

様 式 Z - 7

平成 2 8 年度科学研究費助成事業 実績報告書 (研究実績報告書)

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 基盤研究(B) (一般) 4. 研究期間 平成 2 6 年度 ~ 平成 2 8 年度
5. 課題番号

2	6	2	9	3	1	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 RNAセンサーを起点とした抗ウイルス自然免疫応答制御メカニズムの解析

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
5 0 4 5 6 9 3 5	カワイ タロウ 河合 太郎	バイオサイエンス研究科	教授

8. 研究分担者

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

ウイルスRNAに対する自然免疫センサーであるRIG-I-like receptors (RLRs: RNAセンサー)を介する自然免疫発動機構ならびに生体防御における役割を中心に解析を行った。本研究において、これまでRIG-Iをユビキチン化する酵素Mex3cがRIG-Iの活性化を正に制御すること、また低分子量Gタンパク質であるArl5bがRLRの一つMDA5を介した抗ウイルス応答を負に制御することを見いだした。また、昨年RIG-Iを介する自然免疫応答に必須の役割を果たす細胞内因子としてRNA結合タンパク質HuRを新たに見いだした。今年度、HuRの解析を中心に研究を展開した。まず、HuR欠損マクロファージ細胞株をゲノム編集により樹立し、この細胞がRNAウイルスや合成RNAに対するインターフェロンおよび炎症性サイトカイン産生が減弱していることを見いだした。また、シグナル伝達経路について解析を行ったところ、転写因子IRF3のリン酸化は認められたものの核内移行が障害されていた。一方、HuRはmRNA結合タンパク質であり、標的mRNAの安定性を強める機能を有することから、IRF3核内移行の制御に関わる因子のmRNA安定性制御に関与していると考え、野生型とHuR欠損細胞間で網羅的な遺伝子発現解析を行い、欠損細胞でリン酸化酵素PLK2 mRNAの発現が減少していることを見いだした。さらに、PLK2 mRNAとHuRが結合し安定性を増強することをin vitroの実験により確認した。また、PLK2阻害剤を用いた実験から、PLK2の酵素活性がIRF3の核内移行やインターフェロン産生に必要なことも確認した。興味深いことに、PLK2 mRNAの発現はウイルス刺激に伴い上昇することも見いだし、ウイルス感染に対する自然免疫応答のポジティブフィードバックにPLK2が関与していることが示唆された。これらの結果から、HuRはPLK2 mRNAの安定性を制御することでウイルスに対する免疫応答の増強に寄与することが示唆された。

10. キーワード

- (1) 自然免疫 (2) ウイルス感染 (3) シグナル伝達 (4) サイトカイン
 (5) _____ (6) _____ (7) _____ (8) _____

(注) ・印刷に当たっては、A 4 判 (縦長) ・両面印刷すること。

(1 / 7)

11. 現在までの進捗状況

(区分)
(理由) 28年度が最終年度であるため、記入しない。

12. 今後の研究の推進方策 等

(今後の推進方策) 28年度が最終年度であるため、記入しない。
(次年度使用額が生じた理由と使用計画)
(理由) 28年度が最終年度であるため、記入しない。
(使用計画) 28年度が最終年度であるため、記入しない。

13. 研究発表 (平成 28 年度の研究成果)

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

著者名		論文標題				
Kitai Y, Kawasaki T, Sueyoshi T, Kobiyama K, Ishii KJ, Zou J, Akira S, Matsuda T, Kawai T.		DNA-Containing Exosomes Derived from Cancer Cells Treated with Topotecan Activate a STING-Dependent Pathway and Reinforce Antitumor Immunity				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
J. Immunol.	有	198	2 0 1 7	1649-1659	-	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
10.4049/jimmunol.1601694.						
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						

著者名		論文標題				
Kozaki T, Komano J, Kanbayashi D, Takahama M, Misawa T, Satoh T, Takeuchi O, Kawai T, Shimizu S, Matsuura Y, Akira S, Saitoh T.		Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
Proc Natl Acad Sci U S A.	有	114	2 0 1 7	2681-2686	-	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
doi: 10.1073/pnas.1621508114.						
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						

著者名		論文標題				
Ori D, Murase M, Kawai T.		Cytosolic nucleic acid sensors and innate immune regulation.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
Int Rev Immunol.	有	36	2 0 1 7	74-88	-	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
doi: 10.1080/08830185.2017.						
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						

(課題番号: 26293107)

(注)・印刷に当たっては、A4判(縦長)・両面印刷すること。

(3/7)

〔学会発表〕 計(11)件/うち招待講演 計(1)件/うち国際学会 計(0)件

発表者名		発表標 題	
Putri DD, Kawasaki T, Kawai T		Functional elucidation of lipid phosphatases, myotubularin related protein (MTMR) 3 and 4, in modulating antiviral innate immune response	
学会等名		発表年月日	発表場所
第45回日本免疫学会学術集会		2016年12月05日～ 2016年12月07日	沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

発表者名		発表標 題	
Sueyoshi T, Kawasaki T, Kawai T		Regulation of antiviral innate immunity by an RNA-binding protein HuR	
学会等名		発表年月日	発表場所
第45回日本免疫学会学術集会		2016年12月05日～ 2016年12月07日	沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

発表者名		発表標 題	
Murase T, Hakozaiki R, Kawasaki T, Kawai T		Role of endosomal acidification in TLR-mediated inflammatory responses	
学会等名		発表年月日	発表場所
第45回日本免疫学会学術集会		2016年12月05日～ 2016年12月07日	沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

発表者名		発表標 題	
Kawasaki T, Kawai T		PIKfyve regulates development and function of alveolar macrophage	
学会等名		発表年月日	発表場所
第45回日本免疫学会学術集会		2016年12月05日～ 2016年12月07日	沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

発表者名	発表標 題	
佐竹茉以、川崎拓実、河合太郎	肥満誘導に関連した炎症誘導性マクロファージにおけるPIKfyveの役割	
学 会 等 名	発表年月日	発表場 所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日 ~ 2016年12月02日	パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

発表者名	発表標 題	
Sueyoshi T, Kawasaki T, Kawai T	The role of RNA binding protein Hu antigen R (HuR) in antiviral innate immune responses	
学 会 等 名	発表年月日	発表場 所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日 ~ 2016年12月02日	パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

発表者名	発表標 題	
村瀬本弥、箱崎理花、川崎拓実、河合太郎	Toll-Like Receptor (TLR)を介した自然免疫応答におけるV型ATPaseの役割	
学 会 等 名	発表年月日	発表場 所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日 ~ 2016年12月02日	パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

発表者名	発表標 題	
Zobaer H, Monwan W, Kawai T	An Endoplasmic reticulum stress transducer CREB3 regulates innate immunity upon viral infection	
学 会 等 名	発表年月日	発表場 所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日 ~ 2016年12月02日	パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

発表者名	発表標題	
Nagayama M, Kawasaki T, Kawai T	Molecular mechanism of IL-33 production	
学会等名	発表年月日	発表場所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日 ~ 2016年12月02日	パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

発表者名	発表標題	
Sueyoshi T, Kawasaki T, Kawai T	Identification of HuR as a molecule that mediates antiviral innate immune responses	
学会等名	発表年月日	発表場所
CSHL Meeting: Gene Expression & Signaling in the Immune System	2016年04月26日 ~ 2016年04月30日	Cold Spring Harbor研究所 (アメリカ合衆国ニューヨーク州)

発表者名	発表標題	
Kawai T	Recognition of PAMPs and DAMPs by mammalian innate immunity	
学会等名	発表年月日	発表場所
第58回日本植物生理学会年会 (招待講演)	2017年03月16日 ~ 2017年03月18日	鹿児島大学 (鹿児島県鹿児島市)

〔図書〕 計(1)件

著者名	出版社	
村瀬元弥、末吉拓也、河合太郎	最新医学社	
書名	発行年	総ページ数
最新醫學増刊号 慢性炎症性疾患の新たな展開	2016	9

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15. 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

国際研究集会名	開催年月日	開催場所

16. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1) 国際共同研究：-

17. 備考

--