

|                 |   |       |         |
|-----------------|---|-------|---------|
| 領域番号            | 3402  | 領域略称名 | ユビキチン制御 |
| 研究領域名           | 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   |       |         |
| 研究期間            | 平成24年度～平成28年度   |       |         |
| 領域代表者名<br>(所属等) | 岩井 一宏(京都大学・大学院医学研究科・教授)   |       |         |
| 領域代表者<br>からの報告  | <p>(1) 研究領域の目的及び意義</p> <p>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る。それゆえ、ユビキチン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であり、ユビキチン研究は新たな時代に突入している。ユビキチン修飾系は多様な様式でタンパク質に結合し、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ので、ユビキチン研究に必要な研究手法は多様化し、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、本領域では今後の我が国のユビキチン研究の発展に不可欠な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、ユビキチンによる新たな生命機能制御メカニズムの解析を進める。ユビキチン修飾系は多彩な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と考えられる。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。</p>                             |       |         |
|                 | <p>(2) 研究成果の概要</p> <p>本領域では領域研究開始後にすぐに世界トップレベルの定量的ユビキチン鎖同定法等の解析技法を確立し、ユビキチン修飾様式に焦点を絞りつつ、ユビキチンが織りなす多彩な生命現象制御機構の解明を推進し、以下に示す成果を発表した。</p> <p>NF-<math>\kappa</math>B活性化に至るシグナル伝達系ではユビキチン修飾系が階層的、かつ、状況に応じて寄与していることを示した。また、ユビキチン鎖を過剰切断することで細胞表面の増殖因子受容体などが内在化されず、特定疾患に指定されている Cushing 病は脳下垂体の ACTH 産生良性腫瘍が生じることも示した。さらに、細胞内で最も多い2種のユビキチン間結合であるユビキチンのリジン 48、63 を介した K48/K63 分岐鎖が細胞内に豊富に存在し、K63 鎖特異的脱ユビキチン化酵素を阻害することで機能発現すること、翻訳後修飾因子であるユビキチン自身がリン酸化、アセチル化を受け、前者はミトコンドリア品質管理に、後者は転写調節に関わることを示すなど、新規ユビキチン修飾とその役割を発見した。また、新規ユビキチン化基質の同定から細胞の状況に即した代謝酵素の「分解」によって使われる代謝経路が選択されるというユニークなスイッチ機構を明らかにするなどの成果を挙げた。</p> <p>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機構を解明したのに加え、創薬への展開も期待できるユビキチン系の異常</p> |       |         |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>と疾患との関係も複数明らかにしており、領域の目標は十分に達成できたと考えられる。</p> |
|--|---|

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <p>科学研究費補助金審査委員会における所見</p> | <p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)</p>   |
|                            | <p>本研究領域は、ユビキチン修飾系が分解以外にも多様な様式でタンパク質機能を調節していることが明らかとなりつつある時期に開始された。研究領域の設定目的の達成に向け、生命科学の広範な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整え、領域代表者のリーダーシップのもとで共同研究が活発に行われた結果、新しいユビキチン修飾様式の発見やその生理機能の解明を行う等、期待通りの成果を挙げたと言える。</p> <p>特に、公募研究が計画研究と共同で質量分析解析を駆使し、パーキンソン病の発症を抑える機序の一端を明らかにした研究、臨床所見を基礎研究で検証し、<b>Cushing</b> 病の原因を解明したアプローチなどは学術的にも高く評価される。ユビキチン修飾が関わる疾患は神経変性、免疫アレルギー、感染症、がんなど広範におよぶため、本研究領域で得られた成果は社会的にも大きな波及効果をもたらすものと考えられる。</p> <p>本研究領域で得られた成果をもとに、今後、ユビキチン修飾様式の多様性や機能的役割についてのより統合的な理解が進むことを期待する。</p> |