

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08625

研究課題名(和文) インスリン/IGFシグナルを修飾するIRSのモノユビキチン化の制御機構の解明

研究課題名(英文) The regulatory mechanism of IRS monoubiquitination, a vital process regulating insulin/IGF signaling

研究代表者

福島 俊明 (Fukushima, Toshiaki)

東京工業大学・科学技術創成研究院・助教

研究者番号：70543552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：インスリン/インスリン様成長因子(IGF)は動物の代謝調節や成長に重要である。これらが標的細胞に作用して起こす細胞内シグナルに異常が生じると、糖尿病やがんの発症につながる。本研究では、シグナルを仲介するインスリン受容体基質(IRS)のモノユビキチン化レベルが複数のユビキチンリガーゼと脱ユビキチン化酵素によって制御され、新しいメカニズムでシグナル強度を調節していることを発見した。さらに、これらの酵素がIRSを基質として認識する分子機構や、酵素活性の調節機構の一端も明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は以前、インスリン/IGFの細胞内シグナルがIRSのモノユビキチン化によって制御されることを独自に発見していた。本研究では、この過程に関与するユビキチンリガーゼと脱ユビキチン化酵素を同定し、その作用機序を調べることで、研究を進展させた。本研究は、インスリン/IGFシグナルの新たな制御メカニズムの発見として、学術的価値が高い。また、同定した酵素を標的とすることで、インスリン/IGFシグナルを修飾する方法を開発できる可能性を示すことができた。この開発が成功すれば、糖尿病やがんの新しい治療法の開発につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：Insulin/insulin-like growth factors (IGFs) are essential for metabolic regulation and growth in animals. Abnormalities in the intracellular signals that they trigger in target cells can lead to the development of diabetes and cancer. In this study, we found that monoubiquitination levels of the insulin receptor substrate (IRS), which mediates the signals, are controlled by a ubiquitin ligase and deubiquitinating enzymes, thereby regulating the signal intensity by a novel mechanism. In addition, we clarified the molecular mechanism by which these enzymes recognize IRS as a substrate and the regulatory mechanism of enzyme activities.

研究分野：分子内分泌学

キーワード：インスリン IGF シグナル伝達 インスリン受容体基質 ユビキチン 糖尿病 がん

1. 研究開始当初の背景

インスリンは、標的細胞の糖取り込みなどを促進し、個体の代謝調節に重要な役割を果たす。一方、インスリンと類似した構造のインスリン様成長因子 (IGF) は、細胞の増殖や分化を誘導し、個体の成長を促進する。インスリン/IGF が標的細胞に作用すると細胞内シグナルが伝達される。インスリン/IGF シグナルは他のホルモンや栄養因子の影響によってその強さが著しく変動することが特徴である。生体内では、このようなクロストークによってインスリン/IGF の生理活性の強さが調節され、代謝や成長が適切に制御されている。一方、この制御に異常をきたすと、疾患が生じる。例えば、肥満などに応じてインスリンシグナルが過剰に減弱すると、これはインスリン抵抗性、ひいては糖尿病の原因になる。IGF シグナルが過剰に増強すると、がんの進行の一因になることが知られている。

我々は、種々のホルモン・栄養因子の刺激を受けた細胞やがん化した細胞で、どのような分子機構によってインスリン/IGF シグナルの変動が起こるかを研究してきた。インスリン/IGF シグナルでは、リガンド依存的に活性化したインスリン/IGF 受容体チロシンキナーゼがインスリン受容体基質 (insulin receptor substrate, IRS) をリン酸化する。IRS はインスリン/IGF のほぼ全ての生理活性にとって重要であり、IRS のリン酸化の強さはインスリン/IGF の生理活性の強さとよく相関することが明らかにされている。我々は、様々なタンパク質が IRS に結合し、これがインスリン/IGF 受容体による IRS のチロシンリン酸化を減弱あるいは増強させ、インスリン/IGF シグナルの強さを変動させることを示してきた。特に、ユビキチンリガーゼ Nedd4 が IRS2 に相互作用することを見出し、次のことを明らかにした (Fukushima et al., 2015, Nat. Commun.)

- Nedd4 は IRS2 の特定のリジン残基をモノユビキチン化する。ユビキチン化は標的タンパク質の分解を誘導することがよく知られている。しかし、IRS2 のモノユビキチン化にはそのような役割はなく、インスリン/IGF 受容体による IRS2 のリン酸化を促進してインスリン/IGF シグナルを増強する役割がある。
- 詳しい分子機構としては、モノユビキチン化した IRS2 が、クラスリン被覆ピットに局在するユビキチン結合タンパク質である Epsin1 に結合する。このようなしくみで細胞膜にリクルートされた IRS2 は、インスリン/IGF 受容体によってリン酸化されやすくなる。
- がん細胞では高頻度で Nedd4 が過剰発現している。Nedd4 が過剰発現すると、IRS2 を介した IGF シグナルが増強し、これはがん細胞の過増殖の一因となる。

一般に、ユビキチン化は可逆反応であり、標的タンパク質に付加されたユビキチンは脱ユビキチン化酵素によって取り除かれることが知られている。最近、IRS2 に結合する脱ユビキチン化酵素として、ubiquitin-specific protease 15 (USP15) を我々は同定している。このことから、USP15 やこれと類縁の USP ファミリー脱ユビキチン化酵素 (以下、USPs) が、インスリン/IGF シグナルの調節に重要な役割を果たすと推定している。

以上の研究成果を併せ、我々は、『Nedd4 と USPs により IRS2 のモノユビキチン化レベルが制御され、これによりインスリン/IGF シグナルが修飾される。このしくみを介して起こるインスリン/IGF 活性の過剰な減弱/増強は、インスリン抵抗性・糖尿病やがんの発症や進行に寄与する。Nedd4 や USPs を標的として IRS2 のモノユビキチン化量を調節することによりインスリン/IGF シグナルを修飾する手法を開発できれば、糖尿病やがんの治療法の開発につながる』という着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、IRS2 のモノユビキチン化の制御機構を解明し、明らかにした機構に基づき IRS2 のモノユビキチン化量を調節してインスリン/IGF シグナルを修飾する手法を開発することを目的とする。具体的には、以下を行う。

- Nedd4 について、基質の認識機構や酵素活性の調節機構を明らかにする。
- インスリン/IGF シグナルの調節に関与する USPs を特定する。
- 特定した USPs の基質認識機構や活性調節機構を明らかにする。
- 明らかにした分子機構をもとに、IRS2 のモノユビキチン化を増加/減少させる手法を開発する。

3. 研究の方法

研究材料として用いた抗体・siRNA・プラスミド・細胞などの情報は、以前発表したものと同じである (Fukushima et al., 2015, Nat. Commun.; Fukushima et al., 2017, BBRC)。実験方法としては、細胞培養・細胞への遺伝子導入・質量分析・免疫沈降・Pull-down アッセイ・イムノプロットなどを行った。これらの詳細な方法も、前述の文献に記載した通りである。

4. 研究成果

4-1. Nedd4 の解析

4-1-1. Nedd4 の基質認識機構

Nedd4 が IRS2 を認識する分子機構を明らかにするため、まず、Nedd4 と IRS2 の互いの結合領域を同定することにした。Nedd4 は HECT 型ユビキチンリガーゼファミリーの一つで、C2 ドメイン、3 つの WW ドメイン、HECT ドメインをもっている。C2 ドメインと WW ドメインはタンパク質間相互作用を担う可能性のあるドメインで、HECT ドメインはユビキチンリガーゼ活性を担うドメインである。Nedd4 のさまざまなドメインを欠損させた変異体をヒト胎児腎細胞 HEK293 に発現し、IRS2 との共免疫沈降を行った。その結果、Nedd4 の C2 ドメインが結合領域であることがわかった。IRS2 は N 末端付近に PH ドメインと PTB ドメインをもっている。これらのドメインは活性化したインスリン/IGF 受容体と IRS2 の相互作用に重要であることが知られている。IRS2 の部分欠損変異体を用い、先と同様の共免疫沈降実験を行った。その結果、IRS2 の PH ドメインおよび PTB ドメインが Nedd4 に結合する領域であることが明らかとなった。

4-1-2. 低栄養条件における Nedd4 の活性化

ラット肝細胞 H4IIE やヒト胎児腎細胞 HEK293 を低グルコース条件で培養すると、Nedd4 の自己ユビキチン化が増加することを見出した。これは、低グルコース条件で Nedd4 が活性化していることを示唆していた。低グルコース条件では IRS2 のユビキチン化が増加しており、インスリンシグナルを調べると IRS2 のチロシンリン酸化が増強した。さらに、Nedd4 を発現抑制した細胞では、IRS2 のチロシンリン酸化の増強が見られなくなることでもわかった。細胞を低グルコース条件で培養する代わりに、AMP 依存性キナーゼ (AMPK) の活性化剤である AICAR で刺激した場合も、IRS2 のチロシンリン酸化が増強した。さらに、AICAR で刺激した細胞で Nedd4 を発現抑制すると IRS2 のチロシンリン酸化の増強は見られなくなった。以上から、『低グルコース条件で培養した細胞では細胞内の ATP レベルが低下する。これにより AMPK を介した低栄養シグナル経路が活性化する。その下流で何らかのしくみで Nedd4 が活性化し、Nedd4 が IRS2 をユビキチン化する。これにより、IRS2 を介したインスリンシグナルが増強する』というモデルが考えられた。

4-1-3. Nedd4 の活性化機構

次に、低グルコース条件に応じた Nedd4 の活性化機構を解析することにした。まず、H4IIE を低グルコース条件または通常条件で培養し、細胞抽出液を調製した。一方、大腸菌を用いて、IRS2 の PH ドメインと PTB ドメインを含む領域を融合させた GST タンパク質 [GST-IRS2(aa 1-329)] を発現させ、精製した。これらを用いて Pull-down アッセイを行い、GST-IRS2 (aa 1-329) に結合する Nedd4 の量を調べた。その結果、低グルコース条件で培養した細胞の Nedd4 は、IRS2 に結合しやすいことが明らかになった。

Nedd4 は、C2 ドメインと HECT ドメインが分子内で結合すると、酵素活性中心がマスクされて不活性化することが示されている (Mari et al., 2014, Structure)。このことと今回の一連の結果を併せると、『低栄養条件の細胞では何らかの分子機構で Nedd4 の C2 ドメインと HECT ドメインの分子内結合が乖離し、Nedd4 が活性化する。さらに、露出した C2 ドメインが IRS2 と結合して IRS2 のユビキチン化がおこる』という分子機構が考えられた。

続いて、低栄養条件で培養した細胞で Nedd4 が活性化する詳細な分子機構を明らかにするため、Nedd4 結合タンパク質を調べた。我々は、グルコース条件と同様に、アミノ酸を除いた培地で培養した細胞でも IRS2 を介したインスリン/IGF シグナルが増強することを見出していた。そこで、HEK293T 細胞を SILAC (stable isotope labeling of amino acids in cell culture) 法で標識し、続いてアミノ酸を除くあるいは除かない培地で培養した。その細胞の抽出液から Nedd4 を免疫沈降させたのち、結合タンパク質を LC-MS/MS を用いて解析した。検出されたペプチドピークの強度をもとに、それぞれの結合タンパク質を定量解析した。その結果、低栄養条件で Nedd4 との結合が増加する複数のタンパク質を同定することができた。低栄養条件で大きく結合量が増加するタンパク質の中には、TRAF6 と GCN20 が含まれていた。TRAF6 はユビキチンリガーゼで、アミノ酸刺激に応じた mTOR の活性化を調節することが知られている。GCN20 はアダプタータンパク質で、アミノ酸刺激にตอบสนองして活性化する GCN2 というキナーゼと複合体を形成する。今後、これらの結合タンパク質の過剰発現/発現抑制を行い、Nedd4 の活性に及ぼす影響を検討するなどにより、Nedd4 の活性化機構の全体像を解明する予定である。

4-1-4. Nedd4 を標的として IRS2 のモノユビキチン化を増加/減少させる手法の考案

ここまでの解析から、Nedd4 は C2 ドメインを介して IRS2 を認識していることがわかった。さらに、低栄養条件では Nedd4 の C2 ドメインと HECT ドメインの分子内結合が弱まることによって、Nedd4 の基質認識能や酵素活性が高まっている可能性が示された。逆に、過栄養状態の細胞では、Nedd4 の分子内結合が強まることによって、Nedd4 が不活性化していると予想された。従って、肥満によって起こるインスリン抵抗性を改善する一つの方法として、Nedd4 の分子内結合を弱める方法が考えられる。例えば、HECT ドメインの C2 ドメイン結合部位をマスクすることでこれらの結合を弱める物質を開発できれば、それを用いてインスリンシグナルを増強できる可能性がある。

一方、がん細胞では Nedd4 が過剰に発現し、IGF シグナルを過剰に増強していることが問題である。C2 ドメインの IRS2 結合部位をマスクすることによって Nedd4 が IRS2 を基質として認識できないようにする物質を開発できれば、それを用いてがん細胞の IGF シグナルを抑制できる可能性がある。今後、検討したい。

4-2. USPs の解析

4-2-1. USP15 の IGF シグナル調節における役割

我々は、以前、IRS2 に結合する脱ユビキチン化酵素として USP15 を同定していた。HEK293 細胞に Nedd4 を過剰に発現させ、同時に、USP15 を過剰発現するあるいは siRNA 法を用いて発現抑制し、IRS2 のユビキチン化を調べた。その結果、Nedd4 によって誘導された IRS2 のモノユビキチン化を USP15 が減少させることがわかった。続いて、IGF 刺激に応答した IRS2 のリン酸化を調べたところ、Nedd4 によって誘導された IRS2 のモノユビキチン化を USP15 が減少させることがわかった。前立腺がんでは Nedd4 が過剰発現し、がん促進タンパク質として機能していることが知られている。前立腺がん細胞 PC-3 を用いて USP15 の発現抑制を行ったところ、IGF 刺激に応じた IRS2 のリン酸化や DNA 合成は減少した。以上から、USP15 は Nedd4 と拮抗して働いており、IRS2 を脱ユビキチン化して IGF シグナルを抑制する働きがあることがわかった。

4-2-2. USP15 の基質認識機構

IRS2 の C 末端にユビキチンを融合させたキメラタンパク質 (IRS2-Ub) を作製した。IRS2-Ub あるいは IRS2 を HEK293T 細胞に発現させ、共免疫沈降実験によって USP15 との結合を調べた。その結果、IRS2-Ub の方が多く結合することが明らかとなった。

4-2-3. 他の USPs の解析

USP4 や USP11 は USP15 と類似した構造をもつ。具体的には、USP4/11/15 は domain present in ubiquitin-specific proteases (DUSP) ドメイン、ubiquitin-like (UBL) ドメイン、ubiquitin-specific protease (USP) ドメインを有している。これらの脱ユビキチン化酵素も IRS2-Ub とよく結合することが共免疫沈降実験により確認された。また、HEK293 細胞に Nedd4 を過剰に発現させ、同時に USP4 や USP11 も過剰発現させて、IRS2 のユビキチン化を調べた。その結果、Nedd4 によって誘導された IRS2 のモノユビキチン化を USP4 や USP11 も減少させることがわかった。従って、USP4 や USP11 も Nedd4 に拮抗的に働く IRS2 の脱ユビキチン化酵素であることが示された。

我々は、以前、上皮成長因子 (EGF) のシグナルを強める脱ユビキチン化酵素として USP8 を報告している (Mizuno et al., 2005, Mol. Biol. Cell)。USP8 は USP4/11/15 と同じ ubiquitin-specific protease に属し、USP ドメインを有している。今回、共免疫沈降実験の結果、USP8 は IRS と結合することが確認された。USP8 がインスリン/IGF シグナルを調節するか調べることは急務である。また、我々は、細胞を低栄養条件で培養した場合に活性が変化する USPs がないかを調べた。USP4/11/15 に関してはまだ結果を得ていないが、低栄養状態に応じて USP8 の脱ユビキチン化活性が上昇することがわかった。

4-2-4. USPs を標的として IRS2 のモノユビキチン化を増加/減少させる手法の考案

今回の解析から、USP4/11/15 が Nedd4 に拮抗的に働く IRS2 の脱ユビキチン化酵素であることが示された。これらの USPs と IRS2 の結合は、IRS2 のユビキチン化によって強まることも明らかになった。このことから、1) これらの USPs は IRS2 に結合したユビキチンに強く結合している、あるいは、2) ユビキチン化された IRS2 は細胞膜にリクルートされることが IRS2 とこれらの USPs との結合に重要であるという二つの可能性が考えられた。今後、これらの USPs と IRS2 の互いの結合部位を詳しく同定する、これらの USPs と IRS2 の共局在とその制御機構を解析することが重要である。このような解析をもとに、何らかの方法でこれらの USPs と IRS2 の相互作用を阻害できれば、その方法を用いて IRS2 のモノユビキチン化を増加させられる可能性がある。

USP ファミリータンパク質の活性制御に関する研究は数が少なく、不明点が多い現状である。最近、USP4 について、DUSP-UBL ドメインが USP ドメイン (酵素活性ドメイン) に分子内相互作用し、アロステリック制御によって活性が上昇することが報告されている (Clerici et al., 2014, Nat. Commun.)。このことは、DUSP-UBL ドメインと同様の分子機構で USP ドメインに結合する物質を開発できれば、USP4/11/15 の酵素活性を人為的に上昇させ、IRS2 のモノユビキチン化を減少させられる可能性を示している。

4-3. まとめ

今回の研究から、Nedd4 と USP4/11/15 が IRS2 をユビキチン化・脱ユビキチン化することによって、インスリン/IGF シグナルが制御されることが明らかになった。さらに、Nedd4 と USP4/11/15 が IRS2 を基質として認識する機構や、Nedd4 の活性調節機構の一端も明らかになった。今後、これらの分子機構を詳細に解析することにより、IRS2 のモノユビキチン化を増加/減少させる物質を実際に開発できると期待している。将来的にそのような物質を糖尿病やがんの治療に応用できるよう、研究を進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Naito Satomi, Fukushima Toshiaki, Endo Akinori, Denda Kimitoshi, Komada Masayuki	4. 巻 594(11)
2. 論文標題 Nik related kinase is targeted for proteasomal degradation by the chaperone dependent ubiquitin ligase CHIP	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1778-1786
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.13769	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 Kawaguchi Kohei, Endo Akinori, Fukushima Toshiaki, Madoka Yuka, Tanaka Toshiaki, Komada Masayuki	4. 巻 499(3)
2. 論文標題 Ubiquitin-specific protease 8 deubiquitinates Sec31A and decreases large COPII carriers and collagen IV secretion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 635-641
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2018.03.202.	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 Furuta Haruka, Yoshihara Hidehito, Fukushima Toshiaki, Yoneyama Yosuke, Ito Akihiro, Worrall Claire, Girnita Ada, Girnita Leonard, Yoshida Minoru, Asano Tomoichiro, Komada Masayuki, Kataoka Naoyuki, Chida Kazuhiro, Hakuno Fumihiko, Takahashi Shin-Ichiro	4. 巻 9(74)
2. 論文標題 IRS-2 deubiquitination by USP9X maintains anchorage-independent cell growth via Erk1/2 activation in prostate carcinoma cell line.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 33871-33883
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.26049.	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 Chan Wing Hei, Komada Masayuki, Fukushima Toshiaki, Southard-Smith E. Michelle, Anderson Colin R., Wakefield Matthew J.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 RNA-seq of Isolated Chromaffin Cells Highlights the Role of Sex-Linked and Imprinted Genes in Adrenal Medulla Development.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 3929
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-40501-0.	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 Sakai Ryohei, Fukuda Ryosuke, Unida Shin, Aki Misaki, Ono Yuji, Endo Akinori, Kusumi Satoshi, Koga Daisuke, Fukushima Toshiaki, Komada Masayuki, Okiyoneda Tsukasa	4. 巻 132(3)
2. 論文標題 The integral function of the endocytic recycling compartment is regulated by RFFL-mediated ubiquitylation of Rab11 effectors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 228007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.228007.	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 Denda Kimitoshi, Hayashi Nobuhiro, Fukushima Toshiaki	4. 巻 2018
2. 論文標題 Nr1h3's role in breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Impact	6. 最初と最後の頁 76-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21820/23987073.2018.12.76	査読の有無 無
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 Xie Xuan, Matsumoto Shunsuke, Endo Akinori, Fukushima Toshiaki, Kawahara Hiroyuki, Saeki Yasushi, Komada Masayuki	4. 巻 131
2. 論文標題 Deubiquitylases USP5 and USP13 are recruited to and regulate heat-induced stress granules through their deubiquitylating activities	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 210856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.210856	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18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Toshiaki Fukushima
2. 発表標題 USP8-STAM1 deubiquitinating enzyme complex is a novel drug target for Cushing's disease
3. 学会等名 Targeted Protein Degradation Forum in Japan (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柿原 慧遵、浅水 謙吾、遠藤 彬則、駒田 雅之、福嶋 俊明
2. 発表標題 A novel autoinhibitory mechanism of ubiquitin-specific protease 8 activity via the intramolecular interaction
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keijun Kakihara, Kengo Asamizu, Akinori Endo, Masayuki Komada, Toshiaki Fukushima
2. 発表標題 A novel autoinhibitory mechanism of ubiquitin-specific protease 8 activity via the intramolecular interaction
3. 学会等名 The 2019 joint meeting of the American Society for Cell Biology (ASCB) and European Molecular Biology Organization (EMBO) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiaki Fukushima, Yuka Madoka, Akinori Endo, Kohei Kawaguchi, Saki Arakaki, Masayuki Komada
2. 発表標題 Constitutive formation of USP8-STAM1 complex plays an important role in the onset of Cushing's disease
3. 学会等名 The 2019 joint meeting of the American Society for Cell Biology (ASCB) and European Molecular Biology Organization (EMBO) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satomi Naito, Akinori Endo, Kimitoshi Denda, Yuka Madoka, Akira Kato, Masayuki Komada, Toshiaki Fukushima
2. 発表標題 Nr1h3 prevents hyperplasia by modulating CK2-PTEN-Akt signaling pathway
3. 学会等名 The 2019 joint meeting of the American Society for Cell Biology (ASCB) and European Molecular Biology Organization (EMBO) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福嶋俊明
2. 発表標題 USP8遺伝子変異によるクッシング病発症機構解明の新展開
3. 学会等名 第2回ユビキチン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柿原慧遵、浅水謙吾、遠藤彬則、駒田雅之、福嶋俊明
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP8の自己活性抑制機構
3. 学会等名 第2回ユビキチン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Sawada, Kazuya Inoko, Kohei Kawaguchi, Akinori Endo, Yasushi Saeki, Keiji Tanaka, Toshiaki Fukushima, Masayuki Komada
2. 発表標題 Nuclear localization mechanism of deubiquitinating enzyme USP8 in Cushing's disease.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satomi Naito, Akinori Endo, Toshiaki Fukushima, Kimitoshi Denda, Akira Kato, Masayuki Komada
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying the control of Nrk protein levels and Nrk-mediated anti-proliferation effects.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akinori Endo, Toshiaki Fukushima, Masayuki Komada
2. 発表標題 A deubiquitinase USP8, a master regulator of endosome-centered membrane traffic, controls inter-cellular signal transduction.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Fukushima
2. 発表標題 USP8, a deubiquitinating enzyme in the endocytic pathway, plays roles in proteostasis in the secretory pathway.
3. 学会等名 Tokyo Tech WRHI-Cell Biology Center Mini-Symposium on Proteostasis in the Cell (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suguru Machidori, Kazuya Inoko, Kohei Kawaguchi, Akinori Endo, Toshiaki Fukushima, Masayuki Komada
2. 発表標題 USP8 遺伝子のゲノム編集によるCushing 病モデル細胞の作製と解析
3. 学会等名 The 33th Japanese Society of Pituitary Research Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohei Kawaguchi, Akinori Endo, Toshiaki Fukushima, Masayuki Komada
2. 発表標題 Ubiquitin-specific protease 8 suppresses collagen secretion by deubiquitinating Sec31.
3. 学会等名 Cell and Developmental Biology Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Xie Xuan, Shunsuke Matsumoto, Akinori Endo, Toshiaki Fukushima, Hiroyuki Kawahara, Yasushi Saeki, Masayuki Komada
2. 発表標題 Deubiquitinases USP5 and USP13 are recruited to and regulate heat-induced stress granules by deubiquitinating activities.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Conferences, Ubiquitin Family, Autophagy and Diseases
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅水謙吾、川口紘平、遠藤彬則、福嶋俊明、金丸周司、駒田雅之
2. 発表標題 Cushing病における脱ユビキチン化酵素USP8の過剰活性化機構
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久保正英、浅水謙吾、遠藤彬則、猪子和也、川口紘平、福嶋俊明、駒田雅之
2. 発表標題 セリン/スレオニン脱リン酸化酵素PPM1Bによる 脱ユビキチン化酵素USP8の新しい制御機構
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永田双葉、福嶋俊明、遠藤彬則、川口紘平、駒田雅之
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP8の活性化型変異体が ACTH産生細胞に発現する種々の膜受容体タンパク質に及ぼす影響
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 猪子 和也、澤田 崇広、遠藤 彬則、佐伯 泰、田中 啓二、Ardisasmita Ibrahim、福嶋 俊明 駒田 雅之
2. 発表標題 Cushing病で見られる変異型脱ユビキチン化酵素USP8が核内で果たす役割の解明
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 クッシング病治療剤のスクリーニング方法	発明者 福嶋俊明	権利者 国立大学法人東京工業大学
産業財産権の種類、番号 特許、2018-244180	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

動物の成長や細胞の増殖の新しい調節機構を発見 (東京大学、UTokyo Research)* http://www.u-tokyo.ac.jp/en/utokyo-research/research-news/novel-regulatory-mechanisms-of-animal-growth-and-cell-proliferation.html
東京大学 大学院農学生命科学研究科 動物細胞制御学研究室 http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/shingroup/index.html
広島大学 医歯薬保健学研究院 医化学研究室 http://home.hiroshima-u.ac.jp/ikagaku/
東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター 駒田研究室 https://komada-lab.jimdo.com/

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			
スウェーデン	カロリンスカ研究所			
スウェーデン	Lund大学			
オーストリア	応用科学アッパーオーストリア大学			

共同研究相手国	相手方研究機関			
オーストラリア	モナシュ大学			