

令和 6 年 9 月 12 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02688

研究課題名(和文) 複雑化直鎖状ユビキチンコードを介した炎症・免疫制御の包括的研究

研究課題名(英文) Comprehensive study on inflammatory and immune responses through complex linear ubiquitin code

研究代表者

徳永 文稔 (Tokunaga, Fuminori)

大阪公立大学・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) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：LUBACはユビキチンのN末端を介する直鎖状ユビキチン鎖を生成する唯一のユビキチンリガーゼ(E3)で、炎症・免疫制御に重要なNF- κ B経路や細胞死を制御する。本研究で我々は、LUBACによるNF- κ B活性化を強く抑制する脱ユビキチン化酵素としてOTUD1を、LUBACと協働するE3としてLAP1を同定した。OTUD1はNF- κ B制御のみならず、KEAP1を介して酸化ストレス応答を制御し、その欠損マウスは炎症性大腸炎に脆弱性を示した。また、LAP1はLUBACと協働して炎症性細胞死を制御した。本研究からLUBACを基軸とするユビキチン動態が炎症・免疫・細胞死制御に重要であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、NF- κ B経路や炎症性細胞死経路など細胞の生・死の制御にユビキチン修飾系が深く関わるということが明らかになり、基礎生命科学、細胞生物学的に重要な学術的成果が得られた。OTUD1は酸化障害や病態とも深く関連することが示され、難病のクローン病や潰瘍性大腸炎に対する創薬標的となる可能性がある。2022年8月に発表したOTUD1に関するCell Death Dis論文は2024年5月段階で17回被引用、FWCI =2.73と良好なインパクトを与えている。また、LAP1はLUBACと協働して複雑型ユビキチン鎖生成を介して炎症性細胞死を制御するE3であり、今後の研究進展が期待できる。

研究成果の概要(英文)：LUBAC is the only ubiquitin ligase (E3) that generates linear ubiquitin chains via the N-terminus Met1 of ubiquitin and regulates the NF- κ B pathway and cell death, which are important for inflammation and immune responses. In this study, we identified OTUD1 as a deubiquitinating enzyme that strongly inhibits LUBAC-mediated NF- κ B activation and LAP1 as an E3 that cooperates with LUBAC. OTUD1 not only regulates NF- κ B but also regulates oxidative stress responses through KEAP1-binding, and mice lacking Otud1 were vulnerable to inflammatory bowel disease. LAP1 cooperated with LUBAC to control inflammatory cell death. This study showed ubiquitin dynamics centered on LUBAC are important for regulating inflammation, immunity, and cell death.

研究分野：病態医化学

キーワード：タンパク質 ユビキチン 酵素 炎症 酸化ストレス 細胞死

1. 研究開始当初の背景

ユビキチン修飾は、E1、E2、E3 という 3 種の酵素活性を介して標的タンパク質にユビキチンを結合させる翻訳後修飾の一種で、多様な連結様式を介して、プロテアソーム分解だけでなく、DNA 修復、細胞内膜輸送、シグナル伝達など非タンパク質分解系細胞機能制御にも関わることが明らかになった。この多機能性は暗号に喩えて「ユビキチンコード」と称され、E1、E2、E3 を Writer、脱ユビキチン化酵素(DUB)を Eraser、ユビキチン結合タンパク質を Decoder と称されている(図 1)。さらに近年、複数の Writer や Eraser が協調的に働くことで、**分岐鎖や混合鎖など複雑なユビキチン鎖**が存在することや、化学修飾されたユビキチンの含有鎖も明らかになった(図 1)。

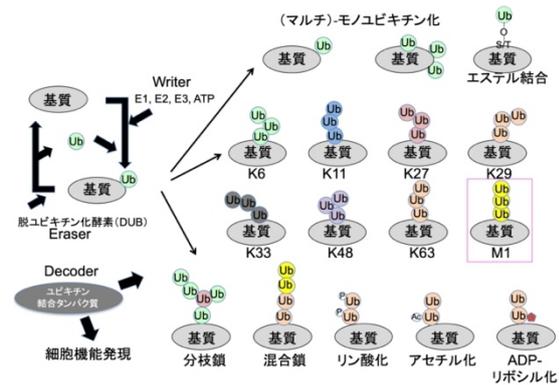


図1 多様なユビキチン連結は生理機能発現の暗号(ユビキチンコード)として機能する

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**」を生成する唯一のヒト E3 酵素 (LUBAC) を発見し、LUBAC が古典的 NF- κ B シグナル活性化を導くことを見出した (Tokunaga F. *et al.*, **Nature Cell Biol** 2009; Tokunaga F. *et al.*, **Nature** 2011)。NF- κ B は炎症・免疫系のマスタースイッチと呼ばれる重要な転写因子で、その制御破綻は癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、生活習慣病など多くの慢性炎症疾患を引き起こす。実際に我々は、LUBAC の機能不全が慢性増殖性皮膚炎と二次リンパ器官形成不全を引き起こし、直鎖状ユビキチン鎖制御に関わる Eraser(A20)や Decoder(optineurin)の機能破綻が、それぞれ B 細胞リンパ腫と筋萎縮性側索硬化症(ALS)発症に関与することを突き止めた (Tokunaga F. *et al.*, **EMBO J** 2012; Nakazawa S. *et al.*, **Nature Commun.** 2016)。さらに独創的に LUBAC 阻害剤(HOIPINs)を開発し、治療薬シーズとして検討した (Oikawa D. *et al.*, **Commun. Biol.** 2020)。他の研究者から直鎖状ユビキチン鎖は単独で機能するだけでなく、直鎖(M1)と K63 ユビキチン鎖の混合鎖が NF- κ B 経路活性化をより増強することが明らかになり (Emmerich C.H. *et al.*, **PNAS** 2013)、我々も HTLV-1 Tax によって誘起される発癌に M1/K63 混合鎖が寄与することを見出した (Shibata Y. *et al.*, **PLoS Pathog.** 2017)。さらに我々は、家族性・孤発性 ALS のみならず、アルツハイマー病に見られるユビキチン陽性封入体が微細な線維形成の際には K48 鎖のみだが、太い線維を形成してくると M1 鎖や K63 鎖を含有するという、ユビキチン鎖の経時的変遷の可能性を明らかにした (Nakayama, Y. *et al.*, **Neurosci Lett.** 2019; Nakayama, Y. *et al.*, **J Neuropathol Exp Neurol.** 2020、図 2)。これらの知見は、LUBAC が他の E3/DUB と協働して複雑なユビキチン鎖を生成・編集することで炎症シグナル調節に影響を与えるとともに、疾患発症に関わることを示唆する。しかし、実際に LUBAC と協働する E3 や複雑なユビキチン鎖の編集に関わる DUB は全く不明であった。

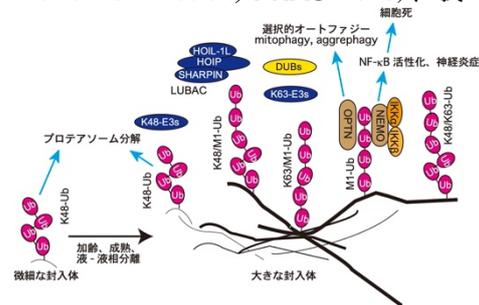


図2 神経変性疾患の封入体に見られるユビキチン鎖複雑化とその細胞機能

2. 研究の目的

そこで本研究は、我々が独創的に見出した LUBAC と相互作用し、生体防御応答に関わる新規 E3 や DUB の細胞・生理機能を解明し、ユビキチン鎖の複雑化が各種病態とどのように関連するか、細胞・マウス個体レベルで明らかにすることを目的とした。我々は、予備解析から LUBAC に結合し、活性制御に関わる可能性のある E3(LAP1)や DUB(OTUD1)候補を同定しており、LUBAC とこれら E3 や DUB との相互作用がもたらす細胞機構と疾患との関連に焦点を当て、包括的な生理機能解明を目指す。

3. 研究の方法

- (1) LUBAC協働性DUB(OTUD1)の炎症シグナル制御と生理機能制御
 - ① OTUD1の生体防御シグナルにおける細胞機能
OTUD1-KO細胞を構築し、各種炎症・免疫関連シグナルへの影響を解析するとともに、OTUD1がどのように NF- κ B 活性抑制するか解明する。また、OTUD1 の細胞死への寄与を精査する。
 - ② Otud1欠損マウスを用いた生理機能解析
Otud1-KO マウスを用いて炎症性腸炎を引き起こした場合の表現型を解析する。また、生理的な OTUD1-LUBAC クロストークを明らかにする。

(2) LUBAC協働性E3(LAP1)を介したユビキチン鎖の複雑化と生理機能制御

① LAP1の細胞機能解析

CRISPR/Cas9法で *LAP1* 遺伝子を欠損させた細胞を構築し、各種炎症性サイトカインや病原体関連分子パターン(PAMPs)によって惹起される炎症・免疫関連シグナル応答(NF- κ B、MAPキナーゼ、インターフェロン、JAK-STAT)への影響を精査する。また、LAP1とLUBACの共発現によって生成されるユビキチン鎖を解析する。また、これらの細胞を用いて、TNF- α 刺激に伴うRIP1やRIP3のユビキチン修飾制御を介したアポトーシスやネクロプトーシスなど細胞死に与える影響を解析する。さらに、LUBAC欠損細胞や我々が開発したLUBAC阻害剤(HOIPIN-8)を用いてLAP1-LUBAC相互作用によって引き起こされる細胞機能を解明する。

② *Lap1*遺伝子欠損マウスを用いた生理機能解析

Lap1-KOマウスを構築し、TNF- α 、LPS、デキストラン硫酸ナトリウムなどを投与することで、それぞれ全身炎症、敗血症、腸炎を引き起こした場合の生存期間、炎症・免疫関連シグナル活性化、細胞死亢進、病理・組織染色、ユビキチン鎖生成への影響を解析する。

4. 研究成果

(1) LUBAC協働性DUB(OTUD1)の炎症シグナル制御と生理機能制御

我々は、LUBACによるNF- κ B活性化を制御するDUBを網羅的にスクリーニングし、83種のDUBのうち、最も強い抑制効果を示すDUBとしてOTUD1を同定した(図3A)。OTUD1は主にK63ユビキチン鎖を分解し、A20、OTULIN、CYLDなど既知のNF- κ B制御性DUBに比べて抑制効果の高いDUBと言える。また、OTUD1はTNF- α によって誘導されるアポトーシスやネクロプトーシスなど細胞死の抑制因子

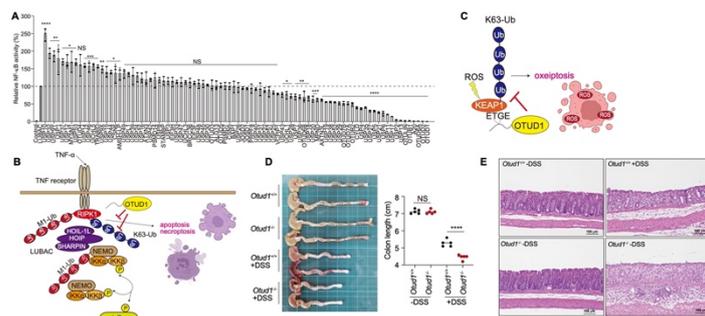


図3 OTUD1による炎症・酸化ストレス応答制御(Cell Death Dis 13, 694, 2022, Antioxidants 12, 350, 2023)
A. LUBAC協働性NF- κ B活性化を抑制するDUBのスクリーニング。B. OTUD1によるK63ユビキチン鎖分解を介したNF- κ B活性化と細胞死制御。C. OTUD1はKEAP1結合性DUBであり、酸化ストレス依存的細胞死を制御する。D. *Otud1*欠損マウスはDSS誘導性大腸炎に脆弱になる。E. DSSを投与した*Otud1*欠損マウスは大腸上に重篤な障害が見られる。

としても機能した(図3B)。さらに我々は、OTUD1がN末端非構造領域(APGR)内のETGEモチーフを介して酸化ストレス応答に重要なKEAP1に結合し、Nrf2を介する抗酸化応答を制御することを見出した(図3C)。重要なことに、*OTUD1*欠損細胞ではKEAP1の細胞内複合体形成に影響を与え、分子量が低下することからOTUD1はKEAP1内在性結合因子として機能することが示唆された。このように、OTUD1はNF- κ BとNrf2/KEAP1という炎症応答に重要な2つのシグナル経路をクロストーク制御し、*OTUD1*欠損細胞では、TNF- α 誘導性アポトーシスやネクロプトーシスのみならず、酸化ダメージによる細胞死(オキシトーシス)に対して脆弱になることを明らかにした。また、*Otud1*-KOマウスを用いて病態モデル解析を進め、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)投与によって重篤な炎症性大腸炎を引き起こすことを示し、病態との関連も明らかにした(図3D, E)。これらの成果は、**Cell Death Dis**(2022)に発表するとともに、**Antioxidants**(2023)に総説として発表した。

(2) LUBAC協働性E3(LAP1)を介したユビキチン鎖の複雑化と生理機能制御

我々は、LUBACと協働して複雑なユビキチン鎖生成に関わるE3をコムギ無細胞発現系によって探索し、LUBACのサブユニットであるHOIL-1Lに次いで高い親和性を示す新規RING型E3(LUBAC-associated protein 1, LAP1と略)を見出した(図4A)。*Lap1*欠損細胞を用いて、アポトーシスを解析したところ、TNF- α とNF- κ Bチェックポイント阻害剤(CHX)、LUBAC阻害剤(HOIPIN-8)、IKKチェックポイント阻害剤(5z7, SM164, MRT67307)によって誘導される細胞死に対して抵抗性になることが示された(図4B)。一方、TNF- α と上記アポトーシス阻害剤に加えてカスパーゼ阻害剤(ZVAD)を添加することで引き起こされるネクロプトーシスに対して*Lap1*欠損細胞は感受性になり、細胞を崩壊へ導くMLKLのリン酸化が亢進することが明らかになった(図4C)。また、TNF- κ B誘導性アポトーシス/ネクロプトーシス過程でLAP1はLUBACと協働してRIPK1に複雑なユビキチン修飾を施すことを突き止めている。さらに、LAP1はNF- κ B活性化経路制御に関わる可能性があり、細胞の生と死の制御に重要なE3であることが示されてきた(図4D)。現在、*Lap1*欠損マウスの表現型解析やDSS誘導性大腸炎モデルなど病態との関連を明らかにする解析と論文投稿の準備を進めている。

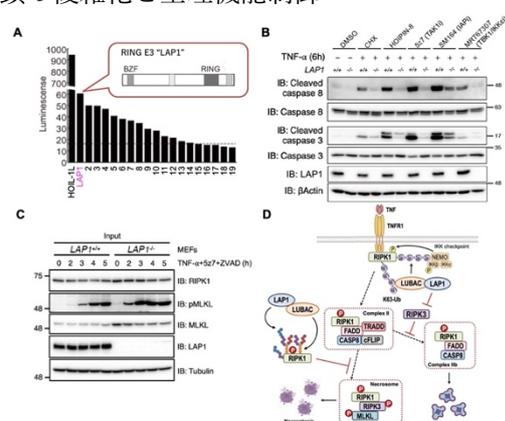


図4 LUBAC協働性E3(LAP1)によるTNF誘導性細胞死制御
A. LUBAC結合性RING E3のスクリーニング。B. *Lap1*欠損MEF細胞はTNF誘導性アポトーシスに抵抗性になる。C. *Lap1*欠損MEF細胞ではTNF誘導性ネクロプトーシスには感受性が亢進する。D. LUBACとLAP1による協働的なTNFシグナル、細胞死制御。

現在、*Lap1*欠損マウスの表現型解析やDSS誘導性大腸炎モデルなど病態との関連を明らかにする解析と論文投稿の準備を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Hoshino Kouki, Nakazawa Seshiru, Yokobori Takehiko, Hagiwara Kei, Ishii Norihiro, Tsukagoshi Mariko, Igarashi Takamichi, Araki Kenichiro, Harimoto Norifumi, Tokunaga Fuminori, Shirabe Ken	4. 巻 14
2. 論文標題 RNF31 promotes proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma via nuclear factor kappaB activation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-50594-3	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 Yanagawa Hideki, Hara Yu, Ando Fumiaki, Suzuki Soichiro, Fujiki Tamami, Oikawa Daisuke, Yui Naofumi, Mandai Shintaro, Mori Yutaro, Susa Koichiro, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Tokunaga Fuminori, Uchida Shinichi	4. 巻 601
2. 論文標題 LRBA signalosomes activate vasopressin induced AQP2 trafficking at recycling endosomes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 5437 ~ 5451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP285188	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 Fukushi Masaya, Ohsawa Ryosuke, Okinaka Yasushi, Oikawa Daisuke, Kiyono Tohru, Moriwaki Masaya, Irie Takashi, Oda Kosuke, Kamei Yasuhiro, Tokunaga Fuminori, Sotomaru Yusuke, Maruyama Hirofumi, Kawakami Hideshi, Sakaguchi Takemasa	4. 巻 18
2. 論文標題 Optineurin deficiency impairs autophagy to cause interferon beta overproduction and increased survival of mice following viral infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0287545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0287545	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 徳永 文稔	4. 巻 74
2. 論文標題 特集 がん遺伝子の発見は現代医療を歩かせたか . 先駆者による温故知新 v-relがん遺伝子からNF- B転写因子への研究展開	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 359 ~ 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.2425201709	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 Tokunaga Fuminori, Ikeda Fumiyo	4. 巻 50
2. 論文標題 Linear ubiquitination in immune and neurodegenerative diseases, and beyond	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Society Transactions	6. 最初と最後の頁 799 ~ 811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BST20211078	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 Hoang Dinh Viet, Thuy Le Thi Thanh, Hai Hoang, Hieu Vu Ngoc, Kimura Kenjiro, Oikawa Daisuke, Ikura Yoshihiro, Dat Ninh Quoc, Hoang Truong Huu, Sato-Matsubara Misako, Dong Minh Phuong, Hanh Ngo Vinh, Uchida-Kobayashi Sawako, Tokunaga Fuminori, Kubo Shoji, Ohtani Naoko, Yoshizato Katsutoshi, Kawada Norifumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Cytoglobin attenuates pancreatic cancer growth via scavenging reactive oxygen species	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncogenesis	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41389-022-00389-4	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 Hieu Vu Ngoc, Thuy Le Thi Thanh, Hai Hoang, Dat Ninh Quoc, Hoang Dinh Viet, Hanh Ngo Vinh, Phuong Dong Minh, Hoang Truong Huu, Sawai Hitomi, Shiro Yoshitsugu, Sato-Matsubara Misako, Oikawa Daisuke, Tokunaga Fuminori, Yoshizato Katsutoshi, Kawada Norifumi	4. 巻 52
2. 論文標題 Capacity of extracellular globins to reduce liver fibrosis via scavenging reactive oxygen species and promoting MMP-1 secretion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 102286 ~ 102286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2022.102286	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 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	4. 巻 119
2. 論文標題 LRBA is essential for urinary concentration and body water homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2202125119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2202125119	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 Zhang Qiang, Terawaki Seigo, Oikawa Daisuke, Okina Yoshinori, Usuki Yoshinosuke, Ito Hidefumi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 11
2. 論文標題 Suppression of Linear Ubiquitination Ameliorates Cytoplasmic Aggregation of Truncated TDP-43	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2398 ~ 2398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11152398	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, Gi Min, Kosako Hidetaka, Shimizu Kouhei, Takahashi Hirotaka, Shiota Masayuki, Hosomi Shuhei, Komakura Keidai, Wanibuchi Hideki, Tsuruta Daisuke, Sawasaki Tatsuya, Tokunaga Fuminori	4. 巻 13
2. 論文標題 OTUD1 deubiquitinase regulates NF- B- and KEAP1-mediated inflammatory responses and reactive oxygen species-associated cell death pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-022-05145-5	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 Nakazawa Seshiru, Mamiya Ryo, Kawabata?Iwakawa Reika, Oikawa Daisuke, Kaira Kyoichi, Tokunaga Fuminori, Nobusawa Sumihito, Sato Yusuke, Sasaki Atsushi, Yajima Toshiki, Shirabe Ken	4. 巻 24
2. 論文標題 Identification and molecular analysis of <i>RNF31</i> Q622H germline polymorphism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13514	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 Yoshizato Katsutoshi, Taira Toshio, Sato-Matsubara Misako, Sekiguchi Shizuko, Yabunaka Yoriko, Kira Yukimi, Ohashi Tetsu, Daikoku Atsuko, Ofusa Ken, Kadono Chiho, Oikawa Daisuke, Matsubara Tsutomu, Nakagama Yu, Kido Yasutoshi, Tokunaga Fuminori, Ikeda Kazuo, Kaneko Akira, Kawada Norifumi	4. 巻 172
2. 論文標題 Cloaking the ACE2 receptor with salivary cationic proteins inhibits SARS-CoV-2 entry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 205 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac054	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 Sato Yusuke, Terawaki Seigo, Oikawa Daisuke, Shimizu Kouhei, Okina Yoshinori, Ito Hidefumi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 10
2. 論文標題 Involvement of heterologous ubiquitination including linear ubiquitination in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 1089213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2023.1089213	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, Shimizu Kouhei, Tokunaga Fuminori	4. 巻 12
2. 論文標題 Pleiotropic Roles of a KEAP1-Associated Deubiquitinase, OTUD1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 350 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox12020350	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 Saito Rie, Tada Yui, Oikawa Daisuke, Sato Yusuke, Seto Makiko, Satoh Akira, Kume Kodai, Ueki Nozomi, Nakashima Masahiro, Hayashi Shintaro, Toyoshima Yasuko, Tokunaga Fuminori, Kawakami Hideshi, Kakita Akiyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Spinocerebellar ataxia type 17-digenic TBP/STUB1 disease: neuropathologic features of an autopsied patient	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-022-01486-6	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 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 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 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 63547
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 Shimizu Kouhei, Gi Min, Suzuki Shugo, North Brian J., Watahiki Asami, Fukumoto Satoshi, Asara John M., Tokunaga Fuminori, Wei Wenyi, Inuzuka Hiroyuki	4. 巻 37
2. 論文標題 Interplay between protein acetylation and ubiquitination controls MCL1 protein stability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109988 ~ 109988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109988	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 Kuriyama Yuko, Shimizu Akira, Kanai Saki, Oikawa Daisuke, Motegi Sei-ichiro, Tokunaga Fuminori, Ishikawa Osamu	4. 巻 11
2. 論文標題 Coordination of retrotransposons and type I interferon with distinct interferon pathways in dermatomyositis, systemic lupus erythematosus and autoimmune blistering disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02522-6	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 73
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 2527 ~ 2545
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 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 Hieu Vu Ngoc, Thuy Le Thi Thanh, Hai Hoang, Dat Ninh Quoc, Hoang Dinh Viet, Hanh Ngo Vinh, Phuong Dong Minh, Hoang Truong Huu, Sawai Hitomi, Shiro Yoshitsugu, Sato-Matsubara Misako, Oikawa Daisuke, Tokunaga Fuminori, Yoshizato Katsutoshi, Kawada Norifumi	4. 巻 52
2. 論文標題 Capacity of extracellular globins to reduce liver fibrosis via scavenging reactive oxygen species and promoting MMP-1 secretion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 102286 ~ 102286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2022.102286	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 Tokunaga Fuminori, Ikeda Fumiyo	4. 巻 in press
2. 論文標題 Linear ubiquitination in immune and neurodegenerative diseases, and beyond	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Society Transactions	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) 10.1042/BST20211078	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 70
2. 論文標題 cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 1239-1240
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 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 201-208
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 -

〔学会発表〕 計38件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 徳永文稔
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン化を介した炎症・免疫シグナル制御と疾患
3. 学会等名 第40回日本毒性病理学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 清水康平, 魏民, 及川大輔, Tran Thi Thuy Linh, 小迫英尊, 高橋宏隆, 澤崎達也, 徳永文稔
2. 発表標題 新規LUBAC結合E3によるTNF誘導性細胞死の多面的制御
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 及川大輔, 翁良徳, 魏民, 塩田正之, 福士雅也, 入江崇, 堀居拓郎, 畑田出穂, 坂口剛正, 河田則文, 徳永文稔
2. 発表標題 BEACHドメイン含有タンパク質 (BDGP) の新機能: RNAウイルス誘導性細胞死の制御と非アルコール性脂肪性肝疾患への寄与
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 及川大輔, 翁良徳, 魏民, 塩田正之, 福士雅也, 入江崇, 堀居拓郎, 畑田出穂, 坂口剛正, 河田則文, 徳永文稔
2. 発表標題 LRBAによるRIG-I様受容体シグナル制御と非アルコール性脂肪性肝疾患への寄与
3. 学会等名 第17回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 畑中由香里, 及川大輔, 翁良徳, 白杵克之助, 徳永文稔
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン鎖生成酵素 (LUBAC) 阻害剤のALSモデルマウスへの影響
3. 学会等名 第17回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tran Thi Thuy Linh, Oikawa D, Shimizu K, Okina Y, Tokunaga F
2. 発表標題 OTUD1 plays an important role in inflammatory response through regulation of programmed cell death
3. 学会等名 第17回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳永文稔, 及川大輔, 清水康平, 畑中由香里
2. 発表標題 LUBAC阻害剤およびLUBAC協働性E3による細胞機能制御
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂口詩穂、高橋宏隆、及川大輔、徳永文稔、西野耕平、小迫英尊、澤崎達也
2. 発表標題 ウイルスRNA受容体MDA5を介したIFN産生シグナルを制御する脱ユビキチン化酵素の機能解析
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳永文稔
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン修飾を介した炎症・細胞死制御と疾患、創薬
3. 学会等名 第9回 生体調節研究所内分泌代謝シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shimizu K, Gi M, Oikawa D, Linh TTT, Kosako H, Takahashi H, Sawasaki T, Tokunaga F
2. 発表標題 LUBAC and its associated ubiquitin ligase generate heterotypic ubiquitin chains to inhibit necroptosis
3. 学会等名 The 3rd Japan and Australia Meeting on Cell Death (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水康平、魏民、及川大輔、Tran Thi Thuy Linh、小迫英尊、高橋宏隆、澤崎達也、徳永文稔
2. 発表標題 新規LUBAC結合E3による複合型ユビキチン鎖形成を介したネクロプトーシスの制御
3. 学会等名 第31回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 及川大輔、魏民、塩田正之、福士雅也、入江崇、堀居拓郎、畑田出穂、坂口剛正、徳永文稔
2. 発表標題 LRBAはRNAウイルス誘導性細胞死(RIPA)を制御する
3. 学会等名 第31回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳永文稔
2. 発表標題 LUBAC-NF- κ Bを基軸とした細胞死制御
3. 学会等名 第31回日本Cell Death学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柳川英輝、安藤史顕、及川大輔、七松東、原悠、鈴木聡一郎、藤木珠美、萬代新太郎、森雄太郎、森崇寧、須佐紘一郎、蘇原映誠、徳永文稔、内田信一
2. 発表標題 LRBAは尿細管における塩および水の再吸収を制御する
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Saito R, Tada Y, Oikawa D, Sato Y, Iwanaga K, Satoh A, Seto M, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, Kakita A
2. 発表標題 Gordon Holmes syndrome and SCA17-DI: pathologic features of 2 patients with Huntington-like disorder
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水康平、魏民、及川大輔、Tran Thi Thuy Linh、小迫英尊、高橋宏隆、澤崎達也、徳永文稔
2. 発表標題 新規LUBAC結合タンパク質によるネクロプトーシス制御機構
3. 学会等名 第69回生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原悠、安藤史顕、及川大輔、市村浩一郎、藤木珠美、萬代新太郎、森崇寧、須佐紘一郎、蘇原映誠、頼建光、徳永文稔、内田信一
2. 発表標題 LRBAは尿濃縮と体液恒常性維持に必須の分子である
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 及川大輔、張強、寺脇正剛、翁良、臼杵克之助、徳永文稔
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素 OTUD1による炎症・細胞死制御と病態
3. 学会等名 第27回日本病態プロテアーゼ学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋宏隆、檜垣佳奈、山中聡士、佐藤裕介、平野港、好井健太郎、高谷大輔、本間光貴、及川大輔、徳永文稔、澤崎達也
2. 発表標題 タンパク質アレイ技術を基盤とした脱ユビキチン化酵素の機能解析
3. 学会等名 第27回日本病態プロテアーゼ学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hara Y, Ando F, Oikawa D, Ichimura K, Fujiki T, Mandai S, Mori T, Susa K, Sohara E, Rai T, Tokunaga F, Uchida S, Yanagawa H, Sakamaki Y, Nanamatsu A, Mori S, Suzuki S, Yui N, Takahashi M, Sasaki S, Kagechika, H,
2. 発表標題 LRBA is essential for urinary concentration and body water homeostasis
3. 学会等名 ASN kidney week 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林祐斗、森島良貴、辻尚樹、福田亮介、及川大輔、徳永文稔、沖米田司
2. 発表標題 形質膜におけるCFTR脱コピキチン化の促進はCF治療剤の効果を増強する
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂口詩穂、高橋宏隆、西耕平、小迫 英尊、及川大輔、徳永文稔、澤崎達也
2. 発表標題 ウイルスRNA受容体MDA5を介したIFNシグナルを制御する脱コピキチン化酵素の同定と機能解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 OTUD1-KEAP1による炎症、酸化ストレス、細胞死制御と炎症性疾患抑制
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhang Q, Terawaki S, Oikawa D, Okina Y, Usuki Y, Tokunaga F.
2. 発表標題 The inhibition of LUBAC mitigates amyotrophic lateral sclerosis-associated TDP-43 aggregation
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水康平、魏民、Tran Thi Thuy Linh、及川大輔、小迫英尊、高橋宏隆、澤崎達也、徳永文稔
2. 発表標題 新規LUBAC結合タンパク質による細胞死制御機構の解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022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・細胞死制御と疾患及び創薬への挑戦
3. 学会等名 PRiME・PROS第10回学術シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023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 完全web形式での医学部1年生に対する遺伝カウンセリングロールプレイ実習の試み
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 2021年

1. 発表者名 栗山裕子、清水晶、金井早紀、及川大輔、徳永文稔、石川治、茂木精一郎
2. 発表標題 全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、自己免疫水泡症における協調したレトロトランスポゾンと Ⅱ型IFN経路の特徴
3. 学会等名 第68回北関東医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tran Thi Thuy Linh、清水康平、及川大輔、高橋宏隆、澤崎達也、徳永文稔
2. 発表標題 A novel LUBAC-associated protein plays important roles in inflammatory response through regulation of programmed cell death
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水康平、魏民、鈴木周五、徳永文稔、犬塚博之、Wenyi Wei
2. 発表標題 p300-mediated acetylation promotes MCL1 stabilization and tumorigenesis
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Oikawa D, Gi M, Kosako H, Shimizu K, Shiota M, Takahashi H, Sawasaki T, Tokunaga F.
2. 発表標題 Identification of OTUD1 deubiquitinase as a regulator for innate immune responses, cell death, and inflammatory bowel disease
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang Q, Terawaki S, Tokunaga F
2. 発表標題 HOIPIN-8, a chemical inhibitor for linear ubiquitination, suppresses ALS-related TDP-43 aggregation and inflammatory responses in neuronal cells
3. 学会等名 第15回日本臨床ストレス応答学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺脇正剛, 張強, 及川大輔, 林邦忠, 布村一人, 駒川晋輔, 白杵克之助, 徳永文稔
2. 発表標題 LUBACユビキチンリガーゼと直鎖状ユビキチン鎖が筋萎縮性側索硬化症関連タンパク質TDP-43の細胞質内凝集形成を促進する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎誠, 長尾和哉, 及川大輔, 小迫英尊, 徳永文稔, 高橋宏隆, 澤崎達也
2. 発表標題 直鎖状ポリユビキチン鎖デコーダーZnUBPのNF- κ Bシグナル制御機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水康平, Tran Thi Thuy Linh, 及川大輔, 高橋宏隆, 澤崎達也, 徳永文稔
2. 発表標題 A novel LUBAC-associated protein regulates NF- κ B activation, apoptosis and necroptosis pathway
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tokunaga F, Terawaki S, Oikawa D, Shimizu K
2. 発表標題 Cellular functions regulated by complex-type ubiquitination including linear polyubiquitin chain
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会, (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪公立大学大学院医学研究科医化学研究室HP
<https://www.omu.ac.jp/med/medbiochem/>

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