

領域略称名：ユビキチン制御
領域番号：3402

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「ユビキチンネオバイオロジー：
拡大するタンパク質制御システム」

(領域設定期間)

平成24年度～平成28年度

平成29年6月

領域代表者 (京都大学・大学院医学研究科・教授・岩井 一宏)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究領域の設定目的の達成度	8
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	11
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	12
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	16
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	21
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	23
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	27
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	28
11. 総括班評価者による評価	29

研究組織 (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	24112001 ユビキチンネオバイオリ ロジー：拡大するタン パク質制御システム	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	岩井 一宏	京都大学・医学研究科・教授	4
A01 計画	24112002 直鎖状ポリユビキチン 鎖の選択的生成機構と その役割	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	岩井 一宏	京都大学・医学研究科・教授	1
A01 計画	24112003 ユビキチン修飾系によ る膜タンパク質の輸送 制御機構	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	駒田 雅之	東京工業大学・科学技術創成研究 院・教授	2
A01 計画	24112004 転写調節機構における ユビキチン修飾系の役 割解明	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	大竹 史明	H28 年度より、公益財団法人東京 都医学総合研究所・生体分子先端 研究分野・主席研究員 H27 年度まで国立医薬品食品衛生 研究所・毒性部・研究員	1
A01 計画	24112005 K6 および K63 ユビ キチン鎖による DNA 修復制御機構	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	太田 智彦	聖マリアンナ医科大学・医学研究 科・教授	1
A02 計画	24112006 ユビキチンリガーゼに よる選択的基質識別メ カニズム	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	嘉村 巧	名古屋大学・理学研究科・教授	2
A02 計画	24112007 ユビキチン識別タンパ ク質によるポリユビキ チン鎖情報のデコード 機構とその役割	平成 24 年度 ～ 平成 28 年度	川原 裕之	首都大学東京・理工学研究科・教 授	2
A02 計画	24112008 選択的なポリユビキチ ン鎖検出・定量法の開 発	平成 24 年度～ 平成 28 年度	佐伯 泰	公益財団法人東京都医学総合研究 所・生体分子先端研究分野・副参事 研究員	1
A02 計画	24112009 選択的ユビキチン識別 機構の構造生物学	平成 24 年度～ 平成 28 年度	水島 恒裕	兵庫県立大学・生命理学研究科・教 授	2
統括・支援・計画研究 計 9 件					
A01 公募	25112501 ユビキチン修飾による 膜交通と葉緑体形成制 御機構の解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	山口 淳二	北海道大学・理学研究院・教授	1
A01 公募	25112502 ストレスセンサー Keap1 のユビキチンラ イゲース活性制御機構 の解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	鈴木 隆史	東北大学・医学系研究科・助教	1

A01 公募	25112503 mRNA 品質管理機構におけるユビキチン化の新規機能の解析	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	稲田 利文	東北大学・薬学研究科・教授	1
A01 公募	25112504 時計タンパク質 CRY の安定化と分解という拮抗作用を導く 2 種類の E3 リガーゼ	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	深田 吉孝	東京大学・理学系研究科・教授	1
A01 公募	25112505 FAAP20 による K63 結合同型ポリユビキチン鎖特異的認識の構造的基盤	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	佐藤 裕介	東京大学・放射光連携研究機構・助教	1
A01 公募	25112506 バクテリアが利用するユビキチンシステム	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	KIM Minsoo	東京大学・医科学研究所・特任准教授	1
A01 公募	25112508 腎臓および肺の線維化を左右するユビキチン制御の解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	北川 雅敏	浜松医科大学・医学部・教授	1
A01 公募	25112511 ユビキチン修飾系による転写因子 Hes1 タンパク質の安定化と幹細胞制御	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	小林 妙子	京都大学・ウイルス研究所・助教	1
A01 公募	25112512 原核生物で発見された真核生物型ユビキチンシステムの生化学的解析	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	金井 保	京都大学・工学研究科・講師	1
A01 公募	25112513 多重ドメイン蛋白によるユビキチンシグナルの選択性と疾患	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	小松 賢志	京都大学・放射線生物研究センター・教授	1
A01 公募	25112517 ユビキチン化による鉄代謝制御システムの解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	西山 正章	九州大学・生体防御医学研究所・助教	1
A01 公募	25112518 システイン残基ユビキチン化修飾の分子基盤とペルオキシソームタンパク質輸送制御	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	藤木 幸夫	九州大学・理学研究院・特任教授	1
A01 公募	25112520 細胞創傷治癒機構におけるユビキチンの役割	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	河野 恵子	名古屋市立大学・医学研究科・講師	1
A01 公募	25112522 ユビキチン連結酵素 PARKIN を活性化するメカニズム	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	松田 憲之	公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・プロジェクトリーダー	1
A01 公募	15H01167 植物膜タンパク質のユビキチン修飾と機能発現制御機構の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	山口 淳二	北海道大学・理学研究院・教授	1

A01 公募	15H01168 ユビキチン化を介した 新たなリン酸化シグナル 制御とストレス応答 機構の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	松沢 厚	東北大学・薬学研究科・教授	1
A01 公募	15H01170 ユビキチン鎖付加を選 択的に誘導する新規翻 訳後修飾	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	有本 博一	東北大学・生命科学研究所・教授	1
A01 公募	15H01172 新規 LUBAC 結合性ユ ビキチンリガーゼの機 能解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	徳永 文稔	H28 年度 大阪市立大学・大学院 医学研究科・教授 H27 年度 群馬大学・生体調節研 究所・教授	1
A01 公募	15H01173 正確な 24 時間リズム を生み出す時計タンパ ク質の安定化と分解の メカニズム	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	深田 吉孝	東京大学・理学系研究科・教授	1
A01 公募	15H01174 バクテリアが持つユビ キチン修飾システム	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	KIM Minsoo	京都大学・白眉センター・特定准 教授	1
A01 公募	15H01175 RNF168 による K63 結 合型ポリユビキチン鎖 特異的認識の構造的基 盤	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	佐藤 裕介	東京大学・放射光連携研究機構・ 助教	1
A01 公募	15H01176 発癌シグナルにおける K63 型と直鎖状ポリユ ビキチン鎖の機能的ク ロストークの解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	井上 純一郎	東京大学・医科学研究所・教授	1
A01 公募	15H01179 原核生物で発見された 真核生物型ユビキチン システムの機能解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	金井 保	京都大学・工学研究科・講師	1
A01 公募	15H01181 プロテアゾーム阻害下 におけるユビキチン化 蛋白質の除去機構の解 明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	垣塚 彰	京都大学・生命科学研究所・教授	1
A01 公募	15H01183 ユビキチン化 fine-tuning による DNA 修復制御機構	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	中田 慎一郎	大阪大学・医学系研究科・准教授	1
A01 公募	15H01187 植物の鉄結合性ユビキ チンリガーゼによる鉄 栄養制御	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	小林 高範	石川県立大学・生物資源環境学 部・准教授	1
A01 公募	15H01188 DNA メチル化を制御 するユビキチンシグナ ルとその機能の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	西山 敦哉	名古屋市立大学・大学院医学研究 科・講師	1
A01 公募	15H01190 ミトコンドリアユビキ チンリガーゼによるシ グナル伝達機構	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	柳 茂	東京薬科大学・生命科学部・教授	1

A01 公募	15H01192 エンドソーム膜タンパク質品質管理におけるE3 リガーゼの役割	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	沖米田 司	関西学院大学・理工学部・准教授	1
A01 公募	15H01194 ユビキチンが形成するT 細胞抑制性シグナルソームの分子イメージング解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	横須賀 忠	東京医科大学・医学部・主任教授	1
A01 公募	15H01196 翻訳後修飾因子の翻訳後修飾：リン酸化ユビキチンの細胞内機能の解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	松田 憲之	公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・プロジェクトリーダー	1
A02 公募	25112507 ユビキチンによるタンパク質翻訳後修飾のダイナミクス	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	紺野 宏記	金沢大学・バイオ AFM 先端研究センター・准教授	1
A02 公募	25112514 直鎖型ポリユビキチン鎖合成の構造的基盤の解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	栃尾 豪人	H26 度 京都大学・理学研究科・教授 H25 年度 京都大学・工学研究科・准教授	1
A02 公募	25112521 ケミカルバイオロジーを利用した人工的ユビキチン修飾システムの開発	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	内藤 幹彦	国立医薬品食品衛生研究所・部長	1
A02 公募	15H01177 ユビキチンによるタンパク質翻訳後修飾のダイナミクス	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	紺野 宏記	金沢大学・バイオ AFM 先端研究センター・准教授	1
A02 公募	15H01182 直鎖型ポリユビキチン鎖合成の構造的基盤の解明	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	栃尾 豪人	京都大学・理学研究科・教授	1
A02 公募	15H01186 ユビキチン酵素標的を網羅的に探索する革新的技術基盤の確立	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	弓本 佳苗	九州大学・生体防御医学研究所・特任助教	1
A02 公募	15H01195 B 細胞分化シグナルの動態を制御するユビキチン修飾の解析	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	篠原 久明	国立研究開発法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・上級研究員	1
公募研究 計 38 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【研究目的】

細胞は内外の環境変化に即応して自らのタンパク質の機能を制御することにより、生命活動を維持している。ユビキチンは 76 アミノ酸からなる真核生物に高度に保存された翻訳後修飾タンパク質である。ユビキチン修飾系はタンパク質分解系の一部として発見された経緯から「ユビキチン」＝「分解」として研究が発展してきた。しかし、現在ではユビキチン修飾系は、分解以外にも複合体形成、局在変化、活性化などの多様な様式でタンパク質機能を調節することにより多彩な生命現象の制御において中核的な役割を果たすことが明確となりつつあり、ユビキチン研究は新たな「ネオバイオロジー」の時代に突入している。

ユビキチン修飾系にはユビキチンモノマーがタンパク質に 1 個あるいは複数箇所結合する場合もある。しかし、ユビキチン修飾が他の翻訳後修飾と大きく異なる特徴はユビキチンが数珠状に連なったポリマーであるポリユビキチン鎖としてタンパク質の機能を制御することがほとんどである点にある(図 1)。ユビキチン分子内に 7 個存在するリシン(K6、K11、K27、K29、K33、K48、K63)、および N 末端のメチオニン(M1)を介した 8 種のユビキチン間結合が報告されている(図

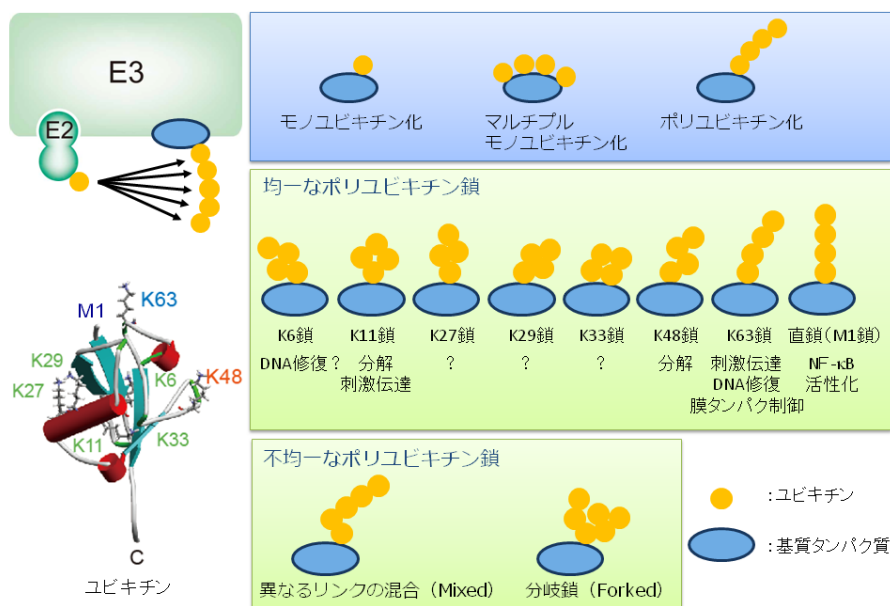


図 1 多彩なユビキチン修飾とその機能

1)。ユビキチン間結合が一樣ではない混合鎖、分岐鎖の存在も示唆されている。ユビキチン修飾の種類によってタンパク質の制御様式が異なる(図 1)。さらに、ユビキチン分子自身の修飾の存在も示されつつあり、ユビキチン修飾系は「ユビキチンコード」と称されるほどに多様な様式でタンパク質の機能を制御している。今後、ユビキチンによる新たな生命現象制御機構が次々と明らかになると考えられ、生命科学におけるユビキチン修飾系の重要性は益々拡大すると想定される。

近年の質量分析技術の進歩は次々にユビキチン修飾系のタンパク質と様々な生体制御分子との相互作用を明らかにし、ユビキチン修飾系の研究手法はライフサイエンスの広汎な領域の研究者にとっても不可欠となった。一方でエポックの大きなユビキチン研究の発信には安定同位体を用いた質量分析によるポリユビキチン鎖の定量的解析などの高度な解析が要求されるようになった。これらの解析手法は高い技量、設備を必要とするので、個々の研究室で全てに対応することは難しい。それゆえ、我が国のライフサイエンスの発展には生命科学の多くの領域の研究者が高度なユビキチン解析技術をもつ研究者と容易に共同研究できる体制を構築する必要がある。

【研究構想】

ユビキチン修飾系はE1(活性化酵素)/E2(結合酵素)/E3(ユビキチンリガーゼ)の3種の酵素群から構成され、多数存在するE3(ヒトでは約600種類)が状況に応じて選択的に識別する標的タンパク質に次々とユビキチンを結合させてポリユビキチン鎖を生成する(図2)。この過程で生成される多様なユビキチン修

飾によるユビキチンコードが、特異的な識別ドメインを持つユビキチン識別タンパク質群に認識されることによりその情報が読み解かれ(デコード)、多彩な生理機能を発揮する。また、ポリユビキチン結合を切断する脱ユビキチン化酵素(DUB: 約90種類)によってもその機能が調節される(図2)。

ユビキチン修飾系の複雑性やその多彩な機能が明らかになるにつれ、ユビキチン研究に必要な研究手法は多様化し、さらに高度な解析手法が要求されつつある。したがって、もはや1つの研究室でその全てに対応するのは不可能である。そこで、本領域ではユビキチン研究、関連研究に従事してきた研究者を結集し、今後の我が国のユビキチン研究の発展に不可欠である多様なポリユビキチン鎖の選択的生成、切断、識別機構等の解明、定量的なポリユビキチン鎖検出法等の最先端の研究手法の開発と、ユビキチンコードによる新たな生命機能制御メカニズムの解析を進める。

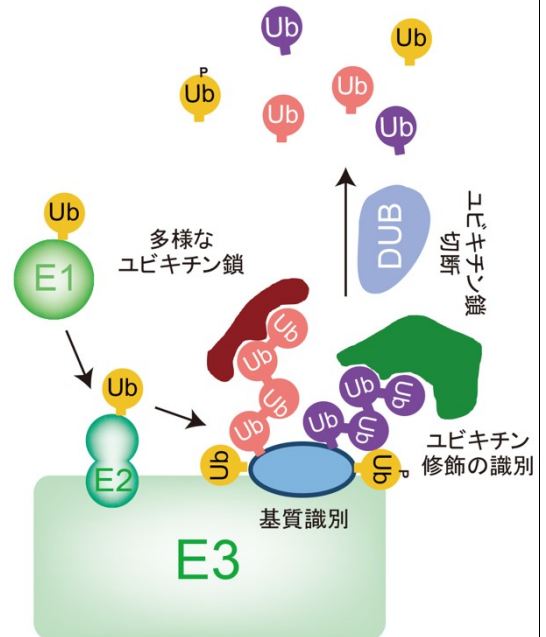


図2 ユビキチン修飾系の機能発現様式

加えて、前述の様にユビキチン修飾系は多彩な生命現象を制御しているので、今後もその役割は拡大すると考えられる。その全てを計画研究のみで網羅することは困難である。そのような状況下で、日進月歩のユビキチン研究で世界的な研究を発信し続けるためには、最新技術を導入した研究手法の積極的な開発が不可欠である。そこで、計画研究ではカバーできないユビキチン修飾系の新規解析技法や、異分野、他方面の生命科学研究の中で、ユビキチン修飾系の新たな関与が示されるオリジナルな研究に従事している公募研究者とともに以下の研究を推進する。

1. ユビキチン修飾系を精力的に解析してきた研究者が中心となって、E3ユビキチンリガーゼによる基質識別、ポリユビキチン鎖識別タンパク質、選択的ポリユビキチン鎖定量法の開発、ユビキチンコードの生成、解読、調節機構の構造生物学の視点等から今後のユビキチン研究に必須な研究手法の確立を進める。
2. 加えて、ユビキチンの関与に着目して刺激伝達、膜タンパク質輸送、転写、DNA修復とガン等多様な生命現象の局面から研究に邁進してきた研究者が、本領域で確立する最先端の手法を用いた解析を行ってそれらの有用性の検討を進めるとともに、開発した新規解析技法を用いてユビキチン修飾系による生命現象制御機構の研究を深化させる。
3. さらに、ユビキチンコードによる生命機能制御研究で新たに見出された知見を新しいユビキチン研究ツールの開発にフィードバックするなど領域内で有機的な連携研究を展開し、本領域の終了時には、我が国のライフサイエンス研究に不可欠な世界レベルのユビキチン解析手法の確立と、それを活用してユビキチンコードによる新たな生体制御機構を解明することを目指す。

ユビキチン修飾系は多岐にわたる生命現象の制御系として機能しているので、本領域の発展はライフサイエンスの広汎な領域の理解、進展に大きな役割を果たすことは、疑いの余地がないと思われる。また近年、ユビキチン修飾系の異常による疾病(ガン・神経病・免疫疾患等)が急増しており、とりわけ、抗ガン剤を中心に世界中で様々なユビキチン創薬が進展している。それゆえ、本領域の発展は創薬シーズを生み出すばかりか、開発する研究インフラは創薬研究にとっても有益なツールを提供すると考えられると共にその成果を背景に病気の発症・増悪を阻止して健康社会を実現することに貢献することをめざしている。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

【設定目標と研究戦略】

ユビキチンが織りなす多様な生体制御メカニズムを理解するためには、ポリユビキチン鎖をはじめとした構造的に多様なユビキチンコードの選択的生成、解読、切断の分子機構とユビキチンコードによる新たな生命現象制御機構の理解が不可欠である(図2)。そこでまず、分解研究を通して蓄積してきたユビキチン研究のノウハウを生かして研究を進めるとともに、将来のユビキチン研究に必須な世界トップレベルの新規ユビキチン研究試料、手法の確立を進める。

さらに、それらの研究試料、手法を活用して、多様なユビキチン修飾による様々な生命現象の制御機構を解明するとともに、新たに見出した知見を新規研究試料、手法の樹立にフィードバックすることを領域の目標に設定した(図3)。上記目的を効率的に達成することを目指し、研究項目 A01「ユビキチン修飾系による生体制御機構」と A02「ユビキチン修飾の識別、検出法の開発とその応用」を設け、A01 では主に種々のユビキチン修飾が制御する生命現象を、A02 では主に拡大するユビキチン修飾系の役割を解析するための解析ツールの開発研究を推進した(図3)。

本領域では研究項目は2分しているが、それぞれの項目のメンバーが密接に連携して共同研究を推進し、領域の設定目標の達成に尽力したので、項目別に分けずに記載する。

1) 異なるユビキチン修飾の連携

計画研究 01 の岩井らは、自らが発見した直鎖(M1 鎖)が刺激依存的な I κ B キナーゼ(IKK)の活性化とそれに引き続く NF- κ B 活性化に関与することを示してきたが(Nat. Cell Biol. 2009)、刺激依存的な NF- κ B 活性化には K63 鎖の寄与も示唆されていた。本領域研究では佐伯、加藤(計画研究 07、08)と共同で NF- κ B 活性化におけるこれらのポリユビキチン鎖の役割分担についての研究を推進した。TNF- α 依存的な NF- κ B 活性化では、TNF- α と結合した TNF 受容体複合体構成タンパク質に生成される K63 鎖を認識して直鎖を選択的に生成する LUBAC リガーゼ複合体が TNF 受容体にリクルートされ、IKK 複合体の活性調節サブユニットである NEMO に直鎖状ポリユビキチン鎖を結合させることで IKK の活性化、NF- κ B 活性化に導くことを示した。さらに TNF 受容体へのリクルートには LUBAC の 3 サブユニットのうちで HOIP と SHARPIN のポリユビキチン鎖結合活性が寄与していることを示した(Mol. Cell. Biol. 2014, 2016)。一方で、公募研究の井上は公募研究の徳永、計画研究 01 の岩井と共同で、ヒト成人 T 細胞白血病を惹起する HTLV-1 の Tax タンパク質による NF- κ B 活性化には K63 鎖と M1 鎖のハイブリッド鎖(K63 鎖の N 末側に M1 鎖が結合)が足場となって、IKK、NF- κ B 活性化に導くことも示した(PLoS Pathog. 2017)。さらに岩井は B 細胞抗原受容体からの NF- κ B 活性化には LUBAC の直鎖生成活性は不要であることも見出した(EMBO J. 2013)。NF- κ B 活性化を指標にシグナル伝達へのユビキチン修飾の関与を解析し、複数のユビキチン修飾が順序だてて生成されることで刺激伝達に関わること、刺激の種類によってアウトカムは同じであっても、ユビキチン修飾の関与様式が異なることを示し、シグナル伝達におけるユビキチン修飾の階層的な、かつ、状況に応じた寄与を明確にした。

2) ユビキチン修飾の可逆性の役割

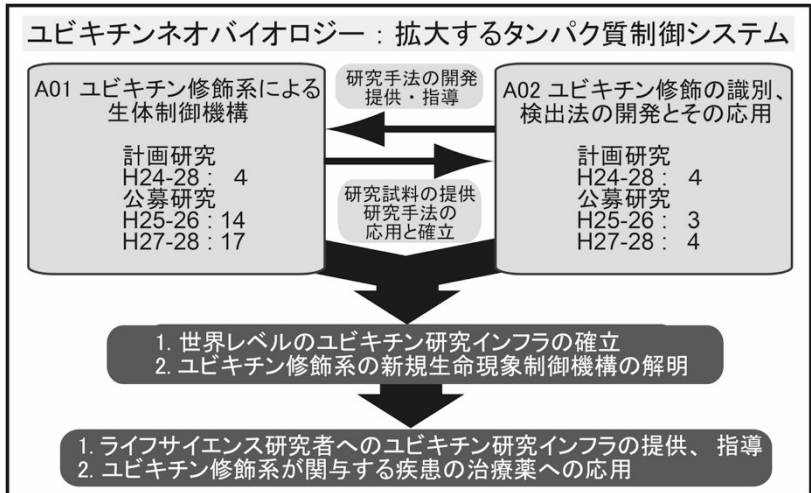


図3 領域推進のための基本的研究戦略

ユビキチン修飾系は可逆的な翻訳後修飾系である。細胞表面の受容体の中には EGF 受容体など、リガンドとの結合でユビキチン修飾を受けて内在化されてリソソームへの分解に導かれ、シグナルを減衰させる受容体が存在する。脱ユビキチン化酵素 USP8 による受容体に結合したユビキチン鎖の切断が内在化を抑制する。特定疾患に指定されている Cushing 病は脳下垂体の ACTH 産生良性腫瘍によって生じる。計画研究 02 の駒田は Cushing 病の腫瘍の約 40% で受容体に結合したユビキチン切断活性を亢進させる USP8 のヘテロ変異があり、受容体を内在化できないために ACTH 産生細胞腫瘍が惹起される可能性を示した(Nat. Genet. 2015)。受容体が惹起するシグナルの脱感作にはユビキチンが関与しないものも含め種々の様式があるが、本報告はユビキチン依存的な内在化、リソソーム分解系の破綻が疾患を惹起する最初の報告例と思われ、ユビキチン依存的な脱感作系の重要性を明確にできたと考える。さらに ACTH 産生細胞を腫瘍化に導くシグナルを伝達する受容体同定への道を拓き、脳下垂体機能、細胞分化への貢献も大きいと思われる。また計画研究 01 の岩井は直鎖状ユビキチン鎖を生成酵素 LUBAC と選択的な切断酵素である OTULIN が常時複合体を形成しており、直鎖が生成するシグナルの強度を適切に調節していることを発見した(Genes Cells 2014)。同発見は OTULIN 変異によって惹起される炎症応答を終息できない免疫不全を呈する患者さんの病因解明の基礎となった。

3) 新規ユビキチン修飾の同定とその機能

A) K48/K63 分岐ユビキチン鎖の同定と生理作用の一端の解明

リシン(K)48、K63 を介したユビキチン間結合は細胞内で最も多い 2 種のユビキチン間結合である。これまでに不均一なユビキチン鎖の存在は報告されていたが、K48/K63 分岐鎖の存在、機能は不明であった。大竹(計画研究 03)は佐伯、石戸(計画研究 07、02)と共同で Chen らによって開発されていたユビキチン入替え手法を用いて、1つのユビキチンの K48 と K63 がユビキチンで修飾されていることを質量分析で検出可能な実験系を考案し、K48/K63 分岐鎖は細胞内に豊富に存在すること、HUWE1 ユビキチンリガーゼによって形成される K48/K63 分岐鎖はある種の K63 鎖特異的脱ユビキチン化酵素を阻害することで K63 鎖の必要性が示唆されていた TRAF6 で惹起される NF- κ B 活性化を亢進させることを見出した(Mol. Cell 2016)。

B) ユビキチン自身の翻訳後修飾とその役割

ユビキチンはタンパク質性の翻訳後修飾因子であり、翻訳後修飾因子であるにもかかわらず、自らも翻訳後修飾を受ける可能性がある。しかし、翻訳後修飾因子のポリマー化(ポリユビキチン鎖)も翻訳後修飾因子としてはほとんど他に例がないためか、ポリユビキチン鎖の多様性のみが注目され、ユビキチン自身の修飾は看過されてきた。本領域では世界に先駆けて 2 種のユビキチン自身の修飾を報告した。

ア) ユビキチンのリン酸化とミトコンドリア品質管理

Parkin ユビキチンリガーゼ、PINK1 キナーゼは家族性パーキンソン病の責任遺伝子産物である。PINK1 が傷害ミトコンドリアに選択的に局在し、その結果 Parkin がリクルートされて傷害ミトコンドリアを除去するが、そのメカニズムは不明であった。公募研究の松田は計画研究 07 の佐伯と共同して PINK1 がユビキチンをリン酸化すること、その結果生じたリン酸化ユビキチンが Parkin のユビキチンリガーゼ活性を増強させることがミトコンドリアの品質管理に関与することを明確にした(Nature 2014)。

イ) ユビキチンのアセチル化と転写調節

大竹と佐伯(計画研究 03、07)は質量分析計を用いた解析によりユビキチンの複数リシン残基でのアセチル化を同定した。計画研究 04 の太田と共同で K6、K48 のアセチル化に焦点を当てて解析を行い、アセチル化はモノユビキチン化活性には影響しないが、ユビキチンと E2 酵素との相互作用を阻害してポリユビキチン鎖の伸長を抑制することを示した。さらにアセチルユビキチンの基質を網羅解析により探索した結果、ヒストン H2B を同定した。ユビキチンのアセチル化は転写活性化に関わる修飾である H2B-K120 モノユビキチン化を安定化すること、H2B-K120 モノユビキチン化の下流に位置する転写

調節の鍵であるヒストン修飾に関与することを見出した(EMBO Rep. 2015、一部未発表データ)。

4) ユビキチン結合タンパク質のユビキチン鎖特異性と機能

構造の異なるユビキチン修飾はそれぞれに対応するユビキチン結合タンパク質(デコーダータンパク質)に識別されて特異的な機能を発現する。計画研究 07 の佐伯は開発した高感度選択的ポリユビキチン鎖定量法を用いて出芽酵母の主要なユビキチン結合タンパク質 14 種とプロテアソームについて、細胞内で相互作用するユビキチン鎖を網羅的に解析した。その結果、プロテアソーム分解に関与するユビキチン結合タンパク質は K48 鎖、タンパク質輸送に関与するものは K63 鎖に対して選択性をもつこと、オートファジーと細胞膜タンパク質のリソソームへの輸送系である MVB 経路に関与する分子は選択性が低く K48 鎖と K63 鎖の両方を認識できることを示した。さらに、K48 鎖がシグナルとなるプロテアソーム依存的なタンパク質分解経路を詳細に検討したところ、少なくとも出芽酵母では従来想定されていたプロテアソームの調節サブユニットに存在するユビキチン結合タンパク質が直接的に分解基質を捕捉するのではなく、ユビキチン依存的シャペロンの Cdc48/p97 とシャトリングタンパク質 Rad23/Dsk2 を介した間接的な経路が K48 鎖修飾タンパク質を分解に導く主要経路であることが明らかとなり、プロテアソーム分解経路に新たなエポックを提供した(Mol. Cell 2017)。

5) 新規基質同定によるユビキチン修飾系の新機能の解明

ユビキチン修飾系は、時空間的选择性をもってタンパク質を識別し、種々のユビキチン修飾を付加してタンパク質の機能を制御する。それゆえ、ユビキチンリガーゼ(E3)が認識する基質タンパク質の同定はユビキチン研究の根幹の1つである。計画研究 07 の佐伯、公募研究の弓本は高感度質量分析を用いた基質同定方法を開発した(PNAS 2015, Genes Cells 2015)。計画研究 05 の嘉村は出芽酵母を用いたエレガントな Cullin 型 E3 の基質検索方法を開発し、SCF^{Ucc1} リガーゼがグルコース過剰時にクエン酸合成酵素 Cit2 を分解することでグルコース不足時はグリオキシル酸回路、過剰時は解糖系-クエン酸回路を利用する炭素源のシフトに寄与することを見出した(Mol. Cell 2015)。代謝経路の availability が代謝酵素の状況に即した「分解」によって制御されるというユニークなスイッチ機構を明らかにしたものといえる。今後、バイオ燃料などの有用物質の生産を目指す代謝工学、感染症の克服を目指す医学などの分野で、Ucc1 は重要な「ツール」および「ターゲット」になると期待されている。計画研究 05 の畠山は質量分析を用いて Cullin 型の次に数の多い E3 のファミリーである TRIM 型 E3 の基質の同定とそれに基づく生理機能解析を進め、計画研究 07 の佐伯と共同で、TRIM23 が脂肪細胞分化制御因子(転写因子)である PPAR γ を安定化させることで、脂肪細胞の分化成熟を進めることを見出すなど(eLife 2015)、ユビキチン系による新たな生命機能制御を次々に明らかにした。

上記のように本領域では計画研究、公募研究が一体となって、世界最先端のユビキチン解析技法の確立とそれらを用いて、ユビキチンによる多彩な生命機能制御様式、新たな生命現象の制御を解明してきた。さらにユビキチン系の異常と疾患との関係も複数明らかにしており、創薬への展開も期待できている(詳細は後述)、領域の目標は十分に達成できたと考えている。

さらに、上記項目 1-4 で示す様に、ユビキチン修飾とリン酸化、アセチル化など他の翻訳後修飾の連関があることが明確となった。とりわけ、ユビキチン自身がリン酸化、アセチル化されるので、ユビキチンがハブとなって、複数の可逆的な翻訳後修飾系が絡み合っただんぱく質の機能を精妙に調節することで、生命現象が開始され、そして終息すると考えられる。それゆえ、生命現象の真の理解には、複数の翻訳後修飾系を統合的に解析して、私達の身体の主たる機能分子であるタンパク質の機能の刻々とした機能変化を把握することが不可避である。すなわち、上記の研究成果は、本研究領域で樹立した高感度ユビキチン解析技法を感度、再現性をさらに深化させるとともに、他の翻訳後修飾とも連携して解析する新たな学術領域の必要性を明確に示唆している。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

問題点 1 :

本領域では領域開始後早期に世界に打ち克つユビキチン研究の研究基盤整備をすべく、初年度に質量分析技術に習熟した佐伯(計画研究 07)に最新鋭の質量分析機器の購入と基盤整備の予算を配分したことが功を奏し、世界トップレベルの定量的ユビキチン鎖同定法を確立できた。ポリユビキチン鎖の種類が注目を集めつつあった時期なので、領域内共同研究の依頼が殺到し、計画研究 07 の配分予算では十分に共同研究を処理できない状況になった。

問題点 2 :

一方、領域開始時は多彩なユビキチン修飾研究の焦点はポリユビキチン鎖の多様性であったが、学会などで大竹(計画研究 03)がポリユビキチン鎖をユビキチンが受ける翻訳後修飾と認識していたことが領域代表者にとっては非常に新鮮であった。大竹はユビキチンがユビキチンで修飾されるのであれば、タンパク質であるユビキチンは他の修飾、例えばリン酸化、アセチル化などの修飾を受ける可能性を想定しており、領域発足前にユビキチンのアセチル化に関する研究に着手していた。世界的にもユビキチン自身の修飾の報告はなく、日本から世界に向けてユビキチン研究の新たな方向性を発信すべく、本新学術領域の研究提案策定時には助教であった大竹を計画研究代表に抜擢した。しかし、領域発足直前に研究機関の異動などで研究協力者の変更などがあり、大竹の研究は中心的研究課題の大きな変更などを余儀なくされた。

問題点 1. 2 への対応策:

領域代表者はユビキチン自身の修飾によるタンパク質機能変換機構は今後のタンパク質機能制御研究に与える影響は大きいと考えていた。幸い、異動後の大竹の所属研究機関が計画研究 07 の佐伯の所属機関と近接していたので、佐伯の援助も受けることが可能であり研究予算を縮小して計画研究として継続できると考えた。一方、計画研究 07 により多くの予算を配分することで殺到する領域内共同研究への対応、開発した技法を用いた新規ユビキチンバイオロジーの開拓が可能になると考え、中間評価後に計画研究 03 の経費減額、計画研究 07 の経費増額を申請した。

問題点 1. 2 への対応策の効果:

研究計画 07 の予算増額は領域内共同研究の推進に加え、ユビキチン結合タンパク質の特異性と役割の解析研究(Mol. Cell 2017)へと発展した。また、計画研究 03 の継続はユビキチンのアセチル化の転写における役割の解明(EMBO Rep 2015, 投稿準備中)へと進展したのに加え、細胞内で最も多いユビキチン間結合である K48 鎖と K63 鎖の分岐鎖をエレガントな方法で質量分析を用いて同定し、その生理的意義の一端を解明する画期的な成果に繋がった(Mol. Cell 2016)。それゆえ、問題点 1. 2. への対応策は領域研究の目的に合致した十分に大きな効果を上げたと考えている。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

【指摘事項】

本研究領域では、生命現象からの視点及び研究アプローチ上の視点から、計画研究が密接に連携して進められるような研究体制が構築されている。一方で、個々の計画研究で得られる成果をどのように統合して新たな学術領域を創成するかという点について留意する必要がある。

【対応状況】

ユビキチン修飾系が制御する生命現象は、ほぼ全ての生命現象が制御対象であると言っても過言ではないほどに多様である。しかしながら、リン酸化などの他の修飾系とは異なり、修飾様式が多様であること、しかも、修飾様式によってタンパク質の制御モードが異なる点がユビキチン修飾系の特徴である。それゆえ、**多彩なユビキチン修飾を区別、定量する方法を樹立し、ユビキチン修飾の種類によって異なっているタンパク質、生命現象の制御様式を明確にすることが**、本領域が創成すべき新たな学術領域であると考えた。それゆえ、領域内では可能な限り多種のユビキチン修飾と生命現象を扱って、その生命現象の制御に関わるユビキチン修飾とその制御様式を明確にして提示することで、「ユビキチン」=「分解」ではないことを示すことを目指した。加えて、ユビキチンは扱いにくいと思われず、多くの生命科学の研究者が気軽に研究に参入できる領域へと変革することも目指した。そこで、領域研究開始後、可及的速やかに高感度なポリユビキチン鎖の絶対定量法、**ポリユビキチン化基質の特異的、網羅的な同定法**を樹立し領域研究者が利用可能な様にした。さらに、**生命科学の様々な領域の研究者に公募研究に応募してもらえ**る様にホームページ、キックオフシンポジウムなどでの宣伝にも心掛けた。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

【指摘事項】

計画研究は実績のある研究者で構成され、高感度質量分析による新たなユビキチン鎖の解析技術の構築とともに新規知見の報告もなされ、着実に研究成果を上げている。計画研究、公募研究がうまく噛み合い概ね領域内での連携も良好である。今後、質量分析技術の有効活用を継続し、さらなる領域研究の推進が期待される。一方、1つの計画研究を減額し、その減額額の9割程度を1つの計画研究に増額するという研究計画の変更申請があったが、研究領域推進にあたっての当該計画の位置づけを明確にした上で、公募研究による補強も視野に入れ、十分な検討が望まれる。

【対応状況】

指摘事項にも記載されているように、高感度質量分析技術の導入が中間評価の段階でさえも領域の発展に大きく寄与したので、領域研究の後半にさらに有効活用を諮るべく同計画研究の研究経費を増額した。その効果があり、**より多くの領域内共同研究、樹立した高感度質量分析を用いてユビキチン研究の新たな方向性を示す研究の推進**に繋がり、経費変更は有益であった。一方で、研究協力者の変更で中心的課題の1つの変更を余儀なくされ経費を減額した計画研究に関しては領域代表、他の計画研究者等も**研究推進に協力する体制を確立**して研究を推進した。その成果もあり、洗練された方法を用いて**K48/K63分岐ユビキチン鎖**の存在を同定し、その生理作用の一端を明らかにするなど、世界に向けて新たな成果を報告することができた。

中間評価時に指摘頂いたことで、経費を減額した計画研究を領域としてサポートする体制を構築し、実践した効果があったと考えられる。この紙面を使って、審査委員の先生方に感謝申しあげたい。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

研究項目 A01「ユビキチン修飾系による生体制御機構」

A01-1 (計画 01・岩井)

M1 鎖は免疫応答、炎症、細胞の生存などに関わる NF- κ B の種々の刺激依存的な活性化に関与する。直鎖状ポリユビキチン鎖を選択的に形成する LUBAC ユビキチンリガーゼは活性中心の HOIP と HOIL-1L、SHARPIN の3サブユニットから構成されている。SHARPIN が欠失した突然変異マウス cpdm は慢性皮膚炎等の全身の炎症、免疫不全を呈するが、従来樹立していた HOIL-1L 欠損マウスでは生じない。そこで、HOIL-1L と SHARPIN の相違、cpdm マウスの慢性皮膚炎発症機構の解明を進め、SHARPIN 欠損による直鎖状ポリユビキチン鎖生成能の減少が慢性皮膚炎発症の一因であることに加え、SHARPIN 欠損で刺激依存的な TNF 受容体への LUBAC の局在が減少するためであることを示した(J. Immunol. 2014, Mol Cell Biol. 2016)。

肺日和見感染症の原因真菌アスペルギルスの病原性因子 Gliotoxin が LUBAC を阻害すること(ACS Chem. Biol. 2015)を見出し、LUBAC が病原微生物の感染成立と関連することを明確にした。

計画研究 08 の加藤と共同で、LUBAC による NF- κ B 活性化に関与する基質である NEMO の LUBAC による識別、直鎖状ユビキチン化された NEMO が NF- κ B 活性化を惹起するメカニズムを解明した(Mol. Cell. Biol. 2014)。

さらに、LUBAC と直鎖状ポリユビキチン鎖を切断する DUB の相互作用とその生理的な意義を解明した(Genes Cells 2014)。さらに、疾患との関連に関しても LUBAC リガーゼが ABC DLBCL と呼ばれる B 細胞リンパ腫の発がんに関与すること (Cancer Discov. 2014)、直鎖状ポリユビキチン鎖を選択的に識別する抗体の開発にも成功する(EMBO J. 2013)など、順調に進捗した。

A01-2 (計画 02・駒田・石戸)

膜タンパク質動態制御におけるユビキチン修飾系の役割を中心に、ユビキチン鎖を切断する脱ユビキチン化酵素の役割を解析した。脱ユビキチン化酵素にはユビキチン鎖特異的、非特異的な酵素が存在する。駒田は USP25 の K48 鎖選択的切断の分子機構を解明した(Sci. Rep. 2017)。

K63 鎖選択的結合タンパク質 Ankrd13 が EGF 受容体の内在化の速度を調節していることを見出した(J. Biol. Chem. 2016)。

細胞表面の受容体の中には EGF 受容体など、リガンドとの結合でユビキチン修飾を受けて内在化されてリソソームへの分解に導かれる受容体がある。計画研究 07 の佐伯と共同で受容体の内在化における脱ユビキチン化酵素 USP8 の役割の解析を進め、特定疾患に指定されている脳下垂体の ACTH 過剰産生良性腫瘍によって生じる Cushing 病の脳下垂体腫瘍の約 40%で USP8 にヘテロ変異があり、変異によって USP8 の活性が亢進し受容体の内在化が抑制されるために腫瘍が惹起される可能性を示した(Nat. Genet. 2015)。

A01-3 (計画 03・大竹)

佐伯、石戸 (計画研究 02、07) と共同で1つのユビキチンの K48、K63 にユビキチンが結合する K48/K63 分岐鎖が細胞内に豊富に存在すること、その生成酵素と生理学的役割を同定した(Mol. Cell 2016)。

ユビキチン自らの修飾、新規ユビキチン修飾の同定とその機能解析に従事し、佐伯、太田(計画研究 07、04)と共同でユビキチンのアセチル化が転写調節機構の鍵であるヒストン修飾に関与することを見出した(EMBO Rep. 2015)。

A01-4 (計画 04・太田)

家族性乳がんの責任遺伝子の1つである BRCA1 リガーゼを中心に DNA 損傷応答、特に相同組換え修復に重点をおいて解析を推進し、ユビキチン依存的な BRCA1-Abraxas-RAP80 複合体は非相同組換えに、

新たに見出した BRCA1- BARD1-HP1 γ 複合体が相同組換えに関与することを見出した(Cancer Res. 2015)。

公募研究

微生物、植物においてもユビキチン修飾系の役割が知られている。これまで我が国のユビキチン研究は動物、ヒトの研究者が中心であったが、公募研究として植物、微生物の研究者も領域に加わっている。山口はシロイヌナズナをモデル系にユビキチン修飾系の役割の研究を進め、真菌感染におけるユビキチン修飾系の役割の解明などの成果を挙げた。金は計画研究 08 の水島と共同で構造生物学を上手に利用して腸管感染バクテリアの毒素が宿主のユビキチン系をハイジャックして感染を成立させるメカニズムに関する成果を挙げた。また、松田は A02 の計画研究 07 の佐伯と質量分析で共同研究を推進し、ユビキチン分子のリン酸化の生理機能を、井上、徳永は岩井と共同で K63/M1 ハイブリッド鎖による NF- κ B 活性化増強機構などを見出して報告した。

研究項目 A02 「ユビキチン修飾の識別、検出法の開発とその応用」

A02-1 (計画 05・嘉村、畠山)

Cullin 型 E3、TRIM 型 E3 によってユビキチン化される基質の同定とその基質のユビキチン修飾による細胞制御機構を中心に研究を展開した。

嘉村は CRL5^{ASB7} がキネシン Kif2a と結合する DDA3 を分解し微小管の伸長を誘導することを見出した(J. Cell Biol. 2016)。

腎淡明細胞癌の癌抑制性遺伝子産物である pVHL の新たな基質として転写因子 B-Myb を同定し、B-Myb は腎臓癌の異所性増殖を抑制していることを見出した(Mol. Cell. Biol. 2016)。

さらに、Cullin 型では出芽酵母の SCF^{Ucc1} リガーゼがグルコース過剰時にクエン酸合成酵素 Cit2 を分解することでグルコース不足時はグリオキシル酸回路、過剰時は解糖系-クエン酸回路を利用する炭素源のシフトに寄与することを示した(Mol. Cell 2015)。

畠山は佐伯(計画研究 07)と共同で、TRIM23 が脂肪細胞分化制御因子(転写因子)である PPAR γ を安定化させることで、脂肪細胞の分化成熟を進めることを見出した(eLife 2015)。

さらに、TRIM29 が DNA 修復因子群と相互作用し、DNA 修復の足場として機能することを示した(Nat. Commun. 2015)。

上記以外にも TRIM 型 E3 の機能解析に成功し、「最近注目されている TRIM ファミリーが関与する機能」に関する総説を 2017 年に Trends Biochem. Sci. 誌に発表している。

A02-2 (計画 06・川原)

ユビキチン結合タンパク質 UBQLN4 が BAG6 と結合して新しく生成されたが不良な膜タンパク質を選択的ユビキチン化、分解に導くことを示したのに加え、UBA ドメインと協調して働く新しい基質認識部位を同定した(EMBO Rep. 2016, FEBS J. 2016)。

加藤(計画研究 08)と共同で、TA タンパク質の生合成に関わるドメインの同定と構造解析に初めて成功した(J. Biol. Chem. 2015)。

A02-3 (計画 07・佐伯)

本領域の技術開発の中核である質量分析技法を用いた世界トップレベルの検出系の樹立と同技法を用いた研究の推進を担当した。

樹立したユビキチン鎖の定量的な検出方法を用いて、出芽酵母の主要なユビキチン結合タンパク質のユビキチン鎖特異性を検討し、プロテアソーム分解に関与するユビキチン結合タンパク質は K48 鎖、タンパク質輸送に関与するものは K63 鎖に対して選択性を有することを示すなど、確立した技法を用い

てユビキチン研究の新たな方向性を示す研究成果を挙げている(Mol. Cell 2017)。

ポリユビキチン化基質の特異的、網羅的な同定法を樹立し(PNAS 2015; 特願 2013-237362)、領域の推進に多大な貢献をしたのみならず、領域外の研究者との共同研究にも着手し、我が国のユビキチン研究の推進にも尽力した。

初年度に導入した最新鋭の質量分析計を用いて、高感度なポリユビキチン鎖の絶対定量法を樹立し(BBRC 2013)、同技法を用いて**本領域の多くの研究者と共同研究を推進**し、ユビキチンのリン酸化、アセチル化、分岐鎖ユビキチン鎖の同定など、数多くの世界の誇るべき画期的な成果を挙げた(EMBO Rep., 2015, Nature, 2014, Mol. Cell 2016, 特願 2014-028449)。

A02-4 (計画 08・水島、加藤)

領域内共同研究を中心にユビキチンが関連する構造解析を積極的に推進した。

水島は公募研究の鈴木と共同で酸化ストレス応答の中核を担う転写因子 Nrf2 の量的制御を担う CRL3-Keap1 リガーゼの構成分子 Keap1 の量的制御に関与する分子との相互作用の構造解析に成功した(Nat. Comm. 2016, Mol. Cell. Biol. 2014)。

公募研究の金とバクテリアトキシンである OSP1 と E2 酵素 Ubc13 の共結晶解析(J. Mol. Biol. 2013)など難易度の高い解析に成功した。

加藤は計画研究 01 の岩井との共同研究、計画研究 06 の川原との共同研究で構造解析に成功するなど(Mol. Cell. Biol. 2014, J. Biol. Chem. 2015)、領域の発展に大きく寄与した。

公募研究

ユビキチン研究の大きな課題の1つはユビキチンのポリマーであるポリユビキチン鎖の生成メカニズムである。公募研究として本領域に参加している**柘尾**は計画研究 01 の岩井と共同で直鎖状ユビキチン鎖を選択的に生成する LUBAC 複合体の、複合体形成部位の X 線構造解析に成功するなど大きな成果を挙げている。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

研究項目 A01

計画研究

01 岩井 一宏 (24, 1) (査読有, 無: 以下同様)

- Okamura K, Kitamura A, Sasaki Y, Chung DH, Kagami S, Iwai K, and *Yasutomo, K. (2016) Survival of mature T cells depends on signaling through HOIP. *Sci. Rep.* 6, 36135. doi:10.1038/srep36135
- ▲Shimizu S, Fujita H, Sasaki Y, Tsuruyama T, Fukuda K, and *Iwai K. (2016) Differential involvement of the NZF domains of SHARPIN and HOIL-1L in LUBAC-mediated cell death protection. *Mol. Cell. Biol.* 36, 1569-1583. doi:10.1128/MCB.01049-15
- Sasaki K and *Iwai K. Roles of linear ubiquitinylation, a crucial regulator of NF-κB and cell death, in the immune system. (2015) *Immunol. Rev.* 266, 175-189, 2015. doi: 10.1111/immr.12308.
- Morimoto D, Walinda E, Fukada H, Sou YS, Kageyama S, Hoshino M, Fujii T, Tsuchiya H, Saeki Y, Arita K, Ariyoshi M, Tochio H, Iwai K, Namba K, Komatsu M, Tanaka K, and *Shirakawa M. The unexpected role of polyubiquitin chains in the formation of fibrillar aggregates. (2015) *Nat. Commun.* 6, 6116. doi: 10.1038/ncomms7116
- ◎▲Sakamoto H, Egashira S, Saito N, Kirisako T, Miller S, Sasaki Y, Matsumoto T, Shimonishi M, Komatsu T, Terai T, Ueno T, Hanaoka K, Kojima H, Okabe T, Wakatsuki S, *Iwai K, and *Nagano T. (2015) Gliotoxin suppresses NF-κB activation by selectively inhibiting linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC). *ACS Chem. Biol.* 10, 675-681. doi: 10.1021/cb500653y.
- Iwai K and *Tanaka K. (2014) Ubiquitin chain elongation: An intriguing strategy. *Mol. Cell* 56, 189-191. doi: 10.1016/j.molcel.2014.10.009.
- ▲*Iwai K, Fujita H, and Sasaki Y. (2014) Linear ubiquitin chains: NF-κB signalling, cell death, and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15, 503-508. doi: 10.1038/nrm3836.
- Tamiya H, Terao M, Takiuchi T, Nakahara M, Sasaki Y, Katayama I, Yoshikawa H, and *Iwai K. (2014) IFN-γ or IFN-α ameliorates chronic proliferative dermatitis by inducing expression of linear ubiquitin chain assembly complex. *J. Immunol.* 192, 3793-3804. doi: 10.4049/jimmunol.1302308.
- Yang Y, Schmitz R, Mitala J, Whiting A, Xiao W, Ceribelli M, Wright GW, Zhao H, Yang Y, Xu, W, Rosenwald A, Ott G, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Braziel RM, Tubbs RR, Cook JR, Weisenburger DD, Chan WC, Wiestner A, Kruhlak MJ, Iwai K, Bernal F, and *Staudt LM. (2014) Essential role of the linear ubiquitin chain assembly complex in lymphoma revealed by rare germline polymorphisms. *Cancer Discov.* 4, 480-493 doi:10.1158/2159-8290. CD-13-0915
- ◎Fujita H, *Rahighi S, Akita M, Kato R, Sasaki Y, Wakatsuki S, and *Iwai K. (2014) Mechanism underlying IKK activation mediated by the linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC). *Mol. Cell. Biol.* 34, 1322-1335. doi: 10.1128/MCB.01538-13
- Takiuchi T, Nakagawa T, Tamiya H, Fujita H, Sasaki Y, Saeki Y, Takeda H, Sawasaki T, Buchberger A, Kimura T, and *Iwai K. (2014) Suppression of LUBAC-mediated linear ubiquitination by a specific interaction between LUBAC and the deubiquitinases CYLD and OTULIN. *Genes Cells* 19, 254-272. doi: 10.1111/gtc.12128
- *Sasaki Y, Sano S, Nakahara M, Murata S, Kometani K, Aiba Y, Sakamoto S, Watanabe Y, Tanaka K, Kurosaki K, and *Iwai K. (2013) Defective immune responses in mice lacking LUBAC-mediated linear ubiquitination in B cells. *EMBO J.* 32, 2463-2476. doi: 10.1038/emboj.2013.184.

02 駒田雅之、石戸 聡 (27, 0)

- ▲Kawaguchi K, Uo K, Tanaka T, and *Komada M. (2017) Tandem UIMs confer Lys48 ubiquitin chain substrate preference to deubiquitinase USP25. *Sci. Rep.* 7, 45037. doi: 10.1038/srep45037
- Yanagawa T, Denda K, Inatani T, Fukushima T, Tanaka T, Kumaki N, Inagaki Y, and *Komada M. (2016) Deficiency of X-linked protein kinase Nrk during pregnancy triggers breast tumor in mice. *Am. J. Pathol.* 186, 2751-2760. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.06.005
- ▲Burana D, Yoshihara H, Tanno H, Yamamoto A, Saeki Y, Tanaka K, and *Komada M. (2016) Ankrd13 family of ubiquitin-interacting motif-bearing proteins regulates VCP/p97-mediated lysosomal traffic of caveolin-1. *J. Biol. Chem.* 291, 6218-6231. doi: 10.1074/jbc.M115.710707
- ▲*Reincke M, Sbierra S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, Beuschlein F, Meitinger T, Mizuno-Yamasaki E, Kawaguchi K, Saeki Y, Tanaka K, Wieland T, Graf E, Saeger W, Ronchi CL, Allolio B, Buchfelder M, Strom TM, *Fassnacht M, and Komada M. (2015) Mutations in the deubiquitinase gene *USP8* cause Cushing's disease. *Nat. Genet.* 47, 31-38. doi: 10.1038/ng.3166
- Sun XX, He X, Yin L, Komada M, Sears RC, and *Dai MS. (2015) The nucleolar ubiquitin-specific protease USP36 deubiquitinates and stabilizes c-Myc. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, 3734-3739. doi: 10.1073/pnas.1411713112
- ▲Tanno H, Shigematsu T, Nishikawa S, Hayakawa A, Denda K, Tanaka T, and *Komada M. (2014) Ubiquitin-interacting motifs confer full catalytic activity, but not ubiquitin chain substrate specificity, to deubiquitinating enzyme USP37. *J. Biol. Chem.* 289, 2415-2423. doi: 10.1074/jbc.M113.528372
- Sugiura A, Nagashima S, Tokuyama T, Amo T, Matsuki Y, Ishido S, Kudo Y, McBride HM, Fukuda T, Matsushita N, Inatome R, and *Yanagi, S. (2013) MITOL regulates endoplasmic reticulum-mitochondria contacts via Mitofusin2. *Mol. Cell* 51, 20-34.
- ◎Kajikawa M, Li PC, Goto E, Miyashita N, Aoki-Kawasumi M, Mito-Yoshida M, Ikegaya M, Sugita Y, and *Ishido S. (2012) The intertransmembrane region of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus modulator of immune recognition 2 contributes to B7-2 downregulation. *J. Virol.* 86, 5288-5296. doi: 10.1128/JVI.00219-12
- Tanno H, Yamaguchi T, Goto E, Ishido S, and *Komada M. (2012) The Ankrd 13 family of UIM-bearing proteins regulates EGF receptor endocytosis from the plasma membrane. *Mol. Biol. Cell* 23, 1343-1353. doi: 10.1091/mbc.E11-09-0817

03 大竹 史明 (5, 0)

- ▲Tsuchiya H, Ohtake F, Arai N, Kaiho A, Yasuda S, *Tanaka K, and *Saeki Y. (2017) *In vivo* ubiquitin linkage-type analysis reveals that the Cdc48-Rad23/Dsk2 axis contributes to K48-linked chain specificity of the proteasome. *Mol. Cell* 66, 488-502. doi: 10.1016/j.molcel.2017.04.024.
- ▲*Ohtake F, Saeki Y, Ishido S, Kanno J, and *Tanaka K. (2016) The K48-K63 branched ubiquitin chain regulates NF-κB signaling. *Mol. Cell* 64, 251-266. doi: 10.1016/j.molcel.2016.09.014.

3. ▲*Ohtake F, Saeki Y, Sakamoto K, Ohtake K, Nishikawa H, Tsuchiya H, Ohta T, Tanaka K, and Kanno J. (2015) Ubiquitin acetylation inhibits polyubiquitin chain elongation. **EMBO Rep.** 16:192-201. doi: 10.15252/embr.201439152.

04 太田 智彦 (12, 0)

1. ▲Wu W, Togashi Y, Johmura Y, Miyoshi Y, Nobuoka S, Nakanishi M, and *Ohta T. (2016) HP1 regulates the localization of FANCD1 at sites of DNA double-strand breaks. **Cancer Sci.** 107, 1406-1415. doi: 10.1111/cas.13008
2. Okada M, Ohtake F, Nishikawa H, Wu W, Saeki Y, Takana K, and *Ohta T. (2015) Liganded ERα stimulates the E3 ubiquitin ligase activity of UBE3C to facilitate cell proliferation. **Mol. Endocrinol.** 29(11), 1646-1657. doi: 10.1210/me.2015-1125
3. Fukuda T, Wu W, Okada M, Maeda I, Kojima Y, Hayami R, Miyoshi Y, Tsugawa K, and *Ohta T. (2015) Class I histone deacetylase inhibitors inhibit the retention of BRCA1 and 53BP1 at the site of DNA damage. **Cancer Sci.** 106, 1050-1056. doi: 10.1111/cas.12717
4. Wu W, Nishikawa H, Fukuda T, Vittal V, Asano M, Miyoshi Y, Klevit RE, and *Ohta T. (2015) Interaction of BARD1 and HP1 Is Required for BRCA1 Retention at Sites of DNA Damage. **Cancer Res.** 75, 1311-1321. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2796

公募研究

山口 淳二 (15, 0)

1. ▲Maekawa S, Takabayashi A, Huaranca Reyes T, Yamamoto H, Tanaka A, Sato T, and *Yamaguchi J. (2015) Double mutant of *at131* and *at16* develops light intensity-dependent pale-green leaves, which is caused by inhibition of 5-aminolevulinic acid biosynthesis. **PLoS One** e0117662. doi: 10.1371/journal.pone.0117662.
2. ▲Yasuda S, Sato T, Maekawa S, Aoyama S, Fukao Y, and *Yamaguchi J. (2014) Phosphorylation of Arabidopsis ubiquitin ligase ATL31 is critical for plant C/N-nutrient response under control of 14-3-3 stability. **J. Biol. Chem.** 289, 15179-15193. doi: 10.1074/jbc.M113.533133.
3. ▲Aoyama S, Huaranca Reyes T, Guglielminetti L, Yu L, Morita Y, *Sato T, and Yamaguchi J. (2014) Ubiquitin ligase ATL31 functions in leaf senescence in response to the balance between atmospheric CO₂ and nitrogen availability in Arabidopsis. **Plant Cell Physiol.** 55, 293-305. doi: 10.1093/pcp/pcu002.

鈴木 隆史 (3, 0)

1. Suzuki T, Shibata T, Takaya K, Shiraishi K, Kohno T, Hunioto H, Tsuta K, Furuta K, Goto K, Hosoda F, Sakamoto H, Motohashi H, and *Yamamoto M. (2013) Regulatory nexus of synthesis and degradation deciphers cellular Nrf2 expression levels. **Mol. Cell Biol.** 33, 2402-2412. doi:10.1128/MCB.00065-13.
2. Kobayashi E, Suzuki T, and *Yamamoto M. (2013) Roles Nrf2 plays in myeloid cells and related disorders. **Oxid. Med. Cell. Longev.** 2013, 529219. doi:10.1155/2013/529219.

稲田 利文 (3, 0)

1. Matsuda R, Ikeuchi K, Nomura S, and *Inada T. (2014) Protein quality control systems associated with No-Go and Nonstop mRNA surveillance in yeast. **Genes Cells** 19, 1-12. doi: 10.1111/gtc.12106
2. Kuroha K, Ando K, Nakagawa R, and *Inada T. (2013) The Upf factor complex interacts with aberrant products derived from mRNAs containing a premature termination codon and facilitates their proteasomal degradation. **J. Biol. Chem.** 288, 28630-28640. doi:10.1074/jbc.M113.460691

深田 吉孝 (7, 0)

1. Terajima H, *Yoshitane H, Ozaki H, Suzuki Y, Shimba S, Kuroda S, Iwasaki W, and *Fukada Y. (2017) ADARB1 catalyzes circadian A-to-I editing and regulates RNA rhythm. **Nat. Genet.** 49, 146-151. doi:10.1038/ng.3731
2. *Shimizu K, Kobayashi Y, Nakatsuji E, Shimba S, Yamazaki M, Sakimura K, and *Fukada Y. (2016) SCOP mediates circadian regulation of long-term recognition memory. **Nat. Commun.** 7, 12926. doi: 10.1038/ncomms12926
3. Pekovic-Vaughan V, Gibbs J, Yoshitane H, Yang N, Pathirana D, Guo B, Sagami A, Taguchi K, Bechtold D, Loudon A, Yamamoto M, Chan J, van der Horst GT, Fukada Y, and *Meng Q-J. (2014) The circadian clock regulates rhythmic activation of the NRF2/glutathione-mediated antioxidant defense pathway to modulate pulmonary fibrosis. **Genes Dev.** 28, 548-560. doi:10.1101/gad.237081.113

佐藤 裕介 (9, 0)

1. Yamagata A, *Yoshida T, Sato Y, Goto-Ito S, Uemura T, Maeda A, Shiroshima T, Iwasawa-Okamoto S, Mori H, Mishima M, and *Fukai S. (2015) Mechanisms of splicing-dependent trans-synaptic adhesion by PTPδ-IL1RAPL1/IL-1RAcP for synaptic differentiation. **Nat. Commun.** 6, 6926. doi:10.1038/ncomms7926.
2. ◎▲Sato Y, Goto E, Shibata Y, Kubota Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Kubota K, Inoue J, Takekawa M, Tokunaga F, and *Fukai S. (2015) Structures of CYLD USP with Met1- or Lys63-linked diubiquitin reveal mechanisms for dual specificity. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 22(3), 222-229. doi:10.1038/nsmb.2970.
3. ◎Toma A, Takahashi TS, Sato Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Nakada S, Fukuto A, Horikoshi Y, Tashiro S, and *Fukai S. (2015) Structural Basis for Ubiquitin Recognition by Ubiquitin-Binding Zinc Finger of FAAP20. **PLoS One** 10(3), 1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0120887.

金 玖秀 (8, 0)

1. ◎▲Takagi K, Kim M, Sasakawa C, and *Mizushima T. (2016) Crystal structure of the substrate-recognition domain of the Shigella E3 ligase IpaH9.8. **Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.** F72, 269-275. doi:10.1107/S2053230X16002715
2. Suzuki S, Mimuro H, Kim M, Ogawa M, Ashida H, Toyotome T, Franchi L, Suzuki M, Sanada T, Suzuki T, Tsutsui H, Nunez G, and *Sasakawa C. (2014) Shigella IpaH7.8 E3 ligase targets glomulin and activates inflammasomes to demolish macrophages. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 111, E4254-4263. doi:10.1073/pnas.1324021111
3. ◎Nishide A, *Kim M, Takagi K, Himeno A, Sanada T, Sasakawa C, and *Mizushima T. (2013) Structural basis for the recognition of Ubc13 by the Shigella flexneri effector Osp1. **J. Mol. Biol.** 425, 2623-2631. doi:10.1016/j.jmb.2013.02.037

北川 雅敏 (3, 0)

1. ▲Nakajima T, Kitagawa K, Ohhata T, Sakai S, Uchida C, Shibata K, Minegishi N, Yumimoto K, Matsumoto A, Nakayama KI, Masumoto K, Katou F, Niida H, and *Kitagawa M. (2015) Regulation of GATA binding protein 2 levels via ubiquitin-dependent degradation by Fbw7: involvement of cyclin B-cyclin-dependent kinase 1-mediated phosphorylation of Thr176 in GATA binding protein 2. **J. Biol. Chem.** 29, 10370-10381. doi:10.1074/jbc.M114.613018

小林 妙子 (4, 0)

1. ▲*Kobayashi T, Iwamoto Y, Takashima K, Isomura A, Kosodo Y, Kawakami K, Nishioka T, Kaibuchi K, and *Kageyama R. (2015) Deubiquitinating enzymes regulate Hes1 stability and neuronal differentiation. **FEBS J.** 282, 2475-2487. (selected as the Editor's Choice and Highlights of 2015) doi: 10.1111/febs.13290

小松 賢志 (9, 0)

1. Oliveira DV, Kato A, Nakamura K, Ikura T, Okada M, Kobayashi J, Yanagihara H, Saito Y, Tauchi H, and *Komatsu K. Histone chaperone FACT regulates homologous recombination by chromatin remodeling through interaction with RNF20. **J. Cell Sci.** 127: 763-772, 2014. doi: 10.1242/jcs.135855
2. Saito Y, Takeda J, Okada M, Kobayashi J, Kato A, Hirota K, Taoka M, Matsumoto T, *Komatsu K, and Isobe T. The proteasome factor Bag101 binds to Rad22 and suppresses homologous recombination. **Sci. Rep.** 3: 2022, 2013. doi: 10.1038/srep02022

西山 正章 (7, 0)

1. Muto Y, *Nishiyama M, Nita A, Moroishi T, and *Nakayama KI. (2017) Essential role of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis in maintenance of hematopoietic stem cells. *Nat. Commun.* In press.
2. Yamauchi T, Nishiyama M, Moroishi T, Yumimoto K, and *Nakayama KI. (2014) MDM2 mediates nonproteolytic polyubiquitylation of the DEAD-Box RNA helicase DDX24. *Mol. Cell Biol.* 34, 3321-3340. doi: 10.1128/MCB.00320-14
3. Moroishi T, Yamauchi T, Nishiyama M, and *Nakayama KI. (2014) HERC2 targets the iron regulator FBXL5 for degradation and modulates iron metabolism. *J. Biol. Chem.* 289, 16430-16441. doi: 10.1074/jbc.M113.541490

藤木 幸夫 (15, 1)

1. ▲Tamura S, Matsumoto N, Takeba R, and *Fujiki Y. (2014) AAA peroxins and their recruiter Pex26p modulate the interactions of peroxins involved in peroxisomal protein import. *J. Biol. Chem.* 289, 24336-24346. doi: 10.1074/jbc.M114.588038
2. ▲Miyachi-Nanri Y, Mukai S, Kuroda K, and *Fujiki Y. (2014) Cul4A-DDB1-Rbx1 E3 ligase controls the quality of the PTS2 receptor Pex7p. *Biochem. J.* 463, 65-74. doi:10.1042/BJ20130861
3. ▲Okumoto K, Noda H, and *Fujiki Y. (2014) Distinct modes of ubiquitination of peroxisome-targeting signal type 1 (PTS1)-receptor Pex5p regulate PTS1 protein import. *J. Biol. Chem.* 289, 14089-14108. doi: 10.1074/jbc.M113.527937

河野 恵子 (3, 0)

1. ▲Kono K, Al-Zain A, Schroeder L, Nakanishi M, and *Ikui AE. Plasma membrane/cell wall perturbation activates a novel cell cycle checkpoint during G1 in *S. cerevisiae*. (2016) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113: 6910-6915 doi: 10.1073/pnas.1523824113

松田 憲之 (15, 1)

1. ▲*Yamano K, Matsuda N, and Tanaka K. (2016) The ubiquitin signal and autophagy: an orchestrated dance leading to mitochondrial degradation. *EMBO Rep.* 17, 300-316. doi: 10.15252/embr.201541486
2. ▲Okatsu K, Koyano F, Kimura M, Kosako H, Saeki Y, Tanaka K, and *Matsuda N. (2015) Phosphorylated ubiquitin chain is the genuine Parkin receptor. *J. Cell Biol.* 209, 111-128. doi:10.1083/jcb.201410050
3. ▲Koyano F, Okatsu K, Kosako H, Tamura Y, Go E, Kimura M, Kimura Y, Tsuchiya H, Yoshihara H, Hirokawa T, Endo T, Fon E-A, Trempe J-F, Saeki Y, Tanaka K, and *Matsuda N. (2014) Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate Parkin. *Nature* 510, 162-166, doi:10.1038/nature13392
4. ▲Okatsu K, Uno M, Koyano F, Go E, Kimura M, Oka T, Tanaka K, and *Matsuda N. (2013) A dimeric PINK1-containing complex on depolarized mitochondria stimulates Parkin recruitment. *J. Biol. Chem.* 288, 36372-36384. doi:10.1074/jbc.M113.509653

松沢 厚 (7, 0)

1. Hirata Y, Takahashi M, Kudoh Y, Kano K, Kawana H, Makide K, Shinoda Y, Yabuki Y, Fukunaga K, Aoki J, Noguchi T, and *Matsuzawa A. (2017) Trans-fatty acids promote proinflammatory signaling and cell death by stimulating the apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-p38 pathway. *J. Biol. Chem.* In press. doi: 10.1074/jbc.M116.771519
2. Miyakawa K, Matsunaga S, Kanou K, Matsuzawa A, Morishita R, Kudoh A, Shindo K, Yokoyama M, Sato H, Kimura H, Tamura T, Yamamoto N, Ichijo H, Takaori-Kondo A, and *Ryo, A. (2015) ASK1 restores the antiviral activity of APOBEC3G by disrupting HIV-1 Vif-mediated counteraction. *Nat. Commun.* 6, 6945. doi: 10.1038/ncomms7945

徳永 文稔 (12, 0)

1. ◎▲Shibata Y, Tokunaga E, Goto E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi H, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K, and *Inoue J. (2017) HTLV-1 Tax induces formation of the active macromolecular IKK complex by generating Lys63- and Met1-linked hybrid polyubiquitin chains. *PLoS Pathog.* 13, e100162. doi: 10.1371/journal.ppat.1006162
2. ◎Nakazawa S, Oikawa D, Ishii R, Ayaki T, Takahashi H, Takeda H, Ishitani R, Kamei K, Takeyoshi I, Kawakami H, Iwai K, Hatada I, Sawasaki T, *Ito H, *Nureki O, and *Tokunaga E. (2016) Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Commun.* 7, 12547. doi: 10.1038/ncomms12547
3. ◎Sato Y, Goto E, Shibata Y, Kubota Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Kubota K, Inoue J, Takekawa M, Tokunaga E, and *Fukai S. (2015) Structures of CYLD USP with Met1- or Lys63-linked diubiquitin reveal mechanisms for dual specificity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 22, 222-229. doi: 10.1038/nsmb.2970

井上 純一郎 (12, 0)

1. ◎▲Shibata Y, Tokunaga E, Goto E, Komatsu G, Gohda J, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi H, Sawasaki T, Inoue S, Oshiumi H, Seya T, Nakano H, Tanaka Y, Iwai K, and *Inoue J. (2017) HTLV-1 Tax induces formation of the active macromolecular IKK complex by generating Lys63- and Met1-linked hybrid polyubiquitin chains. *PLoS Pathog.* 13, e100162. doi: 10.1371/journal.ppat.1006162
2. Akiyama N, Takizawa N, Miyauchi M, Yanai H, Tateishi R, Shinzawa M, Yoshinaga R, Kurihara M, Demizu Y, Yasuda H, Yagi S, Wu G, Matsumoto M, Sakamoto R, Yoshida N, Penninger JM, Kobayashi Y, Inoue J, and *Akiyama T. (2016) Identification of embryonic precursor cells that differentiate into thymic epithelial cells 5 expressing autoimmune regulator. *J. Exp. Med.* 213, 1441-1458. doi: 10.1084/jem.20151780
3. Shinzawa M., Konno H., Qin J., Akiyama N., Miyauchi M., Ohashi H., Miyamoto-Sato E., Yanagawa H., * Akiyama T. and *Inoue J. (2015) Catalytic subunits of the phosphatase calcineurin interact with NF- κ B-inducing kinase (NIK) and attenuate NIK-dependent gene expression. *Sci. Rep.* 5, 10758. doi: 10.1038/srep10758

垣塚 彰 (5, 0)

1. Nakano N, Ikeda HO, Hasegawa T, Muraoka Y, Iwai S, Tsuruyama T, Nakano M, Fuchigami T, Shudo T, and *Kakizuka A, Yoshimura N. (2016) Neuroprotective effects of VCP modulators in mouse models of glaucoma. *Heliyon.* 2, e00096. doi: 10.1016/j.heliyon.2016.e00096

中田 慎一郎 (2, 0)

1. Inano S, Sato K, Katsuki Y, Kobayashi W, Tanaka H, Nakajima K, and Nakada S., Miyoshi H, Knies K, Takaori-Kondo A, Schindler D, Ishiai M, Kurumizaka H, *Takata, M. (2017) The E3 ligase RFW3 promotes timely removal of both RPA and RAD51 from DNA damage sites to facilitate homologous recombination. *Mol. Cell* In press.

小林 高範 (1, 0)

1. ◎▲*Kobayashi T, Itai RN, Senoura T, Oikawa T, Ishimaru Y, Ueda M, Nakanishi H, and Nishizawa NK. (2016) Jasmonate signaling is activated in the very early stages of iron deficiency responses in rice roots. *Plant Mol. Biol.* 91, 533-547. doi:10.1007/s11103-016-0486-3.

西山 敦哉 (4, 0)

1. ▲Yamaguchi L, *Nishiyama A, Misaki T, Johmura Y, Ueda J, Arita K, Nagao K, Obuse C, and *Nakanishi M. (2017) Usp7-dependent histone H3 deubiquitylation regulates maintenance of DNA methylation. *Sci. Rep.* 7, 55. doi: 10.1038/s41598-017-00136-5.

柳 茂 (5, 0)

1. Mizushima W, Takahashi H, Watanabe M, Kinugawa S, Matsushima S, Takada S, Yokota T, Furihata T, Matsumoto J, Tsuda M, Chiba I, Nagashima S, Yanagi S, Matsumoto M, Nakayama K, Tsutsui H, and *Hatakeyama S. (2016) The novel heart-specific RING finger protein 207 is involved in energy metabolism in cardiomyocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 100, 43-53. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.013.
2. *Matsushita N, Suzuki M, Ikebe E, Nagashima S, Inatome R, Asano K, Tanaka M, Matsushita M, Kondo E, Iha H, and Yanagi S.

(2016) Regulation of B cell differentiation by the ubiquitin-binding protein TAX1BP1. *Sci. Rep.* 6, 31266 doi: 10.1038/srep31266.

横須賀 忠 (4, 0)

1. *Hata K, Yanase N, Sudo K, Kiyonari H, Mukumoto Y, Mizuguchi J, and Yokosuka T. (2016) Differential regulation of T-cell dependent and T-cell independent antibody responses through arginine methyltransferase PRMT1 in vivo. *FEBS Lett.* 590, 1200-1210. doi: 10.1002/1873-3468.12161

研究項目 A02

計画研究

05 嘉村 巧, 畠山 鎮次 (36, 0)

1. ▲*Hatakeyama S. (2017) TRIM Family Proteins: Roles in Autophagy, Immunity and Carcinogenesis. *Trends Biochem. Sci.* 42, 297-311. doi: 10.1016/j.tibs.2017.01.002
2. ▲Uematsu K, *Okumura F, Tonogai S, Okumura AJ, Alemayehu DH, Nishikimi A, Fukui Y, Nakatsukasa K, and *Kamura T. (2016) ASB7 regulates spindle dynamics and genome integrity by targeting DDA3 for proteasomal degradation. *J. Cell Biol.* 215, 95-106. doi: 10.1083/jcb.201603062
3. ◎▲*Okumura F, Uematsu K, Byrne SD, Hirano M, Joo-Okumura A, Nishikimi A, Shuin T, Fukui Y, Nakatsukasa K, and *Kamura T. (2016) Parallel regulation of VHL disease by pVHL-mediated degradation of B-Myb and HIF- α . *Mol. Cell Biol.* 36, 1803-17. doi: 10.1128/MCB.00067-16
4. ◎▲Mizushima W, Takahashi H, Watanabe M, Kinugawa S, Matsushima S, Takada S, Yokota T, Furihata T, Matsumoto J, Tsuda M, Chiba I, Nagashima S, Yanagi S, Matsumoto M, Nakayama KI, Tsutsui H, and *Hatakeyama S. (2016) The novel heart-specific RING finger protein 207 is involved in energy metabolism in cardiomyocytes, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 100, 43-53. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.013
5. ▲*Nakatsukasa K, Nishimura T, Byrne D, Okamoto M, Takahashi-Nakaguchi A, Chibana H, Okumura F, and *Kamura T. (2015) The ubiquitin ligase SCF^{Ucc1} acts as a metabolic switch for the glyoxylate cycle. *Mol. Cell* 59, 22-34 doi: 10.1016/j.molcel.2015.04.013
6. ▲Masuda Y, Takahashi H, Sato S, Tomomori-Sato C, Saraf A, Washburn WP, Florens L, Conaway RC, Conaway JW, and *Hatakeyama S. (2015) TRIM29 regulates the assembly of DNA repair proteins into damaged chromatin. *Nat. Commun.* 6, 7299. doi: 10.1038/ncomms8299
7. ◎▲Watanabe M, Takahashi H, Saeki Y, Ozaki T, Itoh S, Suzuki M, Mizushima W, Tanaka K, and *Hatakeyama S. (2015) The E3 ubiquitin ligase TRIM23 regulates adipocyte differentiation via stabilization of the adipogenic activator PPAR γ , *eLife* 4, e05615. doi: 10.7554/eLife.05615
8. ▲Tsukiyama T, Fukui A, Terai S, Fujioka Y, Shinada K, Takahashi H, Yamaguchi TP, Ohba Y, and *Hatakeyama S. (2015) Molecular role of RNF43 in canonical and noncanonical Wnt signaling. *Mol. Cell Biol.* 35, 2007-2023. doi: 10.1128/MCB.00159-15
9. *Sato T, Takahashi H, Hatakeyama S, Iguchi A, and Ariga T. (2015) The TRIM-FLMN protein TRIM45 directly interacts with RACK1 and negatively regulates PKC-mediated signaling pathway. *Oncogene* 34, 1280-1291. doi: 10.1038/onc.2014.68
10. Takahashi H, Takigawa I, Watanabe M, Anwar D, Shibata M, Tomomori-Sato C, Sato S, Ranjan A, Seidel CW, Tsukiyama T, Mizushima W, Hayashi M, Ohkawa Y, Conaway JW, Conaway RC, and *Hatakeyama S. (2015) MED26 regulates the transcription of snRNA genes through the recruitment of little elongation complex, *Nat. Commun.* 6, 5941. doi: 10.1038/ncomms6941
11. ◎▲Kanno Y, Watanabe M, Kimura T, Nonomura K, Tanaka S, and *Hatakeyama S. (2014) TRIM29 as a novel prostate basal cell marker for diagnosis of prostate cancer. *Acta Histochem.* 116, 708-712. doi: 10.1016/j.acthis.2013.12.009
12. Sato Y, Yoshizato T, Shiraiishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, Shimamura T, Sato-Otsubo A, Nagae G, Suzuki H, Nagata Y, Yoshida K, Kon A, Suzuki Y, Chiba K, Tanaka H, Niida A, Fujimoto A, Tsunoda T, Morikawa T, Maeda D, Kume H, Sugano S, Fukayama M, Aburatani H, Sanada M, Miyano S, Homma Y, and *Ogawa, S. (2013) Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat. Genet.* 45, 860-867. doi: 10.1038/ng.2699

06 川原 裕之 (6, 0)

1. ▲Suzuki R and *Kawahara H. (2016) UBQLN4 recognizes mislocalized transmembrane domain proteins and targets these to proteasomal degradation. *EMBO Rep.* 17, 842-857. doi: 10.15252/embr.20151402
2. ◎Tanaka H, Takahashi T, Xie Y, Minami R, Yanagi Y, Hayashishita M, Suzuki R, Yokota N, Shimada M, Mizushima T, Kuwabara N, Kato R, and *Kawahara H. (2016) A conserved island of BAG6/Seythe is related to ubiquitin domains and participates in short hydrophobicity recognition. *FEBS J.* 283, 662-677. doi: 10.1111/febs.13618
3. ◎Yamaki Y, Kagawa H, Hattat T, Natsume T, and *Kawahara H. (2016) The C-terminal cytoplasmic tail of hedgehog receptor Patched1 is a platform for E3 ubiquitin ligase complexes. *Mol. Cell Biochem.* 414, 1-12. doi:10.1007/s11010-015-2643-4
4. ◎Kuwabara N, Minami R, Yokota N, Matsumoto H, Senda T, *Kawahara H, and *Kato R. (2015) Structure of a BAG6 (Bcl-2-associated athanogene 6)-Ubl4a (ubiquitin-like protein 4a) complex reveals a novel binding interface that functions in tail-anchored protein biogenesis. *J. Biol. Chem.* 290, 9387-9398. doi: 10.1074/jbc.M114.631804

07 佐伯 泰 (21, 0)

1. Tsuchiya H, Ohtake F, Arai N, Kaiho A, Yasuda S, *Tanaka K, and *Saeki Y. (2017) In vivo ubiquitin linkage-type analysis reveals that the Cdc48-Rad23/Dsk2 axis contributes to K48-linked chain specificity of the proteasome. *Mol. Cell* 66, 488-502. doi: 10.1016/j.molcel.2017.04.024
2. *Ohtake F, Saeki Y, Ishido S, Kanno J, and *Tanaka K. (2016) The K48-K63 branched ubiquitin chain regulates NF- κ B signaling. *Mol. Cell* 64, 251-266. doi: 10.1016/j.molcel.2016.09.014
3. *Yoshida Y, Saeki Y, Murakami A, Kawawaki J, Tsuchiya H, Yoshihara H, Shindo M, and Tanaka K. (2015) A comprehensive method for detecting ubiquitinated substrates using TR-TUBE. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, 4630-4635. doi: 10.1073/pnas.1422313112
4. Watanabe M, Takahashi H, Saeki Y, Ozaki T, Itoh S, Suzuki M, Mizushima W, Tanaka K, and Hatakeyama S. (2015) The E3 ubiquitin ligase TRIM23 regulates adipocyte differentiation via stabilization of the adipogenic activator PPAR γ . *eLife* 4 e05615. doi: 10.7554/eLife.05615
5. Pack CG, Yukii H, Toh-e A, Kudo T, Tsuchiya H, Kaiho A, Sakata E, Murata S, Sako Y, Baumeister W, Tanaka K, and *Saeki Y. (2014) Quantitative live-cell imaging reveals spatio-temporal dynamics and cytoplasmic assembly of the 26S proteasome. *Nat. Commun.* 5, 3396. doi: 10.1038/ncomms4396
6. Koyano F, Okatsu K, Kosako H, Tamura Y, Go E, Kimura M, Kimura Y, Tsuchiya H Yoshihara H, Hirokawa T, Endo T, Fon EA, Trempe J, Saeki Y, Tanaka K, and Matsuda N. (2014) Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. *Nature* 510, 162-166. doi:10.1038/nature13392
7. Takiuchi T, Nakagawa T, Tamiya H, Fujita H, Sasaki Y, Saeki Y, Takeda H, Sawasaki T, Buchberger A, Kimura T, and *Iwai K. (2014) Suppression of LUBAC-mediated linear ubiquitination by a specific interaction between LUBAC and the deubiquitinases CYLD and OTULIN. *Genes Cells* 19, 254-272. doi: 10.1111/gtc.12128
8. Tsuchiya H, Tanaka K, and *Saeki Y. (2013) The parallel reaction monitoring method contributes to a highly sensitive polyubiquitin chain quantification. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 436, 223-229. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.080

08 水島 恒裕, 加藤 龍一 (14, 0)

1. ◎Yamada Y, Hiraki M, Matsugaki N, Kato R, and *Senda, T. (2016) In-situ data collection at the photon factory macromolecular

- crystallography beamlines. **AIP Conf. Proc.** 1741, 050023 doi: 10.1063/1.4952943
- Saito T, Ichimura Y, Taguchi K, Suzuki T, Mizushima T, Takagi K, Hirose Y, Nagahashi M, Iso T, Fukutomi T, Ohishi M, Endo K, Uemura T, Nishito Y, Okuda S, Obata M, Kouno T, Imamura R, Tada Y, Obata R, Yasuda D, Takahashi K, Fujimura T, Pi J, Lee MS, Ueno T, Ohe T, Mashino T, Wakai T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Motohashi H, Waguri S, Soga T, *Yamamoto M, *Tanaka K, and *Komatsu, M. (2016) p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. **Nat. Commun.** 7, 12030. doi: 10.1038/ncomms12030
 - ▲Kumanomidou T, Nishio K, Takagi K, Nakagawa T, Suzuki A, Yamane T, Tokunaga E, Iwai K, Murakami A, Yoshida Y, Tanaka K, and *Mizushima T. (2015) The Structural Differences between a Glycoprotein Specific F-box Protein Fbs1 and its Homologous Protein FBG3. **PLoS One** 10, e0140366. doi: 10.1371/journal.pone.0140366
 - Kuwabara N, Minami R, Yokota N, Matsumoto H, Senda T, Kawahara H, and *Kato R. (2015) Structure of a BAG6 (Bcl-2-associated athanogene 6)-Ubl4a (ubiquitin-like protein 4a) complex reveals a novel binding interface that functions in tail-anchored protein biogenesis. **J. Biol. Chem.** 290, 9387-9398. doi: 10.1074/jbc.M114.631804
 - ▲Fukutomi T, Takagi K, Mizushima T, Ohuchi N, and *Yamamoto M. (2014) Kinetic, Thermodynamic and Structural Characterizations of Association between Nrf2-DLGex Degron and Keap1. **Mol. Cell. Biol.** 34, 2014, 832-846. doi: 10.1128/MCB.01191-13.
 - Ichimura Y, Waguri S, Sou Y, Kageyama S, Hasegawa J, Ishimura R, Saito T, Yang Y, Kouno T, Fukutomi T, Hoshii T, Hirao A, Takagi K, Mizushima T, Motohashi H, Lee M, Yoshimori T, *Tanaka K, *Yamamoto M, and *Komatsu, M. (2013) Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. **Mol. Cell** 51, 618-631. doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.003.
 - ▲Nishide A, *Kim M, Takagi K, Himeno A, Sanada T, Sasakawa C, and *Mizushima T. (2013) Structural basis for the recognition of Ubc13 by the Shigella flexneri effector Osp1. **J. Mol. Biol.** 425, 2013, 2623-2631. doi: 10.1016/j.jmb.2013.02.037

公募研究

紺野 宏記 (3, 0)

- *Watanabe-Nakayama T, Itami M, Kodera N, Ando T, and *Konno H. (2016) High-speed atomic force microscopy reveals strongly polarized movement of clostridial collagenase along collagen fibrils. **Sci. Rep.** 6:28975 doi: 10.1038/srep28975

柄尾 豪人 (7, 0)

- Morimoto D, Walinda E, Fukada H, Sou YS, Kageyama S, Hoshino M, Fujii T, Tsuchiya H, Sacki Y, Arita K, Ariyoshi M, Tochio H, Iwai K, Namba K, Komatsu M, Tanaka K, *Shirakawa M. (2015) The unexpected role of polyubiquitin chains in the formation of fibrillar aggregates. **Nat. Commun.** 6, 6116. doi:10.1038/ncomms7116
- Tsutsumi N, Kimura T, Arita K, Ariyoshi M, *Ohnishi H, Yamamoto T, Zuo X, Maenaka K, Park EY, Kondo N, Shirakawa M, *Tochio H, and Kato Z. (2014) The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18. **Nat. Commun.** 5, 5340. doi:10.1038/ncomms6340

内藤 幹彦 (8, 0)

- ◎Ohoka N, Nagai K, Hattori T, Okuhira K, Shibata N, Cho N, and *Naito M. (2014) Cancer cell death induced by novel small molecules degrading the TACC3 protein via the ubiquitin-proteasome pathway. **Cell Death & Dis.** 5, e1513. doi: 10.1038/cddis.2014.471
- ◎Shoda T, Okuhira K, Kato M, Demizu Y, Inoue H, Naito M, and *Kurihara M. (2014) Design and synthesis of tamoxifen derivatives as a selective estrogen receptor down-regulator. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 24, 87-89. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.11.078
- ◎Nagakubo T, Demizu Y, Kanda Y, Misawa T, Shoda T, Okuhira K, Sekino Y, Naito M, and *Kurihara, M. (2014) Development of cell-penetrating r7 fragment-conjugated helical peptides as inhibitors of estrogen receptor-mediated transcription. **Bioconjugate chemistry**. 25, 1921-1924. doi: 10.1021/bc500480e
- ◎Okuhira K, Demizu Y, Hattori T, Ohoka N, Shibata N, Nishimaki-Mogami T, Okuda H, Kurihara M, and *Naito M. (2013) Development of hybrid small molecules that induce degradation of estrogen receptor-alpha and necrotic cell death in breast cancer cells. **Cancer Sci.** 104, 1492-1498. doi: 10.1111/cas.12272

弓本 佳苗 (5, 0)

- Watanabe K, Yumimoto K, and *Nakayama KI. (2015) FBXO21 mediates the ubiquitylation and proteasomal degradation of EID1. **Genes Cells** 20, 667-674. doi: 10.1111/gtc.12260
- Nakajima T, Kitagawa K, Ohhata T, Sakai S, Uchida C, Shibata K, Minegishi N, Yumimoto K, Nakayama KI, Masumoto K, Katou F, Niida H, and *Kitagawa, M. (2015) Regulation of GATA-binding protein 2 levels via ubiquitin-dependent degradation by Fbw7: involvement of cyclin B-cyclin-dependent kinase 1-mediated phosphorylation of THR176 in GATA-binding protein 2. **J. Biol. Chem.** 290, 10368-10381. doi: 10.1074/jbc.M114.613018

篠原 久明 (6, 0)

- ◎▲Inoue K†, Shinohara H†, Behar M, Yumoto N, Tanaka G, Hoffmann A, Aihara K, and *Okada-Hatakeyama M. (†equal contribution) (2016) Oscillation Dynamics Underlies Functional Switching of NF-κB for B Cell Activation. **npj Systems Biology and Applications** 2, 16024. doi: 10.1038/npjbsba.2016.24
- ◎▲*Shinohara H, Inoue K, Yumoto N, Nagashima T, and Okada-Hatakeyama M. (2016) Stimulus-Dependent Inhibitor of Apoptosis Protein Expression Prolongs the Duration of B Cell Signalling. **Sci. Rep.** 6, 27706. doi: 10.1038/srep27706

領域ホームページ : <http://ubiquitin.jp/> 領域終了後も維持する予定

領域主催シンポジウム

- Kick off シンポジウム 平成 24 年 9 月 26 日 京都大学医学部 芝蘭会館
- 第1回国際シンポジウム (1st International Symposium for New Aspects of the Ubiquitin Research) 平成 26 年 11 月 10 日 国際高等研究所
- 第2回国際シンポジウム (Diverse functions of Ubiquitin : Degradation, Signaling, and Beyond) 平成 28 年 12 月 6 日 京都大学医学部 基礎医学記念講堂

アウトリーチ活動 領域主催のアウトリーチ活動は行わなかったが、個々の班員が計 81 回の活動を行った。

受賞 領域代表の岩井が平成 27 年度の日本医師会医学賞を受賞したのを始め、6 人の班員が文部科学大臣表彰、種々の財団からの表彰を受けたのを始め学会のポスター賞を含め、延べ 25 名が受賞した。

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

世界レベルのユビキチン研究手法を開発し、計画、公募の区別なく領域内共同研究を推進することが本領域研究の大きな目的の1つであった。質量分析技術を用いたユビキチン鎖絶対定量法、ユビキチン化基質の網羅的同定、新規ユビキチン修飾の同定、結晶構造解析を用いた相互作用解析、酵素反応メカニズム解析などで、全ての計画研究は他の**複数のグループとの共同研究を推進し**、公募研究も多くの共同研究を推進するなど、**活発な領域内連携**が展開したと考えている。以下には**成果発表済みの共同研究のみ**を列挙する。

質量分析解析が含まれる共同研究

1. 佐伯(計画)-岩井(計画)：直鎖状ポリユビキチン鎖を生成するリガーゼ、脱ユビキチン化酵素の結合を同定 (Takiuchi et al. *Genes Cells* 2014)
2. 佐伯(計画)-松田(公募)：ミトコンドリア損傷時に生じるリン酸化ユビキチンの検出・定量 (Koyano et al. *Nature* 2014)
3. 佐伯(計画)-駒田(計画)：脱ユビキチン化酵素USP8のクッシング病変異体の切断部位同定 (Reincke et al. *Nat. Genet.* 2015)
4. 佐伯(計画)-松田(公募)：リン酸化ユビキチンがポリユビキチン鎖に含まれることを定量質量分析で検出 (Okatsu et al. *J. Cell Biol.* 2015)
5. 佐伯(計画)-大竹(計画)：アセチル化ユビキチンの検出・定量 (Ohtake et al. *EMBO Rep.* 2015)
6. 佐伯(計画)-松田(公募)：Parkinのリン酸化ユビキチン結合部位の同定 (Yamano et al. *J. Biol. Chem.* 2015)
7. 佐伯(計画)-太田(計画)：UBE3Cのユビキチン鎖選択性の定量質量分析解析 (Okada et al. *Mol. Endocrinol.* 2015)
8. 佐伯(計画)-畠山(計画)：脂肪細胞の分化に伴いTRIM23がPPAR γ に非定型のユビキチン鎖を付加する (Watanabe et al. *eLife* 2015)
9. 佐伯(計画)-駒田(計画)：カベオリンのユビキチン化修飾のユビキチン鎖、およびAnkrd13タンパク質と結合するユビキチン化タンパク質のユビキチン鎖の種類を同定 (Burana et al. *J. Biol. Chem.* 2016)
10. 佐伯(計画)-大竹(計画)-石戸(計画)：K48/K63分岐鎖の検出・定量 (Ohtake et al. *Mol. Cell* 2016)
11. 佐伯(計画)-井上(公募)-岩井(計画)-徳永(公募)：HTLV-1の発癌タンパク質 Tax によるNF- κ B活性化機構の解明 (Shibata et al. *PLoS Pathog.* 2017)

構造解析を含む共同研究

1. 水島(計画)-金(公募)：赤痢菌のエフェクターOspIとUbc13との複合体構造解析 (Nishide et al. *J. Mol. Bio.* 2013)
2. 水島(計画)-鈴木(公募)：ユビキチンリガーゼKeap1によるリン酸化p62認識機構の解析 (Ichimura et al. *Mol. Cell* 2013)
3. 加藤(計画)-岩井(計画)：直鎖状ポリユビキチンによる制御を受けるNF- κ B経路の分子機構の解析 (Fujita et al. *Mol. Cell. Biol.* 2014)
4. 水島(計画)-鈴木(公募)：Keap1によるNrf2認識機構の解析 (Fukutomi et al. *Mol. Cell. Biol.* 2014)
5. 加藤(計画)-川原(計画)：BAG6のC末に位置するドメインの構造学的特徴の解析 (Kuwabara et al. *J. Biol. Chem.* 2015)
6. 水島(計画)-岩井(計画)-徳永(公募)：ユビキチンリガーゼSCF^{FBG3}の構造的特徴と機能の解析 (Kumanomidou et al. *PLoS One* 2015)
7. 水島(計画)-加藤(計画)-川原(計画)：BAG6のN末に位置するドメインの構造学的特徴の解析

(Tanaka et al. FEBS J. 2016)

8. 水島(計画)-鈴木(公募) : Keap1阻害化合物の探索と複合体の構造および機能解析 (Saito et al. Nat. Commun. 2016)
9. 水島(計画)-金(公募) : 赤痢菌のエフェクターIpaH9.8の構造解析 (Takagi et al. Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun. 2016)

質量分析、構造解析を含まない共同研究

1. 駒田(計画)-石戸(計画) : Ankrd13によるEGF受容体の制御機構の発見 (Tanno et al. Mol. Bio. Cell 2012)
2. 加藤(計画)-川原(計画) : 不良ポリペプチドの識別に関わる新しいユビキチン様領域 BUILD の同定と物理化学的解析 (Tanaka et al., FEBS J. 2016)
3. 朽尾(公募)-岩井(計画)-佐伯(計画) : ポリユビキチン鎖の安定性および凝集形成能の解析 (Morimoto et al. Nat. Commun. 2015)
4. 徳永(公募)-岩井(計画) : 肝炎におけるLUBACの役割を解析 (Matsunaga et al. Mediators Inflamm. 2015)
5. 畠山(計画)-柳(公募) : E3 ligase の複合体解析 (Mizushima, et al. J. Mol. Cell. Cardiol. 2016)
6. 徳永(公募)-岩井(計画) : 直鎖状ユビキチン鎖結合領域(UBANドメイン)を含有するoptineurinのNF- κ B活性や細胞死抑制機構と筋萎縮性側索硬化症との関連を解明 (Nakazawa et al. Nat. Commun. 2016)

上記の様に領域研究期間内に質量分析が関与する共同研究 11 件、構造解析が寄与するもの 9 件、その他 6 件の計 **26 件の共同研究の成果を誌上发表**した。

さらに、まだ誌上发表には至っていないが、領域研究期間中に共同研究に着手した共同研究は、質量分析が関与する共同研究は 18、構造解析が寄与するもの 12、それ以外 20 の **50 件の共同研究が進行中**である。質量分析、構造解析を含まない共同研究には高速 AFM を用いた分子レベルでの動的解析など世界初の試みの共同研究も含まれている。

本領域ではホームページ、キックオフシンポジウムなどで、最先端ユビキチン研究分析技法の開発とその領域内共同利用を目的の1つとして周知することを徹底した。さらに、平成 25 年度、27 年度の公募研究の採択後、出来るだけ早期に公募研究の研究内容の紹介を含めた第 1 回班会議を行い、**領域間共同研究を推進できる環境作りに留意**した。その結果、各研究班が密接に連携し、多くの領域内共同研究が展開されたと考えている。さらに、領域内の連携が高まったことが幸いし、質量分析、構造解析以外の各研究グループが得意とする解析手法を用いた共同研究や、多彩な生命現象の研究者が集まっていることから、**異なる生命現象の研究者間の共同研究**なども数多く展開されたことは本領域の特徴の1つであろう。

平成 24 年度から 28 年度までの本新学術領域の研究期間中は計画研究 07 の佐伯の尽力などもあり、世界トップレベルの研究手法を用いて新たなユビキチン修飾とその生理機能を世界に向けて発信することができ、領域の目標であった「**タンパク質分解に留まらないユビキチンの役割**」を明確にして、**新しいユビキチン研究を創成**できたと考えている。

しかしながら、ユビキチン解析技法は日進月歩であり、本領域で開発した手法も現在では世界のトップレベルからやや後塵を押し始めていると言わざるを得ない。我が国のユビキチン研究が世界と伍したレベルを維持していくためには、**世界最先端の新たな解析機器・技法の導入、共同研究を可能とする組織作りの継続が不可欠**である。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

1. 分析機器の領域内共有

本領域では総括班で機器を購入せず、質量分析、構造解析などの手法を用いて共同研究を施行する計画研究で機器を購入し、領域内での共同利用を促進する方策を採用した。

特筆すべき機器は高分解能質量分析計(Thermo 社 Q Exactive)である。本新学術領域研究の目的の1つは世界トップレベルのユビキチン解析手法の確立であった。これまで、日本のユビキチン研究は本領域の外部評価委員での1人である田中啓二博士をはじめ世界トップレベルの研究を展開してきた。しかしながら、本領域研究開始時には日本にはユビキチンに特化した高いレベルの質量分析技術が欠如しており、今後世界のユビキチン研究に立ち後れる危険性が危惧されていた。幸いにも、長年ユビキチン-プロテアソーム研究に従事してきた計画研究 07 の佐伯がユビキチン関連の研究に質量分析技術を応用した経験を持っていたので、実質的には領域全体の共通機器として、平成 24 年度に佐伯の研究室に高分解能質量分析計を導入して同年度中にユビキチン修飾の高感度絶対定量法やユビキチン化基質の網羅的同定法を確立した。

平成 25 年度からは計画、公募の区別なく領域内研究者に佐伯との共同研究として広く使われており、前項に記載したように領域研究期間中に誌上発表した共同研究が 11 件ののぼる。それらの中には、ユビキチンのリン酸化(Nature 2014)、アセチル化(EMBO Rep. 2015)、K48/63 分岐鎖(Mol. Cell 2016)など世界に先駆けたユビキチンの新規修飾様式とその機能の発見などがあり、日本のユビキチン研究の発展に大きな貢献をしている。

上記以外にも構造解析を担当する計画研究 08 の水島の研究室にタンパク質精製用に液体クロマトグラフィーを配備するなど、領域内共同研究の円滑化を目指した機器配備を進め、前項に示す様に 76 件の数多くの領域内共同研究が行われた。

2. 研究試料の領域内共有

ユビキチン研究は試験管内ユビキチン化反応などユビキチンに特化した研究手法が数多くあり、特有の研究試料が数多い。本領域内のユビキチン研究のより一層の推進を目指して領域に参画するユビキチン研究者が蓄積してきた研究試料、および領域内で見出された研究成果の新規研究手法の開発への応用を弾力的に進める目的で、総括班の経費で設置した領域ホームページに研究情報交換窓口を設け、領域研究者が有するユビキチン解析試料・手法等を収集して共同利用できる様に掲載した。

領域研究期間中に総計 385 件、その内訳は、研究試料 368 件(DNA277 件、抗体 27 件、タンパク質・バキュロウイルス 35 件そして変異株・遺伝子改変生物 29 件)、実験プロトコール 14 件、受託解析 3 件、が同窓口に登録され領域研究者間で共有された。提供者の承諾を得た試料は、領域終了後は日本の研究コミュニティ全体に公開する予定である。

3. ユビキチン研究論文の紹介・情報共有

ユビキチンに関連する論文を紹介して議論する場として、総括班の経費を用いて領域のホームページ内にユビキチンフォーラムを開設した。領域内の優れた研究成果も紹介して、領域での共有にも利用された。我が国のユビキチン研究コミュニティの情報交換の場として領域終了後もユビキチンフォーラムは維持する予定である。また、同フォーラムへの投稿には簡潔に伝えたい内容を文章にまとめる必要があり、今後も若手研究者の良いトレーニングにもなる。本領域からは多くの若手研究者が巣立ったが、今後も多く若手ユビキチン研究者を輩出できるように、若手研究者に抄読会などで読んだユビキチン関連論文の概要をまとめて発表することを推奨したい。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
24	高分解能質量分析計一式	サーモフィシャーサイエンティフィック社・Q Exactive	1	48,000,000	48,000,000	東京都医学総合研究所
	共焦点顕微鏡システム	ソリュージョンシステムズ・SSI-CMS001	1	19,950,000	19,950,000	東京都医学総合研究所
	Cell Insight Personal Analyzer	サーモフィシャーサイエンティフィック社	1	11,720,000	11,720,000	聖マリアンナ医科大学
	細胞解析装置	MACS Quant-2471: ミルテニーバイオテク	1	9,450,000	9,450,000	昭和薬科大学
	リアルタイムPCR	ライフテクノロジー社製 V1A7-384	1	7,560,000	7,560,000	京都大学
	フローサイトメーター	BD・Biosciences Accuri™ C6	1	6,700,000	6,700,000	首都大学東京
	オールインワン蛍光顕微鏡	キーエンス社・BZ-9000	1	6,582,450	6,582,450	京都大学
	液体クロマトグラフィ	GE社・AKTA pure L1	1	4,725,000	4,725,000	兵庫県立大学
	ルミノイメージナライザー	GE社・ImageQuant LAS 4000mini システム	1	4,063,500	4,063,500	東京工業大学
	ルミノイメージナライザー	GE社・ImageQuant LAS4000mini 1 式	1	3,990,000	3,990,000	名古屋大学
25	バイオアナライザー	アジレント社・Agilent2100	1	3,272,535	3,272,535	京都大学
	多検体細胞破碎機	安井機械社・マルチビーズショッカー	1	2,991,030	2,991,030	東京都医学総合研究所
26	分子間相互作用解析装置	マルバーン社・MicroCal iTC200 1 式	1	13,237,560	13,237,560	京都大学
	ルミノイメージナライザー	GE社・600RGB システム	1	8,262,000	8,262,000	京都大学
	超高感度ディテクタ	FV12-HSD・オリンパス社	1	5,579,280	5,579,280	京都大学
	ルミノイメージナライザー	GE社・LAS4000 システム	1	4,860,000	4,860,000	東京都医学総合研究所
27	フローサイトメーター	サーモフィシャーサイエンティフィック社	1	4,998,000	4,998,000	名古屋大学
28	なし					

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成24年度】

・旅費

計画研究 05：班員、研究協力者の学会参加旅費 988,670 円
計画研究 06：班員、研究協力者の国内学術集会旅費 766,440 円

・人件費・謝金

計画研究 08：研究員 1 名 研究の遂行 3,436,650 円
計画研究 01：研究員 1 名 研究の遂行 2,412,620 円
総括班：事務補佐員 1 名 領域の円滑な運営のための事務補助 1,857,595 円
計画研究 05：研究員、実験補助員各 1 名 研究の遂行 1,573,628 円
計画研究 04：特任教授 1 名 研究の遂行 966,197 円
計画研究 04：特任助教 1 名 研究の遂行 955,584 円

・その他

計画研究 05：本領域で使用する既存の機器(質量分析装置等)の修理 5,681,979 円
計画研究 02：本領域で使用する既存の機器(共焦点顕微鏡)の修理 1,580,652 円
総括班：論文紹介サイト・ユビキチンフォーラムの設置 1,145,550 円
総括班：H25 年度第 2 回班会議・会議費 545,870 円
総括班：新学術領域研究サイト制作・サーバ・ドメイン作成 485,775 円
総括班：キックオフシンポジウム・会議費 306,760 円

【平成25年度】

・旅費

計画研究 05：班員、研究協力者の国内学術集会参加費用 5,681,979 円
計画研究 01：班員、研究協力者の EMBO conference(イタリア)参加旅費 773,696 円
計画研究 06：班員の Cold Spring Harbor シンポジウム(アメリカ)参加旅費 330,500 円

・人件費・謝金

計画研究 01：特定研究員 2 名 研究の遂行 8,768,958 円
計画研究 02：研究員 2 名 研究の遂行 5,818,165 円
計画研究 01：研究員、技術補佐員各 1 名 研究の遂行 4,499,194 円
計画研究 08：研究員 1 名 研究の遂行 4,497,845 円
計画研究 04：特任教授 1 名 研究の遂行 3,485,440 円
計画研究 04：特任助教 1 名 研究の遂行 3,963,564 円
総括班：事務補佐員 2 名 領域の円滑な運営のための事務補助 2,936,970 円
計画研究 05：実験補助員 1 名 研究の遂行 1,049,765 円

・その他

計画研究 05：本領域で使用する既存の機器(共焦点顕微鏡)の修理 3,080,732 円
総括班：H25 年度第 2 回班会議・会議費 1,084,750 円
総括班：「ユビキチン制御」ニュースレター No 1 発行 892,500 円

【平成26年度】

・旅費

総括班：国際シンポジウム 外国人研究者 4 名招へい旅費 3,540,240 円
総括班：班員 Ubiquitin Conference2014(アルゼンチン)参加旅費 995,620 円
計画研究 05：班員、研究協力者の国内学術集会旅費 571,920 円

・人件費・謝金

計画研究 01：特定研究員 1 名 研究の遂行 6,129,698 円
計画研究 08：研究員 1 名 研究の遂行 4,499,040 円
計画研究 04：特任助教 1 名 研究の遂行 3,977,613 円
計画研究 01：研究員 1 名 研究の遂行 3,867,793 円
計画研究 02：研究員 2 名 研究の遂行 3,233,668 円
総括班：事務補佐員 2 名 領域の円滑な運営のための事務補助 1,635,217 円
計画研究 02：研究補助 1 名 研究の遂行 882,000 円
計画研究 05：実験補助員 1 名 研究の遂行 678,409 円

・その他

計画研究 01：動物飼育管理負担金 5,676,237 円

計画研究 05 : 本領域で使用する既存の機器の修理 2,776,609 円
総括班 : 第 1 回若手シンポジウム・国際シンポジウム・会議費 1,138,812 円
計画研究 01 : 遺伝子改変マウス作製費 955,800 円
総括班 : 「ユビキチン制御」 ニュースレター第 2 号発行 648,000 円
総括班 : H26 年度班会議・会議費 352,080 円

【平成 27 年度】

・旅費
計画研究 05 : 班員、研究協力者の国内学術集会旅費
総括班 : 班員 Cold Spring Harbor meeting(Ubiquitin family)(アメリカ)参加旅費 499,730 円
計画研究 02 : 班員 EMBO Conference(クロアチア)参加旅費 406,440 円

・人件費・謝金
計画研究 08 : 研究員 2 名 研究の遂行 9,528,551 円
計画研究 01 : 特定研究員 2 名 研究の遂行 9,030,299 円
計画研究 02 : 研究員 3 名 研究の遂行 7,755,355 円
計画研究 04 : 特任助教 1 名 研究の遂行 3,988,408 円
計画研究 04 : 特任講師 1 名 研究の遂行 3,922,206 円
計画研究 01 : 研究員 1 名 研究の遂行 3,810,722 円
総括班 : 事務補佐員 2 名 領域の円滑な運営のための事務補助 2,162,773 円
計画研究 05 : 実験補助員 1 名 研究の遂行 1,744,339 円

・その他
計画研究 01 : 動物飼育管理負担金 6,882,028 円
計画研究 05 : 本領域で使用する既存の機器(シークエンサ)修理 1,928,927 円
総括班 : H27 年度第 2 回班会議・会議費 1,752,669 円
計画研究 01 : 遺伝子改変マウス作製費 1,062,720 円
総括班 : 「ユビキチン制御」 ニュースレター第 3 号発行 881,631 円
計画研究 01 : 本領域で使用する既存の機器(GE AKTAexporer10S)修理 585,360 円
総括班 : H27 年度第 1 回班会議・会議費 471,780 円

【平成 28 年度】

・旅費
404,780 円 計画研究 05 : 班員、研究協力者の国内学術集会旅費
215,940 円 総括班 : 国際会議海外研究者 2 名招へい旅費

・人件費・謝金
計画研究 08 : 研究員 2 名 研究の遂行 10,079,422 円
計画研究 02 : 研究員 2 名 研究の遂行 9,116,369 円
計画研究 01 : 技術補佐員 2 名 研究の遂行 6,629,931 円
計画研究 01 : 特定研究員 1 名 研究の遂行 5,749,075 円
計画研究 04 : 特任講師 1 名 研究の遂行 3,128,753 円
計画研究 05 : 研究員、実験補助員各 1 名 研究の遂行 2,863,386 円
総括班 : 事務補佐員 2 名分 領域の円滑な運営のための事務補助 2,187,772 円
計画研究 04 : 特任助教 1 名 研究の遂行 1,986,467 円

・その他
計画研究 01 : 動物飼育管理負担金 7,672,949 円
計画研究 03 : モノクローナル抗体作製委託 2,548,800 円
総括班 : H28 年度班会議・会議費 1,790,910 円
計画研究 01 : DNA マイクロアレイ解析受託 982,800 円
総括班 : 「ユビキチン制御」 ニュースレター第 4 号発行 629,100 円

(3) 最終年度(平成 28 年度)の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

ありません。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

ユビキチン修飾系は1978年にタンパク質分解系の一部として発見されたが、本領域研究開始時期には分解以外にも多彩な様式でタンパク質の機能を調節し、多様な生命現象の制御系として機能していることが示されつつあり、ユビキチン修飾系の分解以外の役割に関する重要性への認識が高まりつつあった。加えて、質量分析技術の高感度化はユビキチンリガーゼの多様なユビキチン修飾の識別と絶対定量、標的タンパク質の同定を可能とし、分野の発展に大きく寄与していたのに加え、構造生物学の発展によりユビキチン修飾系の酵素学、基質認識(タンパク質間相互作用による)の解明が急速に進みつつあり、世界のユビキチン研究は大きな変貌を遂げつつあった。

そのような情勢を踏まえ、本領域では世界トップレベルのユビキチンに特化した質量分析を用いた解析技法の確立と構造生物学者とユビキチンのバイオロジーの研究者との緊密な連携を図り、これまで世界に伍する業績を上げてきた我が国のユビキチン研究をさらに発展させることを目指した。

質量分析技術に秀でた計画研究07の佐伯の貢献もあり、領域研究開始年度に高分解能質量分析計を設置し、高感度検出系の樹立できた点は非常に大きな成果であり、領域内共同研究でとの共同研究でユビキチンのリン酸化修飾が家族性パーキンソン病の責任遺伝子産物のParkinリガーゼを活性化すること(Koyano et al. Nature 2014)、ユビキチンのアセチル化の役割(Ohtake et al. EMBO Rep. 2015)を示し、世界に先駆けて翻訳後修飾因子であるユビキチン自身の翻訳後修飾によってユビキチンの機能が調節されることを発表出来たことは世界のユビキチン研究における大きなインパクトであった。

ユビキチン修飾の種類、例えばポリユビキチン鎖の違いによってタンパク質の制御様式が異なることが指摘されていた、領域の開始時期にはユビキチン間結合が均一なポリユビキチン鎖が解析の中心であり、分岐鎖、混合鎖(図1参照)の存在は示唆されていたが、その生理作用は解析手法の難しさもあり端緒についたところであった。計画研究03の大竹の細胞内で最も多い2種のユビキチン間結合K48鎖、K63鎖の分岐鎖の証明とその機能の同定は(Mol. Cell 2016)、「細胞が分岐鎖を形成することでユビキチン間結合特異的な脱ユビキチン化酵素からポリユビキチン鎖を護る」との新たな概念を提起し、ユビキチン制御の新たな階層を提供した。

さらに、直鎖状ユビキチン鎖のB細胞リンパ腫発症への関与(計画研究01)、脱ユビキチン化酵素USP8のCushing病への関与の発見は(計画研究02、07)、ユビキチン系の異常による腫瘍化の分子メカニズムの理解、創薬にも影響を与えた。

本領域ではユビキチンを中核として種々の生命現象の研究を展開した。その結果、ユビキチンのリン酸化、アセチル化に代表される様にユビキチン系が他の翻訳後修飾系と連携しつつ多彩な生命現象に関与することを明確にし、その重要性は今後益々大きくなることが想定される。そのようなユビキチン系の重要性を鑑み、本領域において領域研究者が樹立してきたユビキチン解析用試料、プロトコールなどを日本の研究コミュニティーに提供出来るシステムの構築し、日本におけるユビキチン研究の研究資源の共有体制を構築したいと考えている。

ユビキチンは分解や一部の研究者が専業で研究を進める研究領域ではなく、ほぼ全ての生命現象に不可欠な翻訳後修飾系である。しかし、研究手法には熟練、洗練した研究手法が不可欠であり、今後も日本の生命科学研究の発展には他の翻訳後修飾と連携を図りつつ、世界トップレベルのユビキチン解析グループとユビキチン創薬への展開が不可避であり、そのような研究グループの樹立が望まれる。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

本領域は従来からユビキチン研究に従事してきた研究者を中心に、**ユビキチン修飾系の関与する多彩な生命現象の研究者が一同に会する点**が、他の新学術領域研究と大きく異なる点であった。本領域のもう 1 つの特徴は傑出した研究業績を有する 30 代(2 名)、40 代前半(1 名)の**若手研究者を計画研究の研究代表者に配置した点**である。そこで、**若手計画研究代表者を総括班の若手支援担当に抜擢**して領域全体会議での若手発表コーナーの設置や、若手と計画研究者とのディスカッションを充実させるなどの施策を実施した。

加えて、国際的な視点、海外の研究者と互して研究を推進していく事が出来る様に、若手研究者が「世界に触れる」ことが必要であると考え、平成 26 年度に海外の気鋭のユビキチン研究者数名を招聘して開催した国際ワークショップの際に若手ワークショップを同時開催した。同若手ワークショップでは参加若手研究者は**英語での口頭発表、ポスター発表を行い、招へい外国人研究者が座長となって積極的にディスカッションしたの**に加え、**Meet the professor セッション**を設け、招へい研究者と若手研究者がサイエンス、研究者としてキャリアデザインなどを少人数で討議した。

上記の様な取り組みが奏功したのか、本領域研究からは多くの若手研究者が巣立っている。

公募研究の代表者 1 名が大阪大学・高等共創研究院教授に就任し、2 名の計画研究参画者が独立准教授として**研究室を主宰**している。また、計画研究代表 07 の佐伯 泰(公益財団法人東京都医学総合研究所 主席研究員→同 副参事研究員)を含め、5 名の若手研究者が昇任したに加え、公募研究代表者 1 名が准教授に就任し、研究協力者として参加した**若手研究者のうち 15 名が助教に就任**している。加えて 5 名が海外(アメリカ 3、イギリス 1、イタリア 1)でポスドク研究員として研究に従事し、内 1 名は帰国後助教に就任するなど、多くの若手が**研究者として巣立**っている。

さらに、計画研究 07 の佐伯が文部科学大臣表彰若手科学者賞、公募研究代表者の弓本佳苗と研究協力者の平野有沙が井上科学振興財団の井上研究奨励賞を受賞したのをはじめ、多くの若手が学会奨励賞、ポスター賞を受賞するなどの活躍をしている。

11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

【田中 啓二:東京都医学総合研究所・所長】

新学術領域「ユビキチンネオバイオロジー：拡大するタンパク質制御システム」は、未曾有に拡大しているユビキチン化修飾の多様性（ユビキチンコード：生成・解読・切断）の解明を目指した意欲的な取り組みであり、事後報告書を詳細に点検すると、世界を先導する優れた成果を数多く挙げ、新しい世界を開拓してきたと、総評できる。特筆すべき業績を数例挙げると、「A01 ユビキチン修飾系による生体制御機構」では、LUBAC リガーゼによる NF- κ B シグナル系の制御機構とその破綻による疾病研究の解明が大きな成果を収め、国内外のユビキチン研究を先導する典型となった。またユビキチンのアセチル化修飾やリン酸化修飾の存在の証明とその意義の解明は、世界に燦然と輝く独創的な成果であり、翻訳後修飾分子の翻訳後修飾機構という新概念を樹立した。また「A02 ユビキチン修飾の識別、検出法の開発とその応用」では、世界最高レベルの高感度質量分析計を駆使した多彩なユビキチン鎖の定量解析は、多くの共同研究を生み、かつその成果は一流誌への発表に結実した。さらにユビキチン関連の構造解析研究も多数の共同研究に発展、面目躍如の活躍をして新学術研究の有用性を遺憾なく発揮した。これらの成果以外にもさらに多くの共同研究が実施され、新学術研究ならではの相加的・相乗的効果を生んだことは、特筆すべきことであった。加えて詳細を記載することはできなかったが、計画研究班員のみならず公募研究班員も多くの優れた成果を挙げたと判断できる。またこの新学術班で創出した技術がリソースとして世界の研究の発展に資する有効性を示したことも高く評価される。と同時に、ユビキチンフォーラムを通じて、ユビキチン研究を幅広く広報するとともに、研究成果と技術を共有していることは、今後のユビキチン研究の発展に計り知れない波及効果を示すと思われる。総じて領域代表者の卓越した牽引・指導力と総括班の積極的な活動が功を奏して、本新学術研究は素晴らしい成果を挙げたと総括できる。

【大隅 良典:東京工業大学・科学技術創成研究院・栄誉教授】

新学術領域研究のあり方として、大きな成功例であると考えられる。その要因の一つは、代表者の明確な目標設定と運営方針にあったと言えよう。ユビキチンの生理機能は拡大の一途を辿り、生物学的な意義を網羅的に取り上げることで、大きなグループ研究としての新規性のある展開は難しい時期にきていると判断される。全体として生化学を基盤として、構造と機能の解明を図ることが共通認識となっている点が評価される。そのために本領域の目的として、明確に新しい手法の導入によって、新しい研究の質的展開を図ることが謳われ、この点が本領域を牽引したと言えよう。高額な質量分析器を導入し、それが本課題の遂行する上で未知であったポリユビキチンの多様性に定量性のある解析が可能となった点は大きな成果である。またユビキチン自身のリン酸化、アセチル化などの修飾の同定とその生物学的な意義が明らかにされたことは、国際的にも高い評価がなされる成果として特記される。直鎖状ユビキチン鎖の重要な機能の解明など、本研究で得られた成果のいくつかは、医薬などの開発につながるものが期待されるものであり、その点を明確に意識して取り組みがなされても良かったかも知れない。

公募研究ではユビキチン関連領域の将来を支える若手を育成することを明確に意識された構成になり、多様な研究手法にも着目した点で十二分に機能したと言える。成果発表、および議論の場としての班会議も有効に機能したと思われる。

このような地道な学術領域研究課題は継続されるようなシステムが強く望まれる。

【水島 昇:東京大学・大学院医学系研究科・教授】

本新学術領域が対象としているユビキチンは、従来は分解シグナルとしての機能が注目されていたが、近年はその役割をはるかに超えたユビキチンの多彩な機能が注目されている。さらに、ユビキチン鎖自体にも多様性があり、それが細胞のさまざまな機能と独立して関連することも明らかになってきている。このような背景において、本領域が果たす役割は大きく、実際この5年間に十分な成果が得られたと言える。ほとんどすべてのタンパク質がユビキチン修飾をうけるであろうことを考えると、研究が個々の基質のバイオロジーに発散してしまうことが懸念されるにもかかわらず、領域代表のリーダーシップのもとに、あくまでもユビキチン鎖修飾に焦点をおいた多角的研究が推進された。その結果、ユビキチン鎖の構造、多様性、可逆性、生物学的意義について分野横断型のレベルの高い

成果が多く得られた。さらに、このような基礎的研究から、下垂体性クッシング症候群の主たる原因の解明に至ったことは特筆に値する。このような成果が得られたことには、「領域」としてのグループ運営に成功していることが大きな要因になっていると言える。特に、ユビキチン修飾の解析に重要な質量分析や構造解析などの専門家（しかもユビキチン研究に強い）をグループ内に配置し、必要に応じて適切に予算配分したことが、多くの領域内共同研究を生み出した。個々の優れた研究者がなし得る以上のことがなされたことは、新学術領域研究のねらいに合致するものであり、本制度そのものの成功でもあると言える。このようなプラットフォームは世界有数なものであろう。

【白川 昌宏:京都大学・大学院工学研究科・教授】

本新領域研究は、領域代表の強いリーダーシップと優れた見通しの基、傑出した研究チームの構築とまさにネオバイオロジーと呼びうる研究成果を生み出した。先ず、領域開始の早い時期に高感度なポリユビキチン鎖の絶対定量法、ポリユビキチン化基質の特異的、網羅的な同定法等の優れた技術を樹立し、生命科学の様々な領域の研究者に利用可能にし、それぞれの分野におけるポリユビキチン鎖の役割を示し得た。また、それらの情報や試料を分析にフィードバックすることで、コードとしてのポリユビキチン、特に分岐鎖型、ハイブリッド鎖やユビキチン以外の修飾因子を含むユビキチン修飾の生理的な役割などの画期的な発見に繋がった。また、関与する疾病も、神経変性、免疫アレルギー、感染症、ガンなどと広範囲に及び、得られた知見による社会的波及効果も大きい。以上をもって、本研究を極めて高く評価する。

【村田 茂穂:東京大学・大学院薬学系研究科・教授】

本領域の目標である「世界レベルのユビキチン解析手法の確立とユビキチンコードによる新たな生体制御機構の解明」が見事に達成され、大いに評価できる成果といえる。リン酸化、アセチル化といったユビキチン自体の翻訳後修飾や分岐鎖ユビキチンの生物学的意義を明らかにした成果は、ユビキチン研究の新時代を切り拓く成果である。しかもこれらの主要な研究成果の多くが佐伯、大竹という若手研究者を中心としてなされたことは、次世代のユビキチン研究を牽引する人材の育成に成功した証でもあり、両者を計画研究に抜擢した研究代表者の慧眼であるといえる。その他の計画研究も非常に質の高い成果をコンスタントに挙げており、大いに評価される。公募研究との共同研究も期待通り進展した。若手研究者育成のための取り組みも印象的であり、特に海外のトップサイエンティストを招いて、大学院～ポストドクと車座になって議論する試みは若手に大きな刺激を与えた。

以上、領域目標の高いレベルでの達成と若手研究者の育成という観点から、本研究領域は極めて高く評価されると総括する。

【永田 和宏:京都産業大学・タンパク質動態研究所・所長】

ユビキチンは分解と密接に関連して研究が展開し、本新学術領域の発足時には、分解以外のユビキチンの役割についてまだ知識が乏しかった。ユビキチンの修飾様式の違いによってタンパク質の制御様式が異なることを踏まえ、本領域では分解以外のユビキチンの役割、ユビキチンネオバイオロジーの確立と発展を目指して研究を推進した。

ユビキチン修飾の構造の多様性に対応して、それに結合するタンパク質、それによる異なる機能の相関を高感度質量分析計を駆使して明らかにした業績、例えば、ユビキチンのリン酸化とミトコンドリア品質管理、アセチル化と転写調節、NF- κ B 活性化における M1 鎖と K63 鎖の役割分担などの同手法を用いた成果は、同検出技法を共同研究として領域研究者が容易に利用可能とした点など、班員への便宜を考えても非常に高く評価できるものである。またエレガントな手法を用いて分岐ユビキチン鎖の検出に成功し、その生理作用を明らかにしたことも高く評価できる。従来から知られていたユビキチン修飾とその生理・病理作用に関しては、岩井代表の研究をはじめ多くの成果が得られており、本領域全体としての成果は当初の目標を十二分に達成したと高く評価できる。