

令和 4 年 4 月 19 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06174

研究課題名（和文）直鎖状ユビキチン鎖を生成するLUBACリガーゼの統括的研究

研究課題名（英文）Extensive analyses of the LUBAC ubiquitin ligase

研究代表者

岩井 一宏 (Iwai, Kazuhiro)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：60252459

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 160,100,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者が発見した直鎖状ユビキチン鎖と同鎖を生成する唯一の酵素であるLUBACユビキチンリガーゼの機能解明と疾患への展開の研究を推進した。LUBACの活性調節機構を解明し、その機能亢進で免疫不全、自己炎症性疾患が抑制できることを示した。さらに、LUBACの機能亢進によるリンパ腫の発症機構、直鎖状ユビキチン鎖の免疫系細胞における役割、HO1L-1Lサブユニット異常によるグリコーゲン代謝異常を明らかにした。加えて、LUBAC機能亢進の全身性エリテマトーデス発症への寄与も明らかにしている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者はユビキチンが数珠状に連なったユビキチン鎖の1つである直鎖状ユビキチン鎖を発見していた。本研究では同ユビキチン鎖が、がん、自己免疫疾患などの疾患の発症に関わっていることを明らかにした。さらに、LUBAC制御薬剤の開発に繋がる同ユビキチン鎖の生成酵素の活性調節方法を明らかにし、それらの疾患の治療に新たな道を拓いた。研究代表者は、それらの成果を所属研究機関を通して適切にプレスリリースしている。

研究成果の概要（英文）：I conducted the functional analyses of LUBAC ubiquitin ligase, which is the only enzyme that produces the same chain as the linear ubiquitin chain discovered by the principal investigator, and its development into diseases. I elucidated the mechanism of regulation of LUBAC activity and showed that its hyperactivity can suppress immunodeficiency and autoinflammatory diseases. Furthermore, we clarified the pathogenic mechanism of lymphoma due to the enhanced function of LUBAC, the role of linear ubiquitin chains in immune system cells, and the abnormal glycogen metabolism due to HO1L-1L subunit abnormality. In addition, it has been clarified that the enhancement of LUBAC function contributes to the onset of systemic lupus erythematosus.

研究分野：医化学一般

キーワード：ユビキチン 炎症制御 B細胞リンパ腫 LUBACリガーゼ 感染制御 グリコーゲン代謝異常

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は2006年に従来のユビキチン鎖とは全く異なるタイプである直鎖状ユビキチン鎖と、同鎖を特異的に生成する唯一の酵素であるLUBACユビキチンリガーゼを発見して報告した。LUBACはHOIL-1L、HOIP、SHARPINの3サブユニットから構成されている。研究代表者はこれまでに、LUBACが生成する直鎖状ユビキチン鎖の機能解明を進め、刺激依存的なNF- κ B活性化、プログラム細胞死抑制に寄与することを明らかにしていた。さらに、直鎖状ユビキチン鎖の生成減弱は自己炎症性疾患、亢進はB細胞リンパ腫に関与するなど、疾患とLUBAC、直鎖状ユビキチン鎖との関連、LUBACによる直鎖状ユビキチン鎖生成はアスペルギルスなどの病原微生物などの感染防御にも関与していることも明らかにしている。それらの実績と研究代表者は発見、命名者であることを踏まえ、本研究提案ではLUBACが生成する直鎖状ユビキチン鎖の新たな機能解明と疾患研究への展開の基礎を築くことを目指した。

2. 研究の目的

本研究提案では研究代表者が発見したLUBACが生成する直鎖状ユビキチン鎖の新機能の解明と疾患研究への展開の基礎を築くことを目指して、

1. LUBACユビキチンリガーゼの活性調節と機能発現機構の解析
 2. 直鎖状ユビキチン鎖による新規炎症、免疫調節機構の検索
 3. LUBACサブユニット欠損マウスを用いた新規バイオロジーの開拓
 4. LUBAC活性化による発がんイニシエーション機構とLUBAC阻害剤の開発
- の4点から研究を推進した。

3. 研究の方法

精製タンパク質を用いた構造解析、試験管内反応、細胞株を用いた細胞生物学実験に加え、研究代表者がすでに作出しているサブユニットのコンディショナルノックアウト、トランスジェニックマウスを用いた個体レベルでの研究などの多彩な研究手法を用いて研究を推進した。ほとんどの研究は研究代表者の研究室の設備を用いて施行したが、タンパク質の質量分析、X線構造解析、遺伝子発現解析、リンパ腫ゲノム解析などは外部委託、あるいは共同研究者との共同研究として施行した。

4. 研究成果

A) 安定なLUBAC複合体形成機構の解析

LUBACは1つのサブユニットが欠損するだけで複合体が不安定化する。そこで、X線構造解析などを用いてLUBACが3量体を形成して安定化する機構の解析を進め、HOIL-1LとSHARPINに存在するLTMが2つのペプチドで1つのドメイン様構造を持つことで非常に安定な複合体を形成することを発見した。さらに2つのLTMによるドメインの形成を阻害するペプチドが、LUBACを著減させて、B細胞リンパ腫細胞を死滅させることを示した。

B) HOIL-1Lのリガーゼ(E3)活性によるLUBAC制御機構

HOIPがLUBACの直鎖状ユビキチン鎖生成の活性中心であるが、HOIL-1Lもユビキチンリガーゼ活性を持つ。そこで、HOIL-1Lのリガーゼ活性の機能を検索した。その結果、HOIL-1LはLUBACの3つのサブユニットの全てをモノユビキチン化することで、LUBACの機能を抑制していることを明らかにした。この成果は研究目的1. LUBACユビキチンリガーゼの活性調節と機能発現機構の達成に寄与している。さらに、HOIL-1Lのリガーゼ活性の欠失は、LUBAC機能の減弱によって発症する自己炎症と免疫不全症をほぼ完全に治癒できること(図1)、サルモネラ菌などの病原微生物を直鎖状ユビキチン鎖がNF- κ B取り囲むことで微生物感染を抑制すること(図2)を明らかにした。

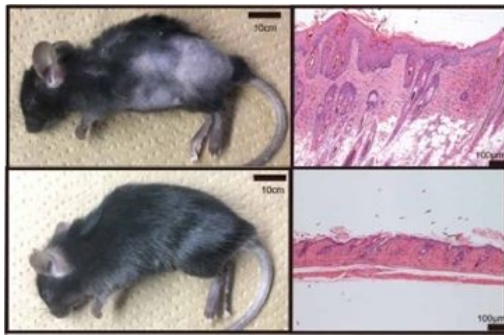
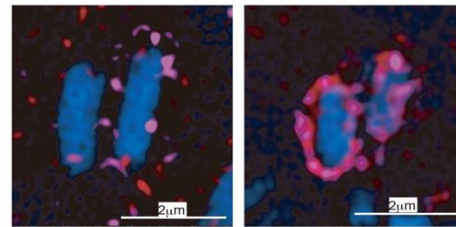


図 1 HOIL-1L E3 欠失による自己炎症性皮膚炎の改善

直鎖状ユビキチン鎖 / サルモネラ菌



野生型 LUBAC 機能亢進
マウス胎児繊維芽細胞

図 2 HOIL-1L E3 欠失が惹起する LUBAC の機能亢進によるサルモネラ菌への直鎖状ユビキチン修飾の亢進

C) T 細胞の異常でも自己免疫疾患ではなく、自己炎症性疾患が発症する

活性中心である HOIP の欠損は LUBAC の機能を完全に消失するが、制御サブユニットである SHARPIN 欠損ではごく僅かではあるが LUBAC の機能は残存する。この LUBAC の特徴を生かし、LUBAC サブユニットの遺伝子改変マウスを用いて 2 つの免疫疾患、自己免疫疾患と自己炎症性疾患とを解析した。自己免疫疾患は自己反応性 T 細胞などリンパ球を主体とした獲得免疫系の異常によって生じる疾患である。一方、自己炎症性疾患は自然免疫系の活性化による炎症性サイトカインの過剰分泌などを介して引き起こされる。

制御性 T 細胞はエフェクター T 細胞の機能を抑制することで免疫を制御する。HOIP を制御性 T 細胞で欠失すると、エフェクター T 細胞機能が高度に活性化してリンパ球主体の細胞浸潤を伴う自己免疫疾患様の皮膚炎を発症する。しかし、SHARPIN を制御性 T 細胞で欠失した場合には、エフェクター T 細胞機能の亢進は軽度であり、自己免疫疾患ではなく、好中球、マクロファージ主体の細胞浸潤を伴う自己炎症性疾患様の皮膚炎を呈することを明らかにした (図 3)。この成果は獲得免疫系の異常だけで自己炎症性疾患が生じることを示していることから、本成果は自己炎症性疾患と自己免疫疾患は別々の疾患ではなくオーバーラップがある可能性を明確に示したものであり、2 つの免疫疾患の概念に新たなパラダイムを提供するものである。

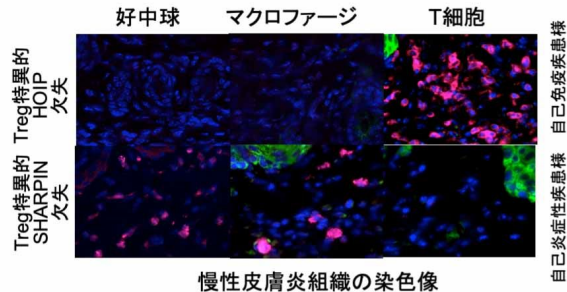


図 3 欠失する LUBAC サブユニットと皮膚への浸潤細胞の種類

D) LUBAC 活性化による B 細胞リンパ腫の発症機構の解析

研究代表者らは LUBAC 活性増強が ABC 様のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (ABC-DLBCL) 発症に関与することを示してしていたが、その詳細な分子メカニズムは不明であった。加えて、データベース解析でヒト ABC-DLBCL では LUBAC の活性中心である HOIP の発現が他の B 細胞リンパ腫と比べて増加しており、ABC-DLBCL では LUBAC 活性が増強していることが示唆された。そこで、疾患モデルマウスを作製して LUBAC の活性亢進が DLBCL 発症に寄与する分子メカニズムを解析した。

その結果、LUBAC の活性亢進は NF-kappaB 活性化だけではなく、DNA 損傷依存的な細胞死を抑制することで B 細胞リンパ腫発症を促進していた。さらに、マウスの移植モデルを用いて、新たに同定した LUBAC 阻害化合物が B 細胞リンパ腫の増殖を抑制することを明らかにした。この結果は、LUBAC は従来想定されていた NF-kappaB 活性化に加え、DNA 損傷依存的な細胞死を抑制することでリンパ腫発症に寄与すること、LUBAC 阻害剤が優れた抗がん剤である可能性を示している。

E) ABIN1 による直鎖状ユビキチン鎖依存的なシグナル抑制機構の解明

ABIN1 は SLE の疾患感受性遺伝子であり、直鎖状ユビキチン鎖に結合することでシグナル伝達を抑制している。しかしながら、その分子メカニズムは明確ではなかった。そこで、ABIN1 による直鎖状ユビキチン鎖依存的なシグナル伝達の抑制メカニズムの解析を推進した。

その結果、ABIN1 は TLR リガンド依存的にリン酸化されてオートファジアダプターとして機能すること、さらに、刺激依存的にシグナル分子群 (MyD88、IRAK1 など) を修飾する直鎖状ユビキチン鎖を認識して、それらのシグナル分子群をオートファジーに導くことで刺激伝達を抑制することを明らかにした。マウスを用いた解析から MyD88 シグナル伝達系は ABIN1 による SLE 発症に寄与していることが示されているので、本研究成果は ABIN1 の SLE 発症に寄与する分子メカニズムの解明に繋がると考えられる。

F) HOIL-1L 欠損によるポリグルコサン小体蓄積機構の解析

HOIL-1L の変異によって、分枝の少ない異常グリコーゲンが生成されることで生じるポリグルコサン小体が蓄積して筋肉、心筋障害を発症する家系が報告されている。それら家系で認められる HOIL-1L 変異では LUBAC 複合体形成に関与する N 末端部分は少ないながら発現しているが、HOIL-1L の E3 活性は欠失していることがほとんどである。

研究代表者は HOIL-1L の N 末端領域のみを発現し、HOIL-1L の E3 活性を欠失したマウス (HOIL-1L N-term マウス) を作出していたので、同マウスを検索したところ、脳内にポリグルコサン小体様の沈着物が検出された。脳内にポリグルコサン小体様沈着物が認められる疾患として Lafora 病が知られている。そこで、Lafora 病の原因遺伝子である Laforin と Malin の変異マウスと HOIL-1L N-term マウスで蓄積するポリグルコサン小体様沈着物を比較したところ、HOIL-1L N-term マウスに蓄積するポリグルコサン小体様沈着物は Malin 変異マウスと同じであった。Malin も HOIL-1L と同様にユビキチンリガーゼなので、2 つのユビキチンリガーゼが協調してグリコーゲン代謝を調節する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nitschke Silvia, Sullivan Mitchell A., Mitra Sharmistha, et al.	4. 巻 In press
2. 論文標題 Glycogen synthase downregulation rescues the amylopectinosis of murine RBCK1 deficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/brain/awac017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shinkawa Yutaka, Imami Koshi, Fuseya Yasuhiro, Sasaki Katsuhiro, Ohmura Koichiro, Ishihama Yasushi, Morinobu Akio, Iwai Kazuhiro	4. 巻 In press
2. 論文標題 ABIN1 is a signal induced autophagy receptor that attenuates NF B activation by recognizing linear ubiquitin chains	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.14323	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Yukiko, Asahina Makoto, Murakami Arisa, Kawawaki Junko, Yoshida Meari, Fujinawa Reiko, Iwai Kazuhiro, Tozawa Ryuichi, Matsuda Noriyuki, Tanaka Keiji, Suzuki Tadashi	4. 巻 118
2. 論文標題 Loss of peptide: N-glycanase causes proteasome dysfunction mediated by a sugar-recognizing ubiquitin ligase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2102902118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2102902118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Walinda Erik, Morimoto Daichi, Sorada Tomoki, Iwai Kazuhiro, Sugase Kenji	4. 巻 187
2. 論文標題 Expression, solubility monitoring, and purification of the co-folded LUBAC LTM domain by structure-guided tandem folding in autoinducing cultures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Protein Expression and Purification	6. 最初と最後の頁 105953 ~ 105953
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pep.2021.105953	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fuseya Yasuhiro, Iwai Kazuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Biochemistry, Pathophysiology, and Regulation of Linear Ubiquitination: Intricate Regulation by Coordinated Functions of the Associated Ligase and Deubiquitinase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2706 ~ 2706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10102706	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwai Kazuhiro	4. 巻 97
2. 論文標題 LUBAC-mediated linear ubiquitination: a crucial regulator of immune signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 120 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.97.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwai Kazuhiro	4. 巻 288
2. 論文標題 Discovery of linear ubiquitination, a crucial regulator for immune signaling and cell death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 1060 ~ 1069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fuseya Yasuhiro, Fujita Hiroaki, Kim Minsoo, Ohtake Fumiaki, Nishide Akira, Sasaki Katsuhiro, Saeki Yasushi, Tanaka Keiji, Takahashi Ryosuke, Iwai Kazuhiro	4. 巻 22
2. 論文標題 The HOIL-1L ligase modulates immune signalling and cell death via monoubiquitination of LUBAC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 663 ~ 673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-020-0517-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jo Tomoyasu, Nishikori Momoko, Kogure Yasunori, Arima Hiroshi, Sasaki Katsuhiko, Sasaki Yoshiteru, Nakagawa Tomoko, Iwai Fumie, Momose Shuji, Shiraishi Aki, Kiyonari Hiroshi, Kagaya Noritaka, Onuki Tetsuo, Shin-ya Kazuo, Yoshida Minoru, Kataoka Keisuke, Ogawa Seishi, Iwai Kazuhiro, Takaori-Kondo Akifumi	4. 巻 136
2. 論文標題 LUBAC accelerates B-cell lymphomagenesis by conferring resistance to genotoxic stress on B cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 684 ~ 697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019002654	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto Daichi, Walinda Erik, Takashima Shingo, Nishizawa Mayu, Iwai Kazuhiro, Shirakawa Masahiro, Sugase Kenji	4. 巻 60
2. 論文標題 Structural Dynamic Heterogeneity of Polyubiquitin Subunits Affects Phosphorylation Susceptibility	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 573 ~ 583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.0c00619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwai Kazuhiro	4. 巻 288
2. 論文標題 Discovery of linear ubiquitination, a crucial regulator for immune signaling and cell death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 1060 ~ 1069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwai Kazuhiro	4. 巻 97
2. 論文標題 LUBAC-mediated linear ubiquitination: a crucial regulator of immune signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 120 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.97.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Katsuhiko, Himeno Ai, Nakagawa Tomoko, Sasaki Yoshiteru, Kiyonari Hiroshi, Iwai Kazuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Modulation of autoimmune pathogenesis by T cell-triggered inflammatory cell death	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11858-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Brazee Patricia L., Morales-Nebreda Luisa, Magnani Natalia D., Garcia Joe G.N., Misharin Alexander V., Ridge Karen M., Budinger G.R. Scott, Iwai Kazuhiro, Dada Laura A., Sznajder Jacob I.	4. 巻 130
2. 論文標題 Linear ubiquitin assembly complex regulates lung epithelial-driven responses during influenza infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1301-1314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI128368	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sasaki Yoshiteru, Iwai Kazuhiro	4. 巻 200
2. 論文標題 Crucial Role of Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex Mediated Inhibition of Programmed Cell Death in TLR4-Mediated B Cell Responses and B1b Cell Development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 3438 ~ 3449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1701526	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Hiroaki, Tokunaga Akira, Shimizu Satoshi, Whiting Amanda L., Aguilar-Alonso Francisco, Takagi Kenji, Walinda Erik, Sasaki Yoshiteru, Shimokawa Taketo, Mizushima Tsunehiro, Ohki Izuru, Ariyoshi Mariko, Tochio Hidehito, Bernal Federico, Shirakawa Masahiro, Iwai Kazuhiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Cooperative Domain Formation by Homologous Motifs in HOIL-1L and SHARPIN Plays A Crucial Role in LUBAC Stabilization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1192 ~ 1204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.03.112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 MacDuff Donna A., Baldrige Megan T., Qaqish Arwa M., Nice Timothy J., Darbandi Azad D., Hartley Victoria L., Peterson Stefan T., Miner Jonathan J., Iwai Kazuhiro, Virgin Herbert W.	4. 巻 92
2. 論文標題 H01L1 Is Essential for the Induction of Type I and III Interferons by MDA5 and Regulates Persistent Murine Norovirus Infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e01368-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01368-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wu Min, Chang Yan, Hu Huaibin, Mu Rui, Zhang Yucheng, Qin Xuanhe, Duan Xiaotao, Li Weihua, Tu Haiqing, Zhang Weina, Wang Guang, Han Qiuying, Li Ailing, Zhou Tao, Iwai Kazuhiro, Zhang Xuemin, Li Huiyan	4. 巻 10
2. 論文標題 LUBAC controls chromosome alignment by targeting CENP-E to attached kinetochores	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-08043-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kaji, S., Maki, T., Kinoshita, H., Uemura, N., Ayaki, T., Kawamoto, Y., Furuta, T., Urushitani, M., Hasegawa, M., Kinoshita, Y., Ono, Y., Mao, X., Quach, T.H., Iwai, K., Dawson, V.L., Dawson, T.M., and Takahashi, R.	4. 巻 10
2. 論文標題 Pathological Endogenous -Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 356-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2017.12.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tamiya, H., Kim, H., Klymenko, O., Kim, H., Feng, Y., Zhang, T., Han, J.Y., Murao, A., Snipas, S.J., Jilaveanu, L., Brown, K., Kluger, H., Zhang, H., Iwai, K., and Ronai, Z.A.	4. 巻 128
2. 論文標題 SHARPIN-mediated regulation of protein arginine methyltransferase 5 controls melanoma growth.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Clin. Invest.	6. 最初と最後の頁 517-530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI95410.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Magnani, N.D., Dada, D.A., Queisser, M.A., Brazee, P., Welch, L.C., Anekalla, K., Zhou, G., Misharin, A., Budinger, G.R.S., Iwai, K., Ciechanover, A.J., and Sznajder J.I.	4. 巻 114
2. 論文標題 H01L-1L-mediated PKC degradation stabilizes plasma membrane Na,K-ATPase to protect against hypoxia-induced lung injury.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA.	6. 最初と最後の頁 10178-10186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1713563114.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshida, Y., Yasuda, S., Fujita, T., Hamasaki, M., Murakami, A., Kawawaki, J., Iwai, K., Saeki, Y., Yoshimori, T., Matsuda, N., and Tanaka, K.	4. 巻 114
2. 論文標題 Ubiquitination of exposed glycoproteins by SCFFBX027 directs damaged lysosomes for autophagy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA.	6. 最初と最後の頁 8574-8579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1702615114.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 岩井 一宏
2. 発表標題 炎症応答を制御するユニークなユビキチン修飾系と炎症性疾患への寄与
3. 学会等名 第30回関西ライフサイエンス リーディングサイエンティストセミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩井 一宏
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン鎖の発見とその機能
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会シンポジウム 「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iwai, K.
2. 発表標題 Linear ubiquitination : a new regulator of chronic inflammation and oncogenesis
3. 学会等名 第44日本基礎老化学会大会 International Symposium “Mechanism of aging” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩井 一宏
2. 発表標題 LUBACの2つのユビキチンリガーゼ活性による免疫シグナル制御
3. 学会等名 第45回医用マスペクトル学会年会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩井 一宏
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン鎖：免疫疾患、がんに寄与する新規シグナル伝達系
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会 特別講演 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩井 一宏
2. 発表標題 From Bench to Bedside:ユビキチン研究の進展～COVID-19創薬の可能性も含めて～
3. 学会等名 第68回日本職業災害医学会学術大会 特別講演 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩井 一宏
2. 発表標題 がん、免疫疾患を惹起するユビキチン・シグナリング系：ケミカルバイオロジーを用いた介入の可能性
3. 学会等名 日本生化学会 近畿地方会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩井 一宏
2. 発表標題 ユビキチン研究の現況と創薬への応用
3. 学会等名 第21回日本応用薬理シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwai, K.
2. 発表標題 Linear ubiquitin chains: NF-kappaB activation, cell death, and oncogenesis
3. 学会等名 2017 International protein metabolism and disease conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Iwai, K.
2. 発表標題 Ubiquitin in signaling: a tale of atypical linear ubiquitin chains
3. 学会等名 hanghaiTech Life Science Seminar Series (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学・大学院医学研究科・細胞機能制御学
<https://www.mcp-kyoto-u.jp>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	National Cancer Institute	Washington University	University of Illinois at Chicago	
中国	National Center of Biomedical Analysis			
米国	サンフォード・パーナム研究所			
米国	テキサス大学 サウスウエスタン医大			