
ケモテクノロジーが拓く ユビキチンニューフロンティア

領域番号：8001

平成30年度～令和4年度
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）
（新学術領域研究（研究領域提案型））
研究成果報告書

令和6年6月

領域代表者 佐伯 泰

公益財団法人東京都医学総合研究所・基礎医科学研究分野・
プロジェクトリーダー

はしがき

ユビキチン化はタンパク質の分解、細胞内局在、相互作用を調節することで多彩な生命現象を時空間的に制御する可逆的な翻訳後修飾である。近年、ユビキチン修飾の様式が想定外に多様かつダイナミックであることが明らかになり、各修飾様式が制御する生命現象の理解のために、遺伝学的手法に依らない新機軸の解析・介入手法が渴望されている。そこで本領域では、ユビキチン修飾の動作原理の全容解明とユビキチンを利用した細胞機能制御技術の創出を目的として、多様な生命学者と有機化学者が密接に連携しユビキチン専用のケモテクノロジーを共同開発・活用する次世代型ユビキチン研究を推進した。その結果、標的タンパク質分解誘導剤や人工抗体を用いた新機軸のユビキチン研究が展開され、プロテアソーム経路やマイトファジー、炎症シグナル経路等におけるユビキチンコード識別分子群の実体解明や新規ユビキチンコードの発見などの研究成果が得られた。また、多様な標的タンパク質の分解を誘導できる新規タンパク質分解誘導技術の開発にも成功した。これらの研究成果は、ユビキチン関連疾患の発症メカニズムの正確な理解とユビキチン創薬への応用展開が期待できる。

1. 研究組織

【計画研究】

領域代表者：佐伯 泰（公益財団法人東京都医学総合研究所・基礎医科学研究分野・プロジェクトリーダー）

（総括班）

研究代表者：佐伯 泰（公益財団法人東京都医学総合研究所・基礎医科学研究分野・プロジェクトリーダー）

研究分担者：内藤 幹彦（東京大学・大学院薬学系研究科・特任教授）

研究分担者：村田 茂穂（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）

研究分担者：岩井 一宏（京都大学・医学研究科・教授）

研究分担者：深井 周也（京都大学・大学院理学研究科・教授）

研究分担者：出水 庸介（国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・部長）

研究分担者：岡本 晃充（東京大学・大学院工学系研究科・教授）

研究協力者：吉田 稔（国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・グループディレクター）

研究協力者：大竹 史明（星薬科大学・先端生命科学研究所・特任准教授）

研究協力者：二木 史朗（京都大学・化学研究所・教授）

研究協力者：山野 晃史（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授）

研究協力者：伊藤 拓水（東京医科歯科大学・医学部・客員准教授）

研究協力者：石川 稔（東北大学・生命科学研究科・教授）

研究協力者：PRADIPTA AMBARA（東京工業大学・物質理工学院・助教）

研究協力者：川谷 誠（国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・専任研究員）

研究協力者：近藤 恭光（国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・専任研究員）

（計画研究 01）

研究代表者：佐伯 泰（公益財団法人東京都医学総合研究所・基礎医科学研究分野・プロジェクトリーダー）

研究分担者：大竹 史明（星薬科大学・先端生命科学研究所・特任准教授）

（計画研究 02）

研究代表者：岩井 一宏（京都大学・医学研究科・教授）

研究分担者：二木 史朗（京都大学・化学研究所・教授）

（計画研究 03）

研究代表者：村田 茂穂（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）

研究分担者：山野 晃史（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授）

（計画研究 04）

研究代表者：深井 周也（京都大学・理学研究科・教授）

（計画研究 05）

研究代表者：内藤 幹彦（東京大学・大学院薬学系研究科・特任教授）

研究分担者：伊藤 拓水（東京医科歯科大学・医学部・客員准教授）

研究分担者：石川 稔（東北大学・生命科学研究科・教授）

研究分担者：出水 庸介（国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・部長）

（計画研究 06）

研究代表者：吉田 稔（国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・グループディレクター）

研究分担者：PRADIPTA AMBARA（東京工業大学・物質理工学院・助教）

研究分担者：川谷 誠（国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・専任研究員）

研究分担者：近藤 恭光（国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・専任研究員）

（計画研究 07）

研究代表者：岡本 晃充（東京大学・大学院工学系研究科・教授）

【公募研究】

令和元年度～令和2年度

研究代表者：畠山 鎮次（北海道大学・医学研究院・教授）

研究代表者：稲田 利文（東北大学・大学院薬学研究科・教授）

研究代表者：松沢 厚（東北大学・大学院薬学研究科・教授）

研究代表者：西山 敦哉（東京大学・医科学研究所・准教授）

研究代表者：福嶋 俊明（東京工業大学・科学技術創成研究院・助教）

研究代表者：川原 裕之（東京都立大学・理学部生命科学科・教授）

研究代表者：有田 恭平（横浜市立大学・生命医科学研究科・准教授）

研究代表者：及川 大輔（大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授）

研究代表者：森戸 大介（昭和大学・医学部・講師）

研究代表者：上田 洋司（藤田医科大学・総合医科学研究所・講師）

研究代表者：沖米田 司（関西学院大学・理工学部・教授）

研究代表者：高岡 洋輔（東北大学・理学研究科・准教授）

研究代表者：水上 進（東北大学・多元物質科学研究所・教授）

研究代表者：有井 潤（神戸大学・大学院医学研究科・特命准教授）

研究代表者：林 剛介（名古屋大学・大学院工学研究科・准教授）

研究代表者：北之園 拓（東京大学・大学院理学系研究科・助教）

研究代表者：鳴海 哲夫（静岡大学・工学部・准教授）

研究代表者：高橋 宏隆（愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・講師）

研究代表者：伊藤 幸裕（大阪大学・産業科学研究所・准教授）

研究代表者：岡田 麻衣子（東京工科大学・応用生物学部・助教）

研究代表者：渡邊 信元（国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・ユニットリーダー）

令和3年度～令和4年度

研究代表者：畠山 鎮次（北海道大学・医学研究院・教授）

研究代表者：松尾 芳隆（東京大学・医科学研究所・准教授）

研究代表者：松沢 厚（東北大学・大学院薬学研究科・教授）

研究代表者：西山 敦哉（東京大学・医科学研究所・准教授）

研究代表者：福嶋 俊明（東京工業大学・科学技術創成研究院・助教）
 研究代表者：佐藤 裕介（鳥取大学・工学研究科・講師）
 研究代表者：山中 聡士（愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・特定助教）
 研究代表者：池田 史代（大阪大学・大学院生命機能研究科・教授）
 研究代表者：川原 裕之（東京都立大学・理学部生命科学科・教授）
 研究代表者：及川 大輔（大阪公立大学・大学院医学研究科・准教授）
 研究代表者：森戸 大介（昭和大学・医学部・講師）
 研究代表者：上田 洋司（藤田医科大学・医科学研究センター・講師）
 研究代表者：沖米田 司（関西学院大学・生命環境学部・教授）
 研究代表者：高岡 洋輔（東北大学・理学研究科・准教授）
 研究代表者：宮前 友策（筑波大学・生命環境系・准教授）
 研究代表者：寺井 琢也（東京大学・大学院理学系研究科・准教授）
 研究代表者：合山 進（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授）
 研究代表者：寺 正行（東京農工大学・大学院工学研究院・准教授）
 研究代表者：鳴海 哲夫（静岡大学・工学部・准教授）
 研究代表者：林 剛介（名古屋大学・大学院工学研究科・准教授）
 研究代表者：前川 大志（慶應義塾大学・薬学部・専任講師）
 研究代表者：高橋 宏隆（愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・准教授）
 研究代表者：川口 充康（名古屋市立大学・大学院薬学研究科・講師）
 研究代表者：渡邊 信元（国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・嘱託職員）

2. 交付決定額(配分額)

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 30 年度	314,470,000 円	241,900,000 円	72,570,000 円
令和元年度	308,100,000 円	237,000,000 円	71,100,000 円
令和 2 年度	340,470,000 円	261,900,000 円	78,570,000 円
令和 3 年度	299,260,000 円	230,200,000 円	69,060,000 円
令和 4 年度	299,260,000 円	230,200,000 円	69,060,000 円
合計	1,561,560,000 円	1,201,200,000 円	360,360,000 円

3. 研究発表

(1) 雑誌論文

領域の研究期間中に合計 423 報の原著論文と 110 報の総説論文が掲載された。以下、班ごとに代表的な論文を示す。なお、研究期間終了後も本領域による研究論文が多数発表されており、重要な論文については、謝辞に本領域による研究成果であることが明記されていることを確認した上で一部取り上げた。研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付した。全て査読あり。

(計画研究 01) 佐伯班

1. Akizuki Y, Morita M, Mori Y, Kaiho-Soma A, Dixit S, Endo A, Shimogawa M, Hayashi G, Naito M, Okamoto A, Tanaka K, Saeki Y, *Ohtake F. cIAP1-based degraders induce degradation via branched ubiquitin architectures. **Nat. Chem. Biol.** 19, 311-322 (2023)
2. Huang Y, Yokoe H, Kaiho-Soma A, Takahashi K, Hirasawa Y, Morita H, *Ohtake F, *Kano H. Design, Synthesis, and Evaluation of Trivalent PROTACs Having a Functionalization Site with Controlled Orientation. **Bioconjug Chem** 33(1):142-151 (2022)
3. Hasegawa Y, Reyes TH, Uemura T, Baral A, Fujimaki A, Luo Y, Morita Y, Saeki Y, Maekawa S, Yasuda S, Mukuta K, Fukao Y, Tanaka K, Nakano A, Takagi J, Bhalariao RP, Yamaguchi J, Sato T. The TGN/EE SNARE protein SYP61 and the ubiquitin ligase ATL31 cooperatively regulate plant responses to carbon/nitrogen conditions in Arabidopsis. **Plant Cell** 34, 1354-1374 (2022)
4. Tsunoda T, Riku M, Yamada N, Tsuchiya H, Tomita T, Suzuki M, Kizuki M, Inoko A, Ito H, Murotani K, Murakami H, Saeki Y, *Kasai K. ENTREP/FAM189A2 downregulated in breast cancer encodes a new activator for ITCH ubiquitin ligase. **EMBO Rep.** 23, e51182 (2022)
5. Imada T, Shimi T, Kaio A, Saeki Y, *Kimura H. RNA polymerase II condensate formation and association with Cajal and histone locus bodies in living human cells. **Genes Cells** 26, 298-312 (2021)
6. Yokoo H, Shibata N, Endo A, Ito T, Yanase Y, Murakami Y, Fujii K, Hamamura K, Saeki Y, Naito M, Aritake K, *Demizu Y. Discovery of a highly potent and selective degrader targeting hematopoietic prostaglandin D synthase via in silico design. **J. Med. Chem.** 64, 15868-15882 (2021)
7. Kaiho-Soma A, Akizuki Y, Igarachi K, Endo A, Shoda T, Kawase Y, Demizu Y, Naito M, Saeki Y, Tanaka K, *Ohtake F. TRIP12 promotes small molecule-induced degradation of BRD4 through K29/K48 branched ubiquitin chains. **Mol. Cell** 81, 1411-1424 (2021)
8. Nakabayashi O, Takahashi H, Moriwaki K, Komazawa S, Ohtake F, Murai Y, Koyahara Y, Saeki Y, Yoshida Y, Yamazaki S, Tokunaga F, Sawasaki T, *Nakano H. MIND bomb 2 prevents RIPK1 kinase activity-dependent and -independent apoptosis through ubiquitylation of cFLIP. **Commun. Biol.** 4, 80 (2021)
9. *Ohtake F. Mass Spectrometry Technologies for Deciphering the Ubiquitin Code. **Trends Biochem. Sci.** 45, 820-821 (2020)
10. Fuseya Y, Fujita H, Kim M, Ohtake F, Nishide A, Sasaki K, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi R, *Iwai K. The HOIL-1L ligase modulates immune signaling and cell death via mono-ubiquitination of LUBAC. **Nat. Cell Biol.** 22, 663-673 (2020)
11. Oikawa D, Sato Y, Ohtake F, Komakura K, Hanada K, Sugawara K, Terawaki S, Mizukami Y, Phuong HT, Iio K, Obika S, Fukushi M, Irie T, Tsuruta D, Sakamoto S, Tanaka K, Saeki Y, Fukai S, *Tokunaga F. Molecular bases for HOIPs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses. **Commun. Biol.** 3, 163 (2020)
12. Matsuo Y, Tesina P, Nakajima S, Mizuno M, Endo A, Buschauer R, Cheng J, Shounai O, Ikeuchi K, Iwasaki S, Saeki Y, Becker T, *Beckmann R, *Inada T. RQT complex dissociates ribosomes collided on endogenous RQC substrate SDD1. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 27, 323-332 (2020)
13. *Nishiyama A, Mulholland C, Bultmann S, Kori A, Endo A, Saeki Y, Qin W, Trummer C, Chiba Y, Yokoyama H, Kumamoto S, Kawakami T, Hojo H, Nagae G, Aburatani H, Tanaka K, *Arita K, *Leonhardt H, *Nakanishi M. Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure the stable maintenance DNA methylation. **Nat. Commun.** 11, 1222 (2020)

14. Yasuda S, Tsuchiya H, Kaiho A, Guo Q, Ikeuchi K, Endo A, Arai N, Ohtake F, Murata S, Inada T, Baumeister W, Fernandez-Busnadiego R, *Tanaka K, *Saeki Y. Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. **Nature** 578, 296-300 (2020)
15. Sato Y, Tsuchiya H, Yamagata A, Okatsu K, Tanaka, K, *Saeki Y, *Fukai S. Structural insights into ubiquitin recognition and Ufd1 interaction of Npl4. **Nat. Commun.** 10, 5708 (2019)

(計画研究 02) 岩井班

1. *Sasaki K, Hayamizu Y, Murakami R, Toi M, *Iwai K. Linear ubiquitination-induced necrotic tumor remodeling elicits immune evasion. **FEBS Lett.** 597, 1193-1212 (2023)
2. Jimbo K, Hattori A, Koide S, Ito T, Sasaki K, Iwai K, Nannya Y, Iwama A, Tojo A, *Konuma T. Genetic deletion and pharmacologic inhibition of E3 ubiquitin ligase HOIP impairs the propagation of myeloid leukemia. **Leukemia** 37, 122-133 (2023)
3. Shinkawa Y, Imami K, Fuseya Y, Sasaki K, Ohmura K, Ishihama Y, Morinobu A, Iwai K. ABIN1 is a signal-induced autophagy receptor that attenuates NF- κ B activation by recognizing linear ubiquitin chains. **FEBS Lett.** 596(9), 1147-1164, (2022)
4. Nakagawa Y, Arafiles JVV, Kawaguchi Y, Nakase I, Hirose H, *Futaki S. Stearylated Macropinocytosis-Inducing Peptides Facilitating the Cellular Uptake of Small Extracellular Vesicles. **Bioconjug. Chem.** 33, 869-880 (2022)
5. Okano S, Kawaguchi Y, Kawano K, Hirose H, Imanishi M, *Futaki S. Split luciferase-based estimation of cytosolic cargo concentration delivered intracellularly via attenuated cationic amphiphilic lytic peptides. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 72, 128875 (2022)
6. *Yoshida Y, Asahina M, Murakami A, Kawawaki J, Yoshida M, Fujinawa R, Iwai K, Tozawa R, Matsuda N, Tanaka K, Suzuki T. Loss of peptide:N-glycanase causes proteasome dysfunction mediated by a sugar-recognizing ubiquitin ligase. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 118(27), e2102902118, (2021)
7. Morimoto D, Walinda E, Takashima S, Nishizawa M, Iwai K, Shirakawa M, *Sugase K. Structural dynamic heterogeneity of polyubiquitin subunits affects phosphorylation susceptibility. **Biochemistry** 60(8), 573-583 (2021)
8. Arafiles JVV, Hirose H, Hirai Y, Kuriyama M, Sakyamah MM, Nomura W, Sonomura K, Imanishi M, Otaka A, Tamamura H, *Futaki S. Discovery of a macropinocytosis-inducing peptide potentiated by medium-mediated intramolecular disulfide formation. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 60,11928-11936 (2021)
9. Iwata T, Hirose H, Sakamoto K, Hirai Y, Arafiles JVV, Akishiba M, Imanishi M, *Futaki S. Liquid Droplet Formation and Facile Cytosolic Translocation of IgG in the Presence of Attenuated Cationic Amphiphilic Lytic Peptides. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 60, 19804-19812 (2021)
10. Jo T, *Nishikori M, Kogure Y, Arima H, Sasaki K, Sasaki Y, Nakagawa T, Iwai F, Momose S, Shiraishi A, Kiyonari H, Kagaya N, Onuki T, Shin-ya K, Yoshida M, Kataoka K, Ogawa S, *Iwai K, Takaori-Kondo A. LUBAC accelerates B-cell lymphomagenesis by conferring B cells resistance to genotoxic stress. **Blood** 136, 684–697 (2020)
11. Fuseya Y, Fujita H, Kim M, Ohtake F, Nishide A, Sasaki K, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi R, *Iwai K. The HOIL-1L ligase modulates immune signaling and cell death via mono-ubiquitination of LUBAC. **Nat. Cell Biol.** 22, 663-673 (2020)
12. Sakamoto K, Akishiba M, Iwata T, Murata K, Mizuno S, Kawano K, Imanishi M, Sugiyama F, *Futaki S. Optimizing Charge Switching in Membrane Lytic Peptides for Endosomal Release of Biomacromolecules. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 59, 19990 (2020)
13. Sasaki K, Himeno A, Nakagawa T, Sasaki Y, Kiyonari H, *Iwai K. Modulation of autoimmune pathogenesis by T cell-triggered inflammatory cell death. **Nat. Commun.** 10, 3878 (2019)
14. Wu M, Chang Y, Hu H, Mu R, Zhang Y, Qin X, Duan X, Li W, Tu H, Zhang W, Wang G, Han Q, Li A, Zhou T, Iwai K, Zhang X, *Li H. LUBAC controls chromosome alignment by targeting CENP-E to attached kinetochores. **Nat. Commun.** 10, 273 (2019)
15. Azuma Y, Imai H, Kawaguchi Y, Nakase I, Kimura H, *Futaki S. Modular redesign of a cationic lytic peptide to promote the endosomal escape of biomacromolecules. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 57, 12771 (2018)

(計画研究 03) 村田班

1. Iriki T, Iio H, Yasuda S, Masuta S, Kato M, Kosako H, Hirayama S, Endo A, Ohtake F, Kamiya M, Urano Y, Saeki Y, Hamazaki J, *Murata S. Senescent cells form nuclear foci that contain the 26S proteasome. **Cell Rep.** 42, 112880 (2024)
2. *Yamano K, Sawada M, Kikuchi R, Nagataki K, Kojima W, Sugihara A, Fujino T, Tanaka K, Hayashi G, Murakami H, Matsuda N. Optineurin provides a mitophagy contact site for TBK1 activation. **EMBO J.** 43, 754-779 (2024)
3. Hayashida R, Kikuchi R, Imai K, Kojima W, Yamada T, Iijima M, Sesaki H, Tanaka K, *Matsuda N, *Yamano K. Elucidation of ubiquitin-conjugating enzymes that interact with RBR-type ubiquitin ligases using a liquid-liquid phase separation-based method. **J. Biol. Chem.** 229, 102822 (2023)
4. Watanabe A, Hama K, Watanabe K, Fujiwara Y, Yokoyama K, Murata S, *Takita R. Controlled tetradeuteration of straight-chain fatty acids: synthesis, application, and insight into the metabolism of oxidized linoleic acid. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 61, e202202779 (2022)
5. *Tanahashi N, Komiyama M, Tanaka M, Yokobori Y, Murata S, Tanaka K. The effect of nutrient deprivation on proteasome activity in 4-week-old mice and 24-week-old mice. **J. Nutr. Biochem.** 105, 108993 (2022)
6. *Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Tsumura M, Yamashita Y, Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura K, *Kaisho T*. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. **Nat. Commun.** 12, 6819 (2021)
7. Takehara Y, Yashiroda H, Matsuo Y, Zhao X, Kamigaki A, Matsuzaki T, Kosako H, Inada T, *Murata S. The ubiquitination-deubiquitination cycle on the ribosomal protein eS7A is crucial for efficient translation. **iScience** 24, 102145 (2021)
8. Kojima W, *Yamano K, Kosako H, Imai K, Kikuchi R, Tanaka K, Matsuda N. Mammalian BCAS3 and C16orf70 associate with the phagophore assembly site in response to selective and non-selective autophagy. **Autophagy** 17, 2011-2036 (2021)
9. Hashimoto E, Okuno S, Hirayama S, Arata Y, Goto T, Kosako H, Hamazaki J, *Murata S. Enhanced O-GlcNAcylation mediates cytoprotection under proteasome impairment by promoting proteasome turnover in cancer cells. **iScience** 23, 101299 (2020)
10. Waku T, Nakamura N, Koji M, Watanabe H, Katoh H, Tatsumi C, Tamura N, Hatanaka A, Hirose S, Katayama H, Tani M, Kubo Y, Hamazaki J, Hamakubo T, Watanabe A, Murata S, *Kobayashi A. NRF3-POMP-20S proteasome assembly axis promotes cancer development *via* ubiquitin-independent proteolysis of p53 and Rb. **Mol. Cell. Biol.** 40: e597-19 (2020)
11. Yasuda S, Tsuchiya H, Kaiho A, Guo Q, Ikeuchi K, Endo A, Arai N, Ohtake F, Murata S, Inada T, Baumeister W, Fernández-Busnadiego R, Tanaka K, *Saeki Y. Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. **Nature** 578, 296–300 (2020)
12. *Yamano K, Kikuchi R, Kojima W, Hayashida R, Koyano F, Kawawaki J, Shoda T, Demizu Y, Naito M, Tanaka K, *Matsuda N. Critical Role of Mitochondrial Ubiquitination and the OPTN-ATG9A Axis in Mitophagy. **J. Cell Biol.** 219, e201912144 (2020)
13. Arata Y, Watanabe A, Motosugi R, Iemura S, Natsume T, Mukai K, Taguchi T, Hirayama S, Hamazaki J, *Murata S. FAM48A mediates compensatory autophagy induced by proteasome impairment. **Genes Cells** 24, 559-568 (2019)
14. Koyano F, Yamano K, Kosako H, Kimura Y, Kimura M, Fujiki Y, Tanaka K, *Matsuda N. Parkin-mediated ubiquitylation redistributes MITOL/March5 from mitochondria to peroxisomes. **EMBO Rep.** 20, e47728 (2019)
15. Tomita T, Hirayama S, Sakurai Y, Ohte Y, Yoshihara H, Saeki Y, Hamazaki J, *Murata S. Specific Modification of Aged Proteasomes Revealed by Tag-Exchangeable Knock-In Mice. **Mol. Cell. Biol.** 39, e00426-18 (2019)

(計画研究 04) 深井班

1. Li Y, Okatsu K, Fukai S, *Sato Y. Structural basis for specific recognition of K6-linked polyubiquitin chains by the TAB2 NZF domain. **Biophys. J.** 120, 3355-3362 (2021)

2. *[Takahashi H](#), Yamanaka S, Kuwada S, Higaki K, Kido K, Sato Y, [Fukai S](#), Tokunaga F, *Sawasaki T. A Human DUB Protein Array for Clarification of Linkage Specificity of Polyubiquitin Chain and Application to Evaluation of Its Inhibitors. **Biomedicines** 8, 152 (2020)
3. [Oikawa D](#), Sato Y, [Ohtake F](#), Komakura K, Hanada K, Sugawara K, Terawaki S, Mizukami Y, Phuong HT, Iio K, Obika S, Fukushima M, Irie T, Tsuruta D, Sakamoto S, Tanaka K, [Saeki Y](#), [Fukai S](#), *Tokunaga F. Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses. **Commun. Biol.** 3, 163 (2020)
4. Yamanaka S, Sato Y, Oikawa D, Goto E, [Fukai S](#), Tokunaga F, *[Takahashi H](#), *Sawasaki T. Subquinocin, a small molecule inhibitor of CYLD and USP-family deubiquitinating enzymes, promotes NF- κ B signaling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 524, 1-7 (2020)
5. Sato Y, Tsuchiya H, Yamagata A, Okatsu K, Tanaka K, *[Saeki Y](#), *[Fukai S](#). Structural insights into ubiquitin recognition and Ufd1 interaction of Npl4. **Nat. Commun.** 10, 5708 (2019)
6. Takahashi TS, Sato Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Saijo M, *[Fukai S](#). Structural basis of ubiquitin recognition by the winged-helix domain of Cockayne syndrome group B protein. **Nucleic Acids Res.** 47, 3784-3794 (2019)
7. Okatsu K, Sato Y, Yamano K, Matsuda N, Negishi L, Takahashi A, Yamagata A, Goto-Ito S, Mishima M, Ito Y, Oka T, Tanaka K, *[Fukai S](#). Structural insights into ubiquitin phosphorylation by PINK1. **Sci. Rep.** 8, 10382 (2018)

(計画研究 05) 内藤班

1. Xu H, Kurohara T, Ohoka N, Tsuji G, Inoue T, [Naito M](#), *[Demizu Y](#). Development of a versatile solid-phase synthesis of PROTAC with diverse E3 ligands. **Bioorg. Med. Chem.** 86, 117293 (2023)
2. Ohoka N, Suzuki M, Uchida T, Tsukumo Y, Yoshida M, Inoue T, Ohki H, *[Naito M](#). Development of a potent small-molecule degrader against oncogenic BRAF(V600E) protein that evades paradoxical MAPK activation. **Cancer Sci.** 113, 2828-2838 (2022)
3. Ohoka N, Suzuki M, Uchida T, Tsuji G, Tsukumo Y, Yoshida M, Inoue T, [Demizu Y](#), Ohki H, *[Naito M](#). Development of Gilteritinib-Based Chimeric Small Molecules that Potently Induce Degradation of FLT3-ITD Protein. **ACS Med. Chem. Lett.** 13, 1885-1891 (2022)
4. Naganuma M, *Ohoka N, Tsuji G, Tsujimura H, Matsuno K, Inoue T, [Naito M](#), *[Demizu Y](#). Development of chimeric molecules that degrade the estrogen receptor using decoy oligonucleotide ligands. **ACS Med. Chem. Lett.** 13, 134-139 (2022)
5. Hirai K, Yamashita H, *Tomoshige S, Mishima Y, Niwa T, Ohgane K, Ishii M, Kanamitsu K, Ikemi Y, Nakagawa S, Taguchi H, Sato S, Hashimoto Y, *[Ishikawa M](#). Conversion of a PROTAC mutant huntingtin degrader into small-molecule hydrophobic tags focusing on drug-like properties. **ACS Med. Chem. Lett.** 13, 396-402 (2022)
6. Yamamoto J, [Ito T](#), Yamaguchi Y, *Handa H. Discovery of CRBN as a target of thalidomide: a breakthrough for progress in the development of protein degraders. **Chem. Soc. Rev.** 51, 6234-6250 (2022)
7. Yokoo H, *Shibata N, Endo A, Ito T, Yanase Y, Murakami Y, Fujii K, Hamamura K, [Saeki Y](#), *[Naito M](#), *Aritake K, *[Demizu Y](#). Discovery of a highly potent and selective PROTAC targeting hematopoietic prostaglandin D synthase via in silico design. **J. Med. Chem.** 64, 15868-15882 (2021)
8. Nakane K, *Sato S, Niwa T, Tsushima M, Tomoshige S, Taguchi H, [Ishikawa M](#), Nakamura H. Proximity Histidine Labeling by Umpolung Strategy Using Singlet Oxygen. **J. Am. Chem. Soc.** 143, 7726-7731 (2021)
9. Morimoto J, Miyamoto K, Ichikawa Y, Uchiyama M, Makishima M, Hashimoto Y, *[Ishikawa M](#). Improvement in aqueous solubility of achiral symmetric cyclofenil by modification to a chiral asymmetric analog. **Sci. Rep.** 11, 12697 (2021)
10. Shibata N, Ohoka N, Tsuji G, [Demizu Y](#), Miyawaza K, Ui-Tei K, Akiyama T, *[Naito M](#). Deubiquitylating enzyme USP25 suppresses the degradation of oncogenic BCR-ABL fusion protein and is required for cell proliferation of Ph-positive leukemia. **Oncogene** 39, 3867-3878 (2020)
11. Yamamoto J, Suwa T, Murase Y, Tateno S, Mizutome H, Asatsuma-Okumura T, Shimizu N, Kishi T, Momose S, Kizaki M, [Ito T](#), *Yamaguchi Y, *Handa H. ARID2 is a pomalidomide-dependent CRL4CRBN substrate in multiple myeloma cells. **Nat. Chem. Biol.** 16, 1208-1217 (2020)

12. Yamashita H, Tomoshige S, Nomura S, Ohgane K, Hashimoto Y, *Ishikawa M. Application of Protein Knockdown Strategy Targeting β -Sheet Structure to Multiple Disease-associated Polyglutamine Proteins. **Bioorg. Med. Chem.** 28, 115175 (2020)
13. Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, Kurihara M, Demizu Y, *Naito M. Development of small molecule chimeric degraders that bring target proteins and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) E3 ligase into close proximity. **ACS Chem. Biol.** 14, 2822-2832 (2019)
14. Asatsuma-Okumura T, Ando H, De Simone M, Yamamoto J, Sato T, Shimizu N, Asakawa K, Yamaguchi Y, Ito T, *Guerrini L, *Handa H. p63 is a cereblon substrate involved in thalidomide teratogenicity. **Nat. Chem. Biol.** 15, 1077-1084 (2019)
15. Shibata N, Shimokawa K, Nagai K, Ohoka N, Hattori T, Miyamoto N, Ujikawa O, Sameshima T, Nara H, Cho N, *Naito M. Pharmacological difference between degrader and inhibitor against oncogenic BCR-ABL kinase. **Sci. Rep.** 8, 13549 (2018)

(計画研究 06) 吉田班

1. *Sasaki K, Suzuki M, Sonoda T, Schneider-Poetsch T, Ito A, Takagi M, Fujishiro S, Sohtome Y, Dodo K, Umehara T, Aburatani H, Shin-ya K, Nakao Y, Sodeoka M, *Yoshida M. Visualization of the dynamic interaction between nucleosomal histone H3K9 tri-methylation and HP1 α chromodomain in living cells. **Cell Chem. Biol.** 29, 1153-1161.e5 (2022)
2. Chhipi-Shrestha JK, Schneider-Poetsch T, Suzuki T, Mito M, Khan K, Dohmae N, *Iwasaki S, *Yoshida M. Splicing modulators elicit global translational repression by condensate-prone proteins translated from introns. **Cell Chem. Biol.** 29, 259-275.e10 (2022)
3. Kato H, Nemoto K, Shimizu M, Abe A, Asai S, Ishihama N, Matsuoka S, Daimon T, Ojika M, Kawakita K, Onai K, Shirasu K, Yoshida M, Ishiura M, Takemoto D, Takano Y, Terauchi R. Recognition of pathogen-derived sphingolipids in *Arabidopsis*. **Science** 376(6595):857-860 (2022)
4. Yoshioka H, Kawamura T, Muroi M, Kondoh Y, Honda K, Kawatani M, Aono H, Waldmann H, Watanabe N, *Osada H. Identification of a small molecule that enhances ferroptosis via inhibition of FSP1. **ACS Chem. Biol.** 17, 483-491 (2022)
5. Yoshimoto R, Jagat K, Chhipi-Shrestha JK, Schneider-Poetsch T, Furuno M, Burroughs M, Noma S, Suzuki Hi, Hayashizaki Y, Mayeda A, Nakagawa S, Kaida D, *Iwasaki S, *Yoshida M. Spliceostatin A interaction with SF3B1 limits U1 snRNP availability and causes premature cleavage and polyadenylation. **Cell Chem. Biol.** 28, 1356-1365 (2021)
6. Kobayashi H, Hatakeyama H, Nishimura H, Yokota M, Suzuki S, Tomabeche Y, Shirouzu M, Osada H, Mimaki M, *Goto Y, *Yoshida M. Chemical reversal of abnormalities in cells carrying mitochondrial DNA mutations. **Nat. Chem. Biol.** 17, 335-343 (2021)
7. *Pradipta AR, *Tanaka K. Biofunctional chemistry and reactivity of biogenic acrolein for cancer diagnosis and therapy. **Chem. Commun.** 57, 9798-9806 (2021)
8. *Kawatani M, Aono H, Shimizu T, Ohkura S, Hiranuma S, Muroi M, Ogawa N, Ohishi T, Ohba S, Kawada M, Yamazaki K, Dan S, *Osada H. Identification of dihydroorotate dehydrogenase inhibitors -indoluidins - that inhibit cancer cell growth. **ACS Chem. Biol.** 16, 2570-2580 (2021)
9. *Kawatani M, Aono H, Hiranuma S, Shimizu T, Muroi M, Ogawa N, Ohishi T, Ohba S, Kawada M, Nogawa T, Okano A, Hashizume D, *Osada H. Identification of a small-molecule GLUT inhibitor, glutipyrin, that inhibits cancer cell growth. **ACS Chem. Biol.** 16, 1576-1586 (2021)
10. Jo T, *Nishikori M, Kogure Y, Arima H, Sasaki K, Sasaki Y, Nakagawa T, Iwai F, Momose S, Shiraishi A, Kiyonari H, Kagaya N, Onuki T, Shin-Ya K, Yoshida M, Kataoka K, Ogawa S, *Iwai K, Takaori-Kondo A. LUBAC accelerates B-cell lymphomagenesis by conferring resistance to genotoxic stress on B cells. **Blood** 136, 684-697 (2020)
11. Han P, Shichino Y, Schneider-Poetsch T, Mito M, Hashimoto S, Udagawa T, Kohno K, Yoshida M, Mishima Y, Inada T, *Iwasaki S. Genome-wide survey of ribosome collision. **Cell Rep.** 31, 107610 (2020)

12. Yoshida K, Kondoh Y, Iwahashi F, Nakano T, Honda K, Nagano E, *Osada H. Abscisic acid derivatives with different alkyl chain lengths activate distinct abscisic acid receptor subfamilies. **ACS Chem. Biol.** 14, 1964-1971 (2019)
13. Takase S, Kurokawa R, Kondoh Y, Honda K, Suzuki T, Kawahara T, Ikeda H, Dohmae N, Osada H, Shin-Ya K, Kushiro T, *Yoshida M, *Matsumoto K. Mechanism of action of prethioviridamide, an anticancer ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide with a polythioamide structure. **ACS Chem. Biol.** 14, 1819-1828 (2019)
14. Simpkins SW, Deshpande R, Nelson J, Li SC, Piotrowski JS, Ward HN, Yashiroda Y, Osada H, Yoshida M, Boone C, *Myers CL. Using BEAN-counter to quantify genetic interactions from multiplexed barcode sequencing experiments. **Nat. Protoc.** 14(2):415-440 (2019)
15. Tanei T, Pradipta AR, Morimoto K, Fujii M, Arata M, Ito A, Yoshida M, Saigitbatalova E, Kurbangalieva A, Ikeda JI, Morii E, Noguchi S, Tanaka K. Cascade reaction in human live tissue allows clinically applicable diagnosis of breast cancer morphology. **Adv. Sci.** 2018 6, 1801479 (2018)

(計画研究 07) 岡本班

1. Furuhashi T, Racheal P, Murayama I, Toyoda U, *Okamoto A. One-Pot, Photocontrolled Enzymatic Assembly of the Structure-Defined Heterotypic Polyubiquitin Chain. **J. Am. Chem. Soc.** 145, 21, 1169-11700 (2023)
2. *Morihiro K, Osumi H, Morita S, Hattori T, Baba M, Harada N, Ohashi R, *Okamoto A. Oncolytic Hairpin DNA Pair: Selective Cytotoxic Inducer through MicroRNA-Triggered DNA Self-Assembly. **J. Am. Chem. Soc.** 145, 135-142 (2023)
3. Akizuki Y, Morita M, Mori Y, Kaiho-Soma A, Dixit S, Endo A, Shimogawa M, Hayashi G, Naito M, Okamoto A, Tanaka K, Saeki Y, *Ohtake F. cIAP1-based degraders induce degradation via branched ubiquitin architectures. **Nat. Chem. Biol.** 19, 311-322 (2023)
4. Kosaka T, *Yamaguchi S, Izuta S, Yamahira S, Shibasaki Y, Tateno H, *Okamoto A. Bioorthogonal Photoreactive Surfaces for Single-Cell Analysis of Intercellular Communications. **J. Am. Chem. Soc.** 144, 17980-17988 (2022)
5. Nakatsu K, Okamoto A, *Hayashi G, *Murakami H. Repetitive Thiazolidine Deprotection Using a Thioester-Compatible Aldehyde Scavenger for One-Pot Multiple Peptide Ligation. **Angew. Chem. Int. Ed.** 134, e202206240 (2022)
6. *Yamaguchi S, Yamamoto K, Yamamoto R, Takamori S, Ishiwatari A, Minamihata K, Nagamune T, *Okamoto A. Intracellular Protein Photoactivation Using Sterically Bulky Caging. **ChemBioChem** 23, e202200476 (2022)
7. Pan M, Zorbas C, Sugaya M, Ishiguro K, Kato M, Nishida M, Zhang F, Candeias M, Okamoto A, Ishikawa T, Soga T, Aburatani H, Sakai J, Matsumura Y, Suzuki T, Proud G, Lafontaine J, *Osawa T. Glutamine Deficiency in Solid Tumor Cells Confers Resistance to Ribosomal RNA Synthesis Inhibitors. **Nat. Commun.** 13, 3706 (2022)
8. Morihiro K, Moriyama Y, Nemoto Y, Osumi H, *Okamoto A. anti-syn Unnatural Base Pair Enables Alphabet-Expanded DNA Self-Assembly. **J. Am. Chem. Soc.** 143, 14207-14217 (2021)
9. Kamo N, Kujirai T, Kurumizaka H, Murakami H, *Hayashi G, *Okamoto A. Organoruthenium-Catalyzed Chemical Protein Synthesis to Elucidate the Functions of Epigenetic Modifications on Heterochromatin Factors. **Chem. Sci.** 12, 5926-5937 (2021)
10. Hao F, Murphy K J, Kujirai T, Kamo N, Kato J, Koyama M, Okamoto A, Hayashi G, Kurumizaka H, Hayes J J. Acetylation-Modulated Communication between the H3 N-Terminal Tail Domain and the Intrinsically Disordered H1 C-Terminal Domain. **Nucleic Acids Res.** 48, 11510-11520 (2020)
11. Nakatsu K, Yanase M, *Hayashi G, *Okamoto A. Fmoc-Compatible and C-terminal-Sequence-Independent Peptide Alkyl Thioester Formation Using Cysteinylprolyl Imide. **Org. Lett.** 22(12), 4670-4674 (2020)
12. Chen J, Morihiro K, Fukui D, Guo L, *Okamoto A. Live Cell Sensing of Telomerase Activity Using Hybridization-Sensitive Fluorescent Oligonucleotide Probes. **ChemBioChem** 21, 1022-1027 (2020)
13. Yanase M, Nakatsu K, Cardoso CJ, Konda Y, *Hayashi G, *Okamoto A. Cysteinylprolyl Imide (CPI) Peptide: A Highly Reactive and Easily Accessible Crypto-thioester for Chemical Protein Synthesis. **Chem. Sci.** 10, 5967-5975 (2019)

14. Kamo N, *Hayashi G, *Okamoto A. Triple Function of 4-Mercaptophenylacetic Acid Promotes One-Pot Multiple Peptide Ligation. **Angew. Chem. Int. Ed.** 57, 16533-16537 (2018)

(公募研究) 畠山 鎮次

1. Kasuga Y, Ouda R, Watanabe M, Sun X, Kimura M, Hatakeyama S, *Kobayashi KS. FBXO11 constitutes a major negative regulator of MHC class II through ubiquitin-dependent proteasomal degradation of CIITA. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 120, e2218955120 (2023)
2. Inoue A, Watanabe M, Kondo T, Hirano, S, *Hatakeyama S. TRIM22 negatively regulates MHC-II expression. **Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Res.** 1869, 119328 (2022)
3. *Nakazono A, Nakamaru Y, Ramezanpour M, Kondo T, Watanabe, M, Hatakeyama S, Kimura S, Honma A, Wormald PJ, Vreugde S, Suzuki M, Homma A: Fluticasone propionate suppresses Poly(I:C)-induced ACE2 in primary human nasal epithelial cells. **Front. Cell. Infect. Microbiol.** 11, 655666 (2021)
4. *Watanabe M, Saeki Y, Takahashi H, Ohtake F, Yoshida Y, Kasuga Y, Kondo T, Yaguchi H, Suzuki M, Ishida H, Tanaka K, *Hatakeyama S. TUBE-based approach coupled with ligase trapping for identification of E3 ubiquitin ligase substrates. **Commun. Biol.** 3, 592 (2020)

(公募研究) 稲田 利文

1. Buschauer R, Matsuo Y, Sugiyama T, Chen YH, Alhusaini N, Sweet T, Ikeuchi K, Cheng J, Matsuki Y, Gilmozzi A, Berninghausen O, Becker T, *Coller J, *Inada T, *Beckmann R. Ccr4-Not monitors the translating ribosome for codon optimality. **Science** 368, 6448 (2020)
2. Matsuo Y, Tesina P, Nakajima S, Mizuno M, Endo A, Buschauer R, Cheng J, Shounai O, Ikeuchi K, Iwasaki S, Saeki Y, Becker T, *Beckmann R, *Inada T. RQT complex dissociates ribosomes collided on endogenous RQC substrate SDD1. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 27, 323-332 (2020)

(公募研究) 松沢 厚

1. Noguchi T, Sekiguchi Y, Shimada T, Suzuki W, Yokosawa T, Itoh T, Yamada M, Suzuki M, Kurokawa R, Hirata Y, *Matsuzawa A. LLPS of SQSTM1/p62 and NBR1 as outcomes of lysosomal stress response limits cancer cell metastasis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 120, e2311282120 (2023)
2. Sekiguchi Y, Takano S, Noguchi T, Kagi T, Komatsu R, Tan M, Hirata Y, *Matsuzawa A. The NLRP3 inflammasome works as a sensor for detecting hypoactivity of the mitochondrial Src family kinases. **J. Immunol.** 210, 795-806 (2023)
3. Yamada Y, Noguchi T, Suzuki M, Yamada M, Hirata Y, *Matsuzawa A. Reactive sulfur species disaggregate the SQSTM1/p62-based aggresome-like induced structures via the HSP70 induction and prevent parthanatos. **J. Biol. Chem.** 104710 (2023)
4. Shimada T, Yabuki Y, Noguchi T, Tsuchida M, Komatsu R, Hamano S, Yamada M, Ezaki Y, Hirata Y, *Matsuzawa A. The distinct roles of LKB1 and AMPK in p53-dependent apoptosis induced by cisplatin. **Int. J. Mol. Sci.** 23, 10064 (2022)
5. Hirata Y, Takahashi M, Yamada Y, Matsui R, Inoue A, Ashida R, Noguchi T, *Matsuzawa A. trans-Fatty acids promote p53-dependent apoptosis triggered by cisplatin-induced DNA interstrand crosslinks via the Nox-RIP1-ASK1-MAPK pathway. **Sci. Rep.** 11, 10350 (2021)

(公募研究) 西山 敦哉

1. Miyashita R, *Nishiyama A, Qin W, Chiba Y, Kori S, Kato N, Konishi C, Kumamoto S, Kozuka-Hata H, Oyama M, Kawasoe Y, Tsurimoto T, Takahashi TS, Leonhardt H, Arita K, *Nakanishi M. The termination of UHRF1-dependent PAF15 ubiquitin signaling is regulated by USP7 and ATAD5. **eLife.** 12, e79013 (2023)
2. Kikuchi A, Onoda H, Yamaguchi K, Kori S, Matsuzawa S, Chiba Y, Tanimoto S, Yoshimi S, Sato H, Yamagata A, Shirouzu M, Adachi N, Sharif J, Koseki H, Nishiyama A, Nakanishi M, Defossez PA, *Arita K. Structural basis for activation of DNMT1. **Nat. Commun.** 13, 7130 (2022)

3. Kumamoto S, *[Nishiyama A](#), Chiba Y, Miyashita R, Konishi C, Azuma Y, *Nakanishi M. HPF1-dependent PARP activation promotes LIG3-XRCC1-mediated backup pathway of Okazaki fragment ligation. **Nucleic Acids Res.** 49, 5003-5016 (2021)
4. *[Nishiyama A](#), Mulholland C, Bultmann S, Kori A, Endo A, [Saeki Y](#), Qin W, Trummer C, Chiba Y, Yokoyama H, Kumamoto S, Kawakami T, Hojo H, Nagae G, Aburatani H, Tanaka K, *[Arita K](#), *Leonhardt H, *Nakanishi M. Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure the stable maintenance DNA methylation. **Nat. Commun.** 11, 1222 (2020)

(公募研究) 福嶋 俊明

1. Kakihara K, Asamizu K, Moritsugu K, Kubo M, Kitaguchi T, Endo A, Kidera A, Ikeguchi M, Kato A, *Komada M, *[Fukushima T](#). Molecular basis of ubiquitin-specific protease 8 autoinhibition by the WW-like domain. **Commun. Biol.** 4, 1272 (2021)
2. *Beziat V, Rapaport F, Hu J, Titeux M, Bonnet des Claustres M, Bourgey M, Griffin H, Bandet E, Ma CS, Sherkat R, Rokni-Zadeh H, Louis DM, Changi-Ashtiani M, Delmonte OM, [Fukushima T](#), (15 名省略), Bossuyt X, Shahrooei M, *Casanova JL. Humans with inherited T cell CD28 deficiency are susceptible to skin papillomaviruses but are otherwise healthy. **Cell** 184, 3812-3828 (2021)
3. Naito S, *[Fukushima T](#), Endo A, Denda K, *Komada M. Nik-related kinase is targeted for proteasomal degradation by the chaperone-dependent ubiquitin ligase CHIP. **FEBS Lett.** 594, 1778-1786 (2020)

(公募研究) 川原裕之

1. Miyauchi M, Matsumura R, *[Kawahara H](#). BAG6 supports stress fiber formation by preventing the ubiquitin-mediated degradation of RhoA. **Mol. Biol. Cell.** 34 (2023)
2. Takahashi T, Shirai J, Matsuda M, Nakanaga S, Matsushita S, Wakita K, Hayashishita M, Suzuki R, Noguchi A, Yokota N, and *[Kawahara H](#). Protein quality control machinery supports primary ciliogenesis by eliminating GDP-bound Rab8-family GTPases. **iScience** 26, 106652 (2023)
3. Takahashi T, Minami S, Tajima K, Tsuchiya Y, Sakai N, Suga K, Hisanaga S, Obayashi N, Fukuda M, *[Kawahara H](#). Cytoplasmic control of Rab-family small GTPases through BAG6. **EMBO Rep.** 20, e46794 (2019)

(公募研究) 有田 恭平

1. Hata K, Kobayashi N, Sugimura K, Qin W, Haxholli D, Chiba Y, Yoshimi S, [Hayashi G](#), Onoda H, Ikegami T, Mulholland CB, [Nishiyama A](#), Nakanishi M, Leonhardt H, *Konuma T, *[Arita K](#). Structural basis for the unique multifaceted interaction of DPPA3 with the UHRF1 PHD finger. **Nucleic Acids Res.** 50, 12527-12542 (2022)

(公募研究) 及川 大輔

1. [Oikawa D](#), Gi M, Kosako H, Shimizu K, [Takahashi H](#), Shiota M, Hosomi S, Komakura K, Wanibuchi H, Tsuruta D, Sawasaki T, *Tokunaga F. OTUD1 deubiquitinase regulates NF- κ B- and KEAP1-mediated inflammatory responses and reactive oxygen species-associated cell death pathways. **Cell Death & Disease.** 13, 694 (2022)
2. Hara Y, *Ando F, [Oikawa D](#), Ichimura K, Yanagawa H, Sakamaki Y, Nanamatsu A, Fujiki T, Mori S, Suzuki S, Yui N, Mandai S, Susa K, Mori T, Sohara E, Rai T, Takahashi M, Sasaki S, Kagechika, H, Tokunaga F, Uchida S. LRBA is essential for urinary concentration and body water homeostasis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 119, e2202125119 (2022)
3. [Oikawa D](#), Sato Y, [Ohtake F](#), Komakura K, Hanada K, Sugawara K, Terawaki S, Mizukami Y, Phuong HT, Iio K, Obika S, Fukushi M, Irie T, Tsuruta D, Sakamoto S, Tanaka K, [Saeki Y](#), [Fukai S](#), *Tokunaga F. Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses. **Commun. Biol.** 3, 163 (2020)

(公募研究) 森戸 大介

1. Sugihara M, *[Morito D](#), Ainuki S, Hirano Y, Ogino K, Kitamura A, Hirata H, Nagata K. The AAA+ ATPase/ubiquitin Ligase Mysterin Stabilizes Cytoplasmic Lipid Droplets. **J. Cell Biol.** 218, 949-960 (2019)

(公募研究) 上田 洋司

1. *[Ageta H](#), *Tsuchida K. Novel Therapeutic Strategies for Exosome-Related Diseases. **J. Cell Signal.** 3, 105-109 (2022)
2. [Ageta H](#), *Tsuchida K. Post-translational modification and protein sorting to small extracellular vesicles including exosomes by ubiquitin and UBLs. **Cell. Mol. Life Sci.** 76, 4829–4848 (2019)

(公募研究) 沖米田 司

1. Kamada Y, Ohnishi Y, Nakashima C, Fujii A, Terakawa M, Hamano I, Nakayamada U, Katoh S, Hirata N, Tateishi H, Fukuda R, Takahashi H, Lukacs GL, *[Okiyoneda T](#). HERC3 facilitates ERAD of select membrane proteins by recognizing membrane-spanning domains. **J. Cell Biol.** 233, e202309003 (2024)
2. Taniguchi S, Ito Y, Kiritani H, Maruo A, Sakai R, Ono Y, Fukuda R, *[Okiyoneda T](#). The Ubiquitin Ligase RNF34 Participates in the Peripheral Quality Control of CFTR (RNF34 Role in CFTR PeriQC). **Front. Mol. Biosci.** 9, 840649 (2022)
3. Sakai R, Fukuda R, Unida S, Aki M, Ono Y, Endo A, Kusumi S, Koga D, Fukushima T, Komada M, *[Okiyoneda T](#). The integral function of the endocytic recycling compartment is regulated by RFFL-mediated ubiquitylation of Rab11 effectors. **J. Cell Sci.** 7, 132 (2019)

(公募研究) 松尾 芳隆

1. Best K, Ikeuchi K, Kater L, Best D, Musial J, [Matsuo Y](#), Berninghausen O, Becker T, *Inada T, *Beckmann R. Structural basis for clearing of ribosome collisions by the RQT complex. **Nat. Commun.** 14, 921 (2023)
2. *Tesina P, Ebine S, Buschauer R, Thoms M, [Matsuo Y](#), *Inada T, *Beckmann R. Molecular basis of eIF5A-dependent CAT tailing in eukaryotic ribosome-associated quality control. **Mol. Cell** 83, 1-15 (2023)
3. *[Matsuo Y](#), Uchihashi T, *Inada T. Decoding of the ubiquitin code for clearance of colliding ribosomes by the RQT complex. **Nat. Commun.** 14, 79 (2023)
4. Tomomatsu S, Watanabe A, Tesina P, Hashimoto S, Ikeuchi K, Li S, [Matsuo Y](#), Beckmann R, *Inada T. Two modes of Cue2-mediated mRNA cleavage with distinct substrate recognition initiate No-go decay. **Nucleic Acids Res.** 51, 253-270 (2023)
5. Narita M, Denk T, [Matsuo Y](#), Sugiyama T, Kikuguchi C, Ito S, Sato N, Suzuki T, Hashimoto S, Machova I, Tesina P, *Beckmann R, *Inada T. A distinct human disome collision interface harbors K63-linked polyubiquitination of uS10 to trigger hRQT-mediated subunit dissociation. **Nat. Commun.** 13, 6411 (2022)
6. Li S, Ikeuchi K, Kato M, Buschauer R, Sugiyama T, Adachi S, Kusano H, Natsume T, Berninghausen O, [Matsuo Y](#), Becker T, *Beckmann R, *Inada T. Sensing of individual stalled 80S ribosomes by Fap1 for non-functional rRNA turnover. **Mol. Cell** 82, 3424-3437 (2022)

(公募研究) 佐藤 裕介

1. [Sato Y](#), Terawaki S, [Oikawa D](#), Shimizu K, Okina Y, Ito H, *Tokunaga F. Involvement of heterologous ubiquitination including linear ubiquitination in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. **Front. Mol. Biosci.** 10, 1089213 (2023)
2. *[Sato Y](#). Structural basis for the linkage specificity of ubiquitin-binding domain and deubiquitinase. **J. Biochem.** 172, 1-7 (2022)
3. Saito R, Tada Y, Oikawa D, [Sato Y](#), Seto M, Satoh A, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, *Kakita A. Spinocerebellar ataxia type 17-digenic *TBP/STUB1* disease: neuropathologic features of an autopsied patient. **Acta Neuropathol. Commun.** 10, 177 (2022)
4. Li Y, Okatsu K, [Fukai S](#), *[Sato Y](#). Structural basis for specific recognition of K6-linked polyubiquitin chains by the TAB2 NZF domain. **Biophys J.** 120, 3355-3362 (2021)

(公募研究) 山中 聡士

1. [Yamanaka S](#), Horiuchi Y, Matsuoka S, Kido K, Nishino K, Maeno M, Shibata N, Kosako H, *Sawasaki T. A

- proximity biotinylation-based approach to identify protein-E3 ligase interactions induced by PROTACs and molecular glues. **Nat. Commun.** 13, 183 (2022)
2. Yamanaka S, Murai H, Saito D, Abe G, Tokunaga E, Iwasaki T, Takahashi H, Takeda H, Suzuki T, Shibata N, Tamura K, *Sawasaki T. Thalidomide and its metabolite 5-hydroxythalidomide induce teratogenicity via the cereblon neosubstrate PLZF. **EMBO J.** 40, e105375 (2021)

(公募研究) 池田 史代

1. Rodriguez CA, Grishkovskaya I, Gomez DC, Vogel A, Sonn-Segev A, Kushwah MS, Schodl K, Deszcz L, Orban-Nemeth Z, Sakamoto S, Mechtler K, Kukura P, Clausen T, *Haselbach D, *Ikeda F. The linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC) generates heterotypic ubiquitin chains. **eLife** 10, e60660 (2021)
2. Gomez DC, Jonsson G, Schodl K, Deszcz L, Bestehorn A, Eislmayr K, Almagro J, Kavirayani A, Seida M, Fennell ML, Hagelkrueys A, Kovarik P, Penninger MJ, *Ikeda F. The ubiquitin ligase HOIL-1L regulates immune responses by interacting with linear ubiquitin chains. **iScience** 24, 103241 (2021)

(公募研究) 高岡 洋輔

1. *Takaoka Y, Suzuki K, Nozawa A, Takahashi H, Sawasaki T, *Ueda M. Protein-protein interactions between jasmonate-related master regulator MYC and transcriptional mediator MED25 depend on a short binding domain. **J. Biol. Chem.** 298, 101504 (2022)
2. Suzuki K, *Takaoka Y, *Ueda M. Rational design of a stapled JAZ9 peptide inhibiting protein-protein interaction of a plant transcription factor, **RSC. Chem. Biol.** 2, 499-502 (2021)
3. Takaoka Y, Miyagawa S, Nakamura A, Egocshi S, *Tsukiji S, *Ueda M. Hoechst-tagged Fluorescein Diacetate for the Fluorescence Imaging-based Assessment of Stomatal Dynamics in *Arabidopsis thaliana*. **Sci. Rep.** 10, 5333 (2020)

(公募研究) 水上 進

1. Kowada T, Watanabe T, Amagai Y, Liu R, Yamada M, Takahashi H, Matsui T, Inaba K, *Mizukami S. Quantitative Imaging of Labile Zn²⁺ in the Golgi Apparatus Using a Localizable Small-Molecule Fluorescent Probe. **Cell Chem. Biol.** 27, 1521-1531 (2020)
2. Mashita T, Kowada T, Takahashi H, Matsui T, *Mizukami S. Light-wavelength-based Quantitative Control of Dihydrofolate Reductase Activity Using Photochromic Isostere of Inhibitor. **ChemBioChem** 20, 1382–1386 (2019)

(公募研究) 有井 潤

1. Watanabe M, Arii J, Takeshima K, Fukui A, Shimojima M, Kozuka-Hata H, Minamitani T, Yasui T, Kubota Y, Takekawa M, Kosugi I, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Mori Y, *Kawaguchi Y. Prohibitin-1 Contributes to Cell-to-Cell Transmission of Herpes Simplex Virus 1 via the MAPK/ERK Signaling Pathway. **J. Virol.** 95, e01413-20 (2021)
2. Arii J, Maeda F, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Mori Y, *Kawaguchi Y. ESCRT-III controls nuclear envelope deformation induced by progerin. **Sci. Rep.** 10, 18877 (2020)
3. Arii J, Takeshima K, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Kawaguchi Y. Roles of the interhexamer Contact Site for Hexagonal Lattice Formation of the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex in Viral Primary Envelopment and Replication. **J. Virol.** 93, e00498-19 (2019)

(公募研究) 林 剛介

1. Suzuki S, Nakajima Y, Kamo N, Osakabe A, Okamoto A, *Hayashi G, *Murakami H. Structural basis for the unique multifaceted interaction of DPPA3 with the UHRF1 PHD finger. **molecules** 28, 3655 (2023)
2. Nakatsu K, *Okamoto A, *Hayashi G, *Murakami H. Repetitive Thiazolidine Deprotection Using a Thioester-Compatible Aldehyde Scavenger for One-Pot Multiple Peptide Ligation. **Angew. Chem. Int. Ed.** 61, e202206240 (2022)

- Kondo T, Matsuoka K, Umemoto S, Fujino T, Hayashi G, Iwatani Y, *Murakami H. Monobodies with potent neutralizing activity against SARS-CoV-2 Delta and other variants of concern. **Life Sci. Alliance** 5, e202101322 (2022)
- Kamo N, Kujirai T, Kurumizaka H, Murakami H, *Hayashi G, *Okamoto A. Organoruthenium-Catalyzed Chemical Protein Synthesis to Elucidate the Functions of Epigenetic Modifications on Heterochromatin Factors. **Chem. Sci.** 12, 5926-5937 (2021)
- Kondo T, Eguchi M, Kito S, Fujino T, Hayashi G, *Murakami H. cDNA TRAP display for rapid and stable in vitro selection of antibody-like proteins. **Chem. Commun.** 57, 2416-2419 (2021)

(公募研究) 北之園 拓

- *Kitanosono T, Hisada T, Yamashita Y, *Kobayashi S. Hydrogen-Bonding-Assisted Cationic Aqua Palladium(II) Complex Enables Highly Efficient Asymmetric Reactions in Water. **Angew. Chem. Int. Ed.** 60, 3407-3411 (2021)
- Kitanosono T, *Kobayashi S. Synthetic Organic "Aquachemistry" that Relies on Neither Cosolvents nor Surfactants. **ACS Cent. Sci.** 7, 739-747 (2021)

(公募研究) 鳴海 哲夫

- Kodama Y, Takeo S, Fujimoto J, Sato K, Mase N, *Narumi T. Synthesis and Structural Characterization of β -Turn Mimics Containing (Z)-Chloroalkene Dipeptide Isosteres. **J. Org. Chem.** 87, 2167-2177 (2022)
- Kodama Y, Imai S, Fujimoto J, Sato K, Mase N, *Narumi T. Stereoselective synthesis of highly functionalized (Z)-chloroalkene dipeptide isosteres containing an α,α -disubstituted amino acid. **Chem. Commun.** 57, 6915-6918 (2021)

(公募研究) 高橋 宏隆

- Oikawa D, Gi M, Kosako H, Shimizu K, Takahashi H, Shiota M, Hosomi S, Komakura K, Wanibuchi H, Tsuruta D, Sawasaki T, *Tokunaga F. OTUD1 deubiquitinase regulates NF- κ B- and KEAP1-mediated inflammatory responses and reactive oxygen species-associated cell death pathways. **Cell Death & Disease.** 13, 694 (2022)
- *Takaoka Y, Suzuki K, Nozawa A, Takahashi H, Sawasaki T, *Ueda M. Protein-protein interactions between jasmonate-related master regulator MYC and transcriptional mediator MED25 depend on a short binding domain. **J. Biol. Chem.** 298, 101504 (2022)
- *Takahashi H, Yamanaka S, Kuwada S, Higaki K, Kido K, Sato Y, Fukai S, Tokunaga F *Sawasaki T. A Human DUB Protein Array for Clarification of Linkage Specificity of Polyubiquitin Chain and Application to Evaluation of Its Inhibitors. **Biomedicines.** 8, 152 (2020)
- Yamanaka Y, Sato Y, Oikawa D, Goto E, Fukai S, Tokunaga F, *Takahashi H, *Sawasaki T. Subquinocin, a small molecule inhibitor of CYLD and USP-family deubiquitinating enzymes, promotes NF- κ B signaling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 524, 1-7 (2020)

(公募研究) 伊藤 幸裕

- Iida T, *Itoh Y, Takahashi Y, Yamashita Y, Kurohara T, Miyake Y, Oba M, *Suzuki T. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Lysine Demethylase 5C Degradors. **ChemMedChem**, 16, 1609-1618 (2021)
- *Itoh Y. Drug Discovery Researches on Modulators of Lysine-Modifying Enzymes Based on Strategic Chemistry Approaches. **Chem. Pharm. Bull.** 68, 34-45 (2020)

(公募研究) 渡邊 信元

- Yoshioka H, Kawamura T, Muroi M, Kondoh Y, Honda K, Kawatani M, Aono H, Waldmann H, Watanabe N, Osada H. Identification of a small molecule that enhances ferroptosis via inhibition of FSP1. **ACS Chem. Biol.** 17, 483-491 (2022)
- Wang, L, Liu, S, Xu, J, Watanabe, N, Mayo, KH, *Li, J, *Li, X Emodin inhibits aggregation of amyloid- β peptide 1-42 and improves cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. **J. Neurochem.** 157, 1992-2007 (2021)
- Wilke, J, Kawamura, T, Xu, H, Brause, A, Friese, A, Metz, M, Schepmann, D, Wünsch, B, Artacho-Cordón, A, Nieto, FR, Watanabe, N, Osada, H, Ziegler, S, *Waldmann, H Discovery of a σ 1 receptor antagonist by combination of unbiased cell painting and thermal proteome profiling. **Cell Chem. Biol.** 28, 848-854.e5 (2021)

4. Suvarna K, Honda K, Muroi M, Kondoh Y, Osada H, *Watanabe N. A small-molecule ligand of valosin-containing protein/p97 inhibits cancer cell-accelerated fibroblast migration. **J Biol. Chem.** 294, 2988-2996 (2019)

(公募研究) 宮前 友策

1. Utsugi Y, Nishimura K, Yamanaka S, Nishio K, Kosako H, Sawasaki T, Shigemori H, Wandless T, *Miyamae Y. Ubiquitin-Derived Fragment as a Peptide Linker for the Efficient Cleavage of a Target Protein from a Degron. **ACS Chem. Biol.** 19, 497-505 (2024)
2. Utsugi Y, *Miyamae Y. Strategies for Post-Translational Control of Protein Expression and their Applications. **Applied Sciences.** 11, 8300 (2021)

(公募研究) 寺井 琢也

1. Zhu W, Takeuchi S, Imai S, Terada T, Ueda T, Nasu Y, *Terai T, *Campbell RE. Chemigenetic indicators based on synthetic chelators and green fluorescent protein. **Nat. Chem. Biol.** 19, 38-44 (2023)
2. Anzai H, *Terai T, Wakabayashi-Nakao K, Noguchi T, Kumachi S, Tsuchiya M, *Nemoto N. Interleukin-17A Peptide Aptamers with an Unexpected Binding Moiety Selected by cDNA Display under Heterogenous Conditions. **ACS Med. Chem. Lett.** 12, 1427-1434 (2021)

(公募研究) 合山 進

1. *Yonezawa T, Takahashi H, Hao Y, Furukawa C, Tsuchiya A, Zhang W, Fukushima T, Fukuyama T, Sawasaki T, Kitamura T, *Goyama S. The E3 ligase DTX2 inhibits RUNX1 function by binding its C-terminus and prevents the growth of RUNX1-dependent leukemia cells. **FEBS J.** 290, 5141-5157 (2023)
2. Yamamoto K, Goyama S, Asada S, Fujino T, Yonezawa T, Sato N, Takeda R, Tsuchiya A, Fukuyama T, Tanaka Y, Yokoyama A, Toya H, Kon A, Nannya Y, Onoguchi-Mizutani R, Nakagawa S, Hirose T, Ogawa S, Akimitsu N, *Kitamura T. A histone modifier ASXL1 interacts with NONO and is involved in paraspeckle formation in hematopoietic cells. **Cell Rep.** 36, 109576 (2021)

(公募研究) 寺 正行

1. Kitagawa K, Okuma N, Yoshinaga M, Takemae H, Sato F, Sato S, Nakabayashi S, Yoshikawa H, Suganuma M, Luedtke N, Matsuzaki T, *Tera M. Ion-Pair-Enhanced Double-Click Driven Cell Adhesion and Altered Expression of Related Genes. **Bioconjug. Chem.** 34, 638-644 (2023)
2. Mizumoto Y, Sakamoto R, Nagata A, Sakane S, Kittaka A, Odagi M, *Tera M, *Nagasawa K. Synthesis of C2-Alkoxy-Substituted 19-Nor Vitamin D3 Derivatives: Stereoselectivity and Biological Activity. **Biomolecules** 12, 69 (2022)

(公募研究) 前川 大志

1. Sanada S, *Maekawa M (co-first), Tate S, Nakaoka H, Fujisawa Y, Sayama K, *Higashiyama S. SPOP is essential for DNA replication licensing through maintaining translation of CDT1 and CDC6 in HaCaT cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 651, 30-38 (2023)
2. Nishiyama K, *Maekawa M, Nakagita T, Nakayama J, Kiyoi T, Chosei M, Murakami A, Kamei Y, Takeda H, Takada Y, *Higashiyama S. CNKSR1 serves as a scaffold to activate an EGFR phosphatase via exclusive interaction with RhoB-GTP. **Life Sci. Alliance** 4, e202101095 (2021)

(公募研究) 川口 充康

1. *Ieda N, Sawada M, Oguchi R, Itoh M, Hirataka S, Saitoh D, Nakao A, Kawaguchi M, Sawamoto K, Yoshihara T, Mori Y, *Nakagawa H. An Optochemical Oxygen Scavenger Enabling Spatiotemporal Control of Hypoxia. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 62, e202217585 (2022)
2. *Kawaguchi M, Furuse Y, Ieda N, Nakagawa H. Development of Nucleoside Diphosphate-Bearing Fragile Histidine Triad-Imaging Fluorescence Probes with Well-Tuned Hydrophobicity for Intracellular Delivery. **ACS Sens.** 7, 2732-2742 (2022)

(2) 領域関連の総説論文集

1. 特集「ケモテクノロジーが拓くユビキチン創薬研究の新潮流」、**ファルマシア** 第56巻第1号（2020年1月1日発刊）
2. 特集「非典型型ユビキチン鎖の生理機能」、**生化学** 第92巻第1号、企画：徳永文稔、岩井一宏（計画研究02）（2020年2月25日発刊）
3. Special Issue "Targeted Protein Degradation: From Chemical Biology to Drug Discovery", **Pharmaceuticals**、企画：内藤幹彦（計画研究05）、出水庸介（計画研究05）（2020年2月25日発刊）
4. 特集「実験にも創薬にも使える！プロテインノックダウン」、**実験医学** 2020年9月号、企画：内藤幹彦（計画研究05）（2020年8月20日発刊）
5. JB Special Issue "New Frontiers in Ubiquitin Research", **J. Biochem.** 175 (5)、企画：佐伯 泰（計画研究01）、村田茂穂（計画研究03）（2024年5月1日発刊）

(3) 学会発表

「領域主催シンポジウムおよび研究会」（3件）

- ・ Kick-off シンポジウム 2018年9月18日 伊藤国際学術研究センター伊藤ホール（参加者123名）
- ・ 第2回ユビキチン研究会 2019年1月15日~16日 東京大学武田ホール（参加者111名）
- ・ 国際シンポジウム"Ubiquitin New Frontier ~from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation~" 2022年12月3日~4日 伊藤国際学術研究センター伊藤ホール（参加者180名）
※サテライトシンポジウムとして第23回都医学研国際シンポジウム"New Frontiers in Ubiquitin Proteasome System"を開催 2022年12月6日 東京都医学総合研究所講堂（参加者80名）

「学術会議における領域共催シンポジウム・ワークショップ」（20件）

2018年度：第91回日本生化学会大会、第41回日本分子生物学会年会、日本薬学会第139年会。2019年度：ケミカルバイオロジー学会第14回年会、第19回日本蛋白質科学会・第71回日本細胞生物学会合同年次大会、第78回日本癌学会学術総会、第9回CSJ化学フェスタ、第14回臨床ストレス応答学会大会、第42回日本分子生物学会年会。2020年度：第93回日本生化学会大会、第79回日本癌学会学術総会、第43回日本分子生物学会年会。2021年度：第25回がん分子標的治療学会学術集会、第94回日本生化学会大会、第44回日本分子生物学会年会。2022年度：第16回ケミカルバイオロジー学会年会、第74回日本細胞生物学会大会、第95回日本生化学会大会、第45回日本分子生物学会年会、日本農芸化学会2023年度大会。

以下、国際会議や領域関連シンポジウムの招待講演等を中心に班員の代表的な学会発表を示した。

1. *Yasushi Saeki : Ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. "Ubiquitin New Frontier from Neo-biology to Targeted Protein Degradation" (2022.12.3 Ito Hall, Tokyo) (招待講演)
2. *佐伯 泰 : 最先端プロテオミクスによって見えてきたプロテアソーム経路の基質選別メカニズム. 第95回日本生化学会大会新学術領域研究ケモユビキチン共催シンポジウム「ユビキチン・プロテアソーム研究のニューフロンティア」(2022.11.11 名古屋国際会議場) (招待講演)
3. *佐伯 泰 : 頑張って若さを保とう！老化とタンパク質分解. CSJ化学フェスタシンポジウム「豊かな超高齢社会をつくろう～ヒトの命を支える化学～」(2022.10.19 タワーホール船堀) (招待講演)
4. *Yasushi Saeki : Ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. XI-ZOMES (2022.9.1 Magdeburg, Germany) (招待講演)
5. *佐伯 泰、土屋光、遠藤彬則 : 最先端プロテオミクスによって見えてきたプロテアソーム経路の基質選別メカニズム. 日本プロテオーム学会2022年大会シンポジウム「機能プロテオミクス」(2022.8.10 北里大学相模原キャンパス) (招待講演)

6. *佐伯 泰: ユビキチンコード研究の最前線～基本原理の理解と創薬～ ゲノム創薬・創発フォーラム第10回シンポジウム「標的タンパク質分解誘導薬の可能性を探る」(2022.7.13 第一三共(株) 品川研究開発センター ハイブリッド会議) (招待講演)
7. *佐伯 泰、土屋光、林剛介、遠藤彬則: プロテアソーム基質の選別機構 新学術領域ケモユビキチン領域紹介. 第74回日本細胞生物学会大会 新学術領域研究共催シンポジウム「ユビキチン研究のニューフロンティア」(2022.6.28 タワーホール船堀) (招待講演)
8. *佐伯 泰: 新学術領域ケモユビキチン領域紹介. 第16回日本ケミカルバイオロジー学会年会・新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」共催ミニシンポジウム(2022.6.1 富山国際会議場) (招待講演)
9. *Yasushi Saeki, Hikaru Tsuchiya, Takuya Tomita, Akinori Endo: Understanding the ubiquitin-proteasome system by advanced proteomics. 第44回日本分子生物学会年会シンポジウム "Breakthroughs in the ubiquitin research accelerated by chemo-technologies" (2021.12.2 パシフィコ横浜) (招待講演)
10. *佐伯 泰、土屋 光、遠藤彬則: ユビキチン鎖依存的なプロテアソームの液-液相分離. 第94回日本生化学大会シンポジウム「躍動するユビキチンコード研究」(2021.11.3 オンライン) (招待講演)
11. *佐伯 泰: ユビキチン鎖依存的なプロテアソームの液-液相分離. 第62回日本神経学会学術大会シンポジウム「液-液相分離の新展開」(2021.5.19 オンライン開催) (招待講演)
12. *佐伯 泰: ユビキチン研究の新展開: ケミカルバイオロジーとの融合から相分離まで. 日本化学会第100春季年会(2020)シンポジウム「生命科学における分子化学のプレゼンス」(2020.3.5 講演予稿集のみ)
13. *Yasushi Saeki: Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. 42nd MBSJ, Symposium "Frontiers of in-cell protein sciences" (2019.12.4 Fukuoka) (招待講演)
14. *佐伯 泰: ユビキチンによるタンパク質分解のしくみ: We will degrade you! 第9回CSJ化学フェスタ 新学術ケモユビキチン特別企画シンポジウム「ユビキチンは令和の新創薬ターゲット」(2019.10.16 タワーホール船堀) (招待講演)
15. *佐伯 泰: プロテアソーム液滴による核内タンパク質分解. 第92回生化学会大会シンポジウム「液-液相分離によるタンパク質分解制御」(2019.9.20 パシフィコ横浜) (招待講演)
16. *佐伯 泰: Orbitrap Fusion Lumos を使った革新的ユビキチン研究. サーモフィッシャーサイエンティフィック質量分析フォーラム2019(2019.8.2 アレア品川) (招待講演)
17. *佐伯 泰: Orbitrap Fusion Lumos を使った革新的ユビキチン研究. サーモフィッシャーサイエンティフィック質量分析フォーラム2019(2019.7.19 インターコンチネンタルホテル大阪) (招待講演)
18. *佐伯 泰: ユビキチン研究の新展開—相分離から分解誘導剤まで. 第19回 日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 新学術領域研究ケモユビキチン共催ミニシンポジウム(2019.6.25 神戸国際会議場) (招待講演)
19. *佐伯 泰、遠藤彬則、土屋 光、大竹史明: ケモテクノロジーと質量分析計を活用したユビキチンコードの解説. 日本ケミカルバイオロジー学会・第14回年会 新学術領域研究ケモユビキチン共催ミニシンポジウム「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」(2019.6.11 ウィンクあいち) (招待講演)
20. *Fumiaki Ohtake, Yasushi Saeki, Keiji Tanaka: Post-translational modification code of ubiquitin in signal transduction and protein degradation. 第91回日本生化学会シンポジウム「ユビキチン様タンパク質修飾系の多様な機能: 分解だけじゃない、真核生物だけじゃない」(2018.9.25 国立京都国際会館) (招待講演)
21. *Yasushi Saeki: Ubiquitin-dependent phase separation for proteasomal degradation. International Symposium on "Proteins; from the Cradle to the Grave" (2018.8.27 Enryakuji Kaikan, Shiga)
22. *Fumiaki Ohtake: Role of the branched ubiquitin chains in targeted protein degradation. "Ubiquitin New Frontier from Neo-biology to Targeted Protein Degradation" (2022.12.3 Ito Hall, Tokyo) (招待講演)
23. *大竹史明: 標的タンパク質分解誘導剤によるネオユビキチンコード形成機構. 第95回日本生化学会大会シンポジウム「ユビキチン・プロテアソーム研究のニューフロンティア」(2022.11.11 名古屋) (招待講演)
24. *大竹史明、秋月慶乃: 分岐型ユビキチン鎖は標的タンパク質分解誘導剤の作用を促進する. 日本ケミカルバイオロジー学会第16回年会(2022.6.1 富山) (招待講演)

25. *Fumiaki Ohtake : Targeted protein degradation elicited by branched ubiquitin code. Dana-Farber Cancer Institute "Targeted Protein Degradation Webinar Series" (2022.2.4 米国オンライン開催) (招待講演)
26. *大竹史明、相馬愛、秋月慶乃 : Branched ubiquitin chains promote chemically-induced targeted protein degradation. 第 44 回日本分子生物学会年会 "Breakthroughs in the ubiquitin research accelerated by chemo-technologies" (2021.12.2 パシフィコ横浜) (招待講演)
27. *大竹史明 : 化合物による標的タンパク質分解を誘導するユビキチンコード. 第 94 回日本生化学大会シンポジウム「躍動するユビキチンコード研究」(2021.11.3 オンライン) (招待講演)
28. *大竹史明 : 標的タンパク質分解薬におけるユビキチン分岐鎖と役割. 第 40 回日本認知症学会学術集会 (2021.11.26-28 オンライン) (招待講演)
29. *大竹史明 : PROTAC の作用機序: 標的タンパク質分解を促進するユビキチンコードの解明. 日本プロテオーム学会 2021 年大会 (2021.7.20-21 オンライン) (招待講演)
30. *大竹史明 : TRIP12 promotes PROTAC-induced degradation through K29/K48 branched ubiquitin chains. 第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2021.5.26 オンライン) (招待講演)
31. *Fumiaki Ohtake : TRIP12 promotes PROTAC-induced degradation through K29/K48 branched ubiquitin chains. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "Ubiquitin, Autophagy & Disease" (2021.4.27-30 Online) (招待講演)
32. *Ohtake F : Role of ubiquitin chain architecture revealed by chemo-technology. 第 93 回日本生化学会シンポジウム「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」(2020.9.14-16 オンライン) (招待講演)
33. *大竹史明 : プロテオミクス解析から明らかになるユビキチン修飾のバイオロジー. 日本質量分析学会 第 68 回質量分析総合討論会 (2020.5.11 大阪) (招待講演)
34. *大竹史明 : 質量分析技術とケミカルツールでユビキチン鎖の複雑性に挑む. 第 4 回先端ケミカルバイオロジー研究会 (2019.6.9 名古屋) (招待講演)
35. *Shirou Futaki : Attenuated Cationic Lytic Peptides for Intracellular Delivery. 9th Indian Peptide Symposium (2023.23-24 BITS Pilani, Goa Campus, India) (招待講演)
36. *Iwai, K. : Regulation and function of LUBAC-mediated linear ubiquitination in immunity. The International Symposium in Tokyo 2022 "Ubiquitin New Frontier from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation" (2022 12.3-4 Tokyo) (招待講演)
37. *Iwai, K. : Unexpected regulation and function of LUBAC-mediated linear ubiquitination in immunity. The first OIST-Kyoto University Joint Workshop "Challenges in Biomedical Complexities" (2022.11.2-4 OIST, Okinawa) (招待講演)
38. *Iwai, K. : Unexpected functions of HOIL-1L E3: regulation of LUBAC, glycogen metabolism and beyond. EMBO Workshop "Ubiquitin and ubiquitin-like proteins in health and disease" (2022.9-13 Cavtat, Croatia) (招待講演)
39. *Futaki, S. : Attenuated cationic lytic peptides for intracellular delivery. 6th European and 12th International Peptide Symposium (2022.8.28-9.2 Sitges, Barcelona) (招待講演)
40. *Futaki, S. : Attenuated Membrane-lytic Peptides for Intracellular Delivery. Frontiers in Peptide Science and Drug Discovery (2022.8.5 Nanyang Technological University, Singapore) (招待講演)
41. *Futaki, S. : Attenuated cationic lytic peptides for intracellular delivery. The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem) (2021.12.18 Web 開催) (招待講演)
42. *Iwai, K. : Linear ubiquitination: a new regulator of chronic inflammation and oncogenesis. 第 44 日本基礎老化学会大会 International Symposium "Mechanism of aging" (2021.6.12-13) (招待講演)
43. *Futaki, S. : Cytosolic Delivery of Biomacromolecules. 18th Akabori Conference (2021.3.9 Web 開催) (招待講演)
44. *Futaki, S. : Attenuated cationic lytic peptides for intracellular delivery. 2020 Controlled Release Society, Annual Meeting & Exposition (2020.6.29 Web 開催) (招待講演)
45. *Futaki, S. : Redesigning cationic lytic peptides to promote the delivery of biomacromolecules into cell interiors. American Chemical Society Fall 2019, National Meeting & Exposition (2019.8.26 San Diego) (招待講演)

46. *[Futaki, S.](#) : Modulating lipid packing of cell membranes for the access to cell interiors. Chemistry and Biology of Peptides 2019 (2019.7.25 Wolverhampton, UK) (招待講演)
47. *[Futaki, S.](#) : Redesigning cationic lytic peptides to promote the delivery of biomacromolecules into cell interiors. 26th American Peptide Symposium/11th International Peptide Symposium (2019.6.26 Monterey, USA)
48. *[Futaki, S.](#) : Cytosolic delivery of biomacromolecules. 7th Indian Peptide Symposium (2019.2.28 Hyderabad, India) (招待講演)
49. *[Futaki, S.](#) : Lipid-sensitive amphiphilic peptides for intracellular delivery of biomacromolecules. 10th International Peptide Symposium/55th Japanese Peptide Symposium (2018.12.6 Kyoto) (招待講演)
50. *[Futaki, S.](#) : Lipid-sensitive amphiphilic peptides for intracellular delivery of biomacromolecules. 8th Peptide Engineering Meeting (PEM8) (2018.11.8 Berlin) (招待講演)
51. *[Futaki, S.](#) : Peptide-mediated delivery of biomacromolecules into cells. Frontiers in Delivery of Therapeutics (2018.8.23 Tartu, Estonia) (招待講演)
52. *[Futaki, S.](#) : Cytosolic delivery of biomacromolecules. 15th Chinese International Peptide Symposium (2018.7.4 Shenzhen, China) (招待講演)
53. *[Shigeo Murata](#) : Molecular mechanisms that respond to proteasome dysfunction. Ubiquitin New Frontier conference (2022.12.3 Tokyo) (招待講演)
54. *[Shigeo Murata](#) : Mechanisms that respond to proteasome dysfunction. Proteostasis consortium Seminar (2022.1.19 オンライン)
55. *[Shigeo Murata](#) : How cells respond to proteasome impairment. X-Zomes (2019.2.6 Akko, Israel) (招待講演)
56. *[Shigeo Murata](#) : How cells respond to proteasome impairment. 8th workshop on proteasome & autophagy (2018.4.26 Clermont-Ferrand, France) (招待講演)
57. *[山野 晃史](#) : Signal amplification during PINK1-Parkin-mediated mitochondrial degradation. 2AW-08, 第 44 回日本分子生物学会年会 (2021.12.2 パシフィコ横浜) (招待講演)
58. *[山野 晃史](#) : ミトコンドリア分解におけるオートファジーアダプターの機能. S10-4, 第 73 回日本細胞生物学会大会 (2021.6.30 オンライン) (招待講演)
59. *[山野 晃史](#) : Critical Roles of Ubiquitin and Autophagy Adaptors in Mitochondria-Selective Degradation. 第 93 回日本生化学会大会 (2020.9.15 オンライン) (招待講演)
60. *[山野 晃史](#) : ストレスに応答した損傷ミトコンドリアの選択的分解. 第 14 回日本臨床ストレス応答学会大会 (2019.11.2 大阪市立大学阿倍野キャンパス) (招待講演)
61. *[山野 晃史](#) : 損傷ミトコンドリア選択的分解の研究. 第 91 回日本生化学会大会 奨励賞受賞講演 (2018.9.24 国立京都国際会館) (招待講演)
62. *[Shuya Fukai](#) : Structural and functional studies on factors associated with the ubiquitin-proteasome system. Pacifichem2021 "The Chemical Biology of Ubiquitination" (2021.12.16 Hawaii) (招待講演)
63. *[Mikihiko Naito](#) : Recent Advances in Bifunctional Degradable Molecules (e.g. SNIPER) for Targeted Protein Degradation via the Ubiquitin Proteasome System; Status and Outlook. EFMC-ISMIC 2018 (2018.9.3 The GR-Ljubljana Exhibition and Convention Centre, Slovenia) (招待講演)
64. *[Mikihiko Naito](#) : Hijacking IAP ubiquitin ligases by SNIPERs to induce protein degradation. Symposium on Frontier in PROTAC Drug Discovery and Development (2019.5.16 上海科技大学) (招待講演)
65. *[Mikihiko Naito](#) : Induced Protein Degradation by Chimeric Small Molecules; Recent Progress and Outlook. Targeted Protein Degradation Forum in Japan (2019.8.22 iPARK) (招待講演)
66. *[Mikihiko Naito](#) : SNIPERs: Hijacking IAP Ubiquitin Ligases for Targeted Protein Degradation. 2nd Annual Targeted Protein Degradation Summit (2019.10.23 Hilton Boston Logan Airport) (招待講演)
67. *[Mikihiko Naito](#) : Targeted protein degradation by chimeric molecules, PROTACs and SNIPERs. Korean Society of Biochemistry and Molecular Biology International Conference 2022 (2022.5.24 Busan オンライン) (招待講演)

68. *Mikihiko Naito : Targeted protein degradation as a novel strategy for precision medicine against cancers. The international symposium "Ubiquitin New Frontier ~from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation" (2022.12.3 Ito Hall) (招待講演)
69. *Yosuke Demizu : Development of potent PROTACs targeting hematopoietic prostaglandin D synthase via in silico design. "Ubiquitin New Frontier from Neo-biology to Targeted Protein Degradation" (2022.12.3 Ito Hall) (招待講演)
70. *Minoru Ishikawa : Medicinal chemistry for neurodegenerative disorders. 8th Seoul National University Symposium on Medicinal Chemistry (2023.1.13)
71. *Minoru Ishikawa : PROTACs for neurodegenerative disorders. The international symposium "Ubiquitin New Frontier ~from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation" (2022.12.4 Ito Hall)
72. *Minoru Ishikawa : Degradation of target proteins by small molecules. 17th Annual Congress of International Drug Discovery Science & Technology (2019.7.25)
73. *Takumi Ito : Development of new cereblon modulators and their target molecules. 第 83 回日本血液学会学術集会 JSH-ASH Joint Symposium (2021.9.24 オンライン) (招待講演)
74. *Takumi Ito : Cereblon modulators. RIKEN EPIGENETICS in Wako (2019.2.14 理研 和光) (招待講演)
75. *Minoru Yoshida : Tackling Genetic Diseases with Chemical Biology. Future Drug Discovery (2023.2.21 Nara) (招待講演)
76. *Minoru Yoshida : Identification of a quality control system to cope with aberrant proteins produced by mis-splicing. The international symposium in Tokyo 2022 "Ubiquitin New Frontier ~from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation" (2022.12.4 Ito Hall) (招待講演)
77. *Minoru Yoshida : Chemical regulation of cell metabolism to improve mitochondrial function. RIKEN Aging Symposium "Next Frontiers in Aging Research" (2022. 1.31 Webinar) (招待講演)
78. Kazuki Sasaki and *Minoru Yoshida : Development of novel FRET probes and specific inhibitors to target histone H3K9 methylation. PACIFICHEM 2021 "Frontiers in Macromolecule Epigenetic Modifications: Chemical Tools, Biochemical Mechanisms, Function Annotation / Modulation / Perturbation" (2021.12.17 Webinar) (招待講演)
79. *Minoru Yoshida : Discovery of a small molecule that rescues phenotypes of cells carrying disease-related mitochondrial DNA mutations by inducing metabolic redirection. Target 2035 "A probe for every protein" (2020.11.16 Kick-off webinar series) (招待講演)
80. *Minoru Yoshida : A novel translational buffering system that links splicing and cancer. 42nd MBSJ, Symposium "Crossroad of Chemical and RNA Biology" (2019.12.3 Fukuoka) (招待講演)
81. *Minoru Yoshida : Opening new drug discovery frontiers through natural products chemical genetics. 8th annual conference of International Chemical Biology Society (ICBS-2019) (2019.11.3 Hyderabad, India) (基調講演)
82. *Minoru Yoshida : Mechanism of action of anticancer splicing modulators—Translational buffering linking splicing and cancer. 2019 Cold Spring Harbor Asia Conference on Chemical Biology and Drug Discovery (2019.10.31 Suzhou, China) (招待講演)
83. *Minoru Yoshida : Translational buffering linking splicing and cancer. RIKEN–Max Planck Joint Research Center for Systems Chemical Biology The 7th Symposium (2019.9.17 Munich) (招待講演)
84. *Minoru Yoshida : Fatty acyl metabolites as intrinsic inhibitors of SIRT2 deacetylase. FASEB Conference "The Reversible Protein Acetylation in Health and Disease" (2019.8.7 Lisbon) (招待講演)
85. *Minoru Yoshida : Opening a new avenue to uncover eukaryotic gene expression control through chemical genetics. Asian Chemical Biology Initiative (ACBI) "Special Session of the 2019 Queenstown Molecular Biology (QMB) Meetings" (2019.3.22 Shanghai) (招待講演)
86. *Minoru Yoshida : Power of chemical genetics to uncover eukaryotic gene expression and metabolism. A3 Lecture (JSPS 日中韓フォーサイト事業 (A3 事業)) (2018.11.24 China) (招待講演)
87. *畠山鎮次 : TRIM タンパク質の機能と多様な疾患への関与. ATAGO Respiratory Expert Seminar (2022.6.11 東京 (札幌からリモート)) (特別講演・招待講演)

88. *松沢 厚 : 抗がん剤ゲフィチニブによる間質性肺炎の発症機序の解明および細胞死との関係. 第 55 回医薬品毒性機序研究会 シンポジウム「細胞死のシグナル伝達」(2022.12.8-9 東京) (招待講演)
89. *松沢 厚 : 酸化ストレス応答シグナルによる新たな細胞死パータナトスの誘導機構. 第 3 回東名産学官・医連携研究会 (2022.11.1 名古屋) (招待講演)
90. *松沢 厚 : トランス脂肪酸の免疫システムへの影響 (細胞レベルでの解析). 日本薬学会第 142 年会 シンポジウム「トランス脂肪酸の使用は規制すべきか?」(2022.3.25-28 名古屋) (招待講演)
91. *松沢 厚 : 抗がん剤ゲフィチニブによる間質性肺炎の発症機序の解明. 第 42 回日本臨床薬理学会学術総会 シンポジウム「薬剤性間質性肺炎の病態と評価」(2021.12.9-11 仙台) (招待講演)
92. *松沢 厚 : 新たなストレス誘導性細胞死と疾患制御. 日本薬学会第 141 年会 シンポジウム「多様なストレスに対する生体適応の仕組みと疾患制御」(2021.3.26-29 広島) (招待講演)
93. *松沢 厚 : ストレス応答キナーゼによる細胞老化・細胞死の新たな制御機構. 第 93 回日本生化学会大会 シンポジウム「プロテインキナーゼシグナリング研究の新たな挑戦」(2020.9.14-16 横浜) (招待講演)
94. *松沢 厚 : 内外環境ストレスに対する生体応答シグナルとその分子制御機構の研究. フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー (2020.9.4-5 名古屋) (日本薬学会環境・衛生部会学術賞 受賞講演)
95. *松沢 厚 : 活性酸素シグナルによる新たな細胞死パータナトスの誘導制御機構. フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー シンポジウム「新たな活性酸素シグナルによる生体応答の制御」(2020.9.4-5 名古屋) (招待講演)
96. *松沢 厚 : 新たな酸化ストレス誘導性細胞死パータナトスとその制御機構. 第 17 回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム (2019.8.30-31 弘前) (招待講演)
97. *Atsushi Matsuzawa : Regulatory mechanisms of the novel cell death parthanatos induced by ROS signaling. The 12th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide Symposium (2022.10.28-11.1 Sendai) (招待講演)
98. *西山 敦哉, 宮下 諒太, 千葉 祥恵, 郡 聡実, 加藤 修衣, 河添 好孝, 秦 裕子, 尾山 大明, 高橋 達郎, 有田 恭平, 中西 真 : USP7 と ATAD5 は UHRF1 依存的な PAF15 ユビキチンシグナルを制御する. 第 45 回分子生物学会年会 (2022.11.30-12.2 幕張メッセ) (招待講演)
99. *西山敦哉 : DNA メチル化継承の分子機構. 日本遺伝学会第 94 回大会シンポジウム (2022.9.14-16 北海道大学工学部) (招待講演)
100. *Atsuya Nishiyama, Akinori Endoh, Yoshie Chiba, Chieko Konishi, Ayane Kaketani, Tomomi Nagatani, Yasushi, Saeki, Makoto Nakanishi : Molecular mechanism of DNMT1-DNA cross-link repair. The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (2021.9.30 パシフィコ横浜) (招待講演)
101. *西山 敦哉, Christopher B. Mulholland, Sebastian Bultmann, 郡 聡実, 遠藤 彬則, 千葉 祥恵, 隈本 宗一郎, 佐伯 泰, 有田 恭平, Heinrich Leonhardt, 中西 真 : DNMT1 のメチル化部位への局在を保証する 2 つの異なる分子機構. 42nd MBSJ, Symposium "Crosstalk between epigenome replication, genome stability, and chromatin organization" (2019.12.6 Fukuoka) (招待講演)
102. Gai Ando, Keijun Kakihara, Masayuki Komada, *Toshiaki Fukushima : Molecular mechanisms underlying the over-activation of USP8 and USP48 by Cushing's disease-associated mutations. The International Symposium in Tokyo 2022 "Ubiquitin New Frontier from Neo-biology to Targeted Protein Degradation" (2022.12.3 Ito Hall) (招待講演)
103. *福嶋俊明, 柿原慧遵, 浅水謙吾, 森次圭, 北口哲也, 駒田雅之 : クッシング病を引き起こす USP8 の過剰活性化機構. 第 95 回日本生化学会大会シンポジウム「ユビキチンワールドを制御する脱ユビキチン化酵素の疾患、創薬における重要性」(2022.11.10 名古屋国際会議場) (招待講演)
104. *Toshiaki Fukushima : USP8-STAM1 deubiquitinating enzyme complex is a novel drug target for Cushing's disease. Targeted Protein Degradation Forum in Japan (2019.8.22 湘南) (招待講演)
105. *川原 裕之, 白井 詢, 中永 早映, 高橋 俊樹 : ユビキチン化を介した Rab ファミリー低分子量 G タンパク質の新しい制御機構. 第 95 回日本生化学会大会シンポジウム「ユビキチン・プロテアソーム研究のニューフロンティア」(2022.11.11 名古屋国際会議場) (招待講演)
106. *Kawahara H, Shirai J, Nakanaga S, Takahashi T : Pre-emptive quality control machinery supports vesicular trafficking by ubiquitinating GDP-bound Rab-family small GTPases. 23rd TMIMS international Symposium "New

- Frontiers in Ubiquitin Proteasome System" (2022.12.6 TMIMS Auditorium) (招待講演)
107. *及川大輔: 直鎖状ユビキチン修飾を介した炎症・免疫応答制御機構の研究. 第 67 回日本生化学会近畿支部例会 (2021.5.29 オンライン) (招待講演)
 108. *Oikawa D, Gi M, Kosako H, Shimizu K, Shiota M, Takahashi H, Sawasaki T, Tokunaga F.: Identification of OTUD1 deubiquitinase as a regulator for innate immune responses, cell death, and inflammatory bowel disease. 第 94 回日本生化学会大会 シンポジウム「プロテオスタシスを維持するネットワーク経路」(2021.11.4 オンライン) (招待講演)
 109. *及川大輔, 張強, 寺脇正剛, 翁良, 臼杵克之助, 徳永文稔: 直鎖状ユビキチン鎖生成酵素を標的とした阻害剤開発と疾患治療薬としての基礎検討. 第 74 回日本細胞生物学会大会 (2022.6.28 タワーホール船堀) (招待講演)
 110. *及川大輔, 魏民, 清水康平, 小迫英尊, 塩田正之, 高橋宏隆, 澤崎達也, 徳永文稔: 脱ユビキチン化酵素 OTUD1 による炎症・細胞死制御と病態. 第 27 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 (2022.8.22 愛媛大学南加記念ホール) (招待講演)
 111. *及川大輔: 直鎖状ユビキチン鎖を足場とした免疫シグナル制御に関する数理モデル解析. 日本応用数理学会 2019 年度年会 (2019.9.5 東京大学駒場 I キャンパス) (招待講演)
 112. *及川大輔, 駒倉啓大, 阿部貴則, 飯尾清誠, 小比賀真吾, 勝矢健, 花田和希, 坂本信二, 徳永文稔: LUBAC シグナルソームによる自然免疫応答の選択的制御. 第 91 回日本生化学会大会 (2019.9.20 パシフィコ横浜) (招待講演)
 113. *及川大輔: まっすぐなユビキチン鎖を狙った創薬アプローチ. 第 9 回 CSJ 化学フェスタ 2019 (2019.10.16 タワーホール船堀) (招待講演)
 114. *Daisuke Morito: Pathogenic action of a large ATPase/ubiquitin ligase, mysterin/ RNF213, Ubiquitin New Frontier. The International Symposium in Tokyo 2022 (2022.12.3-4 Tokyo) (招待講演)
 115. *森戸大介: もやもや病タンパク質による脂肪滴制御とその破綻. 第 64 回日本脂質生化学会大会シンポジウム (2022.6.23-24 品川区) (招待講演)
 116. *森戸大介: もやもや病タンパク質ミステリンの細胞内機能. 第 73 回日本細胞生物学会大会シンポジウム (2021.6.29-7.2 京都市) (招待講演)
 117. *Tsukasa Okiyoneda: Development of CFTR-associated RING-type E3 ubiquitin ligase inhibitors and their therapeutic application. The international symposium in Tokyo 2022 "Ubiquitin New Frontier ~from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation" (2022.12.3-4 Ito Hall) (招待講演)
 118. *Tsukasa Okiyoneda: New insights in peripheral quality control of CFTR. 42nd European Cystic Fibrosis Conference. Symposium 12 "CFTR: what we know and what we don't know" (2019.6.6 Liverpool, UK) (招待講演)
 119. *Yoshitaka Matsuo, Toshifumi Inada: The ribosome collision sensor Hel2 functions as preventive quality control in the secretory pathway. The 22nd Annual Meeting of the RNA Society of Japan (2021. 7.7-7.9 日本) (招待講演)
 120. *松尾芳隆, 稲田利文: 異常翻訳を標識するリボソームユビキチンコードの作動機構. 躍動するユビキチンコード研究. 第 94 回日本生化学会大会 (2021.11.3) (招待講演)
 121. *Yoshitaka Matsuo, Toshifumi Inada: The decoding of ubiquitin-code for clearance of ribosome collision by RQT complex 脊椎動物における mRNA 翻訳制御の妙. 第 45 回分子生物学会年会 (2022.12.1)
 122. *佐藤裕介, 尾勝圭, 深井周也: ミトコンドリアにおけるユビキチンコード形成と分解の構造基盤. 第 63 回日本生化学会 中国・四国支部例会 (2022.5.28-29 オンライン) (奨励賞受賞記念講演 (招待講演))
 123. *佐藤裕介, 瓜島絢, 角田海斗, 日野智也, 永野真吾: RAD23A による K48 鎖特異的認識機構の構造基盤. 第 48 回生体分子科学討論会 (2022.6.30-7.1 鳥取市とりぎん文化会館小ホール)
 124. *佐藤裕介: ユビキチンシグナルの構造生物学. 第 94 回日本生化学会大会 (2021.11.3-5 オンライン開催) (奨励賞受賞記念講演・招待講演)
 125. *山中 聡士, 堀内 雄斗, 西野 耕平, 小迫 英尊, 澤崎 達也: 新規近接ビオチン化酵素 AirID を用いたタンパク質分解誘導剤依存的なインタラクトーム解析技術の開発. 第 94 回 日本生化学会大会 (2021.11.04 Web 開催)

126. *山中 聡士、堀内 雄斗、西野 耕平、小迫 英尊、澤崎 達也：近位依存性ビオチン化酵素を用いたタンパク質分解誘導剤依存的な相互作用解析. 第 95 回日本生化学会大会シンポジウム (2022.11.9–11)
127. *Fumiyo Ikeda : Linear ubiquitin chains and its variants generated by Linear Ubiquitin chain Assembly Complex (LUBAC) in the inflammatory responses. 9th PROTEASOME and AUTOPHAGY CONGRESS (2021.10.15 Clermont-Ferrand, France and virtual) (招待講演)
128. *Fumiyo Ikeda : Linear ubiquitin chains and its variants generated by Linear Ubiquitin chain Assembly Complex (LUBAC) Pacificchem 2021 (2021.12.16-21 Hawaii and virtual) (招待講演)
129. *Fumiyo Ikeda : The linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC) generates heterotypic ubiquitin chains. The International Symposium in Tokyo 2022 "Ubiquitin New Frontier" (2022.12.3-4, Ito Hall, Ito International Research Center) (招待講演)
130. *Yousuke Takaoka, Kaho Suzuki, Minoru Ueda : Peptide-based chemical tools for the functional analyses of jasmonate-related transcriptional factors in planta. Pacificchem 2021 (2021.12.17 オンライン)
131. *Takaoka, Y., Liu, R., Li, Q., Suzuki, K., Ueda, M. : Analyses and regulation of PPI caused by phytohormone-related transcription factors with peptide-based chemical tools. 59 回ペプチド討論会 (2022.10.26-28 トークネットホール仙台)
132. *高岡洋輔: ユビキチン化基質のステーブル化による植物ホルモン関連転写因子制御. 日本農芸化学会 2023 年度広島大会シンポジウム「ケモテクノロジーが切り拓くユビキチン研究の新潮流」(2023.3.14-16 (招待講演)
133. *水上 進: 細胞機能を探索するための光応答性プローブの開発. 日本薬学会第 141 年会一般シンポジウム「タンパク質高速分子動画像に向けた光薬理学の新展開」(2021.3.29 オンライン) (招待講演)
134. *水上 進: 蛋白質ラベル化技術を用いた生体分子の可視化と機能制御. 第 32 回 XFEL 構造生物学ミーティング (2019.5.22 播磨) (招待講演)
135. *有井 潤、川口寧: 単純ヘルペスウイルスによる核膜の再構築. 第 92 回日本生化学会学術集会シンポジウム「病原体と宿主が交差するオルガネラ・ゾーン」(2019.9.18) (招待講演)
136. *林 剛介: エピジェネティクス研究とタンパク質化学合成. 大阪大学蛋白質研究所セミナー (2019.2.28 静岡大学浜松キャンパス) (招待講演)
137. *林 剛介 : Analysis of nucleosome modifications and dynamics based on chemical protein synthesis. 42nd MBSJ, Workshop “Novel technologies for studying chromatin modifications” (2019.12.4 Fukuoka) (招待講演)
138. *Gosuke Hayashi : Novel Peptide Ligation Strategies for Chemical Protein Synthesis. Seminar at University of Paris hosted by Prof. Mélanie Etheve-Quellejeu (2020.1.30 Paris) (招待講演)
139. *Gosuke Hayashi : Chemical Protein Synthesis with Novel Ligation Strategies. Seminar at CBM, CNRS Orléans Campus hosted by Dr. Vincent Aucagne (2020.1.31 Orléans, France) (招待講演)
140. *林 剛介 : タンパク質化学合成技術を駆使した修飾タンパク質の創製と生化学研究への展開. 第 93 回日本生化学会大会 (2020.9.25 オンライン) (招待講演)
141. *林 剛介 : もう今はタンパク質もつくれます. 第 11 回 CSJ 化学フェスタ〜私達にまかせてください! つくりますよ、有機合成化学 (2021.10.20 オンライン) (招待講演)
142. *林 剛介 : 有機化学と進化分子工学を活用したユビキチンケモテクノロジー. 第 44 回日本分子生物学会年会 (2021.12.2 パシフィコ横浜) (招待講演)
143. *Gosuke Hayashi : New Peptide Ligation Techniques for Enhanced Chemical Protein Synthesis. PACIFICHEM2021 (2021.12.21 オンライン)
144. *林 剛介 : ペプチド化学と進化分子工学を駆使したユビキチン研究の新展開. 日本ケミカルバイオロジー学会第 16 回年会 (2022.6.1 富山国際会議場) (招待講演)
145. *林 剛介 : タンパク質全合成を可能にするペプチド連結の化学. 第 12 回 ABC-InFO (2022.8.5 YouTube オンライン配信) (招待講演)

146. *林 剛介 : ユビキチン研究を加速する人工抗体テクノロジー. 第 95 回日本生化学会大会 (2022.11.9 名古屋国際会議場) (招待講演)
147. *林 剛介 : 化学合成タンパク質と人工抗体を活用したユビキチン研究の新展開. 日本農芸化学会 2023 年度大会 ケモテクノロジーが切り拓くユビキチン研究の新潮流 (2023.3.15 オンライン) (招待講演)
148. *北之園拓, 橋床亜伊瑠, 久田智也, 小林修 : 酸を用いないフェノール類の水中ニトロ化反応の開発. 日本化学会第 101 春季年会 (2021.3.22 オンライン)
149. *鳴海哲夫 : ペプチドと有機化学. 創薬や医療におけるモダリティ分子としての可能性近畿大学薬学部公開セミナー「機能性物質の安定供給を指向した低環境負荷型有機反応の開発」共催 (2021.10.12 近畿大学薬学部) (招待講演)
150. *鳴海哲夫 : ペプチド・タンパク質の主鎖改変を基盤とするケミカルバイオロジー. 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 第 243 回 IBB セミナー/第 28 回創薬学領域セミナー (2022.1.22 東京・オンライン) (招待講演)
151. *鳴海哲夫 : ペプチド・タンパク質の主鎖改変を基盤とする生物有機化学. 創薬懇話会 2022 in 名古屋 (2022.6.30 名古屋・オンライン) (招待講演)
152. *Takahashi H : Biochemical analysis of DENV non-structural proteins using a wheat cell-free protein synthesis system. 5th Peptides and Proteins Symposium Singapore (2019.12.13 Duke-NUS, Singapore) (招待講演)
153. *高橋 宏隆, 山中 聡士, 栗田 翔平, 檜垣 佳奈, 佐藤 裕介, 深井 周也, 徳永 文稔, 澤崎 達也 : USP ファミリーの脱ユビキチン化酵素を特異的に阻害する低分子化合物の開発. 第 93 回生化学会シンポジウム「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」(2020.9.14-16 オンライン開催) (招待講演)
154. *高橋 宏隆, 坂口 詩穂, 林 徳宙, 入江 崇, 小迫 英尊, 澤崎 達也 : In vitro および細胞レベルの 2 つの相互作用解析を基盤としたウイルス RNA 受容体 MDA5 の新規結合タンパク質の網羅的同定. 第 44 回日本分子生物学会年会・シンポジウム「生体分子の物性変化が操る生命現象—ストレス顆粒形成から神経変性疾患まで」(2021.12.1 パシフィコ横浜) (招待講演)
155. *高橋 宏隆, 坂口 詩穂, 西野 耕平, 小迫 英尊, 及川 大輔, 徳永文稔, 澤崎 達也 : 細胞内ウイルス受容体 MDA5 を制御する DUB の探索と機能解析. 第 95 回日本生化学会大会シンポジウム「ユビキチンワールドを制御する脱ユビキチン化酵素の疾患、創薬における重要性」(2022.11.10 名古屋国際会議場) (招待講演)
156. *Takahashi H : Novel interactome approach for comprehensive elucidation of viral-host protein-protein interactions. Infectious Diseases Translational Research Programme Seminar (2023.4.20 National University of Singapore) (招待講演)
157. *伊藤幸裕 : 低分子創薬の発展を目指して. 第 26 回ケムステ V シンポ「創薬モダリティ座談会」(2022.2.24 オンライン) (招待講演)
158. *伊藤幸裕 : タンパク質分解を誘導する低分子化合物の創製. 産研テクノサロン (2021.2.5 オンライン) (招待講演)
159. *伊藤幸裕 : 化学的思考に基づく創薬化学研究. 第 11 回化学フロンティア研究会 (2022.11.5 大阪公立大学 なかもずキャンパス・サイエンスホール) (招待講演)
160. *岡田麻衣子, 佐藤華澄, 赤澤竜太, 千葉奈津子, 矢野和義 : アグリソーム形成における BRCA1-OLA1 複合体の機能解析. 第 93 回日本生化学会大会 (2020.9.14-16 オンライン)
161. *宮前友策 : 切除可能なデグロンを用いた細胞内標的タンパク質の安定性制御技術. 日本農芸化学会 2023 年度大会 大会シンポジウム「ケモテクノロジーが切り拓くユビキチン研究の新潮流」(2023.3.15 オンライン) (招待講演)
162. *寺井琢也 : 金属イオンを標的とする chemi-genetic 蛍光センサーの開発. 第 96 回日本薬理学会年会

(2022.12.1 横浜) (招待講演)

163. *[Takuya Terai](#), Robert E. Campbell : Chemi-genetic sensors for metal ions using green fluorescent protein. Photonics North 2022 (2022.5.26 Niagara Falls, Canada) (招待講演)
164. *[Takuya Terai](#), Tomoya Hirata, Ryo Taguchi, Wenchao Zhu, Yasuteru Urano, Robert E. Campbell : Chemi-genetic fluorescent probes for visualizing local dynamics of metal ions. Pacificchem 2021 (2021.12.20 オンライン)
165. *[Takuya Terai](#), Naoto Nemoto : In vitro selection of polypeptides using cDNA display technology. Pacificchem 2021 (2021.12.19 オンライン)
166. *[前川大志](#)、西山加那子、中北智哉、中山淳、清井武志、長生真未、村上朱里、亀井義明、竹田浩之、高田泰次、東山繁樹 : HER2 陽性乳癌細胞における細胞膜型 EGFR ホスファターゼの新規活性化機構. 日本薬学会 第 142 年会 (2022.3 月 名古屋 オンライン)
167. *[Masashi Maekawa](#), Ryuta Watanabe, Sayoko Sanada, Shigeki Higashiyama : Novel functions of SPOP in the DNA replication process. 第 94 回 日本生化学会大会 (2021.11 月 横浜 オンライン)

(4) 図書

1. 安田さや香、遠藤彬則、*[佐伯 泰](#)「細胞内液滴の形態観察と FRAP による動態観察」実験医学別冊『フロントランナー直伝 相分離解析プロトコール』羊土社、pp. 126-134 (2022)
2. *[内藤幹彦](#)「第 9 章 新しい創薬手法—標的タンパク質を分解する PROTAC」次世代医薬とバイオ医療(長野哲雄・川西徹 編) 東京化学同人、pp. 227-231 (2022)
3. *[大岡伸通](#)、[内藤幹彦](#)「標的タンパク質を分解する新しい低分子医薬モダリティ」実験医学 第 38 巻 15 号 2644-2650 (2020)
4. [出水庸介](#)「第 5 章 二次構造制御を基軸としたペプチド創薬研究」ペプチド創薬の最前線(木曾良明 監修) シーエムシー出版、pp. 38-47 (2019)
5. 黒原崇、三澤隆史、[出水庸介](#)「ペプチド医薬品の最新動向～広い観点からのペプチド創薬科学」「二次構造制御を基軸としたペプチド創薬研究」月刊 BIO INDUSTRY シーエムシー出版 (2022 年 5 月号)
6. Oba M, [Demizu Y.](#) Cell-Penetrating Peptides: Design, Development and Applications, ISBN: 9783527350117, WILEY-VCH.
7. *[伊藤拓水](#)、山口雄輝、半田宏「サリドマイド胎芽症の発症メカニズム」サリドマイド胎芽症診療ガイド (2020)
8. *[Pradipta A R.](#), *田中克典「有機合成反応を活用したがん診断 イメージングによる最先端医薬品・医療技術開発」月刊 Precision Medicine、6、18-23 (2023)
9. *[多根井智紀](#)、[Pradipta A R.](#), *田中克典「アクロレインとがん診断」CSJ Current Review 39『生体分子と疾患』日本化学会編(化学同人) p.84-89 (2021)
10. [水上進](#)「光による生体分子反応の制御」CSJ Current Review 36『生体分子反応を制御する』日本化学会編(化学同人) Chapter II-2 章 p.51-56 (2020)
11. Morishita R, [Takahashi H.](#), Sawasaki T. Cell-free based protein array technology. In: Suzuki T, Poignard C, Chaplain M, Quaranta V (eds). Methods of Mathematical Oncology, Fusion of Mathematics and Biology, Osaka, Japan. Springer Proceedings in Mathematics & Statistics. 255-265, (2021)
12. Moon JY, Miyazaki T, Muroi M, [Watanabe N.](#), Shin R. “Isolation of novel chemical components and their plant target proteins under selenium stress.” Methods Enzymol. Vol 680, Biochemical Pathways and Environmental Responses in Plants:Part B 421-438 (2023)
13. *[Watanabe N.](#), Osada H. “Small molecule inhibitors of E3 ubiquitin ligases” Drug Discovery Series No. 78 Protein-Protein Interaction Regulators (Roy, S. and Fu, H. eds.) Royal Society of Chemistry pp.109-123 (2021)

(5) 産業財産権

1. [佐伯 泰](#)、遠藤彬則、河瀬泰子、[林 剛介](#)、村上裕「ユビキチンに対する人工抗体」(特願 2022-10877) 2022 年 1 月 27 日出願 (国内)

2. 佐伯 泰、河瀬泰子、遠藤彬則、村上裕、林 剛介、杉原淳志、深井周也、尾勝 圭「ユビキチンに対する人工抗体」(PCT/JP2023/002596) 2023年1月27日出願(国際)
3. 佐伯 泰、土屋 光、安田さや香、相馬 愛、設楽浩史、田中啓二「プロテアソーム機能減弱トランスジェニック非ヒト動物」(特願 2021-166891) 2021年10月11日出願(国内)
4. 出水庸介、柴田識人、内藤幹彦、有竹浩介、横尾英知「新規化合物及び医薬組成物」(特願 2021115706)(国内)
5. 出水庸介、三澤隆史、大岡伸通、内藤幹彦「細胞膜透過ペプチド、構築物、及び、カーゴ分子を細胞内に輸送する方法」(第7013626号)2022年1月24日、(特開 2019118307) 2019年7月22日(国内)
6. 西川喜代孝、高橋美帆、島崎健太郎、長田雅也、丸 義明、塚原富士子、柴田識人、内藤幹彦「p210 PH結合ペプチドおよび慢性骨髄性白血病治療薬」(特願 2019-198946) 2019年10月31日出願(国内)
7. 西川喜代孝、高橋美帆、原 大幸、柴田識人、内藤幹彦「EML4-ALK 阻害ペプチドおよびこれを含む肺がん治療薬」(特願 2019-157950) 2019年8月30日出願(国内)
8. 清宮啓之、吉田 稔、八代田陽子、村松由起子、白井文幸、鷲塚健一(がん研究会、理化学研究所、株式会社ヤクルト)「抗がん剤」(特願 2017-252178, PCT/JP2018/047937) 2018年12月26日出願
9. 吉田 稔、清宮啓之、八代田陽子、鷲塚健一、白井文幸、吉本暢子、風見純一(がん研究会、理化学研究所、株式会社ヤクルト)(特願 2017-252179, PCT/JP2018/047944) 2018年12月26日出願
10. 吉田 稔、平塚知成、西野憲和、知花博治、梅山隆(理化学研究所、千葉大学、国立感染症研究所)「新規シデロフォア型抗真菌剤(化合物)の物質及びその用途」(特願 2021-065553, PCT/JP2022/ 17337) 2022年4月8日出願
11. 吉田 稔、白井文幸、伊藤昭博、高瀬翔平(理化学研究所、東京薬科大学)「G9a 阻害剤」(特願 2021-092001, PCT/JP2022/ 022270) 2021年6月1日出願
12. 川谷 誠、長田裕之、青野晴美、平沼佐代子、清水猛「新規フラノクマリン誘導体及びその用途」(JP2023/007990) 2023年3月3日出願(国際)
13. 川谷 誠、長田裕之、青野晴美、平沼佐代子、清水猛「新規フラノクマリン誘導体及びその用途」(2022-033383) 2022年3月4日出願(国内)
14. Pradipta A R、田中克典「アクロレインのインビボクリック反応を利用した化学療法剤の送達と治療」(PCT/JP2020/178209, 2020.10.23, PCT/JP2021/037805(US)) 2021年10月13日出願
15. Pradipta A R、田中克典「アクロレインとの反応薬、その利用及び新規化合物」(PCT/JP2020/178209, 2018.7.23, PCT/JP2021/037805(US)) 2018年7月6日出願
16. 岡本晃充、古畑隆史、藤田涼香「標的ペプチド分解誘導剤」(特願 2021-172029) 2021年10月20日出願(国内)
17. 畠山鎮次、渡部 昌「標的タンパク質分解誘導剤を介してユビキチン化されるタンパク質の同定方法」(PCT/JP2022/038798) 2022年10月18日出願
18. 野口拓也、松沢 厚「新型コロナウイルス感染症関連疾患の新規な予防又は治療剤」(特願 2021-134348) 2021年出願(国内)
19. 野口拓也、松沢 厚「NLRP3 インフラマソーム阻害剤及び炎症性疾患の予防又は治療のための医薬組成物」(特願 2020-37181, PCT 出願) 2021年(国際)
20. 野口拓也、松沢 厚「新規 NLRP3 インフラマソーム阻害薬の発明」(特願 2020-37181) 2020年(国内)
21. 上田洋司、土田邦博「UBL3 化阻害剤、がんを治療するための併用剤、および、UBL3 化阻害物質のスクリーニング方法」(特願 2022-130805) 2022年8月18日(国内)
22. 水上進、イラノヴィアンティ、小和田俊行「外部刺激応答性クリック反応技術」(PCT/JP2021/040154) 2021年10月29日出願
23. 川口 寧、有井 潤「新規ウイルス増殖阻害剤」(特願 2020-158247) 2020年9月23日出願(国内)
24. 村上 裕、梅本 駿、近藤 大志、藤野 公茂、林 剛介「ポリヌクレオチド提示法のディスプレイ効率を調

節する配列をスクリーニングする方法」(特願 2022-025979) 2022年2月22日出願(国内)

25. Hiroshi Murakami, Nariaki Tsuziku, Taishi Kondo, Gosuke Hayashi, Tomoshige Fujino, Shinya Tsukiji, Tatsuyuki Yoshii 「Polypeptide containing Fibronectin type III domain」(PCT/JP2021/031961) 2021年8月31日出願
26. Hiroshi Murakami, Yasumasa Iwatani, Taishi Kondo, Tomoshige Fujino, Gosuke Hayashi, Shun Umemoto 「SARS-CoV-2 Binding Molecule」(PCT/JP2021/018668) 2021年5月18日出願
27. 宮前友策、宇津木優樹「新規ポリペプチド及びその利用」(特願 2022-060191) 2022年3月31日出願(国内)

(6) アウトリーチ活動

以下のような一般向けの公開講座やサイエンスカフェ、出張授業等を計76件実施した他、プレスリリース計61件を行った。

「一般向け公開講座・サイエンスカフェ」

1. 佐伯 泰: 東京都医学総合研究所第40回サイエンスカフェ「細胞の中をのぞいてみよう! 働くタンパク質」2022.8.6 オンライン
2. 佐伯 泰: 日本離床学会 教育セミナー「重症患者における筋代謝の新常識〜ユビキチン・プロテアソーム〜」2022.1.9 オンライン
3. 佐伯 泰: 東京都医学総合研究所 2020年度第4回都民講座「タンパク質を狙って壊す細胞内のしくみ」2021.2.12、オンライン
4. 深井周也: 一般向け講義(京大化学教室 化学で未来を考えよう〜身近なものから感じる最先端の化学〜第2回「タンパク質の形と生命の仕組み」) 2022.1.9 オンライン
5. 内藤幹彦: 平成30年度 第100回刈谷高校同窓会総会 特別講演「がんと薬について」2018.9.22
6. 内藤幹彦: 2020年度都医学研第5回都民講座 がんを「治す」への挑戦: 悪いタンパク質を狙って壊す新戦略「がん細胞のタンパク質を壊す薬の開発」2021.2.12、オンライン
7. 松沢 厚: “第11回 元気! 健康! フェア in とうほく” 「細胞老化って何? ~老化を防いで健康に~」2019.4.4
8. 鳴海哲夫: 公開講座 静岡市民 市民大学リレー講座「SDGs とウィズコロナ: 今、化学ができること」2022.11.18、静岡市役所 静岡庁舎3階「茶木魚」
9. 鳴海哲夫: 公開講座 静岡大学・読売新聞連携市民講座「リスクに向き合う〜危機に備えたまちづくり・くらしづくり」 研究紹介「化学のチカラで感染症に立ち向かう」2021.7.10、静岡県男女共同参画センター6階大ホール
10. 鳴海哲夫: 公開講座 静岡大学グリーンサイエンスカフェ「グリーン分子創造技術: 身の回りの世界を化学構造式で見よう!!」2022.7.30、静岡大学浜松キャンパス
11. 池田史代: 大阪大学総合学術博物館 サイエンスカフェ No.168「細胞の中のごみ処理システム」2023.01.28

「小中高向け出張授業」

1. 内藤幹彦: 令和元年度 刈谷高校創立記念講演「刈谷から世界の創薬研究の最前線へ」2019.11.12
2. 松沢 厚: 仙台育英学園高等学校 医療系高大連携講座「細胞がストレスに適応する仕組みを解明して新しい薬を創る」2022.12.10
3. 松沢 厚: 仙台育英学園高等学校 医療系高大連携講座「細胞はどのようにしてストレスに適応するのか?」2021.7.17
4. 松沢 厚: 福島県立安積高等学校 大学講義「細胞はどのようにしてストレスに適応するのか?」2019.9.28
5. 西山敦哉: 遺伝学談話会 兼 高知工科大学「理工学のフロンティア」エピジェネティックな情報はどのように複製されるのか 令和4年10月14日 高知工科大学

6. 川原裕之：東京都立大学理学部主催 高校生ゼミナール「タンパク質の運命を決定する仕組み」2022.6.4、オンライン
7. 川原裕之：東京都立大学理学部主催 高校生ゼミナール「タンパク質：その誕生から成熟、そして滅亡まで」2021.6.5、オンライン
8. 高橋宏隆：愛媛県立松山南高等学校理数科・スーパーサイエンスハイスクール (SSH) 事業・出前講義「基礎から分かるウイルス感染症と、愛媛大学プロテオサイエンスセンターにおける取り組み」2022年11月24日
9. 高橋宏隆：愛媛県立松山南高等学校理数科・スーパーサイエンスハイスクール (SSH) 事業・出前講義「基礎から分かるウイルス感染症と、愛媛大学プロテオサイエンスセンターにおける取り組み」2021年11月25日
10. 岡田麻衣子：南小平高校出張講義、2021年7月15日
11. 岡田麻衣子：JAXA 協力小学校低学年対象「宇宙の学校」、2019年2019年6月9日、9月29日、10月20日

「オープンキャンパス・研究室見学」

1. 佐伯 泰：東京都医学総合研究所見学（日本大学文理学部）研究紹介「細胞内のタンパク質分解のおはなし」2018.7.25
2. 大竹史明：星薬科大学学園祭・秋のキャンパス見学会「タンパク質分解創薬」2022.10.22-23
3. 村田茂穂：修道高校東京大学ツアー 2018年8月24日、2019年8月23日
4. 村田茂穂：高校生のための東京大学オープンキャンパス タンパク質の一生 2020年9月22日
5. 深井周也：オープンキャンパス（結晶化実験のライブ配信、高校生向け）2020.8.7 オンライン
6. 内藤幹彦：第20回東京大学ホームカミングデー「タンパク質分解技術と創薬 ～病気の原因となる悪いタンパク質を壊す～」2021.10.16、オンライン
7. 出水庸介：国立医薬品食品衛生研究所 2019年一般公開「ペプチドで何ができるだろう？～新たな道を拓く中分子医薬品～」2019.8.1.
8. 福嶋俊明：東京工業大学すずかけサイエンスデー研究紹介「私たちの細胞の中の情報伝達や物質輸送のしくみを語る」2019.5.11-12、2022.5.14-15
9. 及川大輔：大阪市立大学医学部見学ツアー（四天王寺高校） 2019.8.24
10. 上田洋司：藤田医科大学 第8回メディカルサイエンスカフェ, 2021.8.19 オンライン
11. 池田史代：第3期さくらサイエンスプログラム (JST)。高校生に対する講義・研究室見学ツアー 2023.01.21
12. 沖米田司：関西学院大学 オープンキャンパス 模擬講義「膜タンパク質を治して難病を治療する」2021.8.7 オンライン
13. 鳴海哲夫：高校生向け授業 清水東高校大学訪問 研究紹介「身の回りの化学」2021.12.22、静岡大学浜松キャンパス
14. 岡田麻衣子：東京工科大学高校生対象「応用生物学部研究紹介」、2020年（オンライン）

4. 研究成果

(1) 領域の目標ごとの研究成果

研究項目 A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解読と制御」

研究項目 A01 の班員は、ユビキチン修飾の高次構造解析や個々のユビキチンコードの機能発現の動作原理解明を目標として、A02 班とケモテクノロジーを共同開発し活用する次世代型ユビキチン研究（ケモユビキチン研究）を精力的に推進した。その結果、新規構造をもつユビキチンコードを発見すると共に、標的タンパク質分解誘導剤や低分子化合物、人工抗体を用いたユビキチンコードの人為的制御法の開発に成功し、プロテアソーム依存的タンパク質分解、ユビキチン選択的オートファジーや炎症シグナル伝達等におけるユビキチンコードの生成・解読・除去の分子機構の解明に成功した。

佐伯班（計画研究 01）は、様々なケモテクノロジー評価と細胞内におけるユビキチン修飾構造多様性の解明に向けて、まず、ユビキチン解析に特化した最先端プロテオミクス解析法の開発を進めた。当初の計画通り、総括班により設置した超高性能質量分析計（MS）の運用を初年度に開始し、世界トップレベルの高深度比較プロテオーム解析法、超高感度ユビキチン鎖絶対定量法を確立した。これにより標的タンパク質分解誘導剤 PROTAC/SNIPER や CRBN モジュレーター分解基質特異性の正確な評価が可能となったと共に（J Med Chem 2021 他、内藤班との共同研究）、多様なユビキチン依存的経路のユビキチンコードが明確となった（岩井班 Nat Cell Biol 2020、稲田 NSMB 2020、西山 Nat Commun 2020、及川 Commun Biol 2020、他）。さらに、ユビキチン修飾の高次構造解析に取り組み、Middle-down MS 法と化学合成ユビキチンを用いた分岐型ユビキチン鎖の構造解析法を確立した。本手法を用いることで、標的タンパク質分解誘導剤 PROTAC と Smac 模倣物 LCL161 が、新規ユビキチンコードである K29/K48 分岐鎖と K11/K48/K63 分岐型ユビキチン鎖形成をそれぞれ誘導すること、プロテアソーム分解を強力に誘導すること、さらに分岐鎖形成のための酵素群を同定することに成功した（Mol Cell 2021, Nat Chem Biol 2023, 岡本班・内藤班・林との共同研究）。また、化学合成ユビキチン鎖を用いた新規デコーダー探索を実施し、K48/K63 分岐型ユビキチン鎖（岡本班 J Am Chem Soc 2023）や非水解性エステル連結型ユビキチン鎖（鳴海）の識別分子を同定した（未発表）。一方、様々なストレス刺激によりプロテアソームが液-液相分離して分解のための細胞内液滴を形成することを発見した。このプロテアソーム液滴の形成にはプロテアソーム経路のユビキチンデコーダー RAD23B が必要であり、RAD23B が 4-mer 以上の K48 鎖と多価相互作用することで相分離を誘導すること、即ち RAD23B は鎖長を識別する高次構造識別デコーダーであることを明らかにした（Nature 2020, 村田、稲田との共同研究）。さらに、林（公募研究）と共同で、RAD23B とプロテアソームの相互作用を選択的に破壊可能な人工抗体を開発し、当該人工抗体を細胞に微量注入することでプロテアソーム液滴を破壊することに成功した。岩井班（計画研究 02）は、M1 鎖形成 E3 ユビキチンリガーゼ複合体 LUBAC の機能解析を包括的に進め、HOIL-1 の E3 活性が LUBAC の M1 鎖形成能を阻害することを見出し、HOIL-1 が LUBAC 不全による自己炎症性疾患の治療標的となることを提唱した（Nat Cell Biol 2020、佐伯班との共同研究）。また、吉田班と共同で LUBAC 阻害剤の開発に成功するとともに、LUBAC 抑制が固形癌の治療戦略として有望であることを示した（Blood 2020, FEBS Letter 2023）。一方、M1 鎖デコーダーの 1 つである ABIN1 のリン酸化がシグナル分子のオートファジーを誘導することを明らかにするとともに、M1 鎖解読を選択的に阻害するステーブルペプチドの開発に一部成功した（FEBS Letter 2022）。村田班（計画研究 03）は、プロテアソームによる直接標的タンパク質分解誘導技術の確立を目指し、プロテアソームサブユニット Rpn10 結合化合物の候補を多数取得すると共に、プロテアソーム分子集合の要であるアッセンブリーシャペロン Ump1 の結合化合物を取得し、当該化合物投与によりプロテアソーム機能が低下することを細胞レベルで確認した（吉田班との共同研究）。また、老化細胞においてプロテアソームを含む核内液滴が形成することを見出し、ミトコンドリア活性の亢進および活性酸素種の産生を抑制していることを見出した（佐伯班との共同研究）。一方、PROTAC を利用して人工的にマイトファジーを誘導しミトコンドリアを分解誘導

する系を構築し、ユビキチンデコーダーOPTN がマイトファジーを駆動する最重要分子であることを見出すと共に、OPTN に対する人工抗体モノボディを新規開発し活用することで、OPTN の隔離膜への集積が TBK1 の活性化に必須であることを見出した (J Cell Biol 2020、内藤班との共同研究; EMBO J 2024、林との共同研究)。深井班 (計画研究 04) は、構造生物学的な手法により、新規ユビキチンドメインの構造決定や領域内で創出される機能性化合物の作用機構の解明を目指した。まず、プロテアソーム基質のアンフォールディングを実行する p97 ATPase のコファクターNPL4-UFD1 と K48 鎖の構造解析に成功し、NPL4 が K48 鎖特異的デコーダーであることを実証した (Nat Commun 2019、佐伯班との共同研究)。また、及川 (公募班) が開発した LUBAC 阻害剤 HOIPIN と HOIP の結合様式を結晶構造解析により解明した (Commun Biol 2020、及川、深井班、佐伯班の共同研究)。一方、プロテアソームに含まれる脱ユビキチン化酵素複合体 Rpn11-Rpn8 と K6 鎖との相互作用や免疫応答シグナルのアダプター分子 TAB2/3 による K6 鎖認識機構に関して構造基盤を解明した (Biophysics J 2021、佐藤との共同研究)。公募研究では、膜タンパク質の品質管理、ストレス応答、脂肪滴形成、リボソーム品質管理、エピジェネティクス制御等に関するケモユビキチン研究が実施され、後述のように優れた研究成果が多数得られた。

研究項目 A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」

研究項目 A02 の班員は、低分子化合物スクリーニング、化合物合成、ペプチド合成、タンパク質化学合成等の多様なケモテクノロジーをもつ研究者で構成されており、A01 班と連携することで、ユビキチン専用の化学ツールを方法論も含めて開発し、ユビキチンコードを利用した新たな細胞機能制御法を創出することを目的として研究を進めた。その結果、多様な新型 PROTAC、E3 リガーゼ阻害剤、E3 基質選択性を調節するステープルペプチド、脱ユビキチン化酵素阻害剤の開発に成功し、易凝集性タンパク質を含む様々なネオ基質のプロテアソーム分解誘導が可能になっただけでなく、膜タンパク質のエンドサイトーシスやミトコンドリアの人為的分解誘導が可能となった。また、ユビキチン鎖やデコーダー分子に対する人工抗体、非水解性ユビキチン鎖や高次構造を規定したユビキチン鎖の化学合成に成功し、細胞内での時期特異的かつドメイン選択的なデコーダー分子の機能阻害に成功すると共に、新規デコーダーを同定することに成功した。

内藤班 (計画研究 05) は、標的タンパク質分解誘導剤 PROTAC/SNIPER 及び CRBN モジュレーターの拡充と新規プロテインノックダウン技術の創出を目的として研究を推進し、E3 リガーゼ AhR を利用した新規 PROTAC やヘリカルペプチド型 SNIPER、デコイ核酸型 PROTAC の創成に成功した (ACS Chem Biol 2019、MedChemComm 2019、ACS Med Chem Lett 2022)。また、易凝集性タンパク質を分解誘導可能な疎水性タグ SNIPER や (Bioorg Med Chem 2020、ACS Med Chem Lett 2022) やデュシェンヌ型筋ジストロフィーの発症に関わる H-PGDS を強力に分解する新規 PROTAC 化合物の開発に成功した (J Med Chem 2021、佐伯班との共同研究)。さらにマイトファジーやエンドサイトーシスを誘導する SNIPER を開発し、ユビキチン化による細胞機能制御が可能であることを示した (JCB 2020、山野との共同研究; 未発表、佐伯班との共同研究)。一方、脱ユビキチン化酵素 USP25 が、がん細胞特異的融合タンパク質 BCR-ABL の安定性を制御すること、USP25 阻害剤が BCR-ABL を分解誘導することを示し、脱ユビキチン化酵素の阻害は新しいプロテインノックダウン技術となる可能性があることを提唱した (Oncogene 2020)。また、CRBN モジュレーター (サリドマイド誘導体) の新たなネオ基質を同定することで希少がんへの適応が可能であることを示したと共に、催奇形性・血管新生阻害作用の原因となるネオ基質を同定することに成功した (Nat Chem Biol 2019, 2020; Commun Biol 2021)。吉田班 (計画研究 06) は、ユビキチンケモテクノロジーのためのハイスループット化合物スクリーニング法やクリックケミストリーによる効率的なキメラ化合物創成法を開発することで、岩井班と共同で LUBAC 阻害剤の開発に成功すると共に、領域内の多様な E3 リガーゼや脱ユビキチン化酵素、デコーダーのリガンド探索を実施し多数のヒット化合物を取得した (Blood 2020)。一方、スプライシング調節剤スプライソスタチン A が翻訳異常を引き起こし、ユビキチン陽性の凝集体が形成されて細胞毒性を発揮することを見出した (Cell

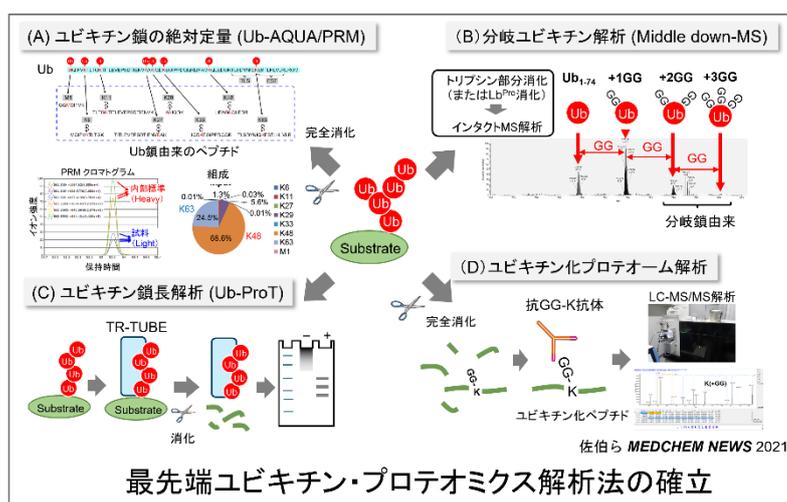
Chem Biol 2022)。がん細胞で多く産生するアクロレインがフェニルアジド分子を活性化させることを発見し、これを利用したがん細胞選択的なタンパク質標識法を考案した (Chem Commun 2021)。岡本班 (計画研究 07) は、ユビキチン鎖の化学合成と各種官能基の導入により、従来の酵素を用いた手法では作ることができなかった人工機能化ユビキチン (スーパーユビキチン) 開発を推進した。まず、ケミカルライゲーションによるユビキチンの全化学合成法を確立し、分岐ユビキチンや光保護ユビキチンの合成に成功した。分岐ユビキチンを Middle-down MS/MS に用いることで、分岐型ユビキチン鎖の識別定量と分岐位置の決定が可能となると共に、光分解性の保護基を持つユビキチン誘導体を用いて鎖長や分岐位置を規定したユビキチン鎖のワンポット合成に成功した (Nat Chem Biol 2023、佐伯班との共同研究; J Am Chem Soc 2023)。公募研究では、ステーブルペプチド、人工抗体、DNA アプタマー、タンパク質アレイ、光異性化技術等の多彩なケモテクノロジーが開発され、A01 班と連携したケモユビキチン研究が多数実施された。

(2) 主な研究成果

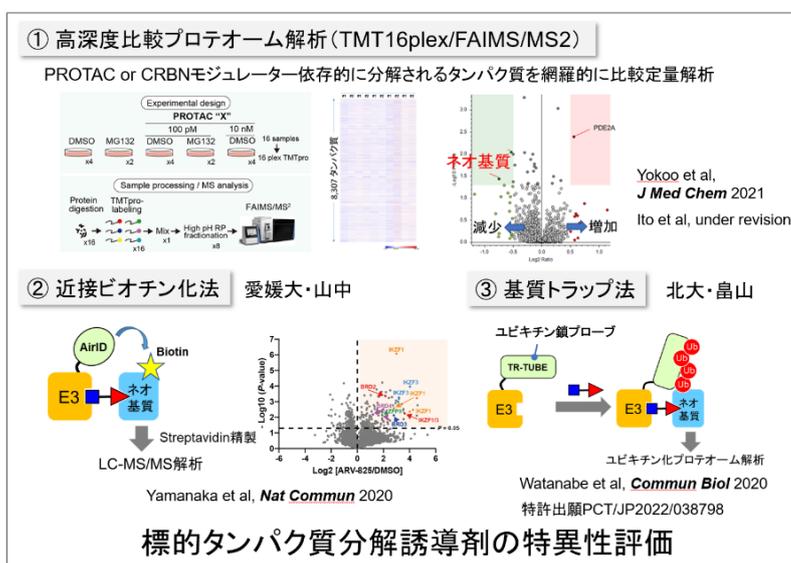
研究項目 A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解読と制御」

最先端ユビキチン・プロテオミクス解析法の確立

佐伯・大竹 (計画研究 01) は、質量分析計 Orbitrap Fusion Lumos を用いて、ユビキチン鎖の超高感度絶対定量、分岐型ユビキチン鎖検出、ユビキチン化ペプチドの網羅的同定法など、ユビキチン修飾に焦点をあてた当時世界トップレベルのユビキチン・プロテオミクス解析法を確立した (右図)。次いで、ユビキチン鎖の絶対定量法やユビキチン化プロテオーム解析法を用いた領域内共同研究を精力的に推進し、ユビキチンコードによる新たな細胞機能制御について様々な知見を与えることに成功した (Nature 2020, Nat Cell Biol 2020, NSMB 2020, Nat Commun 2020, EMBO Rep 2022, Cell Rep 2024 他)。

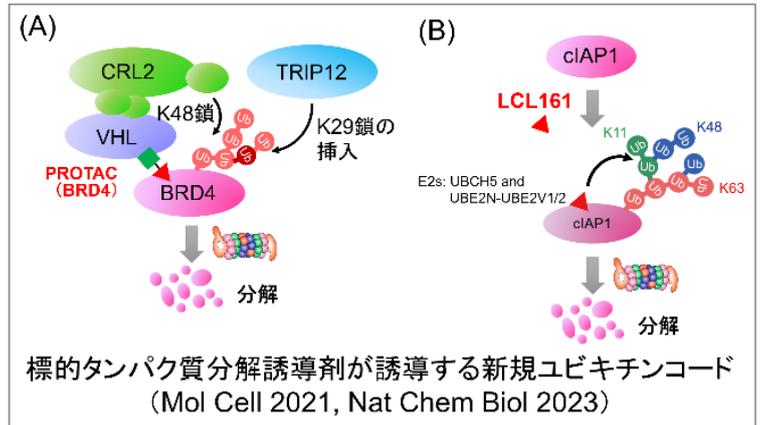


標的タンパク質分解誘導法はタンパク質レベルでのノックダウン法であるため、分解誘導効率や分解選択性についてはプロテオームワイドの解析が必要である。そこで、佐伯、山中 (公募研究)、畠山 (公募研究) は、それぞれ高深度比較プロテオーム解析法、ユビキチンリガーゼ近接ビオチン化法、ユビキチンリガーゼ基質トラップ法を開発し、標的タンパク質分解誘導剤の特異性評価や新規ネオ基質決定のためのプロテオミクス解析法を整備した。これにより、内藤・出水らが開発した H-PGDS の分解誘導剤 PROTAC (H-PGDS)-7 が非常に高い分解選択性をもつこと (J Med Chem 2021)、CRBN モジュレーター型 PROTAC が広範な基質を CRBN にリクルートしユビキチン化できることなど明らかとなった (Nat Commun 2020, Commun Biol 2020)。



プロテアソーム分解を強力に誘導する新規ユビキチンコードの発見

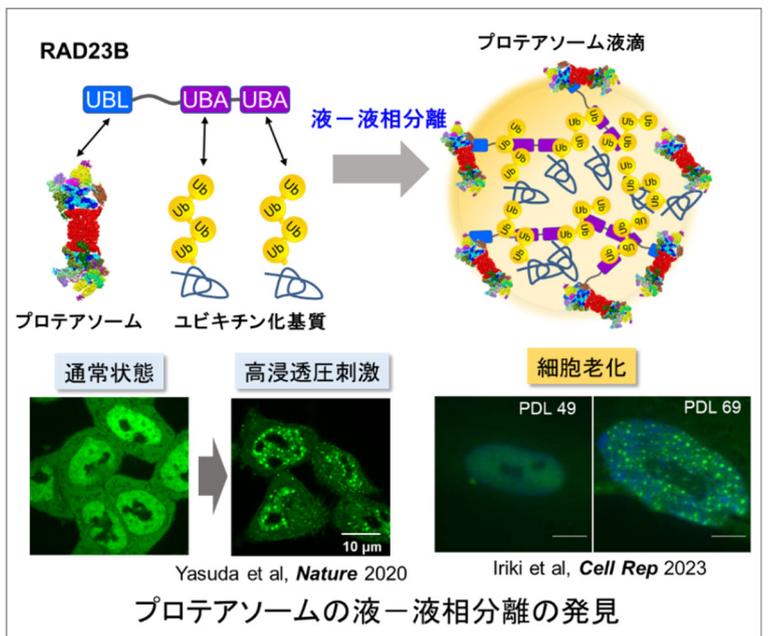
大竹・佐伯は内藤・出水（計画研究 05）と共同で、BRD4 を標的とした VHL 型 PROTAC（MZ1）が BRD4 に K29/K48 分岐型ユビキチン鎖を付加することを見出し、ユビキチンリガーゼ TRIP12 が CRL2-VHL と MZ1 依存的に相互作用して K48 鎖に K29 鎖を挿入することで K29/K48 分岐鎖を形成することを見出した（Mol Cell 2021）。TRIP12 のノックダウン細胞では、MZ1 による BRD4 の分解が大きく遅延したことから、K29/K48 分岐型ユビキチン鎖がプロテアソーム分解を強力に誘導するユビキチンコードであることが明らかとなった（図 A）。一方、内藤・出水（計画研究 05）、岡本（計画研究 07）、林（公募研究）と共同で、Smac 模倣体 LCL161 によるユビキチンリガーゼ cIAP1 の分解誘導機構を解析したところ、K11、K48、K63 鎖を含む複雑な分岐型ユビキチン鎖が生成すること、cIAP1 は UBE2N と UBE2D の 2 種類の E2 酵素を併用することで、自身に分岐鎖を付加することを見出した（図 B）。さらに、cIAP1 は SNIPER のネオ基質に K11/K48/K63 分岐型ユビキチン鎖を付加しプロテアソーム分解を増強させることが明らかとなった（Nat Chem Biol 2023）。このように、標的タンパク質分解誘導剤と化学合成ユビキチン、Middle-down MS 解析を組み合わせることで、新たなユビキチンコードを発見すると共に、ユビキチン化酵素の連携による分岐鎖形成機構の解明に成功した。



ユビキチン化依存的なプロテアソームの液-液相分離の発見

佐伯は、高浸透圧ストレス刺激によりプロテアソームがユビキチン化基質と液-液相分離（LLPS: liquid-liquid phase separation）し、タンパク質分解のための核内液滴を形成することを見出し、村田（計画研究 03）、稲田（公募研究）と共同で論文を発表した（Nature 2020）。この LLPS は、ストレスにより生じたユビキチン化基質とプロテアソーム経路のユビキチンデコーダー RAD23B に依存しており、RAD23B がもつ 2 つのユビキチン結合（UBA）ドメインが K48 鎖とマルチバレント相互作用することで LLPS が駆動されること、4 つ以上の長さのユビキチン鎖が必要であることがわかった。つまり、RAD23B がユビキチン鎖長を識別する高次構造識別デコーダーであることが明らかとなった。

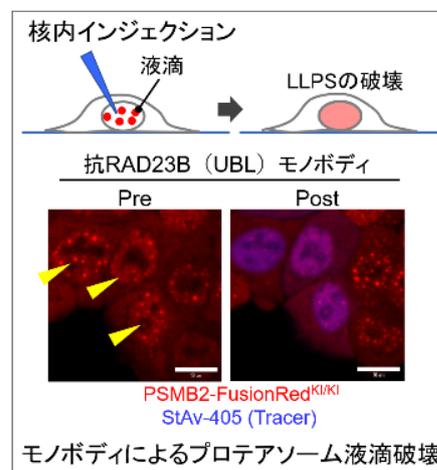
一方、村田は、細胞老化によってプロテアソームの核内液滴が形成誘導されることを発見した（Cell Rep 2023）。老化関連プロテアソーム核内 foci（senescence-associated nuclear proteasome foci: SANPs）と名付けられたこの液滴は、活性型のプロテアソーム、K48 鎖、RAD23B を含有し、プロテアソームを阻害すると肥大化することからタンパク質分解の場として機能する。SANPs の形成もユビキチン化と RAD23B に依存しており、SANPs の形成を阻害すると、ミトコンドリア機能と活性酸素種（ROS）産生が亢進することがわかった。老化細胞ではミトコンドリア機能異常とそれに伴



う酸化ストレスの増加が知られており、SANPs は何等かの核内タンパク質の分解を介して過剰なミトコンドリア機能を抑制することで、老化細胞やその周囲細胞への ROS によるダメージを防いでいると考えられる。このように、ユビキチン化依存的なプロテアソームの LLPS は普遍的な現象であり、共通の分子メカニズムでプロテアソーム液滴が形成することが明らかとなってきた。

人工抗体モノボディを用いたデコーダー機能阻害

佐伯は、林（公募研究）と共同で RAD23B のユビキチン様 (UBL) ドメインに対する人工抗体を共同開発し、RAD23B とプロテアソームの相互作用を阻害可能な高親和性抗体（抗 RAD23B モノボディ）を取得することに成功した。抗 RAD23B モノボディは細胞にインジェクションすることで、RAD23B の機能をドメイン選択的かつ迅速に阻害可能であり、その応用例としてプロテアソーム液滴の破壊に成功した（図）。即ち、液-液相分離は物理化学的な現象であるため操作が困難であったが、ケモテクノロジーを活用することで特定の液滴破壊が可能であることを初めて示した（論文準備中）。

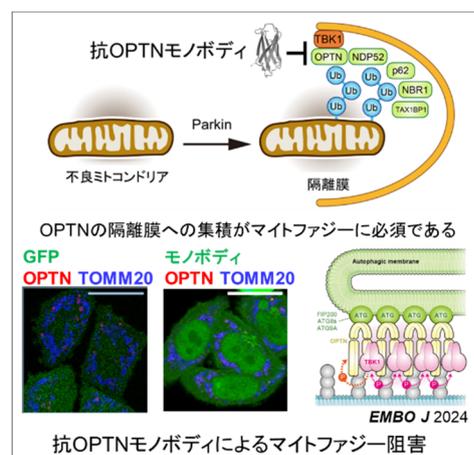


プロテアソーム機能低下時の代償機構

村田（計画研究 02）は、プロテアソーム機能低下時に O-GlcNAc 修飾が亢進することをゲノムワイドスクリーニングにより見出し、O-GlcNAc 化がプロテアソームの質の維持に寄与することを発見した。プロテアソーム阻害剤と O-GlcNAc 化阻害剤の併用は相乗的な細胞死を誘導したため、プロテアソームの機能亢進が認められるがんの新しい治療戦略として期待できる（iScience 2021）。

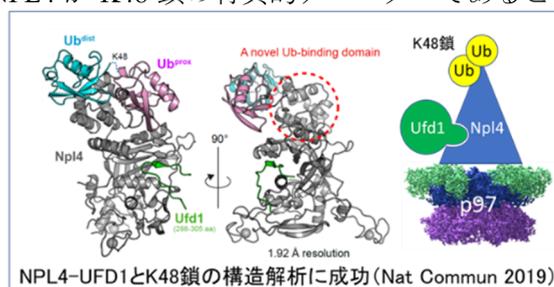
ケモテクノロジーを活用したマイトファジーのユビキチンデコーダー解析

山野（計画研究 02）は、内藤・出水（計画研究 05）が開発した SNIPER(CRABP)を用いて人為的にマイトファジーを誘導する系を構築し、OPTN がマイトファジーを駆動するプライマリのユビキチンデコーダーであることを見出した（J Cell Biol 2020）。さらに、林（公募研究）と共同で OPTN に対する人工抗体モノボディを取得することに成功した。この抗 OPTN モノボディを細胞に発現させることで、OPTN の隔離膜への集積がセリン・スレオニンキナーゼ TBK1 の活性化に必須であることを実証した（bioRxiv 2023, EMBO J 2024）。



p97 補因子 NPL4-UFD1 による K48 鎖認識機構

深井（計画研究 04）は、佐伯とともに、プロテアソーム基質の選別と基質タンパク質の解きほぐしに関与する p97 コファクター-NPL4-UFD1 と K48 鎖の構造解析に成功し、NPL4 が K48 鎖の特異的デコーダーであることを証明した（Nat Commun 2019）（図）。また、NPL4-UFD1 は p97 と同様に抗がん剤開発の標的分子であることを提唱し、構造情報をもとに吉田（計画研究 06）、鳴海（公募研究）、佐藤（公募研究）と PPI 阻害化合物の開発を進め、試験管内において NPL4-UFD1 複合体形成を阻害するペプチドを開発することに一部成功した。

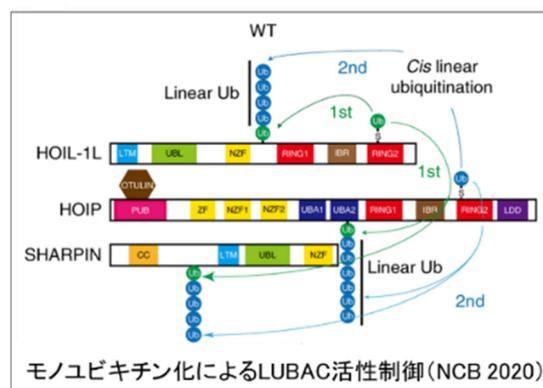


K6 連結型ユビキチン鎖認識機構

深井・佐藤（公募研究）は、機能が明確ではない K6 連結型ユビキチン鎖のデコーダー分子の解析に取り組み、プロテアソームの脱ユビキチン化酵素サブユニット Rpn11-Rpn8 と K6 鎖、NF- κ B 経路のアダプター分子 TAB2 と K6 鎖の構造解析に成功し、K6 鎖識別の構造基盤を提示した（Biophysics J 2021）。

LUBAC の活性制御機構と阻害剤開発

LUBAC は HOIL-1L、HOIP、SHARPIN からなる M1 鎖形成 E3 リガーゼ複合体であるが、岩井は機能が不明であった HOIL-1L が LUBAC サブユニットをモノユビキチン化することで、HOIP の M1 鎖生成能を抑制すること、HOIL-1L が感染防御機能亢進を目指したケモテクノロジー介入の優れたターゲットであることを報告した（Nat Cell Biol 2020、佐伯・大竹との共同研究）（右図）。さらに岩井は、吉田（計画研究 06）と共同で LUBAC 阻害剤 Thiolutin の取得に成功し、当該化合物がマウスを用いた移植実験で B 細胞リンパ腫の増殖を抑制することを発見、LUBAC はリンパ腫の優れた治療薬候補であることを見出した（Blood 2020）。一方、及川は、深井、大竹らと HOIP 阻害剤 HOIPIN-8 を開発し、M1 鎖形成を抑制すること、マウス乾癬モデルで病態を抑制することを示した（Commun Biol 2020）。



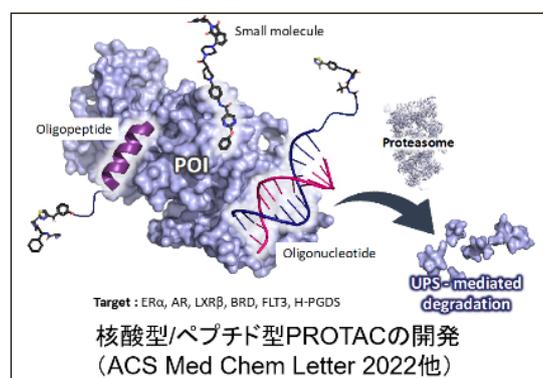
ユビキチンバイオロジーの拡大

本領域では、ユビキチンコードによる新しい細胞機能制御メカニズム解明も大きく進展した。K63 鎖による停滞リボソーム解離の分子メカニズム解明（稲田、松尾 NSMB 2020、佐伯班との共同研究; Nat Commun 2022, 2023 他）、PAF15 マルチプルモノユビキチン化による DNA 維持メチル化制御機構の解明（西山 Nat Commun 2020、佐伯班との共同研究; 2022; Nucleic Acid Res 2022、林との共同研究）、脱ユビキチン化酵素 USP8 活性化の分子機構解明（福島 Commun Biol 2021）、M1/エステル結合分岐鎖の発見（池田 eLife 2022）等、優れた研究成果が多数得られ、A02 班と連携したケモテクノロジー開発も進展した。

研究項目 A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」

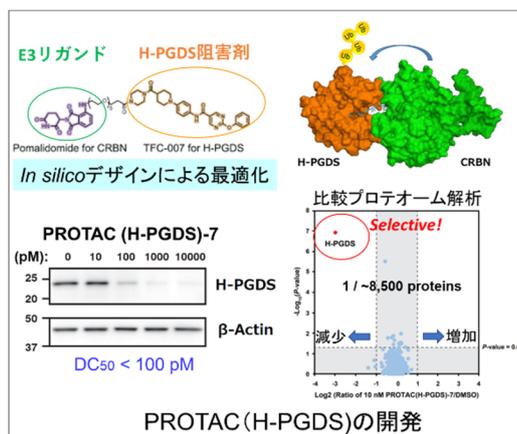
タンパク質分解を誘導する新規技術の開発

内藤・出水（計画研究 05）は新規 IAP アンタゴニスト、AhR リガンドを利用した新しいクラスの PROTAC/SNIPER の開発に成功し、優れた分解活性をもつことを示した（JBC 2018, ACS Chem Biol 2019）。また、ネオ基質リガンドとしてステーブルペプチドやデコイ核酸・DNA アプタマーを用いたペプチド型 SNIPER、核酸型 PROTAC の開発に成功した（ACS Chem Biol 2019、MedChemComm 2019、ACS Med Chem Lett 2022 他）（右図）。一方、BCR-ABL の分解を抑制する脱ユビキチン化酵素 USP25 を同定し、USP25 阻害剤によって BCR-ABL タンパク質を分解誘導できることを実証した（Oncogene 2020）。また、水上（公募研究）は、光異性化 PROTAC の開発に成功し、光で分解誘導を On にも Off にもできる新規技術を創出した（ChemBiolChem 2019）。



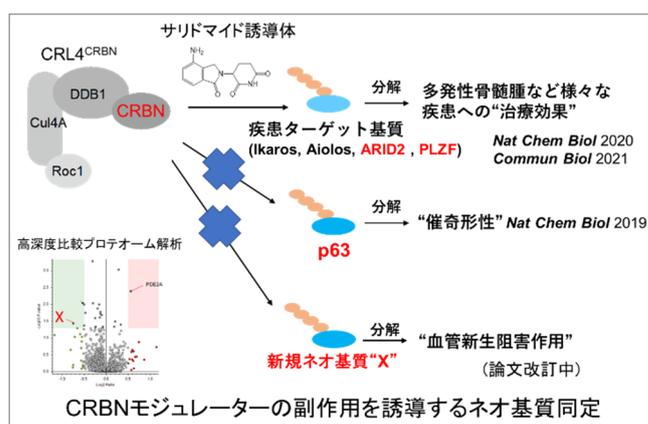
標的タンパク質分解誘導剤 PROTAC/SNIPER の拡充

内藤・出水は、BCR-ABL、BRAF(V600E)、FLT3-ITD、FGFR3-TACC3、YAP 等のがん原性タンパク質を分解する各種化合物の開発に成功した (Cancer Sci 2022, ACS Med Chem Lett 2022, J Biochem 2022 他)。また、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの発症に関わる H-PGDS を僅か 100 pM の濃度で強力に分解する新規 PROTAC 化合物 PROTAC (H-PGDS)-7 の開発に成功した。高深度比較プロテオミクス解析により、CRBN(H-PGDS)-7 は同定した 8,500 種類以上のタンパク質の中で H-PGDS のみを特異的に減少させることを明らかにした (佐伯班との共同研究、J Med Chem 2021 他)。石川は、疎水性タグを用いた SNIPER を創成し、ポリグルタミンタンパク質等の易凝集性タンパク質を細胞レベルで分解誘導することに成功した (Bioorg Med Chem 2020、ACS Med Chem Lett 2022)。



CRBN モジュレーター(サリドマイド誘導体)のネオ基質同定

CRBN モジュレーターは多発性骨髄腫の治療薬として用いられているが、催奇形性や血管新生阻害作用などの重篤な副作用をもつことが知られている。伊藤 (計画研究 05) は、サリドマイド催奇形性に関わる CRBN ネオ基質として p63(Δ Np63, Tap63)を同定すると共に、佐伯班と共同で血管新生阻害に関わる分子を同定した (Nat Chem Biol 2019、論文改訂中)。また、ポマリドミド依存的なネオ基質として ARID2、PLZF を同定し、ポマリドミドが希少な白血病の治療に適応可能であることを提唱した (Nat Chem Biol 2020; Commun Biol 2021 他)。



ユビキチンケモテクノロジーのためのハイスループットスクリーニング系の構築

吉田班 (計画研究 06) は、領域内の様々なケモテクノロジー標的分子の化合物リガンドを取得するため、化合物アレイの開発や、分泌型ルシフェラーゼを分割したスプリットルシフェラーゼ法、クリックケミストリーによるキメラ化合物創成法を構築し、プロテアソームサブユニット (村田)、K63 鎖生成 E3 リガーゼ (佐伯)、嚢胞性繊維症の変異型 CFTR を分解誘導する E3 群 (沖米田)、脱ユビキチン化酵素 USP8 (福嶋) 等においてヒット化合物を取得した。また、岩井班と共同で LUBAC 阻害剤を取得し発表した (Blood 2020)。

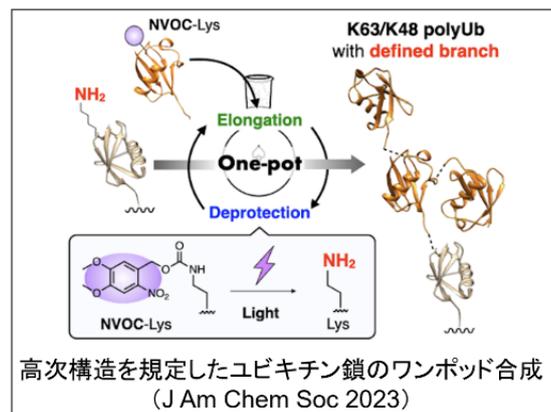
スプライシングエラー時のユビキチン化を介した品質管理機

吉田は、スプライシング阻害剤スプライソスタチン A が、約 1,000 種類のイントロン配列の翻訳を誘導し、その一部がユビキチン陽性のアグリソームを形成すること、JNK を活性化して翻訳を抑制することを発見した。即ち、細胞にはスプライシングエラーを感知して翻訳を抑制するシステムが備わっていることを見出した (Cell Chem Biol 2022)。

多様なユビキチン鎖のコンビナトリアル化学合成

岡本は、ユビキチンを 2 つのフラグメントに分割して合成しケミカルライゲーションで連結するという新しい合成ルートでユビキチンの全化学合成に成功した。これにより、特殊 ϵ -Lys-Gly や光親和性標識等を部位特異的に導入した人工機能化ユビキチン (スーパーユビキチン) の合成が可能となり、まず、分岐ユビキチンや

光保護ユビキチンに成功した。分岐ユビキチンは Middle-down MS2 解析の標準試料として有用であり、大竹・佐伯の分岐型ユビキチン鎖の高次構造解析に貢献した (Mol Cell 2021, Nat Chem Biol 2023)。また、光分解性の保護器を持つユビキチン誘導体を用いて K63 トリユビキチン鎖や分岐位置を規定した K63/K48 ヘテロ型テトラユビキチン鎖のワンポット合成に成功した (J Am Chem Soc 2023) (図)。佐伯と共同で、分岐鎖選択的デコーダーを同定することに成功すると共に、分岐位置の違いにより K48 鎖デコーダーや K63 鎖デコーダーの結合プロファイルが異なること、即ちユビキチン鎖の高次構造がコードを規定することが明確となった。さらに、ユビキチンにデオキシ核酸を付加したスーパーユビキチンを創成し、転写因子 NF- κ B のプロテアソーム分解を誘導することに成功した (論文改訂中)。



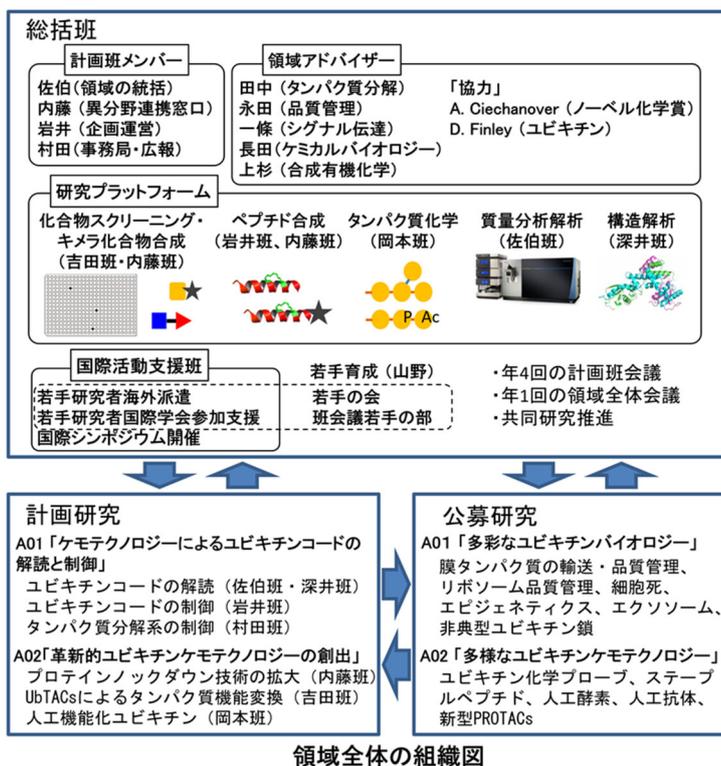
多様なユビキチンケモテクノロジーの開発

公募研究では、2重架橋ステーブルペプチドによるユビキチンリガーゼ COI1 と標的タンパク質 JAZ の結合阻害 (高岡 RSC Chem Biol 2021)、脱ユビキチン化酵素特異性評価パネルの構築と低分子阻害化合物の同定 (高橋 Biomedicine 2020、深井班、及川との共同研究; BBRC 2020)、ユビキチンや RAD23B ユビキチン様ドメインに対する高親和性人工抗体の取得 (林 特願 2022-10977、未発表; 佐伯班・深井班との共同研究)、ジユビキチン化ヒストン H3 のワンポット化学合成 (林 Angew Chem Int Ed 2022; NAR 2022、西山・有田との共同研究)、非水解性エステル連結型ユビキチン鎖の化学合成とデコーダー分子同定 (鳴海 未発表、佐伯との共同研究)、脱ユビキチン化酵素を利用した標的タンパク質の安定性制御技術 (宮前 ACS Chem Biol 2024) など、多様なユビキチンケモテクノロジーの開発が成功したと共に、それらを活用したケモユビキチン研究が進展した。

5. 総括班の活動および当該学問分野および関連学問分野への貢献

(1) 総括班の活動

本領域は、日本をリードするユビキチン研究者と生命科学研究を志向する有機化学者が連携し、ユビキチンにフォーカスしたケモテクノロジーを共同開発し活用することで、未だ全容が不明であるユビキチンコードの動作原理解明と、ユビキチン修飾系を利用した新しい細胞機能制御技術の創出を目的とした。そこで、ケモテクノロジーの効果的な介入点を明確にし、個々のユビキチンコードの動作原理解明に挑戦する研究項目 A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解読と制御」と、ユビキチン専用の様々な化学ツールを開発し応用研究を展開する研究項目 A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」の二つのグループを設けた。総括班は、全計画研究班員が参画し、新規ケモテクノロジーの発展を支える研究プラットフォーム（化合物スクリーニング・化合物合成、ペプチド合成、タンパク質化学合成、質量分析解析、構造解析）を整備し、本領域の研究全般の陣頭指揮を執ることで、異分野融合の連携研究を強力に推進した。



総括班会議：計6回の総括班会議を開催した。第1回総括班会議にて、本領域の運営方針を確認し、異分野連携研究推進のための具体的な方策を決定するとともに、採択時所見にて指摘された事項に応えるため、若手研究者海外派遣の拡充、領域主催国際シンポジウム開催規模の拡大、各関連学会における共催シンポジウム開催の拡充などを決定した。以降の総括班会議では、領域の研究活動の実施状況や若手研究者の育成状況等を確認し、適宜調整を行った。

領域全体会議：全班員が参加する領域全体会議（班会議）を計6回開催し、各研究の進捗状況を確認するとともに、研究支援プラットフォームの紹介、関連学会等における共催シンポジウムの案内、若手研究者国際学会参加支援の説明、異分野研究者の共同研究の斡旋などを行った（右図）。2020年度と2021年度に開催された3つの領域班会議は、新型コロナウイルス感染症拡大の影響でオンライン会議となったが、いずれも150名以上の参加者があり、十分に活発な議論がなされた。その他、2回の公開シンポジウム、2022年12月の国際シンポジウムもほぼ全ての班員が参加し、異分野融合研究の成果発表や討議の場とした。



新学術領域研究「ケモユビキチン」第3回領域班会議 (Dec 17-29, 2019)

研究支援：初年度、最新鋭の質量分析計を研究代表者の所属研究機関に設置し、領域内での運用を開始した。次いで、計画研究班員がもつ基盤技術（低分子化合物スクリーニング、キメラ化合物合成、ペプチド合成、タンパク質化学合成、構造解析）を研究プラットフォームとして整備した。初年度より全ての計画研究が参加する領域内共同研究を設定することで、異分野連携研究の体制を速やかに開始することができた。公募研究につ

いても、班会議やメール等でこれらの研究プラットフォームについて周知すると共に、異分野連携相談窓口を設置し研究者間のマッチングをすることで、領域内共同研究の積極的な実施を促した。その結果、140件を超える領域内共同研究が実施され、研究期間内に異分野連携研究 57 報を含む計 423 報の原著論文を誌上発表した。特に、プロテアソームの液-液相分離の発見 (Nature 2020)、直鎖型ユビキチン鎖形成ユビキチンリガーゼ阻害剤の開発 (Blood 2020)、SNIPER による人為的なミトファジー誘導 (JCell Biol 2020)、PROTAC と化学合成ユビキチンを用いた新規ユビキチンコードの発見 (Nat Chem Biol 2022) は、本領域を象徴する研究成果となった。領域終了後の 2024 年現在も多く共同研究が継続しており、今後もケモユビキチン研究の発展が期待できる。

若手育成：第 1 回領域班会議 (2019 年 1 月) および第 3 回領域班会議 (2019 年 12 月) において、若手研究者・大学院生によるポスター発表会を開催した。また第 1 回領域班会議では、若手研究者の口頭発表を中心としたユビキチン研究会を併催した。新型コロナウイルスの拡大により 2020 年春以降はオンラインで半年ごとに開催し、計 6 回の若手の会を開催した。発表内容は、様々なユビキチンバイオロジーから、ペプチド設計、人工抗体スクリーニング、デコイ核酸型 PROTAC の開発など多岐に渡り、ケモユビキチン研究を目指す次世代研究者の育成に貢献した (右図)。さらに関連学会の共催・企画シンポジウムでは若手研究者を複数名加えたプログラム編成とし発表機会を拡充した。また、公募研究に若手研究者が多く採択されたため、若手研究者を中心とした戦略会議を開催して若手研究者間の連携を強化し、人工抗体や化学合成ユビキチンを用いた研究成果を得ることに成功した。



新学術領域研究「ケモユビキチン」若手主体発表会1(July 30, 2020)

領域ホームページとニュースレター：領域ホームページには、領域班員の研究者情報、研究課題の詳細、研究成果、領域関連の会議情報、アウトリーチ活動などを掲載した。班員の研究室ホームページや掲載誌、プレスリリース、会議情報等へのリンクを整備することで、豊富な情報をもつサイトとした。また、随時アップデートすることで、常に鮮度の高い情報を発信した (右図)。ニュースレターでは、研究紹介、ミーティングレポート、海外派遣記、受賞報告などを掲載したニュースレターを計 5 巻発行し各方面に配布した (発行部数 550 部)。また、ニュースレターの PDF 版を領域ホームページに掲載し広く公開した。



領域ホームページ・ニュースレター

学会等における共催シンポジウム等の開催：本領域の研究活動を各方面に広く周知すべく、領域主催の公開会議を 2 回開催した。また、日本ケミカルバイオロジー学会、日本化学会、日本癌学会、日本薬学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会、日本農芸化学会など様々な学会の学術集会において、計 19 回の領域共催シンポジウム・企画ワークショップを開催した。特に生物系の学会シンポジウムでは、有機化学者による演題や融合研究による研究成果を複数含めるようにし、ケモユビキチン研究を広く紹介し好評を博した。

アウトリーチ活動：サイエンスカフェや一般向けセミナー、中高生に対する出前講義など計 70 件のアウトリーチ活動を実施した。また、標的タンパク質分解誘導剤が大きく注目されていることから、企業等でのセミナーを多数実施し、産学連携にも取り組んだ。

(2) 国際活動支援

若手研究者の短期海外留学: 2年目となる2019年度に、若手研究者3名を海外のトップラボに派遣し、クライオ電子顕微鏡による複合体解析(独国マックスプランク研究所)、ペプチド開発(米国スクリプス研究所)、タンパク質化学合成(米国ペンシルバニア大学)の解析技術を習得することで、本領域の研究にフィードバックした(右図)。また、海外派遣記を執筆してもらい、本領域のニュースレターに掲載した。



若手研究者の短期海外派遣

若手研究者の国際会議参加支援: 2019年度より若手研究者の国際学会参加支援を実施した。新型コロナウイルス感染症の拡大により、2019年度と2022年度のみの実施ではあったが、EMBO Workshop、Discovery on Targetなど、関連の国際学会に計9名が参加発表した。また、ミーティングレポートを本領域のニュースレターに掲載した。

ユビキチンニューフロンティア国際会議の主催: 2020年秋の開催を計画していた本領域主催の国際会議 Ubiquitin New Frontier は、新型コロナウイルス感染症拡大の影響により2年間の延期を余儀なくされ、最終年度の2022年12月に対面で開催した(右下図)。2日間の日程で、招聘演者11名(海外8名、国内3名)と本領域の班員20名による計31題の口頭発表、班員および大学院生による55題のポスター発表、初日昼にはポスターフラッシュトーク、2日目昼にはベンチャー企業によるランチョンセミナーを実施した。口頭発表は、ユビキチンコード、タンパク質品質管理と生理機能、ユビキチン・プロテアソーム系の分子機構、ユビキチン関連疾患と治療戦略、標的タンパク質分解誘導剤に関する計8つのセッションで実施し、基礎研究から創薬研究まで含めた魅力的なプログラムとした。口頭発表の質疑応答やポスターセッションにおいては活発な議論が展開され、国際共同研究や企業との連携の契機となり、密度の高い会議となった。また、サテライトシンポジウムとして、23rd TMIMS



✓ 参加者180名(アカデミア99名、企業17名、若手64名)
✓ 口頭発表31題、ポスター発表55題、フラッシュトーク20題
新学術領域「ケモユビキチン」主催国際会議 (Dec 3-4, 2022)

International symposium "New Frontiers in Ubiquitin Proteasome System"を東京都医学総合研究所にて開催し、海外招聘演者7名の復路分の旅費を同研究所に負担していただくことで、総括班からの支出を削減した。いずれの会議も、口頭発表の質疑応答やポスターセッションにおいて活発な議論が展開され、国際共同研究や企業との連携の契機となり、密度の高い会議となった。

(3) 当該学問分野および関連学問分野への貢献

本領域は、ユビキチンコードの作動機構解明とユビキチンに特化したケモテクノロジー開発を両輪とした相互補完型の真の融合研究であり、ケモテクノロジーを取り入れた次世代型ユビキチン研究(ケモユビキチン研究)の確立を目指すものであるため、「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」を選択した。多様なユビキチン修飾(ユビキチンコード)は特異的な認識タンパク質によって解読(デコード)され、生命科学の広汎な現象の制御系として機能しており、その異常が様々な疾患の発症に関わっていることが明確となっている。そのため、ユビキチンコードの作用機序の解明は急務であるが、従来の分子遺伝学や生化学的手法では解析に限界があり、ユビキチン研究の更なる拡大には新規手法の導入が不可欠な状況であった。そこで、本領域では、日本をリードするユビキチン研究者と生命科学研究を志向する有機化学者が連携し、ユビキチンにフォーカスしたケモテクノロジーを共同開発し活用することで、未だ全容が不明であ

るユビキチンコードの動作原理解明と、ユビキチンを利用した新しい細胞機能制御技術を創出することを目標に研究を遂行した。

異分野融合研究である本領域を成功に導くため、領域全体のビジョン共有を徹底し、研究プラットフォームの整備や研究者間のマッチング、若手研究者の育成等を総括班が強力に主導することで、5年間で140を超える領域内共同研究が実施され、423報の論文発表があった。革新的な研究成果としては、まず、プロテアソームの液-液相分離の発見(Nature 2020)が挙げられる。現在、生体分子の液-液相分離は細胞機能制御の新たな基本原理としてライフサイエンス分野を席卷しているが、この相分離はユビキチン鎖とユビキチンデコーダーの多価相互作用が駆動する新しい様式の相分離であり、神経変性疾患において観察されるユビキチン陽性封入体の形成への関与も想定されることから、様々な分野の学術会議で注目される研究成果となった。一方、現在、新しい創薬モダリティとして標的タンパク質分解誘導剤開発が世界的に進展しており、内藤班を中心に実施されたプロテインノックダウン法開発は度々マスメディアに取り上げられ、学術的重要性のみならず社会的に大きなインパクトを与えた。特に、新規E3バインダーを用いた新型PROTACや低分子型PROTAC、ステーブルペプチド型PROTAC、デコイ核酸PROTACはネオ基質の範囲を拡大させる革新的な技術であり、製薬企業との連携も視野に入っている。また、PROTACは新技術であるため、細胞内における分解作用の分子機構は手付かずであった。本領域では、ユビキチンの基礎研究者の視点からPROTACが誘導するユビキチン修飾やネオ基質分解のための分子機構解明に取り組み、PROTACが分岐型ユビキチン鎖を形成誘導することでプロテアソーム分解を強力に誘導すること、分岐鎖形成E3としてTRIP12を決定した(Mol Cell 2021)。本研究も新聞等に取り上げられ、様々な分野の学術会議で注目されるインパクトの高い創造的な研究成果となった。PROTAC作用を増減させるユビキチン制御分子は他にも存在することが想定され、将来的にはPROTAC効果予測のための診断に用いられる可能性がある。一方、ユビキチンコードの生成やデコードを制御する化合物、機能性ペプチド、人工抗体モノボディの開発が大きく進展し、今後のユビキチン研究に必要な化学ツールも数多く産み出された。これには、若手の有機化学者の寄与が大きく、次世代のケモユビキチン研究者の育成に成功したと言える。さらに、白血病、乾癬、嚢胞性繊維症、固形癌における責任ユビキチンリガーゼや脱ユビキチン化酵素が明確となり、優れた治療標的であることを示したことは、将来のユビキチン創薬研究に大きく貢献するものである。

本領域のケモユビキチン研究を広く周知するため、生物系学会の学術会議では有機化学者による演題を複数含めた共催シンポジウムを、化学系学会の学術会議では生命科学研究者の演題を加えた共催シンポジウム・企画シンポジウムを多数実施したが、毎回好評を博し、これは異分野融合研究を主軸とした本領域の研究活動が成功した証左であるといえる。

このように、「ケモテクノロジーの導入によりユビキチンの学術を極める」というケモユビキチン研究が、領域班員の精力的な研究活動によって、有機合成化学、創薬科学、生命科学、医学の広汎な領域に浸透したことが認められており、研究の波及効果・社会的意義は非常に高いと考えられる。