

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04022

研究課題名(和文) 構造異常タンパク質の細胞内動態制御機構とその病態生理的意義の解明

研究課題名(英文) Regulatory mechanism of intracellular dynamics of conformationally aberrant proteins and its pathophysiological significance

研究代表者

村田 茂穂 (Murata, Shigeo)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：20344070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,600,000円

研究成果の概要(和文)：環境ストレスや遺伝子の変異によって生じた構造異常タンパク質は、細胞内のタンパク質品質管理機構により適切に分解されることが細胞の生存に不可欠である。さらに細胞内で分解されきらなかったタンパク質は、細胞内の特定の場所に輸送され、隔離されることがわかってきた。我々は、この異常タンパク質の輸送に関わる新規因子を複数同定し、それぞれがどのように異常タンパク質の細胞内局在変化に関わるか明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、異常タンパク質の輸送、隔離のための新たな経路と新たな分子メカニズムがあることがわかった。また基礎研究の段階であるが、構造異常タンパク質の発現、蓄積は、がん細胞、老化細胞、神経変性疾患における神経細胞において観察されることから、これら疾患の新規治療戦略の端緒となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)： It is essential for cell survival that structurally aberrant proteins generated by environmental stresses or genetic mutations be properly degraded by intracellular protein quality control mechanisms. Furthermore, it has been known that proteins that are not fully degraded within the cell are transported to specific locations within the cell and sequestered. We have identified several novel factors involved in transporting these abnormal proteins and clarified how each factor is involved in the subcellular localization of the abnormal proteins.

研究分野：細胞内タンパク質分解

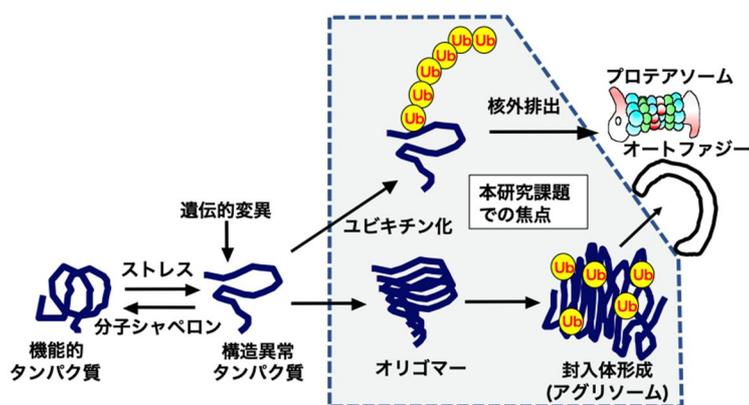
キーワード：構造異常タンパク質 ユビキチン プロテアソーム オートファジー タウ 神経変性疾患

## 1. 研究開始当初の背景

動物細胞内のタンパク質は、約 100 mg/ml と極めて高濃度水溶液状態に維持されながら、1万種類以上にもおよぶタンパク質が機能を果たしている。細胞内のタンパク質は、正しい構造をとることで本来の機能を発揮できるが、高温や活性酸素などの環境ストレス、遺伝子変異により、正しい構造をとれない異常タンパク質が生じる。異常タンパク質は、周囲のタンパク質に絡みつく、機能を阻害することで、細胞毒性を発揮することが知られている。このことから、細胞内のタンパク質同士がひしめき合っている環境では、異常タンパク質の出現を防ぎ細胞内タンパク質状態を健全に保つこと(プロテオスタシス)は、細胞の生存に必須である。

細胞にはプロテオスタシスを健全に保つための機構(タンパク質品質管理機構)が多段階的に備わっている(図1)。環境ストレスや変異などにより異常タンパク質が生じると、最初に分子シャペロンと呼ばれる分子群が働きかけて正しい構造に巻き戻そうとする。これに失敗した場合、異常タンパク質はユビキチンリガーゼによるユビキチン化を受けた後、プロテアソーム系(一部オートファジー・リソソーム系)によりタンパク質分解され除去される。

分解系のキャパシティーを超えた場合は、封入体として細胞内の特定の場所に隔離される。タンパク質品質管理機構の破綻はアルツハイマー病(AD)・パーキンソン病(PD)・筋萎縮性側索硬化症(ALS)に代表される神経変性疾患をはじめ、代謝



性疾患、循環器疾患など様々なヒト疾患において観察されており、疾患との関わりの理解には精巧な分子機構の解明が不可欠であった。

これまで多様な分子シャペロン群による異常タンパク質の再生機構については、詳細に研究されてきた。しかし再生に失敗したタンパク質の行方を制御する分子機構の理解は遅れている。すなわち、構造異常タンパク質を特異的にユビキチン化・分解する機構や、異常タンパク質を細胞内の特定の場所へ隔離させる機構について、その全貌理解にはほど遠かった。

哺乳類細胞内の異常タンパク質封入体形成の場所として aggresome が知られていた。これまでの研究から、脱アセチル化酵素 HDAC6 がユビキチン化された異常タンパク質を補足し、さらにダイニン複合体を介して微小管のマイナス端へと輸送し、微小管形成中心に異常タンパク質を集めることにより、aggresome が形成されるとされてきた。実際、微小管脱重合促進剤ノコダゾールで細胞を処理すると aggresome 形成が阻害されるが、HDAC6 を欠失させても aggresome が適切に形成されることを申請者らは様々な細胞種を用いて観察してきた。この結果から、aggresome 形成のためにユビキチン化タンパク質とダイニン複合体を繋ぐ HDAC6 以外の新規重要因子が存在することが強く示唆されていた。申請者はプロテアソーム機能低下時に発現が強く誘導されるダイニン複合

体構成因子 DYNC1H1 を新たに見出した。DYNC1H1 欠損細胞では aggresome が形成されず、ユビキチン陽性の凝集体が細胞質に散在することから、DYNC1H1 が aggresome 形成の中心分子である可能性が強く示唆された。

また上記解析と並行して、プロテアソーム機能低下時に蓄積するユビキチン化タンパク質は核内ではなく専ら細胞質に凝集体を形成することを発見し、報告していた。ユビキチン系は核・細胞質に等しく存在することから、核内でユビキチン化されたタンパク質が積極的に細胞質に運び出されていることが示唆された。そこで、ヒト培養細胞を用いたゲノムワイド siRNA スクリーニングによりユビキチン化タンパク質の核外排出に関わる因子の探索を行い、HUIP を同定していた。

## 2. 研究の目的

以上の背景および申請者らの研究成果を踏まえ、構造異常タンパク質の細胞内動態の制御機構とその病態生理的役割の解明を目的とした。

神経細胞内での構造異常タンパク質の蓄積・封入体形成は、様々な神経変性疾患に共通して観察される特徴として 20 年以上前に明らかにされたが、いまだに凝集体形成機構や凝集体形成の役割についての明快な説明が存在しない状況であった。申請者らが新たに発見した DYNC1H1 や HUIP の解析により、異常タンパク質凝集体の形成機構・量的制御機構・細胞内局在制御機構の新たな理解が期待された。さらに異常タンパク質の産生や蓄積は神経変性疾患の神経細胞のみならず、老化細胞やがん細胞でもみられることから、老化抑制や、がん、神経変性疾患の新たな治療戦略に結びつけることを最終的な研究目標とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、申請者らが新たに見いだしたダイニン複合体構成因子 DYNC1H1 および核内ユビキチン化タンパク質の細胞質搬出分子 HUIP の両分子の細胞レベルの解析を通じて、構造異常タンパク質の細胞内動態の制御機構とその病態生理的役割の包括的理解を目指した。

### DYNC1H1 を含むダイニン複合体が aggresome 形成に関わるメカニズムの解明

#### ユビキチン鎖を認識し、ダイニンを介してユビキチン化タンパク質を aggresome に輸送するアダプタータンパク質の探索

DYNC1H1 は、恒常的に発現するパラログである DYNC1H2 が存在する。DYNC1H1 の欠損は aggresome 形成を阻害するが、DYNC1H2 の欠損は aggresome 形成を阻害しなかった。このことからダイニン複合体の中でも DYNC1H2 を含むダイニン複合体ではなく、DYNC1H1 を含むダイニン複合体が、アダプターを介してユビキチン化タンパク質を捕捉し、aggresome に輸送していることが考えられた。

そこで、Flag-DYNC1H1 の免疫沈降産物を質量分析器により解析し、DYNC1H1 を含むダイニン複合体とユビキチン化タンパク質間を介在するアダプタータンパク質の探索を行なった。同定した DYNC1H1 結合タンパク質の中からユビキチン結合ドメインを持つタンパク質を探した結果、PLAA と FAF2 の同定に成功した。

#### FAF2 が aggresome 形成に関わるメカニズムの解明

先の項目で、同定した PLAA と FAF2 について siRNA によるノックダウン実験を行い、aggresome 形成に関わるのか解明を目指した。この実験から PLAA ではなく、FAF2 が

aggresome 形成に関わることが明らかとなった。さらに各種 FAF2 変異体を HEK293 細胞に発現させ免疫沈降することにより、FAF2 のどのドメインがダイニン複合体との結合に必要なのか、結合メカニズムの解明を目指した。

#### プロテアソーム機能低下時に aggresome に輸送されるタンパク質の同定

過剰発現した構造異常タンパク質がユビキチン化を受けた後、aggresome に運ばれることはよく知られていたが、プロテアソーム機能低下時に aggresome にどのような内在性タンパク質が輸送されるのかよくわかっていなかった。そこで、近位依存性ピオチン化酵素と質量分析器を用いた解析により、プロテアソーム機能低下時に aggresome に輸送されるユビキチン化タンパク質の探索を行なった。

核内のユビキチン化タンパク質が細胞質に運び出される分子メカニズムとその生理的意義の解明

#### HUIP が核と細胞質をシャトルするメカニズムの解明

HUIP は核と細胞質をシャトルすることで、核からユビキチン化タンパク質を細胞質に排出していることが考えられた。そこでどのような因子に依存して核と細胞質を行き来しているのか、結合タンパク質や阻害剤、変異体解析で明らかにすることとした。

#### HUIP が運び出す核内ユビキチン化タンパク質の同定

核内にユビキチン化タンパク質が細胞質に運び出されるという現象は世界に先駆けて申請者らが報告したものであり、どのようなタンパク質がユビキチン化を受けた後に核から細胞質に運び出されているのかわかっていなかった。そこで、HUIP 発現細胞と HUIP ノックアウト細胞において核に蓄積するユビキチン化ペプチドをユビキチン化ペプチド特異的抗体によって濃縮した後、質量分析器で同定することで、HUIP 依存的に核から細胞質に運び出されているユビキチン化タンパク質を同定することとした。

## 4. 研究成果

DYNC1H1 を含むダイニン複合体が aggresome 形成に関わるメカニズムの解明

HEK293 細胞に発現させた Flag-DYNC1H1 の免疫沈降産物から、ユビキチン結合ドメインを持つタンパク質として FAF2 と PLAA を同定できた。FAF2 と PLAA が aggresome 形成に働くのか siRNA を用いたノックダウン実験を行なったところ、FAF2 のノックダウンにより aggresome の形成が抑えられた。さらにダイニン複合体とユビキチン化タンパク質の結合が FAF2 を介したのか、ノックダウン実験を行ったところ、FAF2 欠損時にダイニン複合体とユビキチン化タンパク質結合の減少が確認できた。以上のことから、FAF2 はダイニン複合体と共に、ユビキチン化タンパク質を aggresome に輸送する新規因子であることを明らかにできた。

次に FAF2 がどのドメインを介して、ダイニン複合体と結合するのか、種々のドメイン欠損変異体を作製し、結合実験を行なった。FAF2 は小胞体に局在することが報告されているタンパク質であり、主に、ユビキチン結合ドメイン、膜貫通ドメイン、p97 結合ドメインの 3 種類のドメインから構成されるが、各種変異体を用いた実験から、膜貫通ドメイン周辺の細胞質側でダイニン複合体と結合することが明らかになった。

最後に、aggresome 形成の生理的意義を調べるため、FAF2 やダイニン複合体がどのようなユビキチン化タンパク質を aggresome に輸送しているのか、プロテアソーム機能低下時に aggresome に輸送されるタンパク質の同定を、近位依存性ピオチン化酵素と質量分析器を用いた解析により試みた。この解析から、複数のアミノアシル tRNA 合成酵素

が、プロテアソーム機能低下時に aggresome に輸送される可能性が明らかとなった。実際、フェニルアラニル tRNA 合成酵素に対する抗体を使用した免疫染色の実験から、内在性のフェニルアラニル tRNA 合成酵素は、プロテアソーム阻害時に aggresome に輸送されていることを新たに発見した。

現在 FAF2 やダイニン複合体が、プロテアソーム機能低下時のフェニルアラニル tRNA 合成酵素の aggresome への輸送に関与しているのか明らかにし、アミノアシル tRNA 合成酵素がプロテアソーム機能低下時に aggresome に運ばれる生理的意義を解析中である。

#### 核内のユビキチン化タンパク質が細胞質に運び出される分子メカニズムとその生理的意義の解明

Venus-HUIP を細胞に発現させ、HUIP の細胞内局在を観察したところ専ら細胞質であった。HUIP が核から細胞質にユビキチン化タンパク質を運び出すためには一度核に入り、細胞質に搬出される必要がある。核から細胞質へのタンパク質の輸送で最も重要な受容体は CRM1 が知られていた。そこで、Venus-HUIP 発現細胞に対して CRM1 の阻害剤である Leptomycin B (LMB) で処理したところ、LMB 処理 15 分後には Venus-HUIP が核にも局在するようになった。このことから Venus-HUIP は、核に入った後 CRM1 によって 15 分以内に素早く核外搬出されていることが明らかになった。

CRM1 は核外搬出シグナルという法則性のあるアミノ酸配列を認識することが知られている。そこで、HUIP の核外搬出シグナルを公開されているプログラムを用いて予測したところ、3ヶ所核外搬出シグナルの候補が得られた。それぞれ変異を導入し解析したところ、2ヶ所が実際に核外搬出シグナルとして機能し、ユビキチン化タンパク質の核外搬出に重要であることがわかった。

HUIP もユビキチン結合ドメインを持つタンパク質であるため、このユビキチン結合ドメインが、ユビキチン化タンパク質の核外搬出に必要なのか、欠損変異体を用いて実験を行なった。その結果、野生型 HUIP はユビキチン化タンパク質を核外搬出する能力を持つが、ユビキチン結合ドメイン欠損変異体は持たないことが明らかとなった。このことから、HUIP はユビキチン結合ドメインを介して核内のユビキチン化タンパク質を捕捉し、核外搬出シグナルと CRM1 によって、細胞質に搬出していることがわかった。

ユビキチン化タンパク質が核から細胞質に運び出されるという現象は、我々のグループが独自に発見したものであり、どのようなユビキチン化タンパク質が核外搬出を受けているのかわかっていなかった。そこで、HUIP 欠損細胞で核内に蓄積するユビキチン化タンパク質を、ユビキチン化ペプチド特異的抗体と質量分析器により同定した。TMT ラベル法により定量的に解析したところ、種々のユビキチン化ヒストンが HUIP 欠損細胞で核内に蓄積することがわかった。

HUIP の欠損が細胞増殖に必要なさまざまながん由来培養細胞と、非がん細胞由来である hTERT RPE1 細胞を用いて実験を行なった。すると使用したすべてのがん細胞では HUIP の欠損は細胞増殖に影響を与えなかったが、hTERT RPE1 細胞においては、細胞増殖の抑制が観察された。核内にユビキチン化ヒストンが蓄積するために hTERT RPE1 細胞の増殖抑制がおきているのか現在解析を行い、ユビキチン化タンパク質核外搬出の生理的意義を明らかにしようとしているところである。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kanazawa Nobuo, Hemmi Hiroaki, Kinjo Noriko, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterozygous missense variant of the proteasome subunit -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27085-y	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 Tanahashi Nobuyuki, Komiyama Moeko, Tanaka Mina, Yokobori Yuta, Murata Shigeo, Tanaka Keiji	4. 巻 105
2. 論文標題 The effect of nutrient deprivation on proteasome activity in 4-week-old mice and 24-week-old mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Nutritional Biochemistry	6. 最初と最後の頁 108993 ~ 108993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2022.108993	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 Watanabe Ayako, Hama Kotaro, Watanabe Kohei, Fujiwara Yuko, Yokoyama Kazuaki, Murata Shigeo, Takita Ryo	4. 巻 1
2. 論文標題 Controlled Tetradeuteration of Straight Chain Fatty Acids: Synthesis, Application, and Insight into the Metabolism of Oxidized Linoleic Acid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202202779	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 Watanabe Ayaka, Yashiroda Hideki, Ishihara Satoshi, Lo Megan, Murata Shigeo	4. 巻 11
2. 論文標題 The Molecular Mechanisms Governing the Assembly of the Immuno- and Thymoproteasomes in the Presence of Constitutive Proteasomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1580 ~ 1580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11091580	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 Waku Tsuyoshi, Nakamura Nanami, Koji Misaki, Watanabe Hidenori, Katoh Hiroki, Tatsumi Chika, Tamura Natsuko, Hatanaka Atsushi, Hirose Shuuhei, Katayama Hiroyuki, Tani Misato, Kubo Yuki, Hamazaki Jun, Hamakubo Takao, Watanabe Akira, Murata Shigeo, Kobayashi Akira	4. 巻 40
2. 論文標題 NRF3-POMP-20S Proteasome Assembly Axis Promotes Cancer Development via Ubiquitin-Independent Proteolysis of p53 and Retinoblastoma Protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00597-19	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 Hashimoto Eiichi, Okuno Shota, Hirayama Shoshiro, Arata Yoshiyuki, Goto Tsuyoshi, Kosako Hidetaka, Hamazaki Jun, Murata Shigeo	4. 巻 23
2. 論文標題 Enhanced O-GlcNAcylation Mediates Cytoprotection under Proteasome Impairment by Promoting Proteasome Turnover in Cancer Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101299 ~ 101299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101299	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 Takehara Yuka, Yashiroda Hideki, Matsuo Yoshitaka, Zhao Xian, Kamigaki Akane, Matsuzaki Tetsuo, Kosako Hidetaka, Inada Toshifumi, Murata Shigeo	4. 巻 24
2. 論文標題 The ubiquitination-deubiquitination cycle on the ribosomal protein eS7A is crucial for efficient translation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102145 ~ 102145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102145	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 Arata Yoshiyuki, Watanabe Ayaka, Motosugi Ryo, Iemura Shun ichiro, Natsume Tohru, Mukai Kojiro, Taguchi Tomohiko, Hirayama Shoshiro, Hamazaki Jun, Murata Shigeo	4. 巻 24
2. 論文標題 FAM48A mediates compensatory autophagy induced by proteasome impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 559 ~ 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12708	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 Motosugi Ryo, Murata Shigeo	4. 巻 6
2. 論文標題 Dynamic Regulation of Proteasome Expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2019.00030	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 Ohigashi Izumi, Tanaka Yu, Kondo Kenta, Fujimori Sayumi, Kondo Hiroyuki, Palin Amy C., Hoffmann Victoria, Kozai Mina, Matsushita Yosuke, Uda Shinsuke, Motosugi Ryo, Hamazaki Jun, Kubota Hiroyuki, Murata Shigeo, Tanaka Keiji, Katagiri Toyomasa, Kosako Hidetaka, Takahama Yousuke	4. 巻 29
2. 論文標題 Trans-omics Impact of Thymoproteasome in Cortical Thymic Epithelial Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2901 ~ 2916.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.10.079	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 Arata Yoshiyuki, Watanabe Ayaka, Motosugi Ryo, Murakami Ryuichi, Goto Tsuyoshi, Hori Shohei, Hirayama Shoshiro, Hamazaki Jun, Murata Shigeo	4. 巻 24
2. 論文標題 Defective induction of the proteasome associated with T cell receptor signaling underlies T cell senescence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 801 ~ 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12728	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 Bai Minghui, Zhao Xian, Sahara Kazutaka, Ohte Yuki, Hirano Yuko, Kaneko Takeumi, Yashiroda Hideki, Murata Shigeo	4. 巻 9
2. 論文標題 In-depth Analysis of the Lid Subunits Assembly Mechanism in Mammals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 213 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom9060213	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 Yasuda Sayaka, Tsuchiya Hikaru, Kaiho Ai, Guo Qiang, Ikeuchi Ken, Endo Akinori, Arai Naoko, Ohtake Fumiaki, Murata Shigeo, Inada Toshifumi, Baumeister Wolfgang, Fernandez-Busnadiego Ruben, Tanaka Keiji, Saeki Yasushi	4. 巻 578
2. 論文標題 Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 296 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-1982-9	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 Wu W, Sahara K, Hirayama S, Zhao X, Watanabe A, Hamazaki J, Yashiroda H, Murata S.	4. 巻 10
2. 論文標題 PAC1-PAC2 proteasome assembly chaperone retains the core 4- 7 assembly intermediates in the cytoplasm.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gene to Cells	6. 最初と最後の頁 839-848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12631.	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 Koizumi S, Hamazaki J, Murata S.	4. 巻 94
2. 論文標題 Transcriptional regulation of the 26S proteasome by Nrf1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.	6. 最初と最後の頁 325-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.94.021.	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 Tomita T, Hirayama S, Sakurai Y, Ohte Y, Yoshihara H, Saeki Y, Hamazaki J, Murata S.	4. 巻 39
2. 論文標題 Specific modification of aged proteasomes revealed by tag-exchangeable knock-in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00426-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00426-18.	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 -

1. 著者名 Otsubo R, Mimura H, Ashida H, Hamazaki J, Murata S, Sasakawa C.	4. 巻 3
2. 論文標題 Shigella effector IpaH4.5 targets 19S regulatory subunit RPN13 in the 26S proteasome to dampen cytotoxic T lymphocyte activation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Microbiol	6. 最初と最後の頁 e12974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cmi.12974.	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 10件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Shigeo Murata
2. 発表標題 Mechanisms that respond to proteasome dysfunction
3. 学会等名 Proteostasis consortium Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田茂穂
2. 発表標題 プロテアソームの機能制御機構と病態
3. 学会等名 第29回日本Cell Death学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田茂穂
2. 発表標題 多彩な生命活動を支えるタンパク質分解装置プロテアソームのバイオロジーと病態
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shigeo Murata
2. 発表標題 New mechanisms for proteasome regulation
3. 学会等名 The 94th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安田稔、入木朋洋、増田竣、平山尚志郎、濱崎純、村田茂穂
2. 発表標題 細胞老化依存的に生じるプロテアソームfociの機能解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusen Men, Shinpei Ao, Yasuyuki Sakurai, Shoshiro Hirayama, Shigeo Murata
2. 発表標題 Identification of factors modulating the clearance of aggregate-prone tau by genome-wide CRISPR screening
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shota Okuno, Eiichi Hashimoto, Shoshiro Hirayama, Hidetaka Kosako, Jun Hamazaki, and Shigeo Murata
2. 発表標題 The ubiquitin ligase RNF181 plays a pivotal role in sustaining the mammalian proteasome activity unde proteasome impairment.
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安河内巧、伊藤隆裕、平山尚志郎、村田茂穂
2. 発表標題 ダイニン依存的新規アグリソーム形成機構の解明
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 青新平、櫻井靖之、平山尚志郎、村田茂穂
2. 発表標題 Identification of factors modulating the clearance of aggregated tau by genome-wide screening
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 藤原歩夢、横森一泉、青新平、平山尚志郎、村田茂穂
2. 発表標題 核および細胞質特異的なユビキチン依存性タンパク質分解機構の解明
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 Murata S
2. 発表標題 How cells respond to proteasome impairment
3. 学会等名 Z-ZOMES Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田茂穂
2. 発表標題 プロテアソームの機能制御と病態
3. 学会等名 第1回大阪骨関節コロキウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田茂穂
2. 発表標題 易凝集性タンパク質のコピキチン依存的細胞内局在制御機構
3. 学会等名 第14回臨床ストレス応答学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田茂穂
2. 発表標題 プロテアソームの機能制御と病態
3. 学会等名 Science Pioneers Consortium 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平山尚志郎、伊藤隆裕、村田茂穂
2. 発表標題 A genome-wide siRNA screen reveals a new ubiquitin binding protein, which exports ubiquitinated proteins from the nucleus
3. 学会等名 International Symposium on "Proteins; from the Cradle to the Grave" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平山尚志郎、松浦昌太郎、村田茂穂
2. 発表標題 Cell cycle -dependent or -independent regulation of subcellular localization of mammalian proteasomes
3. 学会等名 X-ZOMES Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeo Murata
2. 発表標題 How cells respond to proteasome impairment
3. 学会等名 X-ZOMES Conference 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeo Murata
2. 発表標題 How cells respond to proteasome impairment
3. 学会等名 8th workshop on proteasome and autophagy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学大学院薬学系研究科蛋白質代謝学教室ホームページ  
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tanpaku/>

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
---------	---------