

様式 F - 7 - 2

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）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	14603
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 挑戦的研究（萌芽） 2. 課題番号 17K19559

3. 研究課題名 妊娠期におけるウイルス感染により規定される子孫自然免疫系維持機構について

4. 補助事業期間 平成29年度～平成30年度

5. 研究実績の概要

マクロファージや樹状細胞において、グラム陰性細菌の細胞壁成分LPSの繰り返し刺激に対して炎症応答が抑制される免疫寛容（LPS寛容）が誘導されることが知られている。我々はこれまでToll-like receptor 3 (TLR3)のリガンドPoly ICを腹腔内投与された妊娠マウスより生まれた仔マウスにおける樹状細胞ではLPS刺激後の炎症性サイトカインが低下していることを見出し、この寛容の成立機構に着目して解析を行ってきた。我々は酸性オルガネラのpH維持に重要な役割を果たす液胞膜H⁺-ATPase (V型ATPase) のサブユニットの一つATP6V0D2を欠損させたマクロファージ細胞株を樹立し、この細胞ではLPS刺激に対する炎症性サイトカイン産生量が増強しており、興味深いことにLPSの繰り返し刺激に対して野生型細胞では炎症性サイトカインの産生がないものの欠損細胞では産生されることを見出した。さらに、LPS刺激に伴うLPS受容体TLR4の細胞表面からの内在化が欠損細胞では障害されていたことから、これがLPS繰り返し刺激時での不応答性が回避される原因の一つであると考えられた。このように酸性オルガネラのpH維持がLPS寛容に重要な役割を果たすことが示唆された。一方、LPS寛容成立の別機構として、エビジェネティック制御の関与も考えられる為、ヒストン修飾関連分子に着目しそれぞれの欠損マクロファージ細胞の樹立を試みた。その結果、脱メチル化関連酵素TET1を欠損した細胞において、LPS刺激後のIL-6発現が有意に上昇していたことから、この分子がLPS寛容に関連していることが示唆された。現在、TLR4の細胞局在やTET1の発現についてPoly IC投与されたマウスの仔マウスのマクロファージや樹状細胞を用いて詳しい解析を行っている。

6. キーワード

自然免疫 樹状細胞 マクロファージ 免疫寛容 炎症

7. 研究発表

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Putri DDP, Kawasaki T, Murase M, Sueyoshi T, Deguchi T, Ori D, Suetsugu S, Kawai T.	4. 巻 -
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 -
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 -

2版

1. 著者名 Sok SPM, Ori D, Nagoor NH, Kawai T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Sensing Self and Non-Self DNA by Innate Immune Receptors and Their Signaling Pathways.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Crit Rev Immunol.	6. 最初と最後の頁 279-301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1615/CritRevImmunol.2018026540.	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 Kawasaki T, Kawai T.	4. 巻 344
2. 論文標題 Discrimination Between Self and Non-Self-Nucleic Acids by the Innate Immune System.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Rev Cell Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 1-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ircmb.2018.08.004.	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 Sueyoshi T, Kawasaki T, Kitai Y, Ori D, Akira S, Kawai T.	4. 巻 200
2. 論文標題 Hu Antigen R Regulates Antiviral Innate Immune Responses through the Stabilization of mRNA for Polo-like Kinase 2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 3814-3824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1701282.	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 Murase M, Kawasaki T, Hakozaiki R, Sueyoshi T, Putri DDP, Kitai Y, Sato S, Ikawa M, Kawai T.	4. 巻 200
2. 論文標題 Intravesicular Acidification Regulates Lipopolysaccharide Inflammation and Tolerance through TLR4 Trafficking.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 2798-2808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1701390.	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13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 河合太郎
2. 発表標題 ウイルスや自己の核酸に対する自然免疫応答について
3. 学会等名 日本ウイルス学会北海道支部第52回夏季シンポジウム（上砂川岳温泉パンケの湯・北海道空知郡上砂川町）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河合太郎
2. 発表標題 自然免疫受容体やそれらのシグナル伝達分子を標的とした疾患制御の可能性について
3. 学会等名 第1回 Trans Chromosomics (TC) シンポジウム（鳥取大学医学部・米子市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mohd Izwan Zainol, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 Human antigen R regulates innate immune response via mRNA stability
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会（福岡国際会議場・福岡）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takumi Kawasaki, Dyaningtyas Dewi Pamungkas Putri, Taro Kawai
2. 発表標題 Regulatory role of MTMR3/4 in innate immune signaling
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会（福岡国際会議場・福岡）
4. 発表年 2018年

2 版

1. 発表者名 Sophia Ping Meow Sok, Daisuke Ori, Noor Hasima Nagoor, Taro Kawai
2. 発表標題 Inhibition of NLRP3 in ammasome-mediated IL-1 release by 1'-acetoxychavicol acetate (ACA), a ginger-derived compound
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会 (福岡国際会議場・福岡)
4. 発表年 2018年
1. 発表者名 Mizuka Nagayama, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 Molecular mechanism of IL-33 production during allergic inflammation
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会 (福岡国際会議場・福岡)
4. 発表年 2018年
1. 発表者名 Monwan, W., Kawasaki, T. Kawai T.
2. 発表標題 Identification of Nucleoporin (Nup) genes that mediate antiviral innate immune responses.
3. 学会等名 The 6th International Conference on Biochemistry and Molecular Biology "Networking in molecular biosciences towards creativity and innovation" (Rayong Resort・Rayong, Thailand)
4. 発表年 2018年
1. 発表者名 Haruna Okude, Daisuke Ori, Takumi Kawasaki, Motoya Murase, Ken J Ishii, Taro Kawai
2. 発表標題 Elucidation of cell death pathway induced by imiquimod (R837)
3. 学会等名 EMBO Workshop "The inflammasomes" (Max-Planck-Institute of Biochemistry・Martinsried, Germany)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sophia Ping Meow Sok, Daisuke Ori, Noor Hasima Nagoor, Taro Kawai
2. 発表標題 Tropical ginger compound, 1'-acetoxychavicol acetate (ACA), inhibits NLRP3 inflammasome activation
3. 学会等名 EMBO Workshop "The inflammasomes" (Max-Planck-Institute of Biochemistry・Martinsried, Germany)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyu Nakagawa, Taro Kawai
2. 発表標題 TMEM41a negatively regulates antiviral immune responses
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (パシフィコ横浜・横浜市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuka Nagayama, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 Molecular mechanism of IL-33 production during allergic inflammation
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (パシフィコ横浜・横浜市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyu Nakagawa, Taro Kawai
2. 発表標題 Negative regulation of RIG-I mediated antiviral innate immune responses by TMEM41a
3. 学会等名 The 7th Global Network Forum Infection and Immunity (千葉大学医学部附属病院・千葉市)
4. 発表年 2018年

2 版

1. 発表者名 Mizuka Nagayama, Takumi Kawasaki, Taro Kawai
2. 発表標題 Molecular mechanism of IL-33 production during allergic inflammation
3. 学会等名 The 7th Global Network Forum Infection and Immunity (千葉大学医学部附属病院・千葉市)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

8. 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）

9. 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

10. 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			
マレーシア	マラヤ大学	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

11. 備考

-