

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：24402

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22541

研究課題名(和文)自然免疫・炎症応答を制御する脱ユビキチン化酵素マップの構築

研究課題名(英文)Construction of DUB MAP for innate immune and inflammatory responses

研究代表者

徳永 文稔(Tokunaga, Fuminori)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00212069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：ユビキチンは、細胞内の不要タンパク質に結合して選択的に分解に導く目印として同定され、2004年に発見者らにノーベル化学賞が授与されるに至った重要な細胞機構である。その後の研究から、タンパク質分解のみならず炎症・免疫シグナルや選択的オートファジー、DNA修復など多彩な細胞機能制御に関わることが明らかになってきた。生成されたユビキチン鎖を分解する脱ユビキチン化酵素(DUB)はヒトでは約100種存在し、ユビキチン生成を介する多様な細胞機能を制御する。本研究では、88種のDUBを調整し、炎症・免疫シグナルや選択的オートファジーに関わるDUBを網羅的に探索・特徴解明、阻害剤開発を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ユビキチン修飾系の制御破綻は癌や神経変性疾患など各種疾患発症に関わるため、近年、脱ユビキチン化酵素(DUB)が創薬標的として高く注目されている。我々は独創的にDUBのライブラリーを調整し、各種細胞機能を制御するDUBの抽出を進め、特に炎症応答に関わる新規DUBを見出すことができた。また、細胞内侵入細菌が引き起こす選択的オートファジーとの関連、及び直鎖状ユビキチンを特異的に分解するDUBに対する阻害剤探索を行なった。これらの研究から新規細胞制御性DUBの発見と創薬シーズ展開が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Protein ubiquitination was identified as a marker that binds to proteins in cells and selectively leads to proteasomal degradation. The discoverers of protein ubiquitination is awarded to the Nobel Prize in Chemistry in 2004, due to the importance of cellular functions. Subsequent studies have shown that it is involved in various cell functions, such as inflammation and immune signals, selective autophagy, DNA repair, and proteolysis. There are about 100 types of deubiquitinating enzymes (DUBs) in humans that cleave ubiquitin chains and control various cell functions. In this study, we prepared 88 types of DUBs comprehensively investigated the characteristics of DUBs involved in inflammation / immune signals and selective autophagy, and proceeded with the DUB inhibitors.

研究分野：病態医化学

キーワード：脱ユビキチン化酵素 タンパク質 細胞 炎症 自然免疫 オートファジー

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

タンパク質のユビキチン化は、ユビキチン活性化酵素 (E1)、ユビキチン結合酵素 (E2)、ユビキチンリガーゼ (E3) という 3 種の酵素によって司られる翻訳後修飾で、プロテアソーム分解、シグナル伝達、DNA 修復、細胞輸送、選択的オートファジーなどタンパク質分解のみならず非分解系の様々な細胞機能を制御する。ヒトには 2 種の E1、約 40 種の E2、600 種以上の E3 が存在し、時空間特異的に標的基質のユビキチン化を行なっている。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 (DUB) によって除去される。ヒトでは約 100 種の DUB が存在し、システインプロテアーゼである USP、UCH、OTU、MINDY、ZUFSP ファミリーと金属プロテアーゼの JAMM ファミリーに分類される。それぞれの DUB は、分解活性、ユビキチン鎖連結特異性、細胞内局在の多様性を介してユビキチン修飾の逆反応を調節している。

我々は、ユビキチンの N 末端 Met1 を介する「直鎖状ユビキチン鎖」を特異的に生成する E3 複合体 (LUBAC; linear ubiquitin chain assembly complex) を発見し、LUBAC が炎症や自然・獲得免疫制御に必須な役割を担う NF- $\kappa$ B シグナル活性化や抗アポトーシスに寄与することを発見した。また、LUBAC の機能不全は炎症性疾患 (皮膚炎)、癌 (B 細胞リンパ腫)、神経変性疾患 (筋萎縮性側索硬化症) など多様な疾患発症に関わる。これまで、LUBAC が産生する直鎖状ユビキチン鎖を分解制御する DUB として、CYLD (USP 型) や OTULIN (OTU 型) が知られ、我々は A20 (OTU 型) が直鎖状ユビキチン鎖分解活性はないものの、C 末端 Zn フィンガードドメインを介して直鎖状ユビキチン鎖に結合することで、NF- $\kappa$ B 活性化を強く抑制することを報告した。しかし、約 100 種存在する DUB の網羅的解析はなされていない。

### 2. 研究の目的

本研究で我々は、炎症性サイトカイン、病原体関連分子パターン (PAMPs)、選択的オートファジー経路を制御する DUB の網羅的・定量的機能解析に挑戦し、炎症・自然免疫を制御する DUB の相対位置付け (DUB マップと呼称) を明らかにすることに挑戦する。これまで我々は、DUB に対する市販の siRNA ライブラリーを用いて LUBAC を制御する DUB を網羅的に探索したが、有効なものは見出せなかった。この結果は、DUB には機能的相補性があるため、単独 DUB の loss-of-function 解析では有効な DUB 同定は困難であり、gain-of-function 解析が必要であることを強く示唆している。そこで我々は、ヒトの全 DUB cDNA を独自に調整し、LUBAC 活性を抑制する DUB を網羅的にスクリーニングすることを手始めとして、炎症・自然免疫を制御する DUB マップを明らかにすることを目的とした。また、重要な DUB に対しては詳細に酵素性状を明らかにし、創薬シーズとして阻害剤探索を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 自然免疫に関わる DUB のスクリーニング

細胞に NF- $\kappa$ B またはインターフェロン  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) ルシフェラーゼレポーターと DUB cDNA を共発現し、LUBAC 高発現、炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$ )、Toll 様受容体、RIG-I 様受容体、NOD 様受容体を活性化する各種 PAMPs (LPS、poly (I : C)、poly (A : T)、CpG、ムラミルジペプチド (MDP)、センダイウイルス感染など) で刺激し、細胞表面や細胞内受容体を介する炎症シグナルや抗ウイルス応答など自然免疫応答を制御する DUB を探索する。

#### (2) 選択的オートファジーに関わる DUB のスクリーニング

選択的オートファジーのうち、侵入細菌排除に関わるゼノファジーと損傷ミトコンドリア特異的オートファジーであるマイトファジーでは、ユビキチン修飾が深く寄与し、炎症や自然免疫、各種疾患発症に関与する。そこで、サルモネラ菌感染に伴うゼノファジーや CCCP/イオノマイシン処理による損傷ミトコンドリアのマイトファジーを GFP-LC3 の集積を指標に In Cell Analyzer を用いて解析し、LC3 集積を制御する DUB を突き止める。

#### (3) 同定した DUB の性状解析

自然免疫や選択的オートファジー制御に関わる新規 DUB が見出された場合、酵素特異性、活性中心変異体の機能への影響、細胞内局在、ノックアウト (KO) 細胞の構築と細胞機能への影響を生化学・分子細胞生物学的に解析する。さらに重要性が示唆された DUB については、KO マウスを作製し、個体レベルで表現型や炎症・自然免疫応答を解析する。

#### (4) 同定した DUB の阻害剤探索

上記スクリーニングで同定した DUB に対する特異的阻害剤を化合物ライブラリーから AlphaScreen 法によりハイスループット探索し、*in vitro* や細胞レベルで炎症・自然免疫応答へ対する影響を解析する。また、癌や炎症性疾患などの病態モデルマウスを用いて *in vivo* での治療効果を解析する。有効性が認められたリード化合物については、各種展開体を作製し、薬効の向上を目指す。

#### 4. 研究成果

##### (1) LUBAC 制御性 DUB の網羅的探索

我々は触媒活性を持つ88種のヒト DUB cDNA を独自に調整し、過剰発現に伴う gain-of-function スクリーニングを行うことで、重要な細胞機能である炎症・自然免疫シグナル制御や細胞死制御に関わる DUB の網羅的かつ定量的なスクリーニングを行った。その結果、USP10、USP32、USP9Y など 16 種の DUB は予想に反して LUBAC を介した NF- $\kappa$ B 活性化を亢進させた。一方、34 種の DUB は LUBAC による NF- $\kappa$ B 活性化を抑制し、特に USP2、USP13、OTULIN、OTUB1、A20、OTUD6A、OTUD2、OTUD1 は 95%阻害という強い抑制効果を示した (図 1)。重要なことに、これまで古典的 NF- $\kappa$ B シグナル制御に関わるものが示されている CYLD、A20、OTULIN よりも強力な抑制能を持つ新規 DUB として OTUD6A、OTUD2、OTUD1 という OTU 型システインプロテアーゼ DUB を同定した。これらの DUB は、容量依存的に LUBAC や炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ) 刺激に伴う NF- $\kappa$ B 活性化を顕著に抑制することを突き止めた。

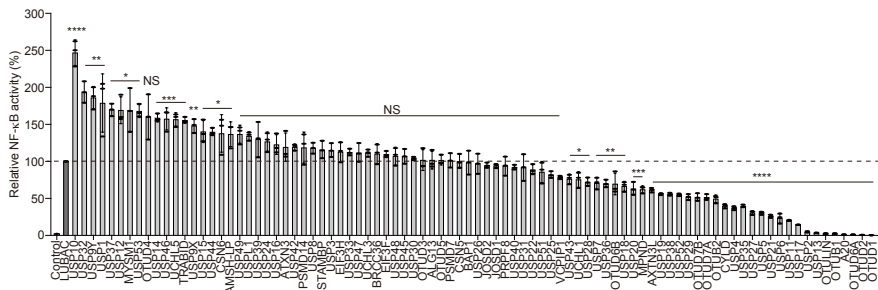


図 1 LUBAC による NF- $\kappa$ B 活性化を制御する DUB の網羅的解析

##### (2) OTUD1 の性状解析

これらのうちで最も強力な NF- $\kappa$ B 抑制能を持つ OTUD1 は、N 末端に天然変性領域があり、Cys320 を活性中心とする OTU 型システインプロテアーゼドメイン、及びユビキチン結合領域 (UIM) を持つ (図 2)。OTUD1 のノックアウト (KO) 細胞では炎症性サイトカイン刺激に伴う NF- $\kappa$ B 活性化や病原体関連分子パターンによる I 型インターフェロン産生経路の活性化が亢進した。また、マウス胎児性線維芽細胞 (MEF) において、TNF- $\alpha$  によって誘導されるアポトーシスやネクロトーシスも *Otud1*-KO MEF で亢進した。個体レベルでも *Otud1*-KO マウスは LPS や LPS+D-ガラクトサミンによって惹起される敗血症および急性肝炎に対して脆弱になることが明らかになった。これらの結果から、我々の新規スクリーニングによって同定された DUB (OTUD1) が炎症・自然免疫シグナルや細胞死という非タンパク質分解系の重要な制御因子であることが示された。

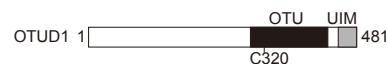


図 2 OTUD1 のドメイン構造

##### (3) 選択的オートファジー (ゼノファジー) と直鎖状ユビキチン

細胞内に侵入した細菌に対する選択的オートファジーであるゼノファジーでは、LUBAC による直鎖状ユビキチン生成が関与し、これを足場にオートファジーレセプターのオプチュニユリンが集積することで NF- $\kappa$ B 活性化を誘導することや、NDP52 がオートファゴソーム形成に関わることが知られている。本研究で我々は、NDP52 が LUBAC 活性とクロストークし、NF- $\kappa$ B 活性やアポトーシス制御に関わること、サルモネラによって惹起されるゼノファジーに関与すること、LUBAC 阻害剤として独創的に見出した HOIPIN-1 や HOIPIN-8 がゼノファジー制御に関与することを明らかにした<sup>①</sup>。

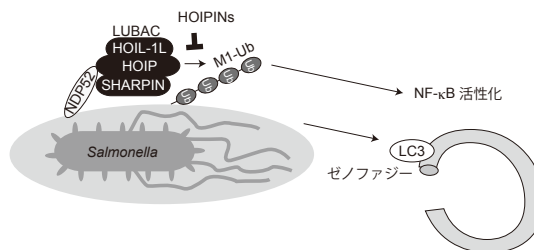


図 3 ゼノファジーにおける直鎖状ユビキチン鎖生成の寄与

##### (4) OTULIN 阻害剤の開発

直鎖状ユビキチン鎖を選択的に分解する DUB として知られる OTULIN に対する阻害剤を東大創薬機構が所有する 9,600 個の化合物コアラライブラリーから  $\alpha$  スクリーン法で探索し、37 種のヒット化合物を得た。さらに、化合物の濃度依存性を解析することで、2 種の化合物が容量依存的に OTULIN 活性を抑制することを同定した。そこで、これらの類縁体を解析し、1 種については OTULIN による直鎖状ユビキチン分解を抑制することを突き止めている。この化合物の構造情報を基に各種市販の誘導体を探索するとともに、新規誘導体の合成を進めている。また、細胞レベルでの直鎖状ユビキチン制御や NF- $\kappa$ B 活性化に対する影響の解明を行っており、新規化合物については ADME 解析や疾患モデルマウスに対する薬効解析を行い、知財獲得を目指す予定である。

#### <引用文献>

- ① Miyashita H. *et al.* Crosstalk between NDP52 and LUBAC in innate immune responses, cell death, and xenophagy. *Front. Immunol.* 12, 635475 (2021).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 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.	4. 巻 3
2. 論文標題 Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun. Biol.	6. 最初と最後の頁 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0882-8	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 Nakayama Yoshiaki, Tsuji Kazumi, Ayaki Takashi, Mori Megumi, Tokunaga Fuminori, Ito Hidefumi	4. 巻 79
2. 論文標題 Linear Polyubiquitin Chain Modification of TDP-43-Positive Neuronal Cytoplasmic Inclusions in Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 256 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlz135	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 Yamanaka Satoshi, Sato Yusuke, Oikawa Daisuke, Goto Eiji, Fukai Shuya, Tokunaga Fuminori, Takahashi Hirotaka, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 524
2. 論文標題 Subquinoxin, a small molecule inhibitor of CYLD and USP-family deubiquitinating enzymes, promotes NF- B signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.049	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 Uematsu Atsushi, Kido Kohki, Takahashi Hirotaka, Takahashi Chikako, Yanagihara Yuta, Saeki Noritaka, Yoshida Shuhei, Maekawa Masashi, Honda Mamoru, Kai Tsutomu, Shimizu Kouhei, Higashiyama Shigeki, Imai Yuuki, Tokunaga Fuminori, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 294
2. 論文標題 The E3 ubiquitin ligase MIB2 enhances inflammation by degrading the deubiquitinating enzyme CYLD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 14135 ~ 14148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010119	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 Nakayama Yoshiaki, Sakamoto Shinji, Tsuji Kazumi, Ayaki Takashi, Tokunaga Fuminori, Ito Hidefumi	4. 巻 703
2. 論文標題 Identification of linear polyubiquitin chain immunoreactivity in tau pathology of Alzheimer's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 53～57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.03.017	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 徳永 文稔	4. 巻 56
2. 論文標題 創薬を見据えた直鎖状コピキチン鎖生成酵素(LUBAC)阻害剤開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 26～30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.56.1_26	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 及川 大輔、伊東 秀文、徳永 文稔	4. 巻 92
2. 論文標題 直鎖状コピキチン鎖の神経変性疾患への関与とLUBAC阻害剤の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 28～34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920028	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 高橋宏隆、山中聡士、徳永文稔、澤崎達也	4. 巻 92
2. 論文標題 ヒト脱コピキチン化酵素タンパク質アレイの開発とその応用例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 64-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920064	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 Nakabayashi Osamu, Takahashi Hirotaka, Moriwaki Kenta, Komazawa-Sakon Sachiko, Ohtake Fumiaki, Murai Shin, Tsuchiya Yuichi, Koyahara Yuki, Saeki Yasushi, Yoshida Yukiko, Yamazaki Soh, Tokunaga Fuminori, Sawasaki Tatsuya, Nakano Hiroyasu	4. 巻 4
2. 論文標題 MIND bomb 2 prevents RIPK1 kinase activity-dependent and -independent apoptosis through ubiquitylation of cFLIPL	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01603-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 Oikawa D., Hatanaka N., Suzuki T., and Tokunaga F.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Mathematical Simulation of Linear Ubiquitination in T Cell Receptor-mediated NF- B Activation Pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods of Mathematical Oncology	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) なし	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 Miyashita Hirohisa, Oikawa Daisuke, Terawaki Seigo, Kabata Daijiro, Shintani Ayumi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 12
2. 論文標題 Crosstalk Between NDP52 and LUBAC in Innate Immune Responses, Cell Death, and Xenophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 635475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.635475	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 Kuriyama Yuko, Shimizu Akira, Kanai Saki, Oikawa Daisuke, Tokunaga Fuminori, Tsukagoshi Hiroyuki, Ishikawa Osamu	4. 巻 84
2. 論文標題 The synchronized gene expression of retrotransposons and type I interferon in dermatomyositis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Academy of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaad.2020.05.051	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 Iwasaki Naruhito, Terawaki Seigo, Shimizu Kouhei, Oikawa Daisuke, Sakamoto Hirokazu, Sunami Kishiko, Tokunaga Fuminori	4. 巻 70
2. 論文標題 Th2 cell-derived histamine is involved in nasal Th2 infiltration in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflammation Research	6. 最初と最後の頁 539 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00011-021-01458-x	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 Iwasaki Naruhito, Terawaki Seigo, Shimizu Kouhei, Oikawa Daisuke, Sakamoto Hirokazu, Sunami Kishiko, Tokunaga Fuminori	4. 巻 16
2. 論文標題 Th2 cells and macrophages cooperatively induce allergic inflammation through histamine signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0248158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0248158	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 Dat NQ, Thuy LTT, Hieu VN, Hai H, Hoang DV, Thi Thanh Hai N, Thuy TTV, Komiya T, Rombouts K, Dong MP, Hanh NV, Hoang TH, Sato-Matsubara M, Daikoku A, Kadono C, Oikawa D, Yoshizato K, Tokunaga F, Pinzani M, Kawada N.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Hexa Histidine-Tagged Recombinant Human Cytoglobin Deactivates Hepatic Stellate Cells and Inhibits Liver Fibrosis by Scavenging Reactive Oxygen Species	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	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/hep.31752	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 徳永文稔	4. 巻 29
2. 論文標題 直鎖状ユビキチン鎖による炎症制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 9~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takahashi Hiroataka, Yamanaka Satoshi, Kuwada Shohei, Higaki Kana, Kido Kohki, Sato Yusuke, Fukai Shuya, Tokunaga Fuminori, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 8
2. 論文標題 A Human DUB Protein Array for Clarification of Linkage Specificity of Polyubiquitin Chain and Application to Evaluation of Its Inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 152 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8060152	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 Oikawa Daisuke, Hatanaka Naoya, Suzuki Takashi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 11
2. 論文標題 Cellular and Mathematical Analyses of LUBAC Involvement in T Cell Receptor-Mediated NF- B Activation Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 3381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.601926	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 Oikawa Daisuke, Sato Yusuke, Ito Hidefumi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 21
2. 論文標題 Linear Ubiquitin Code: Its Writer, Erasers, Decoders, Inhibitors, and Implications in Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3381 ~ 3381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093381	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 及川大輔、駒倉啓大、福士雅也、入江崇、堀居拓郎、畑田出穂、阪口剛正、徳永文稔
2. 発表標題 LRBA DUF1088ドメインの自然免疫制御における重要性
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 高橋宏隆、及川大輔、長尾和哉、岩崎誠、今井祐記、徳永文稔、澤崎達也
2. 発表標題 直鎖状ポリユビキチン鎖結合タンパク質ZnUBPファミリーのNF- B抑制機構の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 駒倉啓大、及川大輔、徳永文稔
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素OTUD1によるNF- B経路とインターフェロン産生経路の相反的制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永文稔
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン鎖生成を介した炎症シグナル発信と疾患・創薬
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩田正之、田中昌子、鰐淵英機、徳永文稔
2. 発表標題 Hsp72によるがん細胞遊走制御
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川大輔、畑中尚也、鈴木貴、徳永文稔
2. 発表標題 LUBACによるT細胞受容体シグナル制御に関する細胞・生化学及び数理モデル解析
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 Stress Signaling Modules: ストレスの受容と細胞応答の選択性 LUBACシグナルソームによる自然免疫応答の選択的制御
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 駒倉啓大、徳永文稔
2. 発表標題 自然免疫制御に関わる新規脱ユビキチン化酵素OTUD1の同定と生理機能解析
3. 学会等名 第24回日本病態プロテアーゼ学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oikawa, D., Katsuya, K., Hanada, K., Sugawara, K., Tsuruta, D., Sakamoto, S., Tokunaga, F.
2. 発表標題 Screening and characterization of novel LUBAC inhibitors, HOIPINs
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Ubiquitin, Autophagy & Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場遥香, 浄弘裕紀子, 堀田純子, 徳永文稔, 瀬戸俊之
2. 発表標題 大阪市立大学医学部1年生に対する臨床遺伝教育の試み
3. 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮下裕久, 及川大輔, 寺脇正剛, 徳永文稔
2. 発表標題 NDP52のコピキチン結合性を介した炎症応答・細胞死制御とLUBAC阻害剤の影響
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳永文稔, 及川大輔, 畑中尚也, 鈴木貴
2. 発表標題 非定型型直鎖状コピキチン鎖を足場とするNF- $\kappa$ B活性化の細胞機能と数理モデル
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋宏隆, 山中聡士, 桑田翔平, 檜垣佳奈, 佐藤裕介, 深井周也, 徳永文稔, 澤崎達也
2. 発表標題 ヒトDUBアレイ技術を用いたUSP特異的阻害剤の開発
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 及川大輔, 徳永文稔
2. 発表標題 HOIPINsによるLUBAC活性抑制と自然免疫応答制御の分子基盤
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中林修, 高橋宏隆, 村井晋, 大竹史明, 駒澤幸子, 土屋勇一, 佐伯泰, 吉田雪子, 山崎創, 徳永文稔, 森脇健太, 澤崎達也, 中野裕康
2. 発表標題 cFLIPのユビキチン化による新たなアポトーシス抑制機構の解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tokunaga F, Oikawa D, Hatanaka N, Suzuki T
2. 発表標題 Mathematical Model of Linear Ubiquitination-mediated NF- B Activation Pathway
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program “Establishing International Research Network of Mathematical Oncology” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋宏隆, 長尾和哉, 岩崎誠, 佐藤裕介, 及川大輔, 徳永文稔, 澤崎達也
2. 発表標題 コムギ無細胞系を用いた直鎖状ユビキチン鎖の新規デコーダー分子の網羅的探索と機能解析
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 徳永文稔, 伊東秀文, 及川大輔
2. 発表標題 非定型型直鎖状ユビキチン鎖を足場とした炎症シグナル発信とプロテノパチー
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪市立大学大学院医学研究科分子病態学 <a href="http://osaka-cu-1seika.umin.jp">http://osaka-cu-1seika.umin.jp</a>
--

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