

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07061

研究課題名(和文) 腸管上皮組織の細胞極性依存的な抗酸化ストレス応答とその制御機構

研究課題名(英文) Cell polarity-dependent anti-ROS responses and their regulation in intestinal epithelia

研究代表者

矢野 環 (Yano, Tamaki)

東北大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：50396446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腸管上皮組織の損傷応答機構と腸内常在菌寛容機構の解明は炎症性腸疾患の病態を理解する上で重要である。本研究はショウジョウバエ腸管をモデル系とし、腸管上皮組織における損傷応答とその制御の分子機構、および腸管バリア破綻の発症機構を解明することを目的とした。その結果、腸管上皮細胞におけるオートファジー不全が、腸内常在菌依存的に形成するRef(2)P/p62構造体の除去不全をおこすことで、Hippo経路不活化を介した過剰な幹細胞分裂により慢性的な炎症をおこすこと、これが加齢と共に腸管バリア機能を破綻させ、個体の健康寿命が短縮することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸管バリア破綻は全身性の炎症疾患を悪化させるため、その分子機構の解明が重要である。本研究では、腸内細菌叢の操作が容易、かつ、宿主腸管機能の遺伝学的操作も容易であるショウジョウバエをモデル系として用いることで、腸管上皮組織の損傷応答とバリア機能維持に関して、モデルマウスでは解明できていない詳細な分子機構を明らかにした。同定した因子や細胞内シグナルはいずれもほ乳類にまで保存されており、種を越えて共通の分子機構が腸管恒常性を支えていることが示唆された。本研究が解明した分子機構は、ヒトの炎症性腸疾患、および腸管バリア破綻に起因する全身性の炎症性疾患の治療の知的基盤として活用できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Revealing the molecular mechanisms of regenerative responses in intestinal epithelium and of how intestine tolerates commensal bacteria is important for the understanding the underlying mechanism of inflammatory bowel diseases. Using *Drosophila* intestine as a model system, we have revealed that autophagy deficiency in enterocytes accumulates autophagic substrate Ref(2)P/p62 in response to ROS, which inactivate Hippo signaling to secrete cytokine upd3 for stimulating ISC proliferation. This excessive regeneration leads to subsequent epithelial dysplasia, barrier dysfunction, and shortens lifespan. Our findings uncover a mechanism whereby suppression of undesirable regeneration by autophagy maintains long-term homeostasis of intestinal epithelia.

研究分野：腸管上皮組織の損傷応答と恒常性維持機構、腸内常在細菌の寛容機構

キーワード：腸管上皮細胞 腸内常在菌 Ref(2)P/p62構造体 加齢依存的バリア破綻 慢性炎症 Hippo経路 IgSF 因子

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

腸管上皮組織は経口で入り込んだ病原体の体内への侵入を防ぐ物理的、免疫学的バリアとして重要である一方で、腸内常在細菌を保持し、病原体の増殖と競合させることで宿主の感染防御に有利に働いている。しかし、常在菌といえども宿主にとっては「異物」であり、自然免疫における認識の対象となる細胞壁成分を保有しているため、免疫応答を介して炎症を引き起こす潜在的なポテンシャルを有している。通常、腸内常在細菌に対する反応は制御されており、それが腸管上皮組織の恒常性維持に重要である。この恒常性破綻は炎症性腸疾患や上皮の異形成につながるため、その制御機構やそれに機能する免疫細胞、シグナル伝達分子、遺伝子発現等について多くの研究が成されている。特に制御性のリンパ球を介した制御等、獲得免疫による制御は多くの知見が得られている。

クローン病は炎症性腸疾患であり、その病態には遺伝的要因と腸内細菌、腸管感染性ウイルス感染などの環境要因があることが明らかになっている。遺伝的要因については、患者の大規模なゲノムワイド関連遺伝子解析がおこなわれ、オートファジー関連因子 Atg16L1、IRGM、病原体センサー NOD2 などが同定されたことより、オートファジー不全がその原因の1つと考えられている。実際、オートファジー関連因子 Atg16L1、Atg7 などの腸管上皮細胞や血球系細胞特異的な機能欠損マウス個体をモデルとした解析から、腸管上皮組織におけるオートファジー不全は分泌細胞であるパネート細胞における抗菌ペプチド等の分泌に異常が起きること、さらに、上皮下の白血球からの炎症性サイトカイン分泌亢進が炎症の原因であることが示されている。したがって、炎症性腸疾患の原因は自然免疫の異常に起因していると考えられ、根治療法の開発のためには、その分子機構解明が急務である。しかしながら、モデルマウスによる解析では獲得免疫による炎症の亢進の影響を避けて解析することが困難であり、オートファジー不全がもたらす炎症の直接的原因の分子機構は多くが不明である。

ショウジョウバエは獲得免疫を有さず、自然免疫のみで病原体からの生体防御を行っており、遺伝学的操作の容易さ、さらには自然免疫に機能する因子群がほ乳類と相同であることから、自然免疫研究の有用なモデル系として用いられてきている。実際、我々はショウジョウバエをモデル系として用いて、腸管上皮組織におけるオートファジーの機能を検討する系を構築してきた。すなわち、腸管上皮細胞 (EC) 特異的にオートファジー不全を起こしているショウジョウバエ個体を作製し、この個体が腸管に炎症を生じさせる薬剤であるデキストラン硫酸 (DSS) の経口摂取、および活性酸素種を生じさせる薬剤パラコート、あるいは活性酸素種 H_2O_2 の経口摂取に感受性を示すことを明らかにしてきた。これは、EC 特異的オートファジー不全個体がオートファジー異常を遺伝的要因とする炎症性腸疾患クローン病のショウジョウバエモデル系として用いることができることを示唆していた。そこで、EC 特異的オートファジー不全個体の示す DSS 感受性を回復させるような遺伝子欠損を探索するゲノム網羅的スクリーニングを実施し、上皮細胞の頂端側-基底膜側の細胞極性を規定する因子 aPKC を同定した。aPKC は腸管上皮組織において、密着結合因子 Tsp2A 欠損が起こす異形成に寄与することが示されている。そこで EC において、密着結合に局在する因子 Discs large (Dlg) の局在を組織学的に検討すると、オートファジーの各段階に機能する因子である Atg13、Atg6、Vps34、Atg5、Syx17 いずれのノックダウンによっても Dlg の密着結合への局在が異常となることを見出した。これは、オートファジーという分解系そのものの機能不全が、EC 細胞の密着結合因子の局在異常をもたらすことを示唆していた。

腸管上皮組織におけるオートファジー不全のもたらす病態の機構解明についてのモデルマウスを用いた従来の研究では、病態をもたらす分子機構の解明には至っていない。したがって、ショウジョウバエモデルを用いる本研究は、これまでに明らかになっていない分子機構を解明できる可能性があると考えられた。さらに、ショウジョウバエ腸管におけるオートファジー機能に関する研究も成されてはいたが、多くが腸管幹細胞におけるオートファジーに着目した解析であり、分化した細胞である EC におけるオートファジーのもたらす組織機能の異常はほとんど解明されていなかった。そのため本研究でおこなう腸管上皮細胞特異的オートファジー個体を用いた解析は、腸管上皮組織におけるオートファジー不全のもたらす病態の分子機構について、独自性の高い解析系による新規の知見の解明を得ることができると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、上述のショウジョウバエモデル系を用いて、EC におけるオートファジー不全がもたらす腸管機能不全と炎症の分子機構を解明することを目的とした。特に、以下の点に着目して、遺伝学的、免疫組織学的手法を用いて解析した。

1. オートファジーによる腸管恒常性維持機構
2. 宿主腸管 EC におけるオートファジー不全のもたらす異常と腸内細菌の関係
3. オートファジー不全のもたらす加齢依存的な腸管上皮組織機能異常
4. 以上の病態の詳細な分子機構解析

これらを明らかにすることは、オートファジー不全を遺伝的な背景とする炎症性腸疾患の機

構解明と根治療法に対する重要な知的基盤を提供する。

3. 研究の方法

本研究における検討はすべて、ショウジョウバエ成虫をモデル系として用いて行った。腸管上皮細胞(EC)特異的な遺伝子発現誘導、発現抑制はEC特異的ドライバーであるNP-1 GAL4を用いた。また、腸管幹細胞、あるいは前駆細胞特異的な遺伝子発現、発現抑制を起こすときは、Delta-GAL4, *escargot* (*esg*)-GAL4を用いた。発現させたい配列をUAS配列の下流に持つトランスジェニック系統をGAL4系統と組み合わせることにより、発現誘導、抑制を行った。時期特異的に発現を起こす場合には、GAL4系統とGAL4抑制因子GAL80の温度感受性変異配列を同時に発現させ、飼育温度を調節することによりGAL4活性を制御した。

腸管組織の免疫学的検討においては、ショウジョウバエ成虫をPBS中で解剖することにより腸管を摘出し、paraformaldehydeで固定後、観察したい因子に対する抗体を用いて染色し、共焦点顕微鏡で観察した。

腸内細菌叢の検討は、検討する成虫個体を滅菌PBS中で解剖して腸管を摘出し、ゲノムDNAの抽出、精製を行った後、500ngのゲノムDNAを用いて16Sメタゲノム解析のためのライブラリーを作製、MiSeq (illumina)により16S rRNAゲノムV3/V4領域の配列により菌種の解析を行った。検討はサンプルごとに20匹からの腸管を集めて解析し、独立した飼育のサンプルを少なくとも3回以上行った。16Sアンプリコン解析はilluminaのプロトコールにしたがった。

腸管上皮のバリア機構は、低分子の青色色素(2.5% Brilliant blue FCF)をコーンミール餌に混合して1日間与えた後、2時間通常餌で飼育することにより体表に付着した青色色素を除去し、体腔への青色色素の漏出を体外より観察して判定した。

無菌個体の作製は従来の方で行っている。ショウジョウバエ胚を70%エタノール、2.7%次亜塩素酸により殺菌し、滅菌水でさらに洗浄した後に、無菌にしたコーンミールエサで飼育し、発生した成虫を使用した。腸内細菌の再構成は、ショウジョウバエの常在腸内細菌である*Acetobacter pomoum*, または*A911*を培地で培養し、羽化後1-2日後の成虫に菌液を2日間経口摂取させることにより行った。

ショウジョウバエ個体の寿命は、蛹より羽化した日を0日とし、25℃で通常のコーンミール餌で飼育して生存日数を検討した。餌は2~3日に1回交換して飼育した。

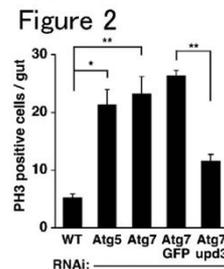
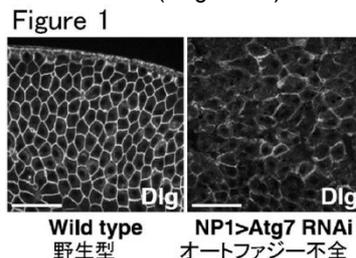
ゲノム網羅的スクリーニングは、腸管上皮細胞特異的オートファジー不全個体の示すパラコート、あるいはH₂O₂感受性を回復させるような遺伝子欠損(ヘテロ結合)を探索した。上述のNP-1 GAL4によりAtg7に対するdsRNAを発現している個体をdeficiency (Df) 系統と呼ばれているゲノムの一定領域に欠損をヘテロ接合で有する系統を交配し、得られたF1成虫に0.5mMパラコート、あるいは0.6% H₂O₂を3日間摂取させ、その後2日間通常餌で飼育し、ゲノム欠損を有さないAtg7 RNAi 系統の示す生存率よりも10%以上高い生存率を示す系統を陽性とした。Df 系統はBloomington stock centerより入手した。

4. 研究成果

(1) オートファジーによる腸管恒常性維持機構の解明

(A) EC 特異的オートファジー不全は細胞非自立的に腸管幹細胞分裂を誘導する

我々はこれまでに、EC特異的オートファジー不全が密着結合局在因子Dlgの局在異常をもたらすことを明らかにしていた(Figure 1)。そこで、これが細胞自立的に起きているのかを、モザイク状にオートファジー不全を生じさせて検討した。その結果、Dlg局在異常はオートファジー不全を起こしている細胞以外でも生じており、細胞非自立的な現象であった。そこで、EC以外の細胞種を介している可能性を想定し、ECにおけるオートファジー不全が腸管幹細胞(ISC)分裂に影響するかを、細胞分裂期マーカーであるリン酸化ヒストンH3(PH3)陽性細胞数を測定することにより検討した。その結果、EC特異的オートファジー不全はISC分裂を亢進させ、これはECで産生されるIL-6様サイトカイン*upd3*に依存していた(Figure 2)。また、ISC分裂を人為的に亢進させただけで、ECにおけるDlg局在が異常になることを見出した。これは分化した細胞であるECにおけるオートファジーが、サイトカイン産生の抑制を介してISC分裂頻度を調節していることを意味している。



(B) EC 特異的オートファジー不全は活性酸素種(ROS)依存的に選択的オートファジーのアダプターRef(2)P/p62を介したHippo経路不活化をもたらす

P62(SQSTM1)はほ乳類の多機能タンパク質であり、シグナルハブとして機能すると同時に選択的オートファジーのアダプターとして機能する。ショウジョウバエはp62ホモログとしてRef(2)P因子を有するが、Ref(2)Pもまた選択的オートファジーの基質となる。我々はRef(2)Pに対する抗体を作製し、ECにおけるRef(2)Pタンパク質の発現を検討した。その結果、オートファジー不全ECにおいて、腸内細菌の存在依存的にRef(2)Pタンパク質が蓄積することを明らかにした。Ref(2)Pタンパク質の蓄積は活性酸素種(ROS)であるH₂O₂を経口摂取させても観察さ

れたことから、腸内細菌に対して EC が産生する ROS が Ref(2)P タンパク質の蓄積を生じさせると考えられた。実際、ROS 合成酵素である DUOX の発現を低下させると、オートファジー不全により生じる ISC 分裂亢進が抑制されたことから、ROS 依存的に Ref(2)P 構造体形成を介して、細胞非自立的な ISC 分裂亢進が生じていると考えられた。

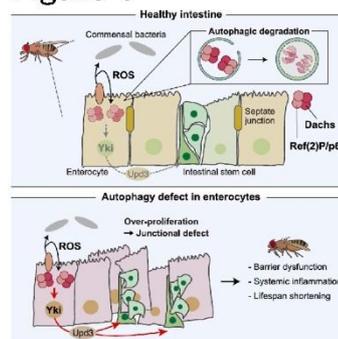
病原体の感染依存的に腸管幹細胞の分裂を促進する upd3 産生は、EC 内で Hippo 経路が不活化されることによっていることが、これまでに示されていた。Hippo 経路は抑制性の細胞内シグナル経路であり、Hippo-Wts 複合体が転写因子 Yki を抑制することで、Yki 依存的な反応を抑制している。我々は、EC 特異的オートファジー不全が Hippo 経路不活化、すなわち Yki 活性化を起こすこと、これが upd3 産生を活性化すること、オートファジー不全による ISC 分裂亢進と Dlg 局在異常は Yki 活性化に依存していることを見出した。また、この Yki 活性化は Ref(2)P 依存的であった。Hippo 経路はほ乳類にまで保存されている細胞内シグナル経路であるのみならずクローン病患者の小腸上皮細胞において Yki 活性化が報告されていることから、本研究で見出したこれらの事実は、ショウジョウバエモデル系に限らず、ヒトの炎症性疾患の病態解明に寄与しうる知見であるといえる。

(C) 損傷応答のシグナルプラットフォーム Ref(2)P 構造体は Hippo 経路上流因子 Dach8 に依存し、Ref(2)P と Dach8 は相互作用する

ROS 依存的に Ref(2)P シグナルプラットフォームが形成されて Hippo 経路不活化の起きる分子機構を明らかにするため、Hippo 経路上流の因子に着目した。Hippo 経路を制御する機構として、これまでに大別して 3 つの機構が明らかになっている。すなわち、(1)平面極性を規定する Dach8ous (Ds)-Fat (Ft)-Dach8 シグナル、(2)頂端-基底膜極性を規定するシグナルのうち頂端側の Crb-Ex-Mer、(3)細胞移動の前後軸を規定する Ena である。Hippo 経路因子の上流を制御する機構はこれらが明らかになっているものの、その分子機構やそれらがどのように使い分けられているかの多くは不明である。そのため、Hippo 経路因子と相互作用する因子を網羅的に探索することでその解明に寄与しようという試みが発表されている。我々はこの論文において、Hippo 経路上流因子 Dach8 と Ref(2)P が相互作用しうるとされていることに着目した。Dach8 は atypical myosin であり、Hippo 経路の中心因子 Wts を不活化することで Yki 活性化を起こす。そこで、腸管上皮細胞特異的オートファジー不全のもとで ROS 依存的 Ref(2)P 構造体形成、その結果生じる Hippo 経路不活化、ISC 分裂亢進における Dach8 の寄与を検討した。その結果、これらはいずれも Dach8 に依存的である事が明らかになった。また、Dach8 タンパク質は腸管上皮細胞において Ref(2)P タンパク質と共同在しており、さらに、dach8 の発現抑制がオートファジー不全により生じる Ref(2)P 構造体形成と幹細胞分裂亢進を抑制することを見出した。そこで Dach8 タンパク質と Ref(2)P タンパク質が相互作用し複合体を形成しているかを検討した。その結果、Ref(2)P タンパク質は Dach8 タンパク質の motor domain とその N 末端側に特異的に結合することを示した。

以上の(A)-(C)までの我々が見出した知見を総合すると、ショウジョウバエ腸管上皮細胞では、腸内細菌依存的に産生される ROS が腸管上皮細胞自身に作用し、何らかの機構を介して EC 細胞内に Ref(2)P 構造体を Dach8 依存的に形成させることが示唆される。さらに、この Ref(2)P 構造体は Hippo 経路の不活化をおこして、転写因子 Yki 依存的なサイトカイン upd3 産生を誘導し、これが ISC の分裂亢進を引き起こすことにより、腸管上皮組織の異形成、EC 内の密着結合因子 Dlg 局在異常を起こすことが明らかとなった(Figure 3)。これらの成果は、腸管恒常性におけるオートファジーの機能とその分子機構を明らかにしたものであり、炎症性疾患の発症機序の解明や治療薬の開発につながる重要な知的基盤であると考えられる。

Figure 3



(2) 常在菌寛容機構としてのオートファジー

オートファジー不全モデルマウスを用いた研究においては、腸内細菌が炎症に関与していることが明らかになっている。しかし、どのような種の腸内細菌が炎症の原因となっているのかは不明であった。ショウジョウバエの腸内細菌叢は、マウスと比較して菌種数も少なく、同一の閉鎖空間で飼育できる個体数も多いため、より個体差も小さい状況で検討できるなど、腸内細菌叢の解析が容易である。そこで、ショウジョウバエを用い、腸管 EC 特異的オートファジー個体を作製して、16S rRNA ゲノム配列の解析により腸内細菌叢の解析を行った。羽化後 9 日の成虫の腸内細菌叢を検討したところ、オートファジーの必須因子 Atg5、あるいは Atg7 のノックダウンにより EC 特異的オートファジー不全を起こした個体内の腸内細菌は野生型と変化がなく、90%以上が *Acetobacter* 属であった。また、腸内細菌量を、ショウジョウバエ(宿主) 12S rRNA ゲノム量に対する細菌 16S rRNA ゲノム量の比率で定量したところ、オートファジー不全による変化は認められなかった。

(1)(B)に述べたように、オートファジー不全により生じる腸管恒常性破綻が腸内細菌依存的であることを、我々は見出している。そこで、腸管 EC 特異的オートファジー不全個体における幹細胞分裂の腸内細菌依存性を PH3 陽性細胞数により測定したところ、無菌処理により低下した幹細胞分裂は、腸内常在細菌である *A. pomum*、あるいは *A. 911* の経口摂取により再構成する

ことにより、通常飼育のレベルにまで回復した。したがって、これらの驚くべき結果は、オートファジー不全腸管では腸内細菌が変化することにより腸管機能異常が生じるのではなく、オートファジー不全を起こした宿主が、健常時ではなんら異常をもたらさない常在細菌に対して反応している結果であると考えられた。

これまでに、加齢したショウジョウバエの腸管は密着結合の異常、Dlg タンパク質の局在異常、バリア機能破綻を示し、これらは腸内細菌依存的事が示されていた。そこで、EC 特異的オートファジー不全が加齢依存的な異常に影響を与えるかを検討したところ、バリア機能破綻がより若い時期から生じ、加齢と共に増悪すること、また、全身性の自然免疫応答を活性化させること、さらに、寿命の平均値を短縮させることを見出した。興味深いことに、これらの加齢依存的な増悪は、Ref(2)P と、その下流で生じるサイトカイン upd3、さらには ISC 分裂亢進に依存しており、加齢依存的なバリア破綻は、若齢時に ROS による損傷に対する応答として重要な修復機構が、腸内常在菌に対して慢性的に起きることがその原因である事が明らかとなった。以上の結果により、オートファジーが、腸管上皮組織に損傷を与えない常在菌に対して生じる不要な損傷応答を負に制御することで常在菌寛容機構として機能し、腸管恒常性を維持しているという、オートファジーのあらたな生理的意義を示すことができた。

(3) 加齢に応じた Ref(2)P 構造体の細胞内局在変化

以上に述べたように、若齢時の腸管 EC における損傷応答は、Ref(2)P 構造体を介した Hippo 経路不活化が重要である。また、加齢に応じて増悪する腸管バリア破綻も Ref(2)P に依存していることを我々は示してきた。興味深いことに、若齢時の EC における Ref(2)P 構造体は EC の 3 細胞接着部位付近の頂端側に局在していた。Glotactin は 3 細胞接着部位の密着結合を形成している因子である。腸管 EC における ROS 依存的な Ref(2)P 構造体形成は Glotactin に依存しており、Ref(2)P 構造体をシグナルプラットフォームとした Hippo 経路不活化も Glotactin に依存していることが明らかになった。

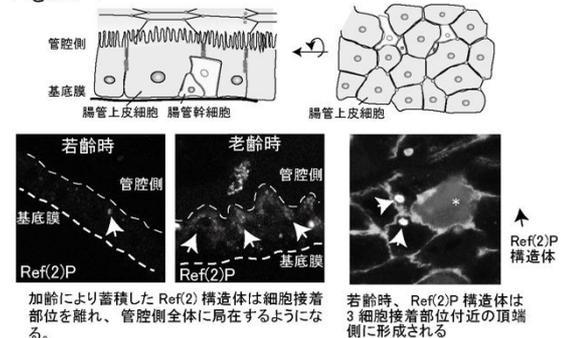
次に、老齢期における腸管上皮組織を観察すると、Ref(2)P タンパク質からなる dot 状の構造体が蓄積しており、かつ、その局在が頂端側一面に広がっていた (Figure 4)。これは、加齢と共に EC の細胞極性に異常が生じており、それが Ref(2)P 構造体の局在を変化させることで、その量的制御に破綻が生じている可能性を示唆している。

(4) Immunoglobulin-like domain 因子 *beat-1b* は EC における損傷応答に必須である

オートファジー因子 Atg7 の変異体は活性酸素種を発生させる薬剤であるパラコートに感受性である。我々は腸管 EC 特異的 Atg7 ノックダウン個体もまたパラコート感受性を示すことを見出し、これを利用して、EC におけるオートファジー不全がもたらす異常の原因となる因子をゲノム網羅的に探索することにした。スクリーニングでは EC 特異的 Atg7 RNAi 個体にパラコートを経口摂取させ、それにより生じる致死性を回復させる遺伝子欠損を探索した。ショウジョウバエ常染色の 98%以上を網羅する探索を完了し、62 遺伝子を同定した。

さらに同定因子のうち、Immunoglobulin Super Family (IgSF) 因子である *beat-1b* に着目して、損傷応答におけるその機能を解析した。その結果、ROS により生じる損傷応答である ISC 分裂に、EC で発現している *beat-1b* が必須であること、また、ROS により生じる細胞死には関与しないことを見出した。*beat-1b* は膜貫通ドメインを有する。IgSF 因子は他の、あるいは同一の種類の IgSF 因子と相互作用することで隣接細胞の情報を細胞内に伝える機能を有する。そこで、*beat-1b* が ROS 依存的な Ref(2)P 構造体形成に寄与するかを検討したところ、*beat-1b* 変異体では Ref(2)P 構造体の形成自身には影響せず、3 細胞接着部位に極めて近い場所に局在させていることが観察された。オートファジー不全 EC における Ref(2)P 構造体は 2 細胞接着部位にも局在しており、この場合 ISC 分裂は促進する。したがって、*beat-1b* は Ref(2)P 構造体が形成された後、シグナルを活性化し得る状態になるために必要な因子であると考えられた。ROS による損傷がどのように感知され、どのように損傷応答が活性化するかは、腸管上皮組織に限らず、損傷応答のモデル系として用いられている様々な上皮組織においてもほとんど分かっていないのが現状である。したがって、損傷の感知に必須の因子、および *beat-1b* のような損傷応答を開始させる因子の同定は、上皮組織が損傷に対してその恒常性をいかに維持するかという機構の理解に重要であると考えられる。

Figure 4



加齢により蓄積した Ref(2)P 構造体は細胞接着部位を離れ、管腔側全体に局在するようになる。

若齢時、Ref(2)P 構造体は 3 細胞接着部位付近の頂端側に形成される

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hiroki Nagai, Hiroshi Tatara, Kyoko Tanaka-Furuhashi, Shoichiro Kurata, Tamaki Yano	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
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 Hiroki Nagai, Tamaki Yano	4. 巻 17
2. 論文標題 Selective Autophagy Tolerates Symbiotic Bacteria in the Drosophila Intestine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1057-1058
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15548627.2021.1904490	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 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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小原 朋子, 倉田 祥一郎, 矢野 環
2. 発表標題 細胞間接着制御による腸管恒常性維持機構の解析
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 高山倅輔, 倉田祥一朗, 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のためのファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢野 環
2. 発表標題 腸管上皮組織における酸化ストレス依存的損傷応答の制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山 倅輔、倉田 祥一朗、矢野 環
2. 発表標題 ショウジョウバエ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 祥一朗、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 祥一朗、矢野 環
2. 発表標題 ショウジョウバエ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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>プレスリリース オートファジーによる腸管恒常性維持メカニズム http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/01/press20210106-02-autophagic.html</p> <p>日本経済新聞新聞（電子版）、「東北大、オートファジーによる腸管恒常性維持メカニズムについて発表」2021年1月6日</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
--	---------------------------	-----------------------	----

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