

領域略称名：ケモユビキチン

領域番号：8001

令和2年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」

領域設定期間

平成30年度～令和4年度

令和2年6月

領域代表者 公益財団法人東京都医学総合研究所・基礎医科学研究分野・

プロジェクトリーダー・佐伯 泰

目 次

研究組織

- | | | |
|---|----------------|---|
| 1 | 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 | 公募研究 | 3 |

研究領域全体に係る事項

- | | | |
|----|------------------------|----|
| 3 | 研究領域の目的及び概要 | 5 |
| 4 | 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 7 |
| 5 | 研究の進展状況及び主な成果 | 9 |
| 6 | 研究発表の状況 | 14 |
| 7 | 研究組織の連携体制 | 19 |
| 8 | 若手研究者の育成に関する取組状況 | 20 |
| 9 | 研究費の使用状況・計画 | 21 |
| 10 | 今後の研究領域の推進方策 | 22 |
| 11 | 総括班評価者による評価 | 24 |

研究組織

(令和2年6月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	18H05497 ケモテクノロジーが拓くユビキチン ニューフロンティア	平成30年度 ～ 令和4年度	佐伯 泰	公益財団法人東京都医学総合 研究所・基礎医科学研究分野・ プロジェクトリーダー	4
A01 計	18H05498 ケモテクノロジーと質量分析計を 活用したユビキチンコードの解読	平成30年度 ～ 令和4年度	佐伯 泰	公益財団法人東京都医学総合 研究所・基礎医科学研究分野・ プロジェクトリーダー	2
A01 計	18H05499 ケモテクノロジーを利用したユビ キチン鎖の機能解析と制御	平成30年度 ～ 令和4年度	岩井 一宏	京都大学・大学院医学研究 科・教授	2
A01 計	18H05500 ケモテクノロジーを利用したタン パク質分解制御	平成30年度 ～ 令和4年度	村田 茂穂	東京大学・大学院薬学系研 究科・教授	2
A01 計	18H05501 ケモテクノロジーの分子基盤を創 出するユビキチン構造生物学	平成30年度 ～ 令和4年度	深井 周也	京都大学・大学院理学研究 科・教授	1
A02 計	18H05502 ケミカルプロテインノックダウン 技術の開発と細胞制御	平成30年度 ～ 令和4年度	内藤 幹彦	国立医薬品食品衛生研究 所・有機化学部・主任研究 官	4
A02 計	18H05503 ユビキチン機能制御のためのケミ カルバイオロジー	平成30年度 ～ 令和4年度	吉田 稔	国立研究開発法人理化学研 究所・環境資源科学研究セ ンター・副センター長	3
A02 計	18H05504 ユビキチンコードのケミカル合成	平成30年度 ～ 令和4年度	岡本 晃充	東京大学・先端科学技術研 究センター・教授	1
計		平成30年度 ～ 令和4年度			
計		平成30年度 ～ 令和4年度			
総括班・総括班以外の計画研究 計 8 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	19H05280 TRIM 型ユビキチンリガーゼの物性と動作原理の解析	令和元年度 ～ 令和2年度	畠山 鎮次	北海道大学・医学研究院・教授	1
A01 公	19H05281 特異的ユビキチン鎖を標的としたRQC 制御の分子基盤の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	稲田 利文	東北大学・薬学研究科・教授	1
A01 公	19H05282 ユビキチンケモテクノロジーを活用した細胞生死バランス制御による疾患治療戦略の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	松沢 厚	東北大学・薬学研究科・教授	1
A01 公	19H05285 ケモテクノロジーで探る DNA メチル化部位特異的なユビキチンシグナル機能とその制御	令和元年度 ～ 令和2年度	西山 敦哉	東京大学・医科学研究所・准教授	1
A01 公	19H05289 ケモテクノロジーを活用した脱ユビキチン化酵素 USP8 の作用機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	福嶋 俊明	東京工業大学・科学技術創成研究院・助教	1
A01 公	19H05293 ケモテクノロジーを活用したプレエンプロティヴ経路特異的 Ub デコーダーの作動機構解明	令和元年度 ～ 令和2年度	川原 裕之	東京都立大学・理学研究科・教授	1
A01 公	19H05294 (廃止) UHRF1 によるマルチモノユビキチン化反応の構造基盤	令和元年度 ～ 令和元年度	有田 恭平	横浜市立大学・生命医科学研究科・准教授	1
A01 公	19H05296 直鎖状ユビキチン鎖を標的としたケモテクノロジーによる病態解析	令和元年度 ～ 令和2年度	及川 大輔	大阪市立大学・大学院医学研究科・講師	1
A01 公	19H05297 非典型的ユビキチン化の機能と破綻、その人工的制御	令和元年度 ～ 令和2年度	森戸 大介	昭和大学・医学部・講師	1
A01 公	19H05299 UBL3 ケモテクノロジーによる、エクソソーム輸送に対するユビキチン関連分子の解析	令和元年度 ～ 令和2年度	上田 洋司	藤田医科大学・総合医科学研究所・助教	1
A01 公	19H05300 RFFL による形質膜タンパク質品質管理作動機構の解明と CF 創薬への応用	令和元年度 ～ 令和2年度	沖米田 司	関西学院大学・理工学部・教授	1

A02 公	19H05283 ユビキチンコード解析のための二次構造によらないステーブルペプチドの創製	令和元年度 ～ 令和2年度	高岡 洋輔	東北大学・理学研究科・講師	1
A02 公	19H05284 光可逆的蛋白質ラベル化技術に基づく蛋白質分解の時空間制御	令和元年度 ～ 令和2年度	水上 進	東北大学・多元物質科学研究所・教授	1
A02 公	19H05286 ユビキチンテクノロジーの創出によるウイルス出芽の解剖	令和元年度 ～ 令和2年度	有井 潤	神戸大学・医学研究科・特命准教授	1
A02 公	19H05287 ポリユビキチン鎖およびユビキチン化タンパク質の高効率化学合成	令和元年度 ～ 令和2年度	林 剛介	名古屋大学・工学研究科・准教授	1
A02 公	19H05288 高分子を活用するユビキチン選択的認識・標識法の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	北之園 拓	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・助教	1
A02 公	19H05290 ユビキチン鎖の空間配向制御を指向した非水解性アルケン型ユビキチン結合等価体の創出	令和元年度 ～ 令和2年度	鳴海 哲夫	静岡大学・工学部・准教授	1
A02 公	19H05292 USP ファミリーの脱ユビキチン化酵素を特異的に阻害する低分子化合物の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	高橋 宏隆	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・講師	1
A02 公	19H05295 ユビキチン化タンパク質ならびにその連結様式を解析するためのケミカルプローブ創製	令和元年度 ～ 令和2年度	伊藤 幸裕	大阪大学・産業科学研究所・准教授	1
A02 公	19H05298 ユビキチン鎖種特異的な高感度アプタマーアレイの開発	令和元年度 ～ 令和2年度	岡田 麻衣子	東京工科大学・応用生物学部・助教	1
A02 公	19H05302 β -TrCP のリン酸化基質への結合に拮抗する小分子探索と蛋白質分解誘導系への応用	令和元年度 ～ 令和2年度	渡邊 信元	国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・ユニットリーダー	1
公募研究 計 21 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

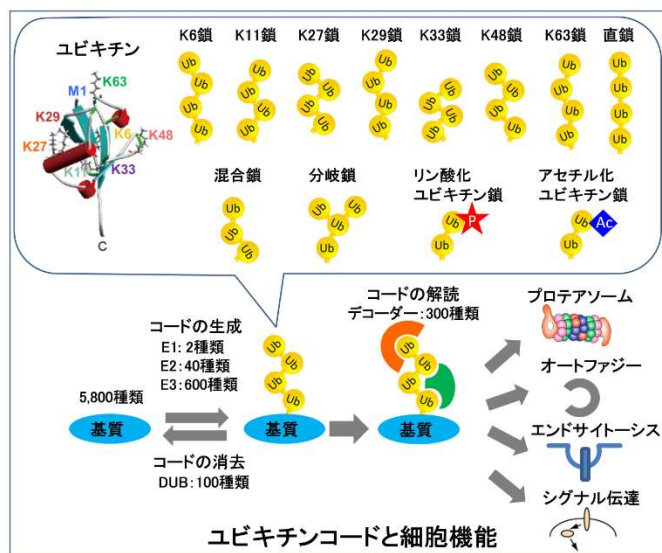
研究領域全体に係る事項

3 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

研究目的

ユビキチン修飾は、プロテアソームによるタンパク質分解だけではなく、シグナル伝達、タンパク質の輸送、DNA 修復、選択的オートファジーなど様々な細胞機能を制御することがわかってきた。この多様な機能を生み出す基盤は、ユビキチン修飾の構造多様性(ユビキチンコード)にある(右図)。ユビキチンは自身がユビキチン化されることで8種類のユビキチン鎖(K6鎖、K11鎖、K27鎖、K29鎖、K33鎖、K48鎖、K63鎖、M1鎖)を形成するが、近年、異なる鎖が混在する混合鎖や、枝分かれした分岐鎖、さらにリン酸化などのユビキチン自身の化学修飾がみつきり、ユビキチンコードは想定を遥かに超えた複雑さを呈してきている。また、ユビキチン修飾は多彩な細胞機能を持つため、ユビキチンコードの生成や解釈、消去に関わる制御分子の異常が、がんや神経変性疾患、免疫疾患などの様々な疾患を引き起こすことも次々と明らかになってきている。



しかしながらユビキチン修飾系による細胞機能制御や疾患における重要性が広く認識されているにも関わらず、ユビキチンコードの作動機構の全貌は未だ不明である。これはユビキチンコードの生成や解釈に関わる分子の多くが細胞の生存に必須な経路を制御するためであり、従来の遺伝学的、分子生物学的、生化学的手法による解析のみではアプローチに限界があるためである。

一方、世界ではプロテアソーム阻害剤によるがん治療の成功を契機として、ユビキチン修飾系を標的とした阻害剤開発「ユビキチン創薬」が大規模に進展している。また、ユビキチンリガーゼと基質タンパク質の両者と結合するキメラ化合物 PROTAC (proteolysis-targeting chimera) や SNIPER (specific and nongenetic IAP-dependent protein eraser)、CRBN (セレブロン) モジュレーターによるプロテインノックダウン技術の開発がアカデミアや製薬会社を巻き込んで未曾有に拡大しており、ユビキチン研究とケミカルバイオロジーの融合によるグループ形成の機運が急速に高まっている。

そこで、本領域では世界の流れを先取りし、さらには世界をリードするために、ユビキチン研究で世界を牽引してきた研究者(岩井、村田、深井、佐伯)に加え、ユビキチンと有機化学の融合研究の第一人者(内藤・石川・伊藤)、ケミカルジェネティクスの開拓者(吉田)、機能性ペプチドの開発者(二木・出水)、タンパク質化学合成法の開発者(岡本)を計画班に結集、さらに多様なユビキチン研究者、有機化学者を公募研究に加えて、化学技術(ケモテクノロジー)により「ユビキチンコード」を識る、操る、そして創ることを目指した次世代型ユビキチン研究(ニューフロンティア)を創成する。

全体構想

本領域は、日本をリードするユビキチン研究者と生命科学研究を志向する有機化学者が連携し、ユビキチンにフォーカスしたケモテクノロジーを共同開発し活用することで、未だ全容が不明であるユビキチンコードの動作原理解明と、ユビキチン修飾系を利用した新しい細胞機能制御技術の創出を目的としている。そこで、ケモテクノロジーの効果的な介入点を明確にし、個々のユビキチンコードの動作原理解明に挑戦する研究項目 A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解釈と制御」と、ユビキチン専用の様々な化学ツールを開発し応用研究を展開する研究項目 A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」の二つのグループを設ける。総括班は、全計画研究班員が参画し、新規ケモテクノロジーの発展

を支える研究プラットフォーム（化合物スクリーニング・化合物合成、ペプチド合成、タンパク質化学合成、質量分析解析、構造解析）を整備し、本領域の研究全般の陣頭指揮を執ることで、異分野融合の連携研究を強力に推進する（右図）。

具体的には、以下のような研究課題に取り組む。

1. ユビキチンコードの全体像解明

細胞内において、ユビキチン修飾の構造多様性がどの程度あるのか、ユビキチンコードの全体像はまだ不明である。そこで、最先端プロテオミクス法とケモテクノロジーを用いて、ユビキチン修飾の高次構造解析を実施し、その全体像解明に挑む。

2. ユビキチンコードの解読機構解明と制御

ユビキチンコードは多種多様なユビキチン結合分子により識別されることで機能を発揮するが、デコード機構の詳細とデコーダー分子の使い分け、機能連携、階層性などは殆ど不明である。そこで、ユビキチン鎖とユビキチン結合タンパク質のタンパク質間相互作用（PPI : protein-protein interaction）を破壊する細胞膜透過性短鎖架橋ペプチド（ステーブルペプチド）、低分子化合物、人工抗体などの化学ツールを方法論も含めて開発する。そして、それらのケモテクノロジーを用いて、ユビキチンコード、ユビキチンデコーダー分子のタイムリーかつ選択的な阻害を実現することで、様々なユビキチン依存的経路における個々のユビキチンコードの作動機構を明確にする。

3. プロテインノックダウン技術の拡大

PROTAC/SNIPER によるプロテインノックダウン技術を拡大し、発がんの原因となるがん特異的融合タンパク質、細胞膜受容体タンパク質、凝集性タンパク質等の分解誘導系を作出すると共に、生成するユビキチン修飾と作用機序の詳細を解明する。さらに、ユビキチン化を介さず直接タンパク質やオルガネラを分解誘導する方法論を創出する。

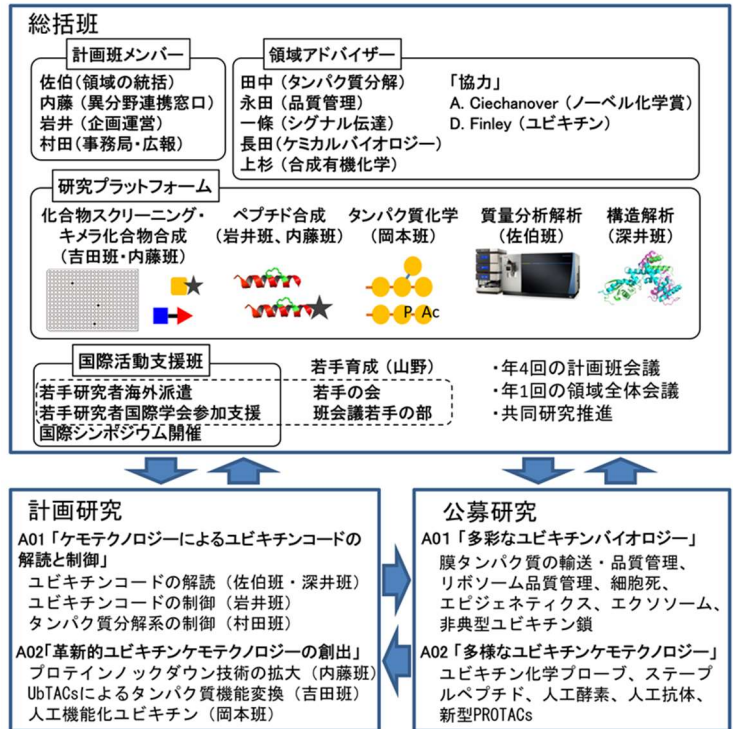
4. ユビキチン制御キメラ化合物（UbTAC）の創出

新規ユビキチン E3 リガーゼ、標的タンパク質リガンドの効率的なスクリーニング法、それらリガンドを迅速にキメラ化合物に出来る合成系を作出し、任意のタンパク質に種々のユビキチン鎖を導入し分解だけでなく局在や活性を制御する新規化合物 UbTAC（ubiquitin-targeting chimera）を開発する。

5. ユビキチン鎖の合成化学

多様なユビキチン鎖を化学合成する技術を開発する。さらに、部位特異的な官能基導入により人工機能化したスーパーユビキチンを創り、新規デコーダー分子の探索や脱ユビキチン化酵素の性状解析の研究ツールとすることで、ユビキチン研究を加速させる。

本研究領域の成功により、生命科学者は新しい方向性のユビキチン研究を開拓でき、有機化学者は複雑なユビキチン修飾系を題材にしたことで新しい生命科学解析の方法論を開拓できる。さらに、ユビキチン修飾はほぼあらゆる生命現象に関与し、多くの疾患に関与していることから、開発されるユビキチン専用の化学ツールは、ライフサイエンス研究全般の発展に大きく寄与すると同時に爆発的に進展しているユビキチン創薬への波及効果が期待できる。



領域全体の組織図

4 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

【採択時の科学研究費補助金審査部会における所見】

本研究領域は、様々な細胞機能を制御するユビキチン修飾及びその多様性の意義に迫る研究提案である。ユビキチンの研究者とケミカルバイオロジーの研究者が連携することで、有機化学的な新手法の開発と活用が可能になり、これまでの生化学的分析や分子遺伝学的手法では解らなかったユビキチンコードの新たな機能の解明が期待できる。その成果は、生命科学全般に大きな貢献をもたらすものであり、学術的・社会的な波及効果は極めて大きい。本研究領域は、先行の研究領域である「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」（平成24～28年度）で得られた優れた研究実績に裏付けられた綿密な研究計画から成り、国際的優位性を保ちつつ研究を推進することが可能である。社会的にも要請されているアカデミア創薬に突破口を開く、新たな学理の創出を期待したい。

研究領域の構成に関しては、有機的な連携体制が工夫されている。領域代表者・研究分担者の研究が円滑かつ効果的に展開できるシステムとなっており、領域代表者のビジョンやリーダーシップにも期待できる。

一方、融合領域の推進の鍵となるであろう若手研究者の育成や海外派遣支援体制の拡充及び有力な有機合成化学者の更なる参画については、検討が必要である。

【対応状況】

1. 若手研究者の育成について

以下のような方策により、若手研究者・大学院生の育成に努めた。

- **公募研究への参画の呼びかけ**：次世代のユビキチン研究を担う若手研究者の本領域への参画を促すため、公募要領に「公募研究では、計画研究と相乗的に展開可能で、領域の発展に貢献できる挑戦的な提案を広く募集する」という文言を加えると共に、Kick-off シンポジウムにて、若手研究者の新規参入を期待する旨を伝えた。それが功を奏し、公募研究申請では、独自性の高いユビキチン研究を推進している若手研究者による研究提案、精力的な若手有機化学者からの創造的な研究提案が多数あった。そこで、公募研究審査専門委員会において協議し、採択件数を15件から20件に増やすことにした。その結果、全班員35名のうち30代が8名、45歳以下が12名と若手研究者から中堅の研究者が半数以上を占めるに至り、年齢層のバランスがとれたアクティビティの高い研究体制を構築できた。
- **発表機会の拡充**：2回の領域班会議にて若手研究者・大学院生によるポスター発表会を計画通り実施した他、トップジャーナル掲載の経験をもつ若手研究者15名の口頭発表を中心としたユビキチン研究会を第1回領域班会議と共催で開催した（参加者111名）。また、領域関連のシンポジウム・ワークショップ9件中6件において、若手研究者を複数名加えたプログラム編成とした。いずれも盛況であり、これらにより今後の活躍が期待される若手研究者を各方面で紹介することができたと共に、若手研究者のモチベーション向上、研究交流の契機、さらに大学院生への良い刺激となった。後半の2020年度以降の領域班会議、共催シンポジウム・ワークショップ、領域主催国際シンポジウムにおいても、若手研究者の口頭発表の機会を多数設けることとする。また、ニュースレターに掲載するミーティングレポートは、若手研究者・大学院生に執筆依頼しており、簡潔に文章をまとめあげる文章能力の向上にも一役買っていると考えている。
- **共同研究実施による育成**：本研究領域の目的を成就させるため、領域内共同研究の積極的な実施を呼びかけると共に、総括班により研究者間のマッチングをしてきたが、その背景には若手研究者・大学院生の研究能力の向上も含まれている。現在、異分野連携57件を含む計105件の領域内共同研究が実施されており、研究室間の多様かつ親密な交流が生まれている。その結果、多くの若手研究者・大学院生が個々の研究討議に参加することで、所属研究室以外の研究者と直接交流する機会が増えており、多様な実験技術、論理的な思考能力、研究プレゼンテーション能力の向上に役立っている。また、本領域の研究を持続可能とするには、バイオロジーと有機化学の双方に精通した若手リーダーの育成

が肝要である。そこで、化学ツールを切望している若手ユビキチン研究者、精力的に活動している若手有機化学者 10 名を中心とした戦略会議を総括班経費により開催した。その結果、今後の領域推進に資する革新的な研究テーマの創出につながり、若手研究者同士による異分野連携の共同研究が複数開始したところである。

2. 若手研究者の海外派遣支援体制について

- **国際会議参加支援**：若手研究者の国際学会参加を促進する目的で、2019 年度以降、各年 3 件程度について参加費・旅費を総括班から支援する予定であった。科学研究費補助金審査部会における指摘に対応するため、支援件数を 8 件に増やし、領域班会議や領域ホームページ、e-mail により広く募集した。2019 年度は、若手研究者計 4 名が本支援を受けて、EMBO Conference、Discovery on Target 2019 に参加・発表した。残りの 4 枠については、年度末に開催予定であった Keystone Symposia への参加支援を予定していたが、新型コロナウイルスのパンデミックの影響で開催中止となり断念した。一方、領域班会議等での国際会議参加の呼びかけに応じ、計 8 名の若手研究者・大学院生が別経費により ASCB EMBO 2019 などに参加した。なお、学会で得られた最新の情報は、ミーティングレポート等により領域内で共有した。
- **海外短期留学**：総括班予算が限られているため、件数を増やすことができなかったが、佐藤裕介博士（計画研究 04）、横尾英知博士（計画研究 05）の 2 名がそれぞれ海外トップラボに短期留学した。佐藤博士は、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析やトモグラフィーの研究で世界的に有名な Max Plank Institute (独)・Baumeister 博士の研究室にて、6 量体型 ATPase である p97 の単粒子解析に成功し、現在、本領域の中心課題である p97 複合体および IAP 複合体の構造解析に着手している。横尾博士は One-Bead One-Compound ライブラリー法によるペプチド合成で著名な The Scripps Research Institute (米)・Kodadek 博士の研究室にて、ペプチドの設計・合成・評価法を学び、現在、ペプチド型分解誘導剤を開発している。Baumeister 研究室、Kodadek 研究室とは今後も共同研究を推進する予定であり、本領域の国際的なネットワーク作りに貢献している。また、別経費により、大学院生 1 名（計画研究 07）がタンパク質化学合成のトップラボに海外短期留学を実施し、本領域との関連した研究を推進している。

3. 有力な有機合成化学者の更なる参画

審査結果の所見での指摘に対応するため、公募要領に以下の文言を加えることで、ユビキチン研究に挑戦する有機合成化学者の参画を促した。「公募研究では、計画研究と相乗的に展開可能で、領域の発展に貢献できる挑戦的な提案を広く募集する」、「研究項目 A02 では、主に有機化学の視点によりユビキチンの新規解析技術を開発する研究を募集する」。また、Kick-off シンポジウムにて有機合成化学者の本領域への新規参入を訴えた。その結果、実績のある有機合成化学者の水上、渡邊の参画、さらにアクティビティの高い若手の有機化学者、伊藤（化合物合成）、鳴海（化合物合成、ペプチド合成）、高岡（ペプチド合成）、林（ペプチド合成）、北之園（ヘテロポリマー合成）が公募研究に参画した。また、研究項目 A01 についても、有機化学者と連携した研究を推進している松沢、西山、川原、及川、沖米田が参画し、全体として有機化学色の強い研究班を構築することができたと考えている。

5 研究の進展状況及び主な成果

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 設定目標と進展状況

本領域は、日本をリードするユビキチン研究者と生命科学研究を志向する有機化学者が連携し、ユビキチンにフォーカスしたケモテクノロジーを共同開発し活用することで、未だ全容が不明であるユビキチンコードの動作原理解明と、ユビキチンを利用した新しい細胞機能制御技術の創出に挑む。便宜上、研究項目 A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解読と制御」と、ユビキチンの制御ツールの開発と応用研究を展開する研究項目 A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」の二つのグループを設けているが、これらの研究は相互補完であるため、全ての計画研究、公募研究が有機的に結びつき、グループの垣根を越えて個々の研究に参画している。以下、各研究項目の進展状況を述べる。

研究項目 A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解読と制御」

A01 に属する計画研究 4 グループは、質量分析計 (MS) を用いたユビキチンコードの多様性の解析、プロテアソーム依存的分解、ユビキチン選択的オートファジー、炎症シグナル伝達における個々のユビキチン修飾の解読機構解明とケモテクノロジーによる制御を最終目標としている。中間評価実施時までの目標として、ケモテクノロジー介入点の決定、ケモテクノロジー開発と評価系の作出を設定した。多様なユビキチンコード研究を推進すべく、公募研究 10 件では、独自性の高いユビキチンバイオロジー研究あるいは非典型ユビキチン鎖に関する研究を推進している。

佐伯班(計画研究 01)は、様々なケモテクノロジー評価と細胞内におけるユビキチン修飾構造多様性の解明に向けて、まず、ユビキチン解析に特化した最先端プロテオミクス解析法の開発を進めた。当初の計画通り、総括班により設置した超高性能 MS の運用を開始し、世界トップレベルの高深度比較プロテオーム解析法、超高感度ユビキチン鎖絶対定量法を確立した。現在までに SNIPER や CRBN モジュレーターの基質特異性評価 (内藤班と共同研究)、Middle-down MS 法を用いたユビキチン修飾の高次構造解析 (岡本班との共同研究) に成功しつつあり、さらに領域内で実施されている多様なユビキチンコード研究の論文化に貢献した (岩井班 Nat Cell Biol 2020, 稲田 NSMB 2020、西山 Nat Commun 2020、及川 Commun Biol 2020 など)。一方、プロテアソーム経路の基質シャトル分子 RAD23B が K48 鎖と液-液相分離すること、鎖長を識別する高次構造識別デコーダーであることを見出した (Nature 2020, 村田、稲田との共同研究)。RAD23B などのデコーダー分子の機能阻害を可能とする低分子化合物、ステーブルペプチドの評価系開発も進展している (吉田班、内藤班、深井班との共同研究)。岩井班(計画研究 02)は、M1 鎖、K48 鎖、K63 鎖など、複数のユビキチン修飾が有機的に連携して制御している TNF- α シグナル系をモデルとして、個々のユビキチン鎖とデコーダー分子の相互作用を阻害するステーブルペプチドを開発し、それらを用いることで同シグナル系における個々のユビキチン修飾の機能を解明する研究を推進している。ステーブルペプチド合成法の改良を進め、M1 鎖解読を阻害するステーブルペプチドの開発に成功しつつある。また、M1 鎖形成 E3 リガーゼ LUBAC の自己モノユビキチン化による活性制御、LUBAC 阻害剤の開発などに成功している (Nat Cell Biol 2020、佐伯班との共同研究; Blood 2020、吉田班との共同研究)。村田班(計画研究 03)は、細胞内 2 大タンパク質分解経路プロテアソームとオートファジーにおけるユビキチンデコーダー分子群の詳細な機能解析を実施し、これらの分解経路を効果的に阻害するケモテクノロジー開発、さらに直接にタンパク質やオルガネラを分解するケモテクノロジー創出を進めている。ケモテクノロジー開発の評価系を既に確立し、一部については阻害化合物候補を取得している (吉田班との共同研究)。一方、SNIPER を用いたミトコンドリア強制ユビキチン化法を確立し用いることで、OPTN がユビキチン選択的マイトファジーを駆動する最重要分子であることを見出した (J Cell Biol in press、内藤班との共同研究)。深井班(計画研究 04)は、構造未知のユビキチン結合ドメインや脱ユビキチン化酵素の立体構造を決定し、新たな選択的ユビキチン鎖認識機構を原子レベルで解明するとともに、領域内で創出される機能性化合物やユビキチンが介する制御因子などの作用機構解明に必要な立体構造解析を実施する。これまで、プロテアソーム基質のアンフォールディングを実行する六量体 ATPase p97 のコファクター NPL4-UFD1 と K48 鎖の構造解析に成功し、NPL4 が K48 鎖特異的デコーダーであることを証明

した (Nat Commun 2019、佐伯班との共同研究)。また、及川 (公募班) が開発した LUBAC 阻害剤 HOIPIN と HOIP の結合様式を結晶構造解析により解明した (Commun Biol 2020、及川、深井班、佐伯班の共同研究)。また、非典型ユビキチン鎖デコーダーやプロテアソーム相互作用分子の構造解析にも成功している (論文準備中、領域内共同研究)。一方、次世代のユビキチンコード研究に有用な分子ツール開発を進めている。このように、計画研究は順調に進捗している。

公募研究は、膜タンパク質の品質管理、ストレス応答、脂肪滴形成、リボソーム品質管理、エピジェネティクス制御などに関するユビキチン研究を推進している。ケモテクノロジーの介入点を明確にするような研究が多数進展しており、K63 鎖による停滞リボソーム解離の分子メカニズム解明 (稲田 NSMB 2020、佐伯班との共同研究)、PAF15 マルチプルモノユビキチン化による DNA 維持メチル化制御機構の解明 (西山 Nat Commun 2020、佐伯班との共同研究)、HOIP 阻害剤による M1 鎖形成阻害 (及川 Commun Biol 2020、深井班、佐伯班との共同研究) などの優れた研究成果も既に得られている。

研究項目 A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」

A02 に属する計画研究 3 グループは、標的タンパク質分解誘導剤の開発、低分子化合物スクリーニング、化合物合成、ペプチド合成、タンパク質化学合成など多様な有機化学合成技術をもつ研究者で構成されており、ユビキチン専用の化学ツールを方法論も含めて開発し、さらにユビキチンコードを操作することで細胞機能を制御する方法論を創出すること最終目的としている。中間評価実施時までの目標として、新型 PROTAC 開発、主要標的分子の低分子リガンド化合物・阻害ペプチドおよび化学合成ユビキチンの取得を設定した。公募研究 10 件では、ユビキチン化学プローブ、ユビキチン鎖異性体の化学合成、脱ユビキチン化酵素阻害剤を開発する研究が推進している。

内藤班 (計画研究 05) は、標的タンパク質分解誘導剤 SNIPER/PROTAC 及び CRBN モジュレーター的作用機序解析と拡充により、ユビキチンコードの作動機構解明、新規プロテインノックダウン技術の創出、CRBN モジュレーターの催奇形性・血管新生阻害作用の分子機構解明に取り組んでいる。これまで、ミトコンドリア外膜を標的とした SNIPER はマイトファジーを誘導することを見出しており (J Cell Biol in press、村田班との共同研究)、現在 SNIPER が付加するユビキチン修飾の解析を進めている (佐伯班との共同研究)。また、E3 リガーゼ AhR を利用した新規 PROTAC やヘリカルペプチド型 SNIPER の開発に成功した (ACS Chem Biol 2019、MedChemComm 2019)。一方、サリドマイド催奇形性に関わる CRBN ネオ基質として p63 を同定した (Nat Chem Biol 2019)。吉田班 (計画研究 06) は、ユビキチン修飾系を理解し、操作するための基盤となるツールとして、UbTACs の開発およびユビキチン鎖とそれを認識するデコーダー分子との間の相互作用を阻害する分子プローブの開発を推進している。現在、K63 鎖選択的 E3 リガーゼ NEDD4 を含む 4 種類の E3 リガーゼについて、新規 E3 リガンドを化合物アレイ、ビアコア、示差走査型カロリメトリー (DSF) によりスクリーニングし、複数のヒット化合物を取得するとともに、一部では UbTAC 化まで進めている (佐伯班、複数の公募研究との共同研究)。また、キメラ化合物の効率的な創製法を開発し、アグリソーム形成誘導分子の分解誘導に成功している。岡本班 (計画研究 07) は、ユビキチン鎖の化学合成と各種官能基の導入により、従来の酵素を用いた手法では作ることができなかった人工機能化ユビキチン (スーパーユビキチン) 開発を進めている。現在までに、ユビキチンの合成ルートを確立し、光親和性標識ユビキチン、MS 解析用安定同位体標識 GG 付加ユビキチンなどの全化学合成に成功している (佐伯班、複数の公募研究との共同研究)。このように、計画研究は順調に進捗している。

公募研究は、人工抗体、DNA アプタマー、ランダムヘテロポリマーによるユビキチンプローブやユビキチン化模倣化学プローブ、空間配置固定化ユビキチン鎖、光誘導型 PROTAC など、ユビキチンケモテクノロジー開発が大きく進展している。

(2) 研究成果

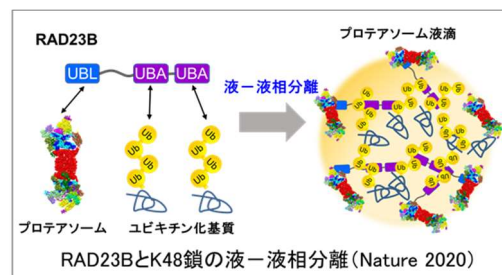
研究項目 A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解読と制御」

計画研究 01: 佐伯、大竹

- 佐伯・大竹は最新鋭の質量分析計 Orbitrap Fusion Lumos を用いて、高深度比較プロテオーム解析など世界トップレベルのプロテオミクス解析法を確立し領域内共同研究を精力的に推進した。MS を用いたユビキチンコードの機能解析について岩井 (計画研究 02)、稲田 (公募研究)、西山 (公募研究)、及川 (公募研究) らの論文発表に貢献した (Nat Cell Biol 2020, NSMB 2020, Nat Commun 2020, Commun Biol

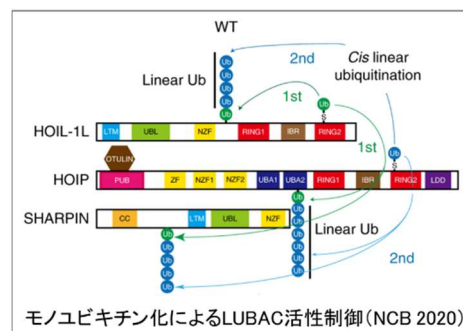
2020)。また、大竹は最先端プロテオミクス解析によるユビキチンコード解析法について総説論文を発表した (TIBS 2020)。

- 佐伯はプロテアソーム経路の基質シャトル分子 RAD23B が、K48 結合ユビキチン鎖と液-液相分離しプロテアソーム含有液滴の形成を誘導することを発見し、村田(計画研究 03)、稲田(公募研究)と共同で論文を発表した (Nature 2020) (図)。この液-液相分離は、RAD23B がもつ2つのユビキチン結合 (UBA) ドメインと K48 鎖の多価相互作用により生じ、ユビキチン鎖の長さ依存していた。すなわち、RAD23B がユビキチン鎖長を識別する高次構造識別デコーダーであることが明らかとなった。ユビキチン依存的な液-液相分離は、ユビキチンの新しいバイオロジーを切り拓くものであり、さらなる解析には RAD23B の UBA ドメインとユビキチン鎖の相互作用を破壊するケモテクノロジー開発が必要である。そこで現在、RAD23B とユビキチン鎖の相互作用を破壊するステープルペプチド、低分子化合物などの開発を、内藤班(計画研究 05)、吉田班(計画研究 06)と共同で進めている。



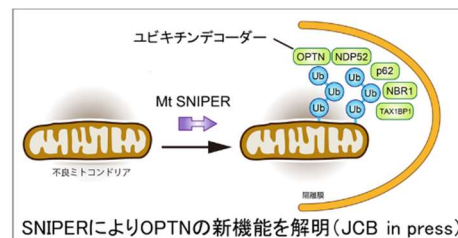
計画研究 02: 岩井、二木

- 岩井・二木は M1 鎖のケモテクノロジー開発を中心に進め、M1 鎖デコーダー分子群のステープルペプチド設計・合成に成功した。また、ステープルペプチドの大量精製法や膜透過性を高める手法についても開発が進んでいる。
- M1 鎖形成 E3 リガーゼ LUBAC は HOIL-1L、HOIP、SHARPIN からなる複合体であるが、岩井は機能不明であった HOIL-1L が LUBAC サブユニットをモノユビキチン化することで、HOIP の M1 鎖生成を抑制すること、HOIL-1L が感染防御機能亢進を目指したケモテクノロジー介入の優れたターゲットであることを佐伯・大竹(計画研究 01)らと共同で報告した (Nat Cell Biol 2020) (図)。
- 岩井は、吉田(計画研究 06)と共同開発した LUBAC 阻害剤 Thiolutin がマウスを用いた移植実験で B 細胞リンパ腫の増殖を抑制することを発見し、LUBAC 阻害剤はリンパ腫の優れた治療薬候補であることを見出した (Blood 2020)。



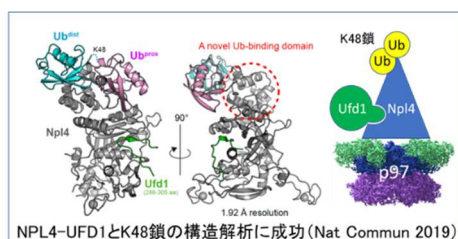
計画研究 03: 村田、山野

- 村田は、プロテアソームのユビキチン受容サブユニットの特異的機能の解明 (Cell Microbiol 2019)、プロテアソーム形成の新規機構の発見 (Mol Cell Biol 2020, Biomol 2019, Genes Cells 2018)、細胞環境に応答した劇的なプロテアソームの形成の亢進機構 (Genes Cells 2019) などを見出した。
- 山野は、内藤・出水(計画研究 05)が開発したミトコンドリア標的 SNIPER を活用し、選択的オートファジーのユビキチンデコーダーNDP52 と OPTN がそれぞれオートファジーの最上流因子である ULK1 複合体と ATG9A ベシクルと相互作用することを発見した (J Cell Biol in press)。これにより、オートファジーカスケードにおいて最上流にあるコア分子群を集積させる機能が、オートファジー専用のユビキチンデコーダー分子に備わっていることが立証された (図)。



計画研究 04: 深井

- 深井、佐伯(計画研究 01)は、プロテアソーム基質の選別と基質タンパク質の解きほぐしに関与する p97 コファクター-NPL4-UFD1 の構造解析に成功し、NPL4 が K48 鎖の特異的デコーダーであることを証明した (Nat Commun 2019) (図)。NPL4-UFD1 は抗がん剤開発の優れた標的分子であり、鍵と鍵穴の様式で相互作用していたため、構造情報をもとにして、吉田(計画研究 06)、鳴海(公

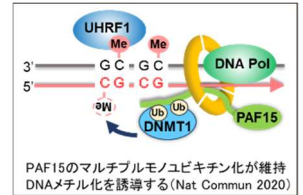
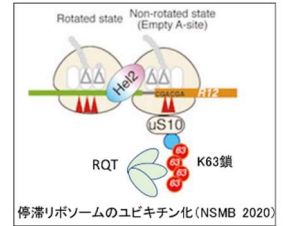


募研究)と PPI 阻害化合物、PPI 阻害ペプチドの開発を進めている (他、非公開部分で述べる)。

- 及川(公募研究)と HOIP 阻害剤 HOIPIN の結合様式を結晶構造解析により解明した (Commun Biol 2020)。また、高橋(公募研究)、及川(公募研究)と、脱ユビキチン化酵素 USP 阻害剤 Subquinocin と M1 鎖/K63 鎖選択的 DUB である CYLD との結合様式を *in silico* で解析し、論文に貢献した (BBRC 2020)。

公募研究

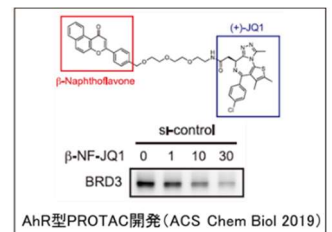
- 稲田:翻訳アレストを起こしたリボソームがトリソームを形成し K63 鎖が付加されること、RNA ヘリカーゼを含むユビキチンデコーダー RQT 複合体がリボソーム解離を直接誘導することを佐伯(計画研究 01)と見出した (EMBO J 2019、NSMB 2020) (図)。現在、ユビキチン化リボソーム特異的抗体や阻害ペプチドの開発を領域内共同研究で推進している。
- 及川: HOIP 阻害剤 HOPIN1 を最適化し、より強力な M1 鎖形成阻害と抗炎症作用をもつ HOIPIN8 の開発に成功し、深井(計画研究 04)、大竹・佐伯(計画研究 01)と論文を発表した (Commun Biol 2020)。
- 西山: PCNA 結合タンパク質 PAF15 がマルチプルモノユビキチン化され特異的デコーダー DNMT1 により識別されることで、DNA 維持メチル化が制御されることを有田(公募研究(初年度廃止))、佐伯(計画研究 01)と報告した (Nat Commun 2020) (図)。PAF15 の脱ユビキチン化酵素として USP7 を同定し、相互作用部位の特定に成功した。現在、この PPI 阻害剤開発に着手している。
- 川原: 新規合成膜タンパク質の品質管理に関与する BAG6-ユビキチンリガーゼ複合体が低分子量 GTPase 群のユビキチン化と選択的分解に関わること (EMBO Rep 2019)、障害ミトコンドリアの細胞内輸送に関与すること (FEBS Open Bio 2019) などを見出した。
- 畠山: ユビキチン化基質を効果的に同定するプロテオミクス解析法 (E3-TUBE 法) を大竹・佐伯(計画研究 01)と共に開発し、TRIM 型 E3 リガーゼなどの新規基質同定に成功した (論文改訂中)。
- その他、嚢胞性繊維症 CF 創薬ターゲットの E3 リガーゼ RFFL (沖米田)、クッシング病を引き起こす脱ユビキチン化酵素 USP8 (福嶋)、細胞生死バランスを制御するキナーゼ X (松澤)、もやもや病の責任遺伝子 AAA 型 E3 リガーゼミスチリン (森戸) の機能解析が進展し、複数の研究課題では吉田班(計画研究 06)との PPI 制御剤開発が進捗している。



研究項目 A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」

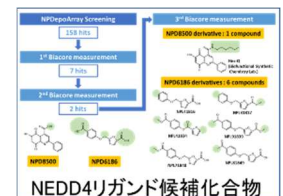
計画研究 05: 内藤、伊藤、石川、出水

- 内藤・出水は、E3 リガーゼとして AhR を利用した新しいクラスの PROTAC 開発に成功し、CRABP や BRD タンパク質などを選択的に分解誘導できることを示した (ACS Chem Biol 2019) (図)。標的リガンドとしてヘリカルペプチドを導入したペプチド型 SNIPER の開発に成功した (Chem Commun 2019)。さらに山野(計画研究 03)と共同でミトコンドリア標的 SNIPER を活用したユビキチンデコーダーの機能解析に成功した (J Cell Biol in press)。
- 内藤・出水は、BCR-ABL を分解する SNIPER(ABL)の薬理効果解析の過程で、正常細胞に存在しないがん特異的融合タンパク質は細胞内で脱ユビキチン化を受けることにより分解を免れており、BCR-ABL の脱ユビキチン化には USP25 が重要であること、脱ユビキチン化の阻害は新しいプロテインノックダウン技術となる可能性があることを示した (Oncogene 2020)。
- 石川は、凝集性タンパク質リガンド BTA、PDB を標的リガンドとした SNIPER を開発し、ポリグルタミン病タンパク質の分解誘導に成功した (Bioorg Med Chem 2020)。
- 伊藤は、サリドマイド催奇形性に関わる CRBN ネオ基質として p63(ΔNp63, TAp63)を発見し、ゼブラフィッシュをモデル動物として利用することで胸びれ (四肢に相当) および耳のサリドマイドによる催奇形性に p63 タンパク質が関わることを証明した (Nat Chem Biol 2019)。



計画研究 06: 吉田、近藤、Pradipta

- 吉田、近藤は、分解以外のユビキチン化を誘導する UbTACs の創製のため、K63 鎖を特異的に形成する NEDD4、M1 鎖形成 E3 リガーゼ、非典型鎖形成 E3 リガーゼ 2 種について、それぞれ E3 リガンドを、理研天然化合物バンク (NPDepo) を中心とした化合物アレイによりスクリーニングを実施し、それぞれ候補ヒット化合物を取得した。NEDD4 リガンド候補についてはピアコアにより、非典型



鎖形成 E3 リガーゼについて示差走査型カロリメトリー (DSF) によりそれぞれ 2 次スクリーニングを実施し、複数の E3 リガンド化合物を取得した。

- 吉田、Pradipta は、機能的な UbTACs を効率良く創製するために、アジドとアルキンによるクリック反応が可能なキメラ化用リンカーを複数合成し、本方法を用いて CRBN 型 PROTAC の開発に成功するとともに、NEDD4-Halo UbTAC 合成に成功した。
- 吉田、近藤は、PPI 阻害化合物を効率良くスクリーニングするため、Gaussia ルシフェラーゼを分割したスプリットルシフェラーゼの蛍光補完法を開発した。現在、村田(計画研究 03)と共同でプロテアソームサブユニット RPN10 と RAD23B の PPI 阻害剤を、佐伯(計画研究 01)と共同で UBA ドメイン 13 種とユビキチン鎖の PPI 阻害剤の化合物スクリーニングを進めており、RPN10-RAD23B については、同蛍光補完法を用いることで、構造的に 28 のクラスに分類される合計 259 化合物を取得した。
- 吉田は、岩井(計画研究 02)と共同で LUBAC 阻害剤を探索し、Aureothricin と Thiolutin を同定した。これらの化合物は LUBAC の M1 鎖形成を抑えただけでなく、B 細胞リンパ腫の増殖を抑えたことから、LUBAC が B 細胞リンパ腫の治療標的となることが示された (Blood 2020)。

計画研究 07: 岡本

- ユビキチンを 2 つのフラグメントに分割して合成し、得られたフラグメントペプチドを Native ケミカルライゲーションで連結する、という新しい合成ルートでユビキチンの全化学合成に成功した。次いで、佐伯(計画研究 01)のユビキチンデコーダー機能解析に必要な光親和性標識ユビキチン、紫外光でポリマー化が可能な光脱離基修飾ユビキチンなどの合成に成功した。
- 大竹(計画研究 01)の Middle-down MS 法によるユビキチン鎖高次構造解析に必要な GG 付加ユビキチン (Ub₁₋₇₄、Ub₁₋₇₄+GG_{M1}、Ub₁₋₇₄+GG_{K11}、Ub₁₋₇₄+GG_{K48}、Ub₁₋₇₄+GG_{K63}、Ub₁₋₇₄+GG_{M1}+GG_{K63}、Ub₁₋₇₄+GG_{K11}+GG_{K48}、Ub₁₋₇₄+GG_{K11}+GG_{K63}、Ub₁₋₇₄+GG_{K48}+GG_{K63}) の合成に成功した。
- その他、H2AK119Ub の全化学合成、核酸結合性タンパク質の分解誘導を狙った核酸-ユビキチンキメラの化学合成に成功した。

公募研究

- 高岡：植物ホルモンのジャスモン酸、E3 リガーゼ COI1、転写制御因子 JAZ の 3 者複合体の形成を制御できるステーブルペプチドを開発することに成功した (論文準備中)。
- 高橋：活性化型脱ユビキチン化酵素 80 種類のタンパク質パネルを作出するとともに、USP ファミリー特異的な阻害剤 Subquinocin を及川(公募研究)、深井(計画研究 04)と発表した (BBRC 2020)。
- その他、光制御が可能な PROTAC (水上)、βTrCP を E3 リガーゼとした新型 PROTAC (渡邊) はそれぞれ開発に成功しつつあり、ユビキチン化模倣プローブ開発 (伊藤)、ssDNA アプタマー (岡田)、ランダムヘテロポリマー (北之園) によるユビキチン化学プローブは基盤技術の開発に成功している。また、ユビキチン様タンパク質 UBL3 を用いたエクソソーム単離法 (上田) も開発に成功しつつある。鳴海、林の研究成果は非公開部分で述べる。

6 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けのアウトリーチ活動等の状況。令和2年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

主な雑誌論文および書籍 括弧内は総論文・総説数

計画研究

佐伯 泰、大竹史明(17)

1. *Ohtake F. Mass Spectrometry Technologies for Deciphering the Ubiquitin Code. **Trends Biochem. Sci.** in press (2020)
2. Fuseya Y, Fujita H, Kim M, Ohtake F., Nishide A, Sasaki K, Saeki Y., Tanaka K, Takahashi R, *Iwai K. The HOIL-1L ligase modulates immune signaling and cell death via mono-ubiquitination of LUBAC. **Nat. Cell Biol.** 22, 663-673 (2020)
3. Oikawa D., Sato Y, Ohtake F., Komakura K, Hanada K, Sugawara K, Terawaki S, Mizukami Y, Phuong HT, Iio K, Obika S, Fukushi M, Irie T, Tsuruta D, Sakamoto S, Tanaka K, Saeki Y., Fukai S, *Tokunaga F. Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses. **Commun. Biol.** 3, 163 (2020)
4. Matsuo Y, Tesina P, Nakajima S, Mizuno M, Endo A, Buschauer R, Cheng J, Shounai O, Ikeuchi K, Iwasaki S, Saeki Y., Becker T, *Beckmann R, *Inada T. RQT complex dissociates ribosomes collided on endogenous RQC substrate SDD1. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 27, 323-332 (2020)
5. *Nishiyama A., Mulholland C, Bultmann S, Kori A, Endo A, Saeki Y., Qin W, Trummer C, Chiba Y, Yokoyama H, Kumamoto S, Kawakami T, Hojo H, Nagae G, Aburatani H, Tanaka K, *Arita K., *Leonhardt H, *Nakanishi M. Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure the stable maintenance DNA methylation. **Nat. Commun.** 11, 1222 (2020)
6. Yasuda S, Tsuchiya H, Kaiho A, Guo Q, Ikeuchi K, Endo A, Arai N, Ohtake F., Murata S., Inada T., Baumeister W, Fernandez-Busnadiego R, *Tanaka K, *Saeki Y. Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. **Nature** 578, 296-300 (2020)
7. Sato Y, Tsuchiya H, Yamagata A, Okatsu K, Tanaka K, *Saeki Y., *Fukai S. Structural insights into ubiquitin recognition and Ufd1 interaction of Npl4. **Nat. Commun.** 10, 5708 (2019)
8. *Masuda Y, Saeki Y., Arai N, Kawai H, Kukimoto I, Tanaka K, *Masutani C. Stepwise multipolyubiquitination of p53 by the E6AP-E6 ubiquitin ligase complex. **J. Biol. Chem.** 294, 14860-14875 (2019)
9. Ohtake F., Tsuchiya H, Tanaka K, *Saeki Y. Methods to measure ubiquitin chain length and linkage. **Methods Enzymol.** 618, 105-133 (2019)
10. Ikeuchi K, Tesina P, Matsuo Y, Sugiyama T, Cheng J, Saeki Y., Tanaka K, Becker T, *Beckmann R, *Inada T. Collided ribosomes form a unique structural interface to induce Hel2-driven quality control pathways. **EMBO J.** 38, e100276 (2019)

岩井一宏、二木史朗(13)

1. Jo T, *Nishikori M, Kogure Y, Arima H, Sasaki K, Sasaki Y, Nakagawa T, Iwai F, Momose S, Shiraishi A, Kiyonari H, Kagaya N, Onuki T, Shin-ya K, Yoshida M., Kataoka K, Ogawa S, *Iwai K., Takaori-Kondo A. LUBAC accelerates B-cell lymphomagenesis by conferring B cells resistance to genotoxic stress. **Blood** in press (2020)
2. Fuseya Y, Fujita H, Kim M, Ohtake F., Nishide A, Sasaki K, Saeki Y., Tanaka K, Takahashi R, *Iwai K. The HOIL-1L ligase modulates immune signaling and cell death via mono-ubiquitination of LUBAC. **Nat. Cell Biol.** 22, 663-673 (2020)
3. Arafiles JVV, Hirose H, Akishiba M, Tsuji S, Imanishi M, *Futaki S. Stimulating macropinocytosis for intracellular nucleic acid and protein delivery: a combined strategy with membrane-lytic peptides to facilitate endosomal escape. **Bioconjug. Chem.** 31, 547 (2020)
4. Brazee PL, Morales-Nebreda L, Magnani ND, Garcia JG, Misharin AV, Ridge KM, Budinger GRS, Iwai K., Dada LA, *Sznajder, JI. Linear ubiquitin assembly complex regulates lung epithelial-driven responses during influenza infection. **J. Clin. Invest.** 130, 1301-1314 (2020)
5. Kawaguchi Y, Ise S, Azuma Y, Takeuchi T, Kawano K, Le TK, Ohkanda J, *Futaki S. Dipicolylamine/metal complexes that promote direct cell-membrane penetration of octaarginine. **Bioconjug. Chem.** 30, 454 (2019)
6. Sasaki K, Himeno A, Nakagawa T, Sasaki Y, Kiyonari H, *Iwai K. Modulation of autoimmune pathogenesis by T cell-triggered inflammatory cell death. **Nat. Commun.** 10, 3878 (2019)
7. Ishii N, Walinda E, Iwakawa N, Morimoto D, Iwai K., Sugase K, *Shirakawa M. NMR resonance assignments of the NZF domain of mouse HOIL-1L free and bound to linear di-ubiquitin. **Biomol. NMR Assign.** 13, 149-153 (2019)
8. Wu M, Chang Y, Hu H, Mu R, Zhang Y, Qin X, Duan X, Li W, Tu H, Zhang W, Wang G, Han Q, Li A, Zhou T, Iwai K., Zhang X, *Li H. LUBAC controls chromosome alignment by targeting CENP-E to attached kinetochores. **Nat. Commun.** 10, 273 (2019)
9. Azuma Y, Imai H, Kawaguchi Y, Nakase I, Kimura H, *Futaki S. Modular redesign of a cationic lytic peptide to promote the endosomal escape of biomacromolecules. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 57, 12771 (2018)
10. *MacDuff DA, Baldrige MT, Qaqish AM, Nice TJ, Darbandi AD, Hartley VL, Peterson ST, Miner JJ, Iwai K., *Virgin HW. HOIL1 is essential for the induction of type I and III interferons by MDA5 and regulates persistent murine norovirus infection. **J. Virol.** 92, pii: e01368-18 (2018)

村田茂穂、山野晃史(23)

1. Waku T, Nakamura N, Koji M, Watanabe H, Katoh H, Tatsumi C, Tamura N, Hatanaka A, Hirose S, Katayama H, Tani M, Kubo Y, Hamazaki J, Hamakubo T, Watanabe A, Murata S., *Kobayashi A. NRF3-POMP-20S proteasome assembly axis promotes cancer development via ubiquitin-independent proteolysis of p53 and Rb. **Mol. Cell Biol.** in press (2020)
2. *Yamano K., Kikuchi R, Kojima W, Hayashida R, Koyano F, Kawawaki J, Shoda T, Demizu Y., Naito M., Tanaka K, *Matsuda N. Critical Role of Mitochondrial Ubiquitination and the OPTN-ATG9A Axis in Mitophagy. **J. Cell Biol.** in press (2020)
3. Yasuda S, Tsuchiya H, Kaiho A, Guo Q, Ikeuchi K, Endo A, Arai N, Ohtake F., Murata S., Inada T., Baumeister W, Fernández-Busnadiego R, *Tanaka K, *Saeki Y. Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. **Nature** 578, 296-300 (2020)

- Arata Y, Watanabe A, Motosugi R, Murakami R, Goto T, Hori S, Hirayama S, Hamazaki J, *Murata S. Defective induction of the proteasome associated with T-cell receptor signaling underlies T-cell senescence. **Genes Cells** 24:801–813 (2019)
- Motosugi R, *Murata S. Dynamic Regulation of Proteasome Expression. **Frontiers Mol. Biosci.** 6, 30 (2019)
- Arata Y, Watanabe A, Motosugi R, Iemura S, Natsume T, Mukai K, Taguchi T, Hirayama S, Hamazaki J, *Murata S. FAM48A mediates compensatory autophagy induced by proteasome impairment. **Genes Cells** 24, 559–568 (2019)
- Bai M, Zhao X, Sahara K, Ohte Y, Hirano Y, Kaneko T, Yashiroda H, *Murata S. In-depth Analysis of the Lid Subunits Assembly Mechanism in Mammals. **Biomol.** 9, 213 (2019)
- Otsubo R, Mimuro H, Ashida H, Hamazaki J, Murata S, *Sasakawa C. Shigella effector IpaH4.5 targets 19S regulatory particle subunit RPN13 in the 26S proteasome to dampen cytotoxic T lymphocyte activation. **Cell Microbiol.** 21, e12974 (2019)
- Koyano F, Yamano K, Kosako H, Kimura Y, Kimura M, Fujiki Y, Tanaka K, *Matsuda N. Parkin-mediated ubiquitylation redistributes MITOL/March5 from mitochondria to peroxisomes. **EMBO Rep.** 20, e47728 (2019)
- Koyano F, Yamano K, Kosako H, Tanaka K, *Matsuda N. Parkin recruitment to impaired mitochondria and unspecified ubiquitylation are facilitated by MITOL. **J. Biol. Chem.** 294, 10300-10314 (2019)

深井周也(5)

- Oikawa D, Sato Y, Ohtake F, Komakura K, Hanada K, Sugawara K, Terawaki S, Mizukami Y, Phuong HT, Iio K, Obika S, Fukushi M, Irie T, Tsuruta D, Sakamoto S, Tanaka K, Saeki Y, Fukai S, *Tokunaga F. Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses. **Commun. Biol.** 3, 163 (2020).
- Yamanaka S, Sato Y, Oikawa D, Goto E, Fukai S, Tokunaga F, *Takahashi H, *Sawasaki T. Subquinocin, a small molecule inhibitor of CYLD and USP-family deubiquitinating enzymes, promotes NF- κ B signaling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 524, 1-7 (2020)
- Sato Y, Tsuchiya H, Yamagata A, Okatsu K, Tanaka K, *Saeki Y, *Fukai S. Structural insights into ubiquitin recognition and Ufd1 interaction of Npl4. **Nat. Commun.** 10, 5708 (2019)
- Takahashi TS, Sato Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Saijo M, *Fukai S. Structural basis of ubiquitin recognition by the winged-helix domain of Cockayne syndrome group B protein. **Nucleic Acids Res.** 47, 3784-3794 (2019)
- Okatsu K, Sato Y, Yamano K, Matsuda N, Negishi L, Takahashi A, Yamagata A, Goto-Ito S, Mishima M, Ito Y, Oka T, Tanaka K, *Fukai S. Structural insights into ubiquitin phosphorylation by PINK1. **Sci. Rep.** 8, 10382 (2018)

内藤幹彦、伊藤拓水、石川稔、出水庸介(32)

- *Yamano K, Kikuchi R, Kojima W, Hayashida R, Koyano F, Kawawaki J, Shoda T, Demizu Y, Naito M, Tanaka K, *Matsuda N. Crucial Roles of Ubiquitin Signals and the OPTN-ATG9A Axis in Mitochondria-Selective Autophagy. **J. Cell. Biol.** in press (2020)
- Shibata N, Ohoka N, Tsuji G, Demizu Y, Miyawaza K, Ui-Tei K, Akiyama T, *Naito M. Deubiquitylating enzyme USP25 suppresses the degradation of oncogenic BCR-ABL fusion protein and is required for cell proliferation of Ph-positive leukemia. **Oncogene** 39, 3867-3878 (2020)
- Yamashita H, Tomoshige S, Nomura S, Ohgane K, Hashimoto Y, *Ishikawa M. Application of Protein Knockdown Strategy Targeting β -Sheet Structure to Multiple Disease-associated Polyglutamine Proteins. **Bioorg. Med. Chem.** 28, 115175 (2020)
- Tateno S, Iida M, Fujii S, Suwa T, Katayama M, Tokuyama H, Yamamoto J, Ito T, Sakamoto S, Handa H, *Yamaguchi Y. Genome-wide screening reveals a role for subcellular localization of CRBN in the anti-myeloma activity of pomalidomide. **Sci. Rep.** 10, 4012 (2020)
- Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, Kurihara M, Demizu Y, *Naito M. Development of small molecule chimeric degraders that bring target proteins and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) E3 ligase into close proximity. **ACS Chem. Biol.** 14, 2822-2832 (2019)
- *Naito M, Ohoka N, Shibata N. SNIPERs-Hijacking IAP activity to induce protein degradation. **Drug Discov Today: Technol.** 31, 35-42 (2019)
- Asatsuma-Okumura T, Ando H, De Simone M, Yamamoto J, Sato T, Shimizu N, Asakawa K, Yamaguchi Y, Ito T, *Guerrini L, *Handa H. p63 is a cereblon substrate involved in thalidomide teratogenicity. **Nat. Chem. Biol.** 15, 1077-1084 (2019)
- Ando H, Sato T, Ito T, Yamamoto J, Sakamoto S, Nitta N, Asatsuma-Okumura T, Shimizu N, Mizushima R, Aoki I, Imai T, Yamaguchi Y, Berk AJ, *Handa H. Cereblon Control of Zebrafish Brain Size by Regulation of Neural Stem Cell Proliferation. **iScience** 31, 95-108 (2019)
- *Misawa T, *Ohoka N, Oba M, Yamashita H, Tanaka M, Naito M, *Demizu Y. Development of 2-aminoisobutyric acid (Aib)-rich cell-penetrating peptide foldamers for efficient siRNA delivery. **Chem. Commun.** 55, 7792-7795 (2019)
- Shibata N, Shimokawa K, Nagai K, Ohoka N, Hattori T, Miyamoto N, Ujikawa O, Sameshima T, Nara H, Cho N, *Naito M. Pharmacological difference between degrader and inhibitor against oncogenic BCR-ABL kinase. **Sci. Rep.** 8, 13549 (2018)

吉田稔、近藤恭光、Pradipta Ambara(30)

- Han P, Shichino Y, Schneider-Poetsch T, Mito M, Hashimoto S, Udagawa T, Kohno K, Yoshida M, Mishima Y, Inada T, *Iwasaki S. Genome-wide survey of ribosome collision. **Cell Rep.** in press (2020)
- Jo T, *Nishikori M, Kogure Y, Arima H, Sasaki K, Sasaki Y, Nakagawa T, Iwai F, Momose S, Shiraiishi A, Kiyonari H, Kagaya N, Onuki T, Shin-ya K, Yoshida M, Kataoka K, Ogawa S, *Iwai K, Takaori-Kondo A. LUBAC accelerates B-cell lymphomagenesis by conferring B cells resistance to genotoxic stress. **Blood** in press (2020)
- *Pradipta AR, Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, Noguchi S, *Tanaka K. Emerging technologies for real-time intraoperative margin assessment in future breast-conserving surgery. **Adv. Sci.** 1901519 (2020)
- Tanei T, Pradipta AR, Morimoto K, Fujii M, Arata M, Ito A, Yoshida M, Saigibatlova E, Kurbangalieva A, Ikeda J-I, Morii E, *Noguchi S, *Tanaka K. Cascade reaction in human live tissue allows clinically applicable diagnosis of breast cancer morphology. **Adv. Sci.** 6, 1801479 (2019)
- Yoshida K, Kondoh Y, Iwahashi F, Nakano T, Honda K, Nagano E, *Osada H. Abscisic acid derivatives with different alkyl chain lengths activate distinct abscisic acid receptor subfamilies. **ACS Chem. Biol.** 14, 1964-1971 (2019)
- Takase S, Kurokawa R, Kondoh Y, Honda K, Suzuki T, Kawahara T, Ikeda H, Dohmae N, Osada H, Shin-Ya K, Kushihiro T, *Yoshida M, *Matsumoto K. Mechanism of action of prethioviridamide, an anticancer ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide with a polythioamide structure. **ACS Chem. Biol.** 14, 1819-1828 (2019)
- Murashima A, Shinjo K, Katsushima K, Onuki T, Kondoh Y, Osada H, Kagaya N, Shinya K, Kimura H, Yoshida M, Murakami S, *Kondo Y. Identification of a chemical modulator of EZH2-mediated silencing by cell-based high-throughput screening assay. **J. Biochem.** 166, 41-50 (2019)

- Mitsui E, Yoshida S, Shinoda Y, Matsumori Y, Tsujii H, Tsuchida M, Wada S, Hasegawa M, Ito A, Mino K, Onuki T, Yoshida M, Sasaki R, *Mizukami T. Identification of ryuvidine as a KDM5A inhibitor. **Sci Rep.** 9, 9952 (2019)
- *Ling F, Bradshaw E, Yoshida M. Prevention of mitochondrial genomic instability in yeast by the mitochondrial recombinase Mhr1. **Sci. Rep.** 9, 5433 (2019)
- *Yoshida M. Recent advances in target identification of bioactive natural products. **Biosci. Biotechnol. Biochem.** 83, 1-9 (2019)
- Furuta H, Yoshihara H, Fukushima T, Yoneyama Y, Ito A, Worrall C, Girnita A, Girnita L, Yoshida M, Asano T, Komada M, Kataoka N, Chida K, Hakuno F, *Takahashi SI. IRS-2 deubiquitination by USP9X maintains anchorage-independent cell growth via Erk1/2 activation in prostate carcinoma cell line. **Oncotarget** 9, 33871-33883 (2018)

岡本晃充(17)

- Nakatsu K, *Hayashi G, *Okamoto A. Toolbox for chemically synthesized histone proteins. **Curr. Opin. Chem. Biol.** in press (2020)
- Kamo N, *Hayashi G, *Okamoto A. Chemical Synthesis of Cys-Containing Protein via Chemoselective Deprotection with Different Palladium Complexes. **Org. Lett.** 21, 8378-8382 (2019)
- Yanase M, Nakatsu K, Cardoso C J, Konda Y, *Hayashi G, *Okamoto A. Cysteinyloxypropyl Imide (CPI) Peptide: A Highly Reactive and Easily Accessible Crypto-thioester for Chemical Protein Synthesis. **Chem. Sci.** 10, 5967-5975 (2019)
- *Hayashi G, Yanase M, Nakatsuka Y, *Okamoto A. Simultaneous and Traceless Ligation of Peptide Fragments on DNA Scaffold. **Biomacromolecules** 20, 1246-1253 (2019)
- Kamo N, *Hayashi G, *Okamoto A. Triple Function of 4-Mercaptophenylacetic Acid Promotes One-Pot Multiple Peptide Ligation. **Angew. Chem. Int. Ed.** 57, 16533-16537 (2018)

公募研究

畠山鎮次(2)

- *Takahashi H, Ranjan A, Chen S, Suzuki H, Shibata M, Hirose T, Hirose H, Sasaki K, Abe R, Chen K, He Y, Zhang Y, Takigawa I, Tsukiyama T, Watanabe M, Fujii S, Iida M, Yamamoto J, Yamaguchi Y, Suzuki Y, Matsumoto M, Nakayama KI, Washburn MP, Saraf A, Florens L, Sato S, Tomomori-Sato S, Conaway RC, *Conaway JW, *Hatakeyama S. The Role of Mediator and Little Elongation Complex in Transcription Termination. **Nat. Commun.** 11, 1063 (2020)
- Sugawara E, *Kato M, Kudo Y, Lee W, Hisada R, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Onodera T, Hatakeyama S, Atsumi T. Autophagy promotes citrullination of VIM (vimentin) and its interaction with major histocompatibility complex class II in synovial fibroblasts. **Autophagy** 16, 946-955 (2020)

稲田利文(8)

- Buschauer R, Matsuo Y, Sugiyama T, Chen YH, Alhusaini N, Sweet T, Ikeuchi K, Cheng J, Matsuki Y, Gilmozzi A, Berninghausen O, Becker T, *Coller J, *Inada T, *Beckmann R. Ccr4-Not monitors the translating ribosome for codon optimality. **Science** 368, 6448 (2020)
- Matsuo Y, Tesina P, Nakajima S, Mizuno M, Endo A, Buschauer R, Cheng J, Shounai O, Ikeuchi K, Iwasaki S, Saeki Y, Becker T, *Beckmann R, *Inada T. RQT complex dissociates ribosomes collided on endogenous RQC substrate SDD1. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 27, 323-332 (2020)
- Yasuda S, Tsuchiya H, Kaiho A, Guo Q, Ikeuchi K, Endo A, Arai N, Ohtake F, Murata S, Inada T, Baumeister W, Fernandez-Busnadiego R, *Tanaka K, *Saeki Y. Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. **Nature** 578, 296-300 (2020)
- Ikeuchi K, Tesina P, Matsuo Y, Sugiyama T, Cheng J, Saeki Y, Tanaka K, Becker T, *Beckmann R, *Inada T. Collided ribosomes form a unique structural interface to induce Hel2-driven quality control pathways. **EMBO J.** 38, e100276 (2019)

松沢 厚(5)

- Tsuchida M, Yokozawa T, Noguchi T, Shimada T, Yamada M, Sekiguchi Y, Hirata Y, *Matsuzawa A. Pro-apoptotic functions of TRAF2 in p53-mediated apoptosis induced by cisplatin. **J. Toxicol. Sci.** 45, 219-226 (2020)
- Hirata Y, Inoue A, Suzuki S, Takahashi M, Matsui R, Kono N, Noguchi T, *Matsuzawa A. trans-Fatty acids facilitate DNA damage-induced apoptosis through the mitochondrial JNK-Sab-ROS positive feedback loop. **Sci. Rep.** 10, 2743 (2020)

西山敦哉(3)

- *Nishiyama A, Mulholland C, Bultmann S, Kori A, Endo A, Saeki Y, Qin W, Trummer C, Chiba Y, Yokoyama H, Kumamoto S, Kawakami T, Hojo H, Nagae G, Aburatani H, Tanaka K, *Arita K, *Leonhardt H, *Nakanishi M. Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure the stable maintenance DNA methylation. **Nat. Commun.** 11, 1222 (2020)
- Mishima Y, Brueckner L, Takahashi S, Kawakami T, Otani J, Shinohara A, Takeshita K, Garvilles RG, Watanabe M, Sakai N, Takeshima H, Nachtegael C, Nishiyama A, Nakanishi M, Arita K, Nakashima K, Hojo H, *Suetake I. Enhanced processivity of Dnmt1 by monoubiquitinated histone H3. **Genes Cells** 25, 22-32 (2020)

福嶋俊明(1)

- Naito S, *Fukushima T, Endo A, Denda K, *Komada M. Nik-related kinase is targeted for proteasomal degradation by the chaperone-dependent ubiquitin ligase CHIP. **FEBS Lett.** in press (2020)

川原裕之(6)

- Mimami S, Yokota N, *Kawahara H. BAG6 contributes glucose uptake by supporting the cell surface translocation of the glucose transporter GLUT4. **Biol. Open.** 9, bio047324 (2020)
- Takahashi T, Minami S, Tajima K, Tsuchiya Y, Sakai N, Suga K, Hisanaga S, Obayashi N, Fukuda M, *Kawahara H. Cytoplasmic control of Rab-family small GTPases through BAG6. **EMBO Rep.** 20, e46794 (2019)

有田恭平(5)

- *Nishiyama A, Mulholland C, Bultmann S, Kori A, Endo A, Saeki Y, Qin W, Trummer C, Chiba Y, Yokoyama H, Kumamoto S, Kawakami T, Hojo H, Nagae G, Aburatani H, Tanaka K, *Arita K, *Leonhardt H, *Nakanishi M. Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure the stable maintenance DNA methylation. **Nat. Commun.** 11, 1222 (2020)

- Mishima Y, Brueckner L, Takahashi S, Kawakami T, Otani J, Shinohara A, Takeshita K, Garvilles RG, Watanabe M, Sakai N, Takeshima H, Nachtegael C, Nishiyama A, Nakanishi M, Arita K, Nakashima K, Hojo H, *Suetake I. Enhanced processivity of Dnmt1 by monoubiquitinated histone H3. **Genes Cells** 25, 22-32 (2020)

及川大輔(8)

- Oikawa D, Sato Y, Ohtake F, Komakura K, Hanada K, Sugawara K, Terawaki S, Mizukami Y, Phuong HT, Iio K, Obika S, Fukushi M, Irie T, Tsuruta D, Sakamoto S, Tanaka K, Saeki Y, Fukai S, *Tokunaga F. Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses. **Commun. Biol.** 3, 163 (2020)
- Yamanaka S, Sato Y, Oikawa D, Goto E, Fukai S, Tokunaga F, *Takahashi H, *Sawasaki T. Subquinocin, a Small Molecule Inhibitor of CYLD and USP-family Deubiquitinating Enzymes, Promotes NF- κ B Signaling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 524, 1-7 (2020)

森戸大介(2)

- Sugihara M, *Morito D, Ainuki S, Hirano Y, Ogino K, Kitamura A, Hirata H, Nagata K. The AAA+ ATPase/ubiquitin Ligase Mysterin Stabilizes Cytoplasmic Lipid Droplets. **J Cell Biol.** 218, 949-960 (2019)
- *森戸大介 : 「もやもや病遺伝子の代謝制御機能」 **生化学** 第91巻6号 815-819 (2019)

上田洋司(3)

- Ageta H, *Tsuchida K. Post-translational modification and protein sorting to small extracellular vesicles including exosomes by ubiquitin and UBLs. **Cell Mol Life Sci.** 76, 4829-4848 (2019)
- Hitachi K, Nakatani M, Takasaki A, Ouchi Y, Uezumi A, Ageta H, Inagaki H, Kurahashi H, *Tsuchida K. Myogenin promoter-associated lncRNA Myoparr is essential for myogenic differentiation. **EMBO Rep.** 20, e47468 (2019)

沖米田 司(3)

- *沖米田 司 : 「嚢胞性線維症のコビキチン創薬」 **ファルマシア** 第56巻第1号 31-35 (2020)
- Kamada Y, Fukuda R, *Okiyoneda T. ELISA Based Protein Ubiquitylation Measurement. **Bio-protocol** 9, e3430 (2019)

高岡洋輔(7)

- Takaoka Y, Hayashi K, Suzuki K, Azizah IN, *Ueda M. A Fluorescence Anisotropy-Based Comprehensive Method for the In Vitro Screening of COI1-JAZs Agonists and Antagonists. **Methods Mol. Biol.** 2085, 145-160 (2020)
- Takaoka Y, Miyagawa S, Nakamura A, Egoshi S, *Tsukiji S, *Ueda M. Hoechst-tagged Fluorescein Diacetate for the Fluorescence Imaging-based Assessment of Stomatal Dynamics in Arabidopsis thaliana. **Sci. Rep.** 10, 5333 (2020)

水上 進(1)

- Mashita T, Kowada T, Takahashi H, Matsui T, *Mizukami S. Light-wavelength-based Quantitative Control of Dihydrofolate Reductase Activity Using Photochromic Isostere of Inhibitor. **ChemBioChem** 20, 1382-1386 (2019)

有井 潤(2)

- Arii J, Takeshima K, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Kawaguchi Y. Roles of the interhexamer Contact Site for Hexagonal Lattice Formation of the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex in Viral Primary Envelopment and Replication. **J. Virol.** 93, e00498-19 (2019)
- Takeshima K, Arii J (co-1st), Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Kawaguchi Y. Identification of the Capsid Binding Site in the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex and Its Role in Viral Primary Envelopment and Replication. **J. Virol.** 93, e01290-19 (2019)

林 剛介(6)

- Kamo N, *Hayashi G, *Okamoto A. Chemical Synthesis of Cys-Containing Protein via Chemoselective Deprotection with Different Palladium Complexes. **Org. Lett.** 21, 8378-8382 (2019)
- Yanase M, Nakatsu K, Cardoso C J, Konda Y, *Hayashi G, *Okamoto A. Cysteinylprolyl imide (CPI) peptide: a highly reactive and easily accessible crypto-thioester for chemical protein synthesis, **Chem. Sci.** 10, 5967-5975 (2019)

北之園 拓(0)

鳴海哲夫(0)

高橋宏隆(5)

- Yamanaka Y, Sato Y, Oikawa D, Goto E, Fukai S, Tokunaga F, *Takahashi H, *Sawasaki T. Subquinocin, a small molecule inhibitor of CYLD and USP-family deubiquitinating enzymes, promotes NF- κ B signaling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 524, 1-7 (2020)
- Uematsu A, Kido K, Takahashi H, Takahashi C, Yanagihara Y, Saeki N, Yoshida S, Maekawa M, Honda M, Kai T, Shimizu K, Higashiyama S, Imai Y, Tokunaga F, *Sawasaki T. MIB2 E3 ubiquitin ligase enhances inflammation through degradation of the deubiquitinating enzyme CYLD. **J. Biol. Chem.** 294, 14135-14148 (2019)

伊藤幸裕(1)

- *Itoh Y. Drug Discovery Researches on Modulators of Lysine-Modifying Enzymes Based on Strategic Chemistry Approaches. **Chem. Pharm. Bull.** 68, 34-45 (2020)

岡田麻衣子(0)

渡邊信元(7)

- Förster T, Shang E, Shimizu K, Sanada E, Schölermann B, Hübecker M, Hahne G, Pascual Lopez Alberca M, Janning P, Watanabe N, Sievers S, Giordanetto F, Shimizu T, Ziegler S, Osada H *Waldmann, H. 2-Sulfonylpyrimidines target the kinesin HSET via cysteine alkylation. **Eur. J. Org. Chem.** 2019, 5486-5496 (2019)
- Subedi A, Muroi M, Futamura Y, Kawamura T, Aono H, Nishi M, Ryo A, *Watanabe N, *Osada H. A novel inhibitor of tumorspheres revealed activation of serine biosynthetic pathway upon mitochondrial inhibition. **FEBS Lett.** 593, 763-776 (2019)

領域関連の総説集

1. **ファルマシア** 特集「ケモテクノロジーが拓くユビキチン創薬研究の新潮流」第56巻第1号(2020年1月1日)
2. **生化学** 特集「非典型型ユビキチン鎖の生理機能」企画：徳永文穂、岩井一宏(計画研究02) 第92巻第1号(2020年2月25日)
3. **Pharmaceuticals Special issue: "Targeted Protein Degradation: From Chemical Biology to Drug Discovery"** 企画：内藤幹彦(計画研究05)、出水庸介(計画研究05) オンライン出版 www.mdpi.com (2020年2月25日~)



領域ホームページ <http://www.ubiquitin.jp/> 研究成果、会議情報、ニュースレター等を随時更新

主催シンポジウム

1. Kick-off シンポジウム 2018年9月18日 東京大学伊藤謝恩ホール(参加者123名)
2. 第2回ユビキチン研究会 2019年1月15日~16日 東京大学武田ホール(参加者111名)

共催シンポジウム・ワークショップ(関連のものを含む)

1. 第91回日本生化学会大会 シンポジウム「ユビキチン様タンパク質修飾系の多様な機能：分解だけじゃない、真核生物だけじゃない」オーガナイザー：岩井(計画研究02) 2018年9月25日
2. 第41回日本分子生物学会年会 ワークショップ「Ubiquitin New Frontier: Decryption and Manipulation of the Ubiquitin Code (ユビキチン研究の新潮流：ユビキチンコードを識る・操る)」オーガナイザー：佐伯(計画研究01)、岩井(計画研究02) 2018年11月30日
3. 日本薬学会第139年会 シンポジウム「選択的タンパク質分解医薬品開発の最前線」オーガナイザー：内藤(計画研究05) 2019年3月23日
4. ケミカルバイオロジー学会第14回年会 ミニシンポジウム「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」オーガナイザー：佐伯(計画研究01)・石川(計画研究05) 2019年6月11日
5. 第19回日本蛋白質科学会・第71回日本細胞生物学会合同年次大会 新学術ケモユビキチン共催シンポジウム「ユビキチン研究の新展開—相分離から分解誘導剤まで」オーガナイザー：佐伯(計画研究01) 2019年6月25日
6. 第78回日本癌学会学術総会 新学術ケモユビキチン共催シンポジウム「Cancer Chemistry for Drugging Undruggable Targets」オーガナイザー：内藤(計画研究05) 2019年9月27日
7. 第9回CSJ化学フェスタ 新学術ケモユビキチン特別企画「ユビキチンは令和の新創薬ターゲット」オーガナイザー：岡本晃充(計画研究07) 2019年10月16日
8. 第14回臨床ストレス応答学会大会 新学術ケモユビキチン共催シンポジウム「タンパク質分解とストレス応答」オーガナイザー：佐伯(計画研究01) 2019年11月2日
9. 第42回日本分子生物学会年会 新学術ケモユビキチン共催ワークショップ「化合物を用いたプロテインノックダウン技術の開発と応用」オーガナイザー：内藤(計画研究05)・佐伯(計画研究01) 2019年12月5日

受賞

1. 山野晃史(計画研究03) 日本生化学会奨励賞 2018年9月24日
2. 吉田 稔(計画研究06) 日本医療研究開発大賞(健康・医療戦略担当大臣賞) 2018年12月27日
3. 村田茂穂(計画研究03) 第14回柿内三郎賞 2019年9月18日
4. 岩井一宏(計画研究02) 2019年度武田医学賞 2019年11月12日
5. 岩井一宏(計画研究02) 2019年度上原賞 2020年3月11日

一般向けのアウトリーチ活動

1. オープンキャンパス・研究室見学等 計12件
佐伯(計画研究01) 研究所見学・研究紹介(日本大学文理学部) 2018年7月25日；村田(計画研究03) 東京大学ツアー・研究紹介(広島修道高校) 2018年8月24日；出水(計画研究05) 研究所一般公開・研究紹介 2019年8月1日；近藤(計画研究06) 理化学研究所見学・研究紹介(東京小松川高校)、理化学研究所見学・研究紹介(高知土佐高校) 2019年11月19日；岡本(計画研究07) 東京大学駒場リサーチキャンパス一般公開・研究紹介 2019年5月31日~6月1日；福嶋(公募研究) 東京工業大学一般公開・研究紹介 2019年5月11日~12日；沖米田(公募研究) 関西学院大学オープンラボ・研究紹介 2019年7月28日；及川(公募研究) 大阪市立大学医学部見学ツアー・研究紹介(四天王寺高校)、他
2. 出前講義、講演等 計7件
内藤(計画研究05) 第100回刈谷高校同窓会総会特別講演 2018年9月22日、刈谷高校創立記念講演 2019年11月12日；畠山(公募研究) 令和元年度高校生メディカル講座 2019年7月15日；稲田(公募研究) 仙台市立仙台青陵中等教育学校 一日大学講師 2019年11月5日、他

7 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

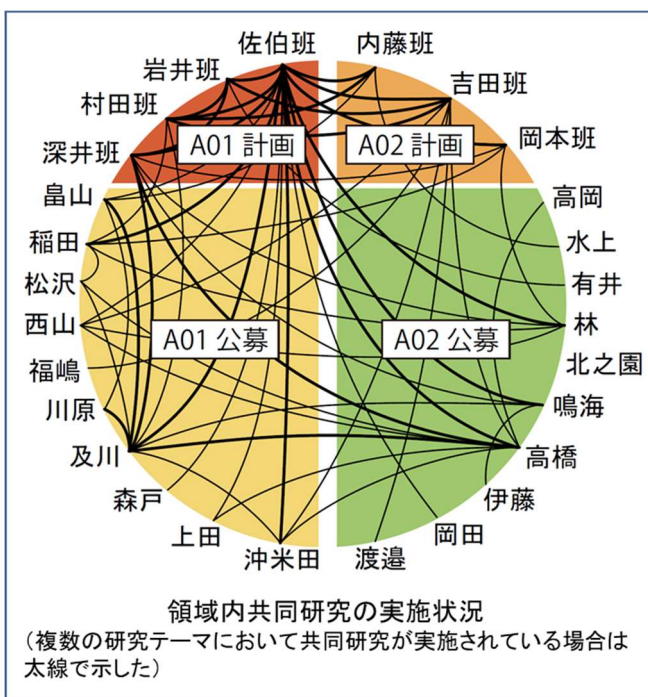
本研究領域は、化学的手法の導入を切望してきたユビキチンバイオロジーの研究者と、自身の化学の力でユビキチン研究を革新に導こうとする化学者から構成されており、両者が真に連携することで初めて、複雑なユビキチンコードの動作原理を解明し、そして制御する「次世代型ユビキチン研究」の実現が可能となる。

まず、計画研究メンバーが持つテクノロジー（質量分析、構造解析、化合物合成、ペプチド合成等）を班員に広く周知することで、班員の研究アイデアの源泉とした。特に、質量分析計を用いた最先端プロテオミクス法は、ユビキチンコード解析、デコーダー解析、PROTAC/SNIPERなど化学ツールの優れたリードアウトとなるため、3回の領域班会議にて進展状況を紹介した。また、迅速なPPI阻害を実現するステープルペプチドは、設計法と合成法がまだ途上である。そこで、岩井班が同ペプチド開発の第一人者であるFederico Bernal博士（当時NCI）を招聘し、佐伯班、村田班、深井班と研究会を実施した。

研究項目A02には、これまでユビキチン研究に馴染みがなかった有機化学者が多く含まれているため、総括班メンバーが異分野連携研究の窓口となり個別の相談を受け付けるとともに、Kick-offシンポジウム、3回の領域班会議、ユビキチン研究会、戦略会議、関連シンポジウム・ワークショップの開催を通じて、生命科学者と有機化学者のマッチングを図ってきた。

その結果、現在、105件の領域内共同研究が実施されており、その内訳は研究項目A01-A02間が56件、計画研究-公募研究間が37件である。右図のように、ほぼ全ての班員が有機的に結びついており、公募研究班員についても多くが、研究項目間を跨った異分野連携研究に参加している。また、項目5で述べたように、1:1の連携研究だけでなく、複数の研究室が参加するグループ研究が多数実施されている。新規分子の同定、化学ツールの考案等をスタートとして、質量分析、構造生物、化合物合成、ペプチド合成の専門家が結集・討議し、連携研究を確実に進めることで、研究スピードが飛躍的に加速している。

また、このような密接な共同研究を通じて、研究室間の交流が深まっており、若手研究者や大学院生の育成にも貢献している。



このように、本領域ではバランスのとれた有機的な研究連携体制が構築できており、今後、各研究を成功に導くことで、異分野融合研究としての優れたモデルケースとしたい。

8 若手研究者の育成に係る取組状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和2年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

異分野連携の本研究領域を成功させ、将来的に継続可能なものにするには、研究分野を越えた若手研究者間の交流と次世代リーダーの発掘が重要である。そこで以下の方策で若手研究者・大学院生の育成に取り組んだ。

公募研究への参画の呼びかけ：現在、計画研究班員に、卓越した業績をもつ2名の若手研究者が参画しており、領域内の研究推進に大きく貢献している。項目4で述べたように、公募研究においても、若手研究者の参画を促した結果、6名の若手研究者が採択され、領域として年齢層のバランスのとれたアクティビティが高い研究体制を構築できた（30代が22%、40代が45%）。これにより、現在、異分野連携57件を含む計105件の領域内共同研究が実施されるに至り、研究室間の親密な交流が生まれている。その結果、個々の研究討議の場に若手研究者・大学院生が参加する機会が増加し、多様な実験技術、論理的な思考能力、プレゼンテーション能力など、若手研究者・大学院生の育成に直接貢献した。

領域班会議：現在、約50名の若手研究者・大学院生が本領域の研究に参加している。第1回班会議（ユビキチン研究会と共催）と第3回班会議において、若手研究者・大学院生によるポスター発表会を開催し、第3回班会議では5名の若手研究者に優秀ポスター賞を授与した。ポスター発表会、意見交換会は、それぞれ長めの時間を設定することで、普段は滅多に話せないような重鎮の先生と話せる良い機会となった。

発表機会の拡充：領域関連のシンポジウム・ワークショップ9件中6件において、若手研究者を複数名加えたプログラム編成とした。特に第19回日本蛋白質科学会・第71回細胞生物学会合同年次大会では若手研究者を中心とした共催シンポジウムを開催し、300名の会場で立ち見が出るほど盛況であった。これらにより、若手研究者のモチベーション向上、研究交流の契機、さらに大学院生への良い刺激となった。また、ニュースレターに掲載するミーティングレポートは、若手研究者・大学院生に執筆依頼しており、簡潔に文章をまとめあげる文章能力の向上に寄与している。

若手研究者による戦略会議：本領域の研究を持続可能とするには、バイオロジーと有機化学の双方に精通した若手リーダーの育成が重要である。そこで、化学ツールを切望している若手ユビキチン研究者、精力的に活動している若手有機化学者10名を中心とした戦略会議を開催した。その結果、今後の領域推進に資する革新的な研究テーマの創出につながり、若手研究者同士による異分野連携の共同研究が複数開始した。なお、同様の会議は今後も定期的開催予定であり、直近では7月にオンラインで開催予定である。

若手研究者の国際会議参加支援・海外短期留学：若手研究者の国際学会参加を促進する目的で、2019年度以降、参加費・旅費を支援した。2019年度は、若手研究者計4名が本支援を受けてEMBO Conference、Discovery on Target 2019に参加・発表した。また、領域班会議等での国際会議参加の呼びかけに応じ、計8名の若手研究者・大学院生が別経費によりASCB EMBO 2019などに参加した。また、若手研究者2名をそれぞれ、海外のトップラボに派遣し、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析、One-Bead One-Compoundライブラリー法によるペプトイド合成を習得した。これらの習得した技術は領域の研究推進に役立っている。なお、支援対象者にはミーティングレポート・短期留学体験記の執筆を依頼し、ニュースレターに掲載した。

若手研究者の昇進等

本領域班員3名が准教授に昇進した他、研究グループの若手研究者5名が室長、主任研究員、講師に昇進、大学院生8名が特任助教あるいは博士研究員として採用された。

9 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・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、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

1. 設備等の活用情報

初年度に、総括班研究費により超高性能質量分析計（Orbitrap Fusion Lumos）を領域代表者の所属研究機関に設置し、本領域の様々な研究に有効に活用している。現在、質量分析（MS）を用いた様々なプロテオミクス解析法が年々高度化しており、高深度比較プロテオーム解析やインタクト MS 解析、架橋 MS 解析などの最先端プロテオミクス解析が同機種のために開発されている。同機種は、世界の主要な研究所、大学に既に多数設置されており、一流誌に掲載されるユビキチン研究の多くに使用されていたことから、日本の今後のユビキチン研究を発展のために一刻も早い設置・運用が求められていた。初年度 11 月に本機器の運用が始まり、翌年 1 月の領域班会議にて報告、直後から多数の領域内共同研究に活用された。これまで、高深度比較プロテオーム解析（TMT-16plex/FAIMS）、超高感度ユビキチン鎖絶対定量（Ub-AQUA/PRM）、ユビキチン化基質の網羅的同定（Ubiquitome）、化合物のタンパク質結合部位決定（インタクト MS）などを用いた領域内共同研究による研究成果を複数誌上発表している（Nature 2020, Nat Cell Biol 2020, NSMB 2020, Nat Commun 2020, Commun Biol 2020 など）。現在、ユビキチン修飾の高次構造解析（佐伯班・岡本班）、SNIPER/PROTAC の標的タンパク質特異性評価、CRBN モジュレーターの新基質同定（佐伯班・内藤班）など多数の領域内共同研究が進められており、さらに新規の化学ツールを用いたユビキチン・ケモプロテオミクス解析の方法論開発も進展している（佐伯班・内藤班・林）。

岩井班に設置した HPLC はステープルペプチドの合成・精製に用いられ班員に供給されている。また、内藤班に設置した蛍光イメージ解析装置、蛍光顕微鏡も有効に使用されている。

2. 研究費の使用状況、今後の使用計画

各計画研究の研究費は効果的かつ適正に使用されている。総括班の研究費は、上記の装置購入費の他は、領域班会議の開催費、共催シンポジウム開催費、領域ホームページ・ニュースレター作成費、若手研究者の海外派遣に使用し、以下のように、本領域の推進に効果的に使用されている。

- **領域班会議等**：これまで、Kick-off シンポジウム、3 回の班会議、2 つの研究会を開催した。多くの班員にとってアクセスの良い東京あるいは東京近郊で開催し、会場は主に東京大学の設備を使用することで開催費・旅費の削減に努めた。
- **共催シンポジウム**：本領域の研究活動を各研究分野に広く周知すべく、日本細胞生物学会・日本蛋白質科学会合同年会、日本癌学会学術集会、CSJ 化学フェスタなどにおいて共催シンポジウムを計 5 件開催した。
- **領域ホームページ**：班員の研究者情報、研究課題の詳細、研究成果、会議情報、アウトリーチ活動などを掲載しており、班員の研究室ホームページや掲載誌、プレスリリース等へのリンクを整備することで、豊富な情報をもつサイトとなっている。また、随時アップデートすることで、鮮度の高い情報を発信している。現在、英語版のホームページを作成中である。
- **ニュースレター**：年 1 回発行しており、研究紹介、ミーティングレポート、海外派遣記などを掲載している（発行部数 500 部）。ニュースレターの PDF は領域ホームページでも公開している。
- **若手研究者支援**：2 年目となる 2019 年度に、若手研究者 2 名の海外短期留学を実施した。領域の推進に不可欠なクライオ電子顕微鏡による複合体解析、ペプトイド開発の世界トップラボに派遣し、領域内の研究にフィードバックした。また、2019 年度から、若手研究者の国際学会参加費・旅費の支援を開始した。2019 年度は 8 名を予定していたが、新型コロナウイルスパンデミックの影響で 4 件のみ実施した。今後の状況を見て、随時再開する。
- **領域主催国際シンポジウム(*1)**：2021 年 10 月に、研究協力者の A. Ciechanover 博士（テクニオンイスラエル工科大学医学部・教授、ノーベル化学賞受賞）、D. Finley 博士（ハーバード大学医学部・教授）を含む 11 名の著名な研究者を招聘し、300 人規模の国際会議を開催する。さらに、その前後にサテライトシンポジウムを開催する。（*1 当初、2020 年 10 月に開催予定であったが、新型コロナウイルスのパンデミックにより 1 年間延期することを 6 月 1 日に決定した）

10 今後の研究領域の推進方策

研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後公募する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

1. 領域内共同研究の推進

本領域で実施されている以下の異分野連携研究を精力的に推進し、成功に導くことで、異分野融合研究の優れたモデルケースとしたい。

1) ユビキチンコードの全体像解明

現在、細胞内のユビキチン修飾の連結様式・分岐・化学修飾の組成比の解明まで目途が立っているが、人工酵素や新規化学ツールを開発し、MS と組み合わせることで、より高次の構造情報を取得する。

2) ユビキチンコードの動作機構解明

現在、多様なユビキチンバイオロジー研究が進展し、ユビキチンコード・デコードの対応と発現する細胞機能が少しずつ解明されている（例：プロテアソーム経路の RAD23B が高次構造識別デコーダーであること、NPL4 が K48 鎖特異的デコーダーであることなどがそれぞれ判明）。今後、開発されつつある各種デコーダー阻害化合物、人工抗体等を用いて、個々のユビキチンコードの動作原理を解明する。

3) ユビキチンケモテクノロジーを利用した細胞機能制御

開発されつつある UbTAC や新型 SNIPER/PROTAC を用いた選択的タンパク質分解あるいは局在化により、細胞機能を制御する方法論を創出する。

4) ユビキチン・プロテアソーム創薬への展開

将来的にユビキチン・プロテアソーム創薬への展開可能な SNIPER/PROTAC、NPL4-UFD1 阻害剤などを方法論も含めて開発する。

2. 今後公募する公募研究の役割

ユビキチンのバイオロジーは多岐に渡り、また有機化学的手法を融合するなど解析手法も多彩であるため、当然、計画研究班だけでは全てをカバーできるわけではない。特に研究項目 A01 の計画研究を、従来法による解析が困難であり主要なユビキチン機能であるタンパク質分解と炎症シグナル伝達に絞ったため、ユビキチンのバイオロジー研究の幅を広げるためには公募研究の役割が非常に重要となる。現在、オリジナリティの高いユビキチン研究を推進してきた実績のある研究者が参画しており、非典型ユビキチン鎖や疾患関連分子を扱っている。これらは、ケモテクノロジー開発の対象として優れているため、後半戦も継続して参画してくれることを期待している。また、研究項目 A02 においても、DNA アプタマーやヘテロランダムポリマー、人工抗体によるユビキチン化学プローブ開発など、計画研究を相補する研究課題が多数進展しており、これらについても是非成就したいと考えている。現在、ほぼ全ての公募研究が領域内で共同研究を実施しており、特に若手研究者が大きく活躍している。

一方、現在、本領域の研究活動が各研究分野に少しずつ浸透しているところであり、今後、多くの研究者の新規参入が想定される。そこで、3年目の公募研究の公募では、若手枠を設けることで、採択件数を20件から30件程度まで増やすことを検討したい。

3. 領域主催公開シンポジウムのオンライン開催

前半戦は、生命科学者と有機化学者の連携体制の構築に注力したが、異分野連携研究としての研究成果が多数得られてきていることから、現在、領域主催の公開シンポジウムのオンライン開催を検討している。新型コロナウイルスの影響で、in-person からオンライン会議への移行が速やかに進んでいるため、本年度中の開催も十分可能と考えられ、アカデミアと企業の広範な研究者を対象として、研究成果だけではなく、本領域の異分野連携研究推進の取り組み方を紹介することで、本領域の研究活動を広く周知するとともに異分野融合研究の重要性を啓蒙する。また、新たなアイディアの発掘、さらに本領域への新規参入者の増加が期待される。

4. 国際的なネットワーク構築

- 領域主催国際シンポジウム：国際的なネットワーク構築とアカデミアと企業の人材交流の契機とするべく、本領域総括班の研究協力者 Aaron Ciechanover 博士（ノーベル化学賞受賞者、イスラエルーテクニオン工科大学医学部・教授）、Daniel Finley 博士（ハーバード大学医学部・教授）、PROTAC 開発の第一人者 Craig Crews 博士、米国 Amgen 社の副社長 Raymond Deshaies 博士、ユビキチンコード研究の牽引者 Ivan Dikic 博士、David Komander 博士、その他、女性研究者、若手研究者を含む 11 名を招聘し、300 人規模の国際会議、その前後にサテライトシンポジウムを開催する。
当初、2020 年 10 月の開催を目指して、ホームページ・オンライン登録システム作成等の準備を進めていたが、新型コロナウイルスのパンデミックにより、6 月初めに開催延期を決定した。現在、2021 年 10 月の開催を目指して、準備を進めており、11 名の海外招聘者のうち 10 名から参加の内諾を得ている。
- 若手研究者の国際会議参加支援：2020 年度は新型コロナウイルスのパンデミックの影響で、ほぼ全ての国際会議が中止となっている。一方、FASEB などオンライン開催が予告されているものがあり、それらについては随時、参加費支援について班員に告知し、参加を促すことにより、国際的なネットワークの構築を目指す。
- その他、本領域の若手研究者短期留学先であった Max Planck Institute・Baumeister ラボ、NIH・Kodadek ラボとは連携研究を継続しており、さらに多くの班員が海外研究者と連携した研究を既に進めている。

11 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

【田中 啓二:公益財団東京都医学総合研究所・理事長】

ユビキチン翻訳後修飾系を構成する遺伝子群は、ゲノム遺伝子数の約5%を占め、リン酸化修飾系を遙かに凌駕した生物における最大の遺伝子ファミリーである。このユビキチン修飾系の全貌を理解するには程遠い状況にあるが、現在、その生理機能の解明は未曾有に進展しており、またその破綻によって引き起こされる疾患も拡大の一途を辿っている。本新学術領域はユビキチン研究に熟知した生物学者とケミカルテクノロジーに長けた有機化学者が連携してユビキチンの謎の解明に挑む戦略を企図し立案された。本領域が発足してから2年余が経過したが、この短期間に驚くべき多彩な成果を挙げてきた。例えば、A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解読と制御」においては、領域代表者のグループは、高感度質量分析計を駆使したユビキチンコード（鎖の構造と情報）の解析技術確立し、多くの班員と共同研究を促進、優れた成果を挙げた。同時に液—液相分離で形成するプロテアソームの液滴（メンブレンレスオルガネラ）がタンパク質分解センターとなるとの提案は、細胞内タンパク質分解機構における画期的な発見として世界を驚かせた。他方A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」では、内藤班らが独自に開発したSNIPER/PROTACによるロックダウン法（細胞内の不要なタンパク質をユビキチン化してプロテアソームで選択的に破壊するツール）は、世界的に脚光を浴びており、国内外のユビキチン創薬研究に大きなインパクトを与えている。他にも計画研究班員のみならず公募研究班員とも独自の研究に加えて積極的な共同研究を活発に展開、その結果、多数の論文が発表されており、領域として目覚ましい発展を遂げている。提案書に掲げたA01とA02の融合研究はまだ道半ばであるが、異分野連携の研究体制が十分構築されていることから今後の飛躍的な発展が期待できる。また本領域の活動としては、領域ホームページの充実、ニュースレターの発行、多数の学会シンポジウムの主催・共催、学会機関誌でのユビキチン（ケモユビキチン）に関する特集号を企画するなど、その学術的活動は非常に活発と総括できる。さらに特筆すべきことは、公募研究に野心的な若手研究者を数多く採択するとともに彼らの国際学会参加や短期海外留学を積極的に支援するなど若手研究者の育成にも積極的に取り組んでいることである。本領域の後半における様々な取り組みの発展を期待する。

【長田 裕之:理化学研究所・環境資源科学研究センター・グループディレクター】

動物・植物を問わず、細胞機能の制御に様々なタンパク質がユビキチン修飾を受けることが知られている。ユビキチン修飾の構造多様性（ユビキチンコード）を理解し、制御することができれば、がんや神経変性疾患などの疾病治療に役立つだけでなく、究極的には生命の本質を理解することにつながる。しかし、2004年にノーベル化学賞『ユビキチン—プロテアソーム系の発見』が授与されているので、評価員の一人としては、本新学術領域研究の新たな展開を期待するところである。本研究班では、ユビキチンコードの未解明の課題（原理の理解と制御）にチャレンジするため、分子生物学、ケミカルジェネティクス、タンパク質化学、有機合成化学など幅広い研究者が参画している。特に、今世界中で鎬を削っているタンパク質分解技術（PROTAC、SNIPER、セレブロンなど）の開発は、目玉の一つであり、本研究領域の参加者たちは、効果的な共同研究を行なっていることに注目している。先日開催された領域のリトリートでは、高い学術レベルの口頭発表を聞くことができ、ポスター発表では若手研究者とベテランとの充実したディスカッションが行われており、本学術領域の存在意義を十分に感じる事ができた。一つ一つの例は挙げないが、従来は市販の阻害剤で満足していた分子生物学者が、自分の研究に適した阻害剤を欲するようになり、それを領域内の有機化学系、ケミカルバイオロジー系の研究者が創製する共同研究が多数進行している。すでに、有意義な論文が主要ジャーナルに報告されているが、今後、分子生物学と有機化学の共同研究の成果が実を結び、さらにインパクトのある論文発表を期待している。

【一條 秀憲:東京大学・大学院薬学系研究科・教授】

佐伯プロジェクトリーダーの強力なリーダーシップの下、総括班活動、計画研究、公募研究が互いに有機的に連携し合い、異分野融合領域としての連携体制の構築は極めてよく進んでおり、また、想定以上のスピードで大きな研究成果も出てきている。日本をリードするユビキチン研究者と生命科学研究を志向する有機化学者が連携し、ユビキチンにフォーカスしたケモテクノロジーを共に開発し活用することで、

ユビキチンコードの動作原理解明とユビキチンを利用した新しい細胞機能制御技術を創出するという全体構想の下、プロテインノックダウン、ユビキチン制御キメラ化合物、ユビキチン鎖の化学合成等、多彩で魅力的な新規技術の開発を進めながらユビキチンコードの全体像解明に向けて研究が着実に大きく進展している。審査所見での指摘事項、特に、若手研究者の育成、若手研究者の海外派遣支援体制、有力な有機合成化学者の参画等に対する対応も適切であり、たいへん効率良く研究領域の運営がなされている。成果の社会還元にも十分注力されており、研究業績も *Nature* 誌等のトップジャーナルへの公表をはじめ、短期間に目を見張るものがある。本事業がこのまま円滑に進められれば、新学術研究領域の中でも特筆すべき成功例となるような大きな成果が上がることを期待できる。

【上杉 志成:京都大学・化学研究所・教授】

- ・ 領域代表者のリーダーシップにより、参加研究者同士が有機的に連携し、すでに優れた成果が出ている。とくに、佐伯、村田、稲田らの共同研究による RAD23B のプロテアソーム含有液-液相分離の発見 (*Nature* 2020) は本新学術領域の大きな成果といえる。
- ・ 公募班の採択数を工夫することで、若手の育成を達成しようとしている。若手研究者から中堅の研究者が半数以上を占めるようになった。今後の若手のさらなる活躍に期待したい。
- ・ 当初の懸案であった有力な有機化学者の参入については、公募班に有機化学者を拡充することで達成されつつある。若手ユビキチン研究者と若手有機化学者 10 名による戦略会議開催も行われている。今後、核心的な課題において実りある連携がなされ、大きな成果を生み出すことに期待する。
- ・ コロナの影響でリアル会議の開催が困難となっており、国際連携や新学術内連携に影響が出るかもしれない。今後すぐにコロナの影響が払拭される可能性は低く、中途半端な懸念を抱える状態が継続すると予想される。Online と Real の Blending などの工夫で連携を継続・拡大してもらいたい。

【永田 和宏:JT 生命誌研究館・館長、京都産業大学・生命科学部・名誉教授】

日本のユビキチン研究は、前新学術領域研究「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」(代表：岩井一宏、平成 24 年～平成 28 年) によるユビキチン研究の拠点形成が功を奏し、世界的に見ても非常に高い研究レベルを維持している。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を制御することが分かってきたが、ユビキチン修飾はタンパク質によるタンパク質の翻訳後修飾であり解析の難易度が高いため、ユビキチン修飾のもつ構造多様性の意義と構造・機能相関は必ずしも明確ではない。

本新学術研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」は、ケミカルバイオロジーの様々な手法をユビキチン研究に本格的に導入することで、日本のユビキチン研究をさらに深化させようとするものである。現在、PROTAC やサリドマイド誘導体などのユビキチン創薬が爆発的に進展しており、有機化学者と連携したユビキチン研究グループの構築は時宜を得た提案である。計画班員ならびに公募班員は、有力なユビキチン研究者と独自のケミカルバイオロジーの手法をもつ多様な有機化学者から構成されており、また、若手研究者が多く含まれることから、異分野融合の新しいユビキチン研究を展開するのに、ふさわしい陣容となっている。

研究代表者の佐伯は、目配りの行き届いた領域の運営によって、班員がそれぞれ有機的にかつ強い独自性を発揮して成果を生みだせる環境を構築している。佐伯自身の研究としても、液-液相分離によるユビキチン依存的タンパク質分解の新しい様式の発見や、高性能質量分析計を用いたユビキチン修飾の構造解析、深井との p97 コファクターの構造解析など、世界トップレベルの成果を次々と挙げており、他にも岩井・吉田の直鎖形成 E3 リガーゼ阻害剤開発、内藤の新型 PROTAC 開発などユビキチン創薬に資する研究成果が得られている。

多くの有機化学者にとってユビキチン研究は馴染みのないものであり、異分野連携による共同研究の実施は当初懸念されたが、総括班員の精力的な活動により速やかに有機的な連携体制が構築されたのは驚嘆に値する。実際、105 件もの領域内共同研究が現在実施されており、班員によるユビキチン系制御のための独自性の高い化学ツール開発が多数進められている。研究の質は総じて高く、この研究班が国際的にも大きな役割を果たしていくことはもちろん、今後の日本の異分野連携による基礎研究の発展に大きく貢献できることを期待している。