、同条件の *Dat* RNAi ショウジョウバエ幼虫に N-acetyltyrosine を予め経口投与しておくことで生存率の低下を防ぐ効果があることを実証した。従って、やはり N-acetyltransferase (*Dat*) が tyrosine から N-acetyltyrosine への修飾を触媒する酵素であると解釈できる。N-acetyltyrosine の生合成調節機構については、今後、更なる解析すべき重要な研究課題と考えている。

### 3) ストレス順応性誘導分子機構を解明

近年の生命科学研究によって、ストレス順応性成立への前ストレス条件による(生体内あるいは細胞内における)適度な活性酸素種(ROS)発生の重要性が指摘されている。ただ、これまで具体的にその(適度な)ROS レベルの数値が報告された例はなかった。そこで、本研究では先ずアワヨトウ幼虫に対して 40、60 分間の前ストレスを与えストレス順応性を付与した際に、試験幼虫体液中の ROS 濃度を測定した。その結果、前ストレスを与えて 30 分後に ROS 濃度は最大値 70  $\mu\text{M}$  に達し、その後徐々に低下した。また、順応性が誘導できない温度 38 の熱処理では血中 ROS の上昇は検出されず、さらに、致死温度である 44 の熱ストレスでは最大値を描くことなく血中 ROS 濃度は上昇し続ける結果となった。従って、順応性成立に適した前ストレス条件でのみ ROS が最大値 70  $\mu\text{M}$  まで分泌したという結果から、アワヨトウ幼虫の場合はこの ROS 濃度値が順応性を誘導するために適した分泌であろうと解釈できる。この予想は、体外から過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) を注射することによって人為的に幼虫体内 ROS 濃度を上昇させ、その後のストレス耐性を測定する実験によって検証された。各種濃度の過酸化水素水をアワヨトウ幼虫へ注射した場合、0.44 mmol/larva の  $\text{H}_2\text{O}_2$  注射で最も高い熱ストレス耐性を誘導できる事が明らかになった。さらに、0.44 mmol/larva  $\text{H}_2\text{O}_2$  を注射した幼虫体液中の ROS 濃度を経時的に測定したところ、注射後 30 分で ROS は約 74  $\mu\text{M}$  という最大濃度に達した。即ち、この ROS 濃度は、熱ストレス順応性を誘導した 40、60 分間の前熱ストレス付与時に得た ROS の最大値濃度 70  $\mu\text{M}$  に極めて近い値である事から、この一時的 ROS 濃度上昇が順応性を誘導し得るものと結論した。前述のように、これまでストレス順応性誘導に最適な前ストレスによる生体内 ROS 上昇の具体的な濃度値の報告例はなく、本研究結果が初めての報告と考えられる。

ストレス順応性誘導に前ストレス依存的な ROS 濃度上昇の重要性を確認した後、生体内での ROS 産生の主な細胞内小器官であるミトコンドリアに焦点を当てて解析を進めた。まず、キイロショウジョウバエの培養細胞 S2 を用いて、前ストレス依存的な熱ストレス順応性誘導を検出可能かどうかについて検証した。その結果、37、30 分間の前ストレスで熱ストレス順応性を誘導でき、さらに、前ストレスがなくても 100  $\mu\text{M}$  の N-acetyltyrosine との前培養によって熱ストレス順応性は誘導されることを確認した。次に、N-acetyltyrosine の添加が及ぼす S2 細胞内のミトコンドリアへの影響を検証するためにミトコンドリア内膜特異的蛍光色素 MitoRed を用いて、共焦点レーザー顕微鏡による経時的な観察を行った。その結果、培養液へ N-acetyltyrosine を添加して 2 時間後に S2 細胞内で、ミトコンドリア内膜の脱分極による MitoRed 蛍光強度の減少が観察された。並行して、S2 細胞内での ROS 濃度を測定した結果、N-acetyltyrosine 添加後 2~3 時間において S2 細胞内での ROS の上昇が検出された。以上の実験結果は、S2 細胞における熱ストレス順応性誘導にミトコンドリア由来の ROS の発生が重要であり、その発生には N-acetyltyrosine によるミトコンドリア内膜の脱分極が関与している事が強く示唆された。

N-acetyltyrosine による細胞内のミトコンドリアへの影響の観察と併せて、ストレス関連遺伝子の発現解析も行った。その結果、N-acetyltyrosine を経口投与したキイロショウジョウバエ幼虫脂肪体や培地へ N-acetyltyrosine を添加した S2 細胞において、転写調節因子 FoxO の発現上昇及び核内移行が検出された。それに伴い、抗酸化酵素 catalase, superoxide dismutase1,2 (SOD1, 2)等の遺伝子発現が上昇する事も実証する事ができ、こうした抗酸化酵素の発現上昇が N-acetyltyrosine 依存的な生体あるいは細胞でのストレス耐性上昇に少なからず貢献している事が示唆された。

### 4) 哺乳類におけるストレス順応性誘導因子とその生理作用の検証

アワヨトウ幼虫、キイロショウジョウバエ幼虫と培養細胞 S2 を用いて、N-acetyltyrosine のストレス順応性誘導活性を実証した後、研究の焦点を哺乳類へ拡大して検証を進めた。先ず、マウスの血清中における N-acetyltyrosine の存在の有無、そして、存在するとしたら、その濃度は

ストレス依存的に上昇するかどうかについて分析を進めた。その結果、マウス血清中にも N-acetyltirosine は確かに存在し、しかも、熱及び拘束ストレスでその濃度が有意に上昇する事が明らかになった。さらに、予め N-acetyltirosine を経口投与したマウスに拘束、あるいは、強制水泳というストレスを与えた後の血清コルチコステロン濃度や過酸化脂質濃度を測定した結果、N-acetyltirosine を投与したマウスではコントロールに比べ有意にそれらの値が低下している事が実証された。即ち、N-acetyltirosine は、マウス体内でもストレス依存的に濃度上昇し、しかも、ストレスによる血清中のストレスマーカー(コルチコステロンや過酸化脂質)値を減少させ得る事を実証した。

最後に、市販のヒト血清を入手し HPLC 分析を行ったところ、ヒト血清にも間違いなく N-acetyltirosine は存在する事を確認した。さらに、予備実験の結果、ヒト血清中の N-acetyltirosine も熱ストレス依存的に濃度上昇することを確認した。ヒトの N-acetyltirosine についても、今後、更なる研究を進めるべき重要な研究課題である事は間違い無い。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Takashi Matsumura, , Hikaru Taya, Hitoshi Matsumoto, Yoichi Hayakawa	4. 巻 117
2. 論文標題 Repeated phenotypic selection for cuticular blackness of armyworm larvae decreased stress resistance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Insect Physiology	6. 最初と最後の頁 103889
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jinsphys.2019.05.007	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 Ono, M., Hayakawa, Y., Yoshiga, T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Bacterial feeding nematodes ingest haemocytes in the haemocoel of the insect Galleria mellonella.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parasitology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S0031182019001550	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 Stephen B. Shears, Yoichi Hayakawa	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional multiplicity of an insect cytokine family assists defense against environmental stress.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2019.00222	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 Matsumura, T., Uryu, O., Matsuhisa, F., Tajiri, K., Matsumoto, H., Hayakawa, Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 N-acetyl-L-tyrosine is an intrinsic triggering factor of mitohormesis in stressed animals.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO Reports	6. 最初と最後の頁 e49211
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embr.201949211	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 Stephen B. Shears, Yoichi Hayakawa	4. 巻 110
2. 論文標題 A model that illuminates the yin-yang of inflammation and longevity in humans?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 298-300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2018.02.016.	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 Matsumura, T., Nakano, F., Matsumoto, H., Uryu, O., Hayakawa, Y.	4. 巻 97, 19-30.
2. 論文標題 Identification of a cytokine combination that protects insects from stress.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Insect Biochemistry and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 19-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ibmb.2018.04.002	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 Yoichi Hayakawa	4. 巻 10
2. 論文標題 Comments to recent studies showing systemic mechanisms enabling Drosophila larvae to recover from stress-induced damages.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Insect Science	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1179543318795894	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 Stephen B. Shears, Yoichi Hayakawa	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional multiplicity of an insect cytokine family assists defense against environmental stress.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2019.00222	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 Matsumura, T., Matsumoto, H., Hayakawa	4. 巻 96
2. 論文標題 Heat stress hardening of oriental armyworms is induced by a transient elevation of reactive oxygen species during sublethal stress.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Archive of Insect Biochemistry and Physiology	6. 最初と最後の頁 e21421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/arch.21421	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 Ryuda, M., Tabuchim M., Matsumoto, M., Matsumura, T., Ochiai, M., Hayakawa, Y.	4. 巻 96
2. 論文標題 A gene-driven recovery mechanism: Drosophila larvae increase feeding activity for post-stress weight recover.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Archive of Insect Biochemistry and Physiology	6. 最初と最後の頁 e21421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/arch.21440	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 Sung, E.G., Ryuda, M., Matsumot, M., Uryu, O., Ochiai, M., Cook, M.E., Young Yi, Wang, H., Putney, J.W., Bird, G.S., Shears, S.B., Hayakawa, Y.,	4. 巻 107
2. 論文標題 Cytokine signaling through Drosophila Mthl10 ties lifespan to environmental stress.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings National Academy of Science USA	6. 最初と最後の頁 13786-13791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1712453115	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 Stephen B. Shears, Yoichi Hayakawa	4. 巻 in press
2. 論文標題 A model that illuminates the yin-yang of inflammation and longevity in humans?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2018.02.016	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 Furihata, S., Matsumura, T., Hirata, M., Mizutani, T., Nagata, N., Kataoka, M., Katayama, Y., Omatsu, T., Matsumoto, H., Hayakawa, Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of venom and oviduct components of parasitoid wasp <i>Asobara japonica</i> .	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Plos One	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0160210	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 Matsumoto, H., Ochiai, M., Imai, E., Matsumura, T., Hayakawa, Y.	4. 巻 131
2. 論文標題 Stress-derived reactive oxygen species enable hemocytes to release activator of growth blocking peptide (GBP) processing enzyme	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Insect Physiology	6. 最初と最後の頁 104225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinsphys.2021.104225	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 Hayakawa, Y.	4. 巻 1868
2. 論文標題 N-acetyltyrosine-induced redox signaling in hormesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research	6. 最初と最後の頁 118990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamcr.2021.118990	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 Ono, M., Hayakawa, Y., Hama, Y., Yoshiga, T.	4. 巻 153
2. 論文標題 The suppressive effect of bacterial-feeding nematodes on hemocyte spreading of <i>Galleria mellonella</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbial Pathogenesis	6. 最初と最後の頁 104742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.micpath.2021.104742	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7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 早川洋一
2. 発表標題 昆虫のストレス順応性誘導性分子機構
3. 学会等名 日本比較免疫学会第31回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野雅弥、早川洋一、吉賀豊司
2. 発表標題 非寄生線虫によるチョウ目昆虫死亡原因の解明
3. 学会等名 日本線虫学会 第26回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早川洋一
2. 発表標題 昆虫のストレス順応性誘導因子について
3. 学会等名 第43回比較内分泌学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoichi Hayakawa
2. 発表標題 Functional roles of insect cytokine GBP and its receptor
3. 学会等名 第3回アジア無脊椎動物免疫シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松村崇志、早川洋一
2. 発表標題 昆虫サイトカインStress responsive peptide (SRP) の発現機構と生理機能
3. 学会等名 応用動物昆虫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野雅弥、早川洋一、吉賀豊司
2. 発表標題 非寄生性線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> による昆虫 血球の捕食
3. 学会等名 応用動物昆虫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松村 崇志、早川 洋一
2. 発表標題 アワヨトウにおけるストレス順応性獲得の分子機構
3. 学会等名 第61回 日本応用動物昆虫学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 耐ストレス評価方法およびその装置	発明者 早川洋一	権利者 佐賀大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-210614	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ストレス耐性付与組成物、ストレス耐性付与方法、 法、及びストレス評価方法	発明者 早川洋一	権利者 佐賀大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-208265	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ストレス耐性付与組成物、ストレス耐性付与方法、ストレス耐性体内増殖方法、及びス レス評価方法	発明者 早川洋一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、S2018-0654-N0	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 ストレス耐性付与組成物、ストレス耐性付与方法、及びストレス評価方法	ストレス耐性体内増殖方	発明者 早川洋一	権利者 佐賀大学
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6628439号		取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔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
連携研究者	相沢 智康  (Aizawa Tomoyasu)  (40333596)	北海道大学・理学研究科・教授   (10101)	
連携研究者	龍田 勝輔  (Ryuta Masasuke)  (00565690)	佐賀大学・学内共同利用施設・助教   (17201)	

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