

様 式 C - 7 - 1

令和元年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

所属研究機関名称		奈良先端科学技術大学院大学	機関番号	1 4 6 0 3
研究 代表者	部局	先端科学技術研究科		
	職	教授		
	氏名	河合 太郎		

1．研究種目名

基盤研究(B)(一般)

2．課題番号

17H04066

3．研究課題名

核酸受容体を介した自然免疫応答惹起機構と炎症性疾患発症機序の解明

4．研究期間

平成29年度～令和元年度

5．領域番号・区分

-

6．研究実績の概要

ウイルス核酸認識に関わる自然免疫受容体であるToll-like receptors (TLRs)、RIG-I-like receptors (RLRs)やcGAS(DNA センサー)は、抗ウイルス自然免疫応答惹起の起点としてサイトカイン産生や獲得免疫活性化を誘導することで生体防御に必須の役割を果たしている。一方、自己免疫疾患や炎症性疾患発症に関わることが知られている。本研究では、これら受容体を介するシグナル伝達経路の解明や、そこに位置する新規制御因子の同定を行うとともに、疾患モデルや感染モデルを適用した解析を通して、それらの生体防御や疾患における役割を明らかにすることを目指した。その結果、MTMR3およびMTMR4と呼ばれる脂質脱リン酸化酵素が協調的にcGASを介するインターフェロン産生誘導を負に制御していることを見出した。MTMR3/4両分子を欠損する細胞の解析から、これらはSTINGと呼ばれるcGAS下流のアダプター分子の細胞内挙動を制御することで過剰なシグナル経路の活性化を抑制していることが明らかとなった。また、インターフェロン遺伝子の転写調節因子であるIRF3のウイルス感染時の核内移行に核膜孔複合体のNup93が関与していることを欠損細胞の樹立を通して明らかにした。さらに、HuRと呼ばれるRNA結合タンパク質がV型ATPaseの一つATPV0D2のmRNA安定化に寄与し、これがTLR3を介するウイルスRNA認識に重要な役割を果たしていることを見出した。一方、炎症疾患との関連については、ELMOD2欠損マウスの樹立と解析からこの分子がプレオマイシン投与による肺線維症やデキストラン誘導性大腸炎の抑制にも関与している可能性を見出した。その分子機構について現在解析を行なっている。

7．キーワード

自然免疫 炎症 シグナル伝達

8．現在までの進捗状況

区分

理由

令和元年度が最終年度であるため、記入しない。

2 版

## 9. 今後の研究の推進方策

令和元年度が最終年度であるため、記入しない。

## 10. 研究発表（令和元年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著論文 3件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Monwan W, Kawasaki T, Hasan MZ, Ori D, Kawai T.	4. 巻 521
2. 論文標題 Identification of nucleoporin 93 (Nup93) that mediates antiviral innate immune responses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 1077-1082
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.11.035.	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 Zainol MIB, Kawasaki T, Monwan W, Murase M, Sueyoshi T, Kawai T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Innate immune responses through Toll-like receptor 3 require human-antigen-R-mediated Atp6v0d2 mRNA stabilization.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 20406
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-56914-w.	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 Soponpong S, Amparyup P, Kawai T, Tassanakajon A.	4. 巻 10
2. 論文標題 A Cytosolic Sensor, PmDDX41, Binds Double Stranded-DNA and Triggers the Activation of an Innate Antiviral Response in the Shrimp Penaeus monodon via the STING-Dependent Signaling Pathway.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 2069
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2019.02069.	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 Jaree P, Kawai T, Lo CF, Tassanakajon A, Somboonwiwat K.	4. 巻 93
2. 論文標題 Genome organization and definition of the Penaeus monodon viral responsive protein 15 (PmVRP15) promoter.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Fish Shellfish Immunol.	6. 最初と最後の頁 997-1006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fsi.2019.08.026.	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 Nnhhkorn Z, Amparyup P, Kawai T, Tassanakajon A.	4. 巻 25
2. 論文標題 Penaeus monodon IKKs Participate in Regulation of Cytokine-Like System and Antiviral Responses of Innate Immune System.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 1430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01430.	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 Dewi Pamungkas Putri D, Kawasaki T, Murase M, Sueyoshi T, Deguchi T, Ori D, Suetsugu S, Kawai T.	4. 巻 294
2. 論文標題 PtdIns3P phosphatases MTMR3 and MTMR4 negatively regulate innate immune responses to DNA through modulating STING trafficking.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 8412-8423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005731	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 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Benedict Shi Xiang Lian, Daisuke Ori, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 DNA methylation of CpG dinucleotides in the IL-6 gene promoter regulates the level of IL-6 gene expression
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

2 版

1 . 発表者名 Haruna Okude, Daisuke Ori, Takumi Kawasaki, Masatoshi Momota, Ken J Ishii, Masahiro Yamamoto, Taro Kawai
2 . 発表標題 Molecular mechanisms of Imiquimod (IMQ)-induced cell death and its role in inflammation
3 . 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Guang Han Ong, Daisuke Ori, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2 . 発表標題 The effects of immunomodulatory drug on NLRP3 inflammasome activation
3 . 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Daisuke Ori, Sophia Ping Meow Sok, Nagoor Noor Hasima, Taro Kawai
2 . 発表標題 Inhibitory effects of 1-acetoxychavicol acetate (ACA), a ginger-derived compound, on monosodium urate (MSU) crystal-induced neutrophil recruitment in vivo
3 . 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 河合 太郎、川崎 拓実
2 . 発表標題 肺内でのCD8陽性T細胞の誘導における組織特異的マクロファージの役割
3 . 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 奥出遥奈、織大祐、川崎拓実、百田匡寿、石井健、山本雅裕、河合太郎
2. 発表標題 Imiquimod (IMQ) による細胞死と炎症誘導機構の解析
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 Kawai T
2. 発表標題 The role of innate immune signaling pathways in induction of anti-cancer immunity
3. 学会等名 THE 6th ICPAPS & The 3rd ASEAN PHARMNET 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河合太郎
2. 発表標題 自然免疫による病原体や内在性因子の認識と炎症制御のメカニズムについて
3. 学会等名 免疫サマースクール2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

## 〔図書〕 計1件

1. 著者名 加納規資, 織大祐, 河合太郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 9
3. 書名 免疫・炎症病態 × 治療Update	

1 1. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件 (うち出願0件 / うち取得0件)

【研究代表者・所属研究機関控】

日本学術振興会に紙媒体で提出する必要はありません。

2 版

1 2 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

1 3 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

1 4 . 備考

-