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

（略称：ユビキチン制御）　　領域番号：3402

平成 24 年度～平成 28 年度

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）

（新学術領域研究（研究領域提案型））

研究成果報告書

平成 30 年 6 月

領域代表者　岩井　一宏

京都大学・大学院医学研究科・教授

はしがき

ユビキチン修飾系は40年前にタンパク質分解研究の過程で発見された。しかし現在では、分解のみならず多彩な様式でタンパク質の機能を調節することで多彩な生命現象を制御する可逆的な翻訳後修飾システムであることが明確となり、今やユビキチンが関与しない生命現象を探すことができないほどに重要な修飾系であると認識されている。そのような状況を踏まえ、本新学術領域研究、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（略称：ユビキチン制御）は平成２４年度～平成２８年度まで、ユビキチンを合言葉に８つの計画研究、延べ３８の公募研究が一致団結して、世界最先端のユビキチン解析技法などを用いてユビキチンが織りなす新たな生命現象の解明を進めた。本報告書ではその成果について概説する。現在、ユビキチン修飾系を利用してタンパク質を人為的に制御して種々の疾患の治療をすることが世界各国で試みられており、すでにユビキチン系をハイジャックする薬剤が抗がん剤として上市されるなど、ユビキチン研究は大きな転換点を迎えている。それゆえ、ユビキチン研究に新たな研究手法を導入して本領域研究の成果をさらに発展させることが我が国にとっても喫緊の課題である。

1. 研究組織

計画研究

領域代表者　岩井　一宏（京都大学・医学研究科・教授）

（総括班）

研究代表者　岩井　一宏（京都大学・医学研究科・教授）
研究分担者　駒田　雅之（東京工業大学・生命理工学院･教授）
研究分担者　嘉村　巧（名古屋大学・理学研究科・教授）
研究分担者　佐伯　泰（東京都医学総合研究所・副参事研究員）
連携研究者　水島　恒裕（兵庫県立大学・生命理学研究科・教授）
連携研究者　川原　裕之（首都大学東京・理工学研究科・教授）
連携研究者　大竹　史明（東京都医学総合研究所・主席研究員）
連携研究者　太田　智彦（聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授）
連携研究者　畠山　鎮次（北海道大学・医学研究科・教授）
連携研究者　石戸　聡（兵庫医科大学･医学部･教授）
連携研究者　加藤　龍一（高エネルギー加速器研究機構・准教授）

（計画研究 01）

研究代表者　岩井　一宏（京都大学・医学研究科・教授）

（計画研究 02）

研究代表者　駒田　雅之（東京工業大学・生命理工学院･教授）

（計画研究 03）

研究代表者　大竹　史明（東京都医学総合研究所・主席研究員）

（計画研究 04）
研究代表者　太田　智彦（聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授）

（計画研究 05）
研究代表者　嘉村　巧（名古屋大学・理学研究科・教授）
研究分担者　畠山　鎮次（北海道大学・医学研究科・教授）

（計画研究 06）
研究代表者　川原　裕之（首都大学東京・理工学研究科・教授）
研究分担者　横田　直人（首都大学東京・理工学研究科・助教）

（計画研究 07）
研究代表者　佐伯　泰（東京都医学総合研究所・副参事研究員）

（計画研究 08）
研究代表者　水島　恒裕（兵庫県立大学・生命理学研究科・教授）
研究分担者　加藤　龍一（高エネルギー加速器研究機構・准教授）

公募研究
平成 25 年度～26 年度
研究代表者　山口　淳二（北海道大学・理学研究院・教授）
研究代表者　鈴木　隆史（東北大学・医学系研究科・ 講師）
研究代表者　稲田　利文（東北大学・薬学研究科・教授）
研究代表者　深田　吉孝（東京大学・理学系研究科・教授）
研究代表者　佐藤　裕介（東京大学・放射光連携研究機構・助教）
研究代表者　KIM　Minsoo（京都大学・白眉センター・准教授）
研究代表者　北川　雅敏（浜松医科大学・ 医学部・教授）
研究代表者　小林　妙子（京都大学・ウイルス･再生医科学研究所・助教）
研究代表者　金井　保（京都大学・工学研究科・講師）
研究代表者　小松　賢志（京都大学・放射線生物研究センター・名誉教授）
研究代表者　西山　正章（金沢大学・医薬保健学総合研究科・教授）
研究代表者　藤木　幸夫（九州大学・生体防御医学研究所・特任教授）
研究代表者　河野　恵子（沖縄科学技術大学院大学･准教授）
研究代表者　松田　憲之（東京都医学総合研究所・副参事研究員 ）
研究代表者　紺野　宏記（金沢大学・バイオ AFM 先端研究センター・ 准教授）
研究代表者　栃尾　豪人（京都大学・ 理学研究科・ 教授）
研究代表者　内藤　幹彦（国立医薬品食品衛生研究所・部長）

平成 27 年度～28 年度

研究代表者　山口　淳二（北海道大学・理学研究院・教授）
研究代表者　松沢　厚（東北大学・薬学研究科・教授）
研究代表者　有本　博一（東北大学・生命科学研究科・教授）
研究代表者　徳永　文稔（大阪市立大学・医学研究科・教授）
研究代表者　深田　吉孝（東京大学・理学系研究科・教授）
研究代表者　佐藤　裕介（東京大学・放射光連携研究機構・助教）
研究代表者　KIM　Minsoo（京都大学・白眉センター・特定准教授）
研究代表者　井上　純一郎（東京大学・医科学研究所・教授）
研究代表者　金井　保（京都大学・工学研究科・講師）
研究代表者　垣塚　彰（京都大学・生命科学研究科・教授）
研究代表者　中田　慎一郎（大阪大学・高等共創研究院・教授）
研究代表者　小林　高範（石川県立大学・生物資源環境学部・准教授）
研究代表者　西山　敦哉（東京大学・医科学研究所・講師）
研究代表者　柳　茂（東京薬科大学・生命科学部・教授）
研究代表者　沖米田　司（関西学院大学・理工学部・准教授）
研究代表者　横須賀　忠（東京医科大学・医学部・主任教授）
研究代表者　松田　憲之（東京都医学総合研究所・副参事研究員 ）
研究代表者　紺野　宏記（金沢大学・バイオ AFM 先端研究センター・ 准教授）
研究代表者　栃尾　豪人（京都大学・ 理学研究科・ 教授）
研究代表者　弓本　佳苗（九州大学・生体防御医学研究所・助教）
研究代表者　篠原　久明（山口東京理科大学・薬学部・教授）

2. 研究経費:交付決定額(配分額)

	合計	直接経費	間接経費
平成24年度	333,190,000　円	256,300,000　円	76,890,000　円
平成25年度	302,640,000　円	232,800,000　円	69,840,000　円
平成26年度	304,656,000　円	234,351,000　円	70,305,000　円
平成27年度	295,100,000　円	227,000,000　円	68,100,000　円
平成28年度	298,740,000　円	229,800,000　円	68,940,000　円
総計	1,534,326,000　円	1,180,251,000　円	354,075,000　円

3. 本新学術領域研究の目的と構成

ユビキチン修飾系はエネルギー依存的タンパク質分解系の一部として 1978 年に発見された翻訳後修飾系である。発見の経緯から「ユビキチン」＝「分解」として研究が進展してきたが、本新学術領域研究が始まった 2012 年に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の機能を調節することで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っていた。

ユビキチンは翻訳後修飾因子の 1 つであるが、いくつかの点で他とは大きく異なる特徴を有している（図 1）。

1. リン酸化などの他の翻訳後修飾因子のほとんどが官能基であるのに対し、ユビキチンは 76 アミノ酸からなる進化的保存性の高い小球状タンパク質である。

2. 多くの場合、ユビキチンは自身がユビキチン化されることでユビキチンのポリマーであるユビキチン鎖を形成し、タンパク質の機能を様々に変換する。

3. 8 種のユビキチン間結合（7 個のリジン残基と N 末端）が存在しており、1 つのユビキチン鎖中の結合も均一とは限らない。

4. 翻訳後修飾因子であるユビキチン自身もアセチル化などの翻訳後修飾を受ける。

それゆえ、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ことが明確になっており、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。

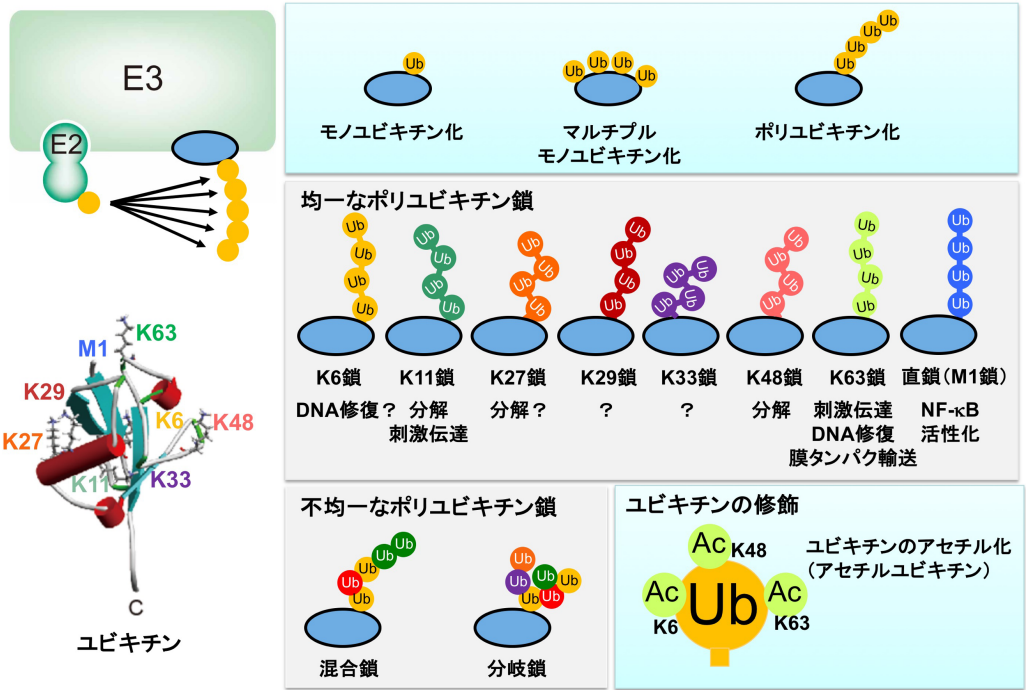

図 1　多彩なユビキチン修飾とその機能

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。ユビキチンの生命科学における重要性を鑑みれば、我が国のライフサイエンスの発展には世界に打ち

克つユビキチン研究体制の樹立と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の構築が不可欠である。

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）。

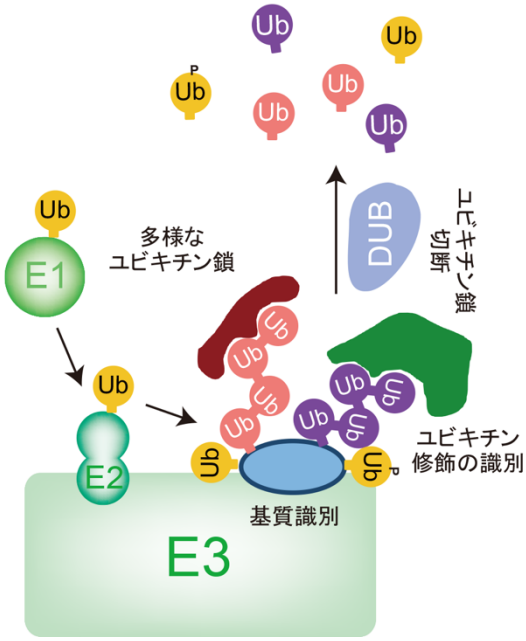

図2　ユビキチン修飾系の機能発現様式

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。

それらを踏まえ、2012年に採択された本新学術領域研究では

1. ユビキチンに関連した研究に従事する我が国の研究者を結集し、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。

図3　領域推進のための基本的研究戦略

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。

ことを目指した（図 3）。

上記目的を達成するために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。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。

計画研究、公募研究が一体となった研究体制の確立が奏功し、当初の想定通りの研究成果を残すことができた。以下に本領域の代表的な研究成果を列挙する。

4. 本新学術領域研究の成果

A）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 IκB キナーゼ（IKK）の活性化とそれに引き続く NF-κB 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-κB 活性化にはリシン（K）63 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-κB 活性化におけるこれらのポリユビキチン鎖の役割分担ついての研究を推進した。TNF-α依存的な NF-κB 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-κB 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）。加えて岩井は B 細胞抗原受容体からの NF-κB 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）。これらの解析を通して、NF-κB 活性化には、複数のユビキチン修飾が順序だっ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

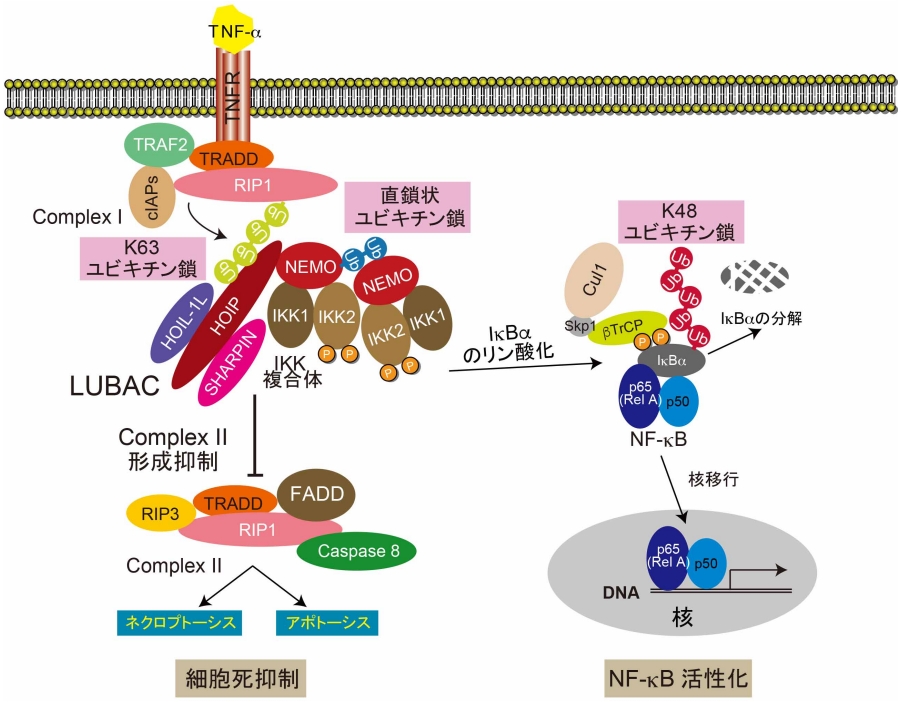

図4　ユビキチン修飾の連携による NF−κB 活性化と細胞死抑制の制御

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（図 4）。

B）脱ユビキチン化酵素変異と腫瘍発生

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は内在化を抑制する。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疾患である。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（図 5）（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。

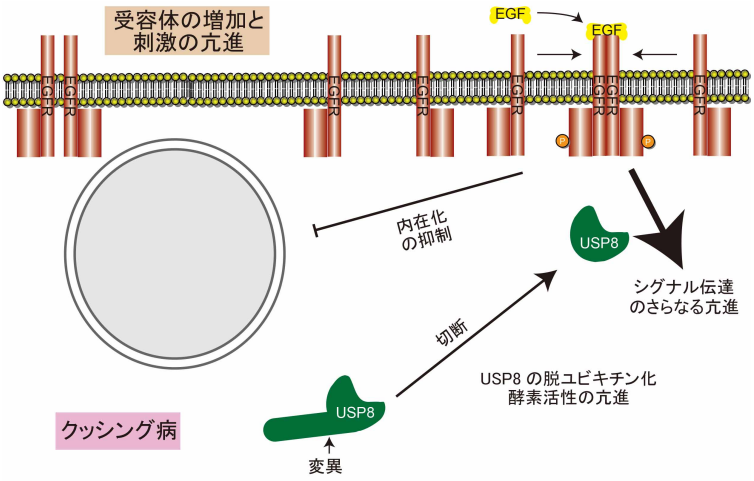

図5　脱ユビキチン化酵素、USP8 の変異によるヒト腫瘍の発症

C）新規ユビキチン修飾の同定とその機能

ア) K48/K63 分岐ユビキチン鎖の同定とその生理作用の解明

K48、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-κB 活性化を亢進させることを見出した（図 6）（Mol. Cell 2016）。

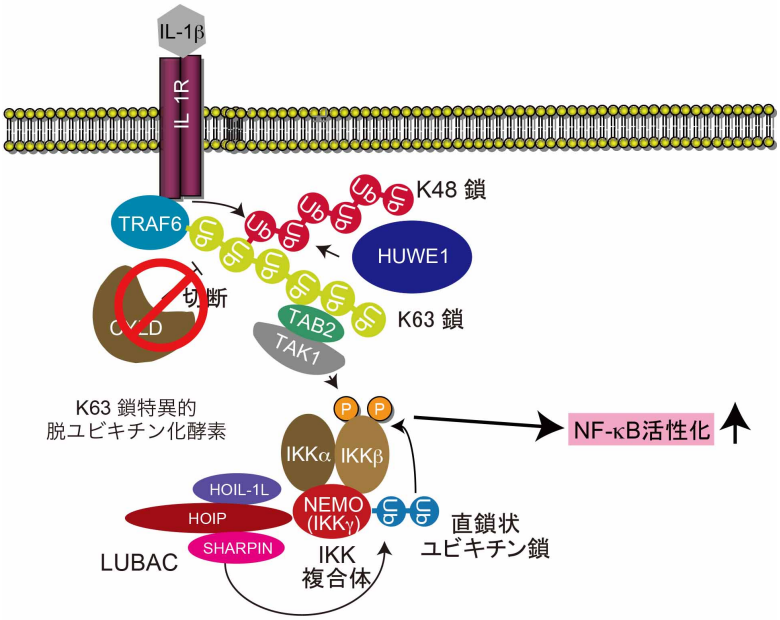

図6　K48/K63 分岐ユビキチン鎖による NF-κB 活性化の亢進

イ) 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。

i) 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（図 7）（Nature 2014）。

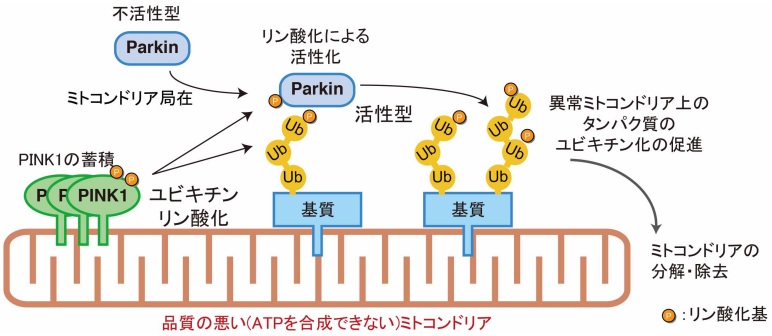

図7　PINK1 でリン酸化されたリン酸化ユビキチンによる Parkin リガーゼの活性亢進

ii) 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）。

D）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

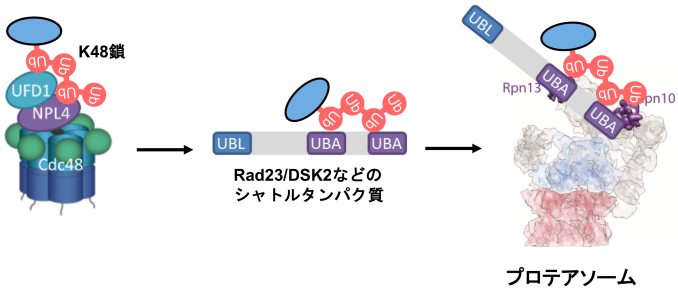

図8　分解シグナルとなる K48 鎖特異性は プロテアソームではなく CDC48 が決定する

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（図 8）（Mol. Cell 2017）。

E）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、時空間的選択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 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（図 9）（Mol. Cell 2015）。代謝経路の avilability 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。

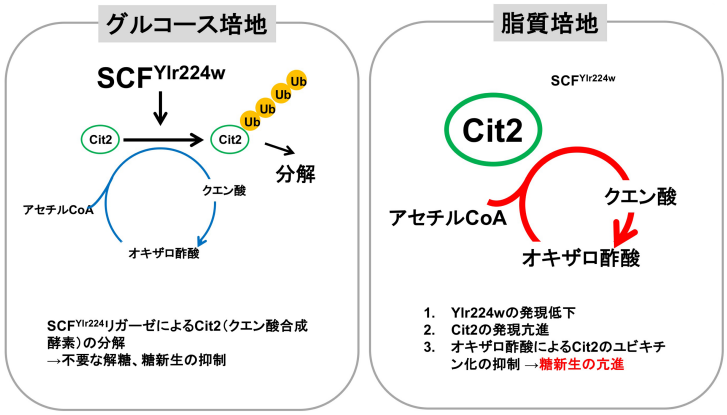

図9　ユビキチン系による新たな代謝調節機構の解明

5. 今後の研究コミュニティへの貢献とユビキチン研究の展開

平成 29（2018）年度には領域のとりまとめと今後の研究コミュニティーへの貢献に関して計画研究のメンバーを中心に討議し、本新学術領域研究で着手した項目の継続と新規事業の立ち上げを進めることとした。

1. ユビキチン研究会の発足

本新学術領域研究の領域会議はユビキチン研究に特化した研究集会としての機能も果たしていたので、今後も我が国のユビキチン研究の発展の一助としてユビキチン研究会を発足させ、平成 30 年 1 月に本新学術領域研究の領域代表であった岩井と外部評価委員であった東京大学の村田が世話人となって第 1 回ユビキチン研究会を開催し、110 人の研究者が参加した。

2. ユビキチン研究試料の研究コミュニティーへの配布

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。本新学術領域研究では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、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システムを構築した。領域研究終了後は研究者コミュニティーに一般公開している（http://ubiquitin.jp/system/member/technical/）。

3．ユビキチン関連論文議論サイト：ユビキチンフォーラムの継続

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、本新学術領域発足時にユビキチンフォーラムを開設し、領域内の優れた研究成果の紹介にも利用され、領域の有機的な連携の構築に貢献した。今後も我が国のユビキチン研究コミュニティーの情報交換の場を提供するために、領域終了後もユビキチンフォーラムを維持することとした（http://ubiquitin.jp/forum/index.html）。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。

6. 主な研究成果

計画研究

計画研究 01

京都大学・大学院医学研究科・教授・岩井　一宏

原著論文

1. Fujita H, Tokunaga A, Shimizu S, Whiting AL, Aguilar-Alonso F, Takagi K, Walinda E, Sasaki Y, Shimokawa T, Mizushima T, Ohki I, Ariyoshi M, Tochio H, Bernal F, Shirakawa M, and *Iwai K.（2018）Cooperative domain formation by homologous motifs in HOIL-1L and SHARPIN plays crucial roles in LUBAC stabilization. ***Cell Rep.*** 23, 1192-1204. doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.112.
2. Sasaki Y. and *Iwai K.（2018）Crucial role of LUBAC-mediated inhibition of programmed cell death in TLR4-mediated B cell responses and B1b cell development. ***J. Immunol.*** 200, 3438-3449. doi: 10.4049/jimmunol.1701526.
3. 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
4. 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
5. 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. doi: 10.1111/imr.12308.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. *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.
10. 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.
11. 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

12. 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
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
14. *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.

計画研究 02

研究代表者：東京工業大学・科学技術創成研究院・教授・駒田　雅之

研究分担者：兵庫医科大学・医学部・主任教授・石戸　聡

原著論文

1. 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
2. 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
3. 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
4. *Reincke M, Sbiera 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
5. 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
6. 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
7. 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.
8. 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
9. 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

アウトリーチ活動

1.　東京工業大学「すずかけ祭」での一般に向けた研究室公開（毎年度５月）

計画研究 03

研究代表者：東京都医学総合研究所・主席研究員・大竹　史明

原著論文

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-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.

メディア掲載

科学新聞：「分岐型ユビキチン鎖が炎症応答制御」2016 年 12 月 2 日発行

計画研究 04

研究代表者：聖マリアンナ医科大学・大学院医学研究科・教授・太田　智彦

原著論文

1. Wu W, Togashi Y, Johmura Y, Miyoshi Y, Nobuoka S, Nakanishi M, and *Ohta T. (2016) HP1 regulates the localization of FANCJ 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

計画研究 05

研究代表者：名古屋大学・大学院理学研究科・教授・嘉村　巧

研究分担者：北海道大学・大学院医学研究科・教授・畠山 鎮次

原著論文

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 PPARγ, ***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, Shiraishi 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

アウトリーチ活動

1. 北大セミナーin 旭川「がんの原因はどんなことなの！」 北海道旭川東高等学校、2016 年 9 月 11 日
2. 立命館慶祥中学校中学3年生キャリア教育　北海道大学キャンパスツアー「ヒトの遺伝子の異常によって起きる病気」 北海道大学医歯学総合研究棟生化学細菌学実習室、2015 年 11 月 18 日
3. 地域別サイエンスセミナーIN 留萌：「がんの原因を探る」 北海道留萌高等学校、2014 年 9 月 20 日
4. 北大セミナーin 旭川「ヒトのからだの化学成分とがんの原因」 北海道旭川東高等学校、2014 年 7 月 21 日
5. 北海学園札幌高等学校「進路ガイダンス」：「「がん」はどうしてできるの　-遺伝子とタンパク質の研究から-」北海学園札幌高等学校、2014 年 5 月 27 日
6. JST「サイエンス・パートナーシップ・プログラム」事業：「人が病気にかかると体の中で何が起きるのだろうか」札幌市立中央中学校、2013 年 6 月 25 日

計画研究 06

研究代表者：首都大学東京　大学院理工学研究科・教授・川原　裕之

原著論文

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.201541402
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/Scythe 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, Hatta 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

アウトリーチ活動

1. 平成 24 年度 日本学術振興会科学研究費 社会還元・普及事業「ひらめきときめきサイエンス」「首都大学東京一日体験ラボ」平成 24 年 8 月 10 日
2. 平成 27 年度　日本学術振興会科学研究費 社会還元・普及事業「ひらめきときめきサイエンス」「首都大学東京一日体験ラボ：」平成 27 年 8 月 7 日

計画研究 07

研究代表者：東京都医学総合研究所・副参事研究員・佐伯 泰

原著論文

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-κB 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 PPARγ. ***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

計画研究 08

研究代表者：兵庫県立大学・生命理学研究科・教授・水島恒裕

研究分担者：高エネルギー加速器研究機構・准教授・加藤龍一

原著論文

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
2. 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
3. Kumanomidou T, Nishio K, Takagi K, Nakagawa T, Suzuki A, Yamane T, Tokunaga F, 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
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
5. 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.
6. 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.

7. 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 OspI. ***J. Mol. Biol.*** 425, 2013, 2623-2631. doi: 10.1016/j.jmb.2013.02.037

公募研究

北海道大学・理学研究院・教授・山口　淳二

原著論文

1. Maekawa S, Takabayashi A, Huarancca Reyes T, Yamamoto H, Tanaka A, Sato T, and *Yamaguchi J. (2015) Double mutant of *atl31* and *atl6* 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, Huarancca 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 CO_2 and nitrogen availability in Arabidopsis. ***Plant Cell Physiol.*** 55, 293-305. doi: 10.1093/pcp/pcu002.

アウトリーチ活動

1. 平成 27 年度科学技術振興会主催日本・アジア青少年交流事業「さくらサイエンスプラン」広報活動　北海道大学大学院理学研究院・生物科学コース 体験ラボ　平成 27 年 8 月 19 日
2. 国際生物学オリンピック 2016（ベトナム大会）の代表生徒に対する指導　平成 28 年 8 月 10 日

東北大学・医学系研究科・講師・鈴木　隆史

原著論文

1. Suzuki T, Shibata T, Takaya K, Shiraishi K, Kohno T, Hunitoh 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.

東北大学・薬学研究科・教授・稲田 利文

原著論文

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

東京大学・理学系研究科・教授・深田吉孝

原著論文

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 recongnition memory. ***Nat. Commnun.*** 7, 12926 doi: 10.1038/ncomms12926
3. Pekovic-Vaughan V, Gibbs J, Yoshitane H, Yang N, Pathiranage 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

東京大学・放射光連携研究機構・助教・佐藤　裕介

原著論文

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.

京都大学・白眉センター・准教授・KIM　Minsoo

原著論文

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 OspI. ***J. Mol. Biol.*** 425, 2623-2631. doi:10.1016/j.jmb.2013.02.037

浜松医科大学・医学部・教授・北川雅敏

原著論文

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

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・助教・小林　妙子

原著論文

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

アウトリーチ活動

1. 第 15 回 iCems カフェ「リズムにのる細胞」 京都大学 iCeMS 本館二階交流ラウンジ　平成 25 年 8 月 11 日

京都大学・工学研究科・講師・金井　保

アウトリーチ活動

1. ELCAS プログラムで京都大学を訪れた高校生に、極限環境生物がもつユビキチンシステムにつ

いての講義を行った。平成 28 年 12 月 3、17 日

2. 京都大学アカデミックディ 2014 に出典　一般参加者に極限環境生物がもつユビキチンシステムについて説明を行った。平成 26 年 9 月 28 日

京都大学・放射線生物研究センター・教授・小松 賢志

原著論文

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

金沢大学・医薬保健学総合研究科・教授・西山　正章

原著論文

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

九州大学・生体防御医学研究所・特任教授・藤木　幸夫

原著論文

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. Miyauchi-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

沖縄科学技術大学院大学･准教授･河野　恵子

原著論文

1. Kono K and Ikui AE. A new cell cycle checkpoint that senses plasma membrane/cell wall damage in budding yeast. (2017) ***BioEssays.*** 39, 1600210. doi: 10.1002/bies.201600210**.**
2. Kono K, Al-Zain A, Schroeder L, Nakanishi M, ＊Ikui AE. Plasma membrane/cell wall perturbation activates a novel cell cycle checkpoint during G1 in S. cerevisiae. (2016) ***Proc. Natl. Acad, Sci. U. S. A.*** 113, 6910-6915 doi: 10.1073/pnas.1523824113.

東京都医学総合研究所・副参事研究員・松田　憲之

原著論文

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

アウトリーチ活動

1. 第 8 回都医学研都民講座「神経変性疾患とは」 一橋講堂　東京　平成 28 年 2 月 5 日
2. サイエンスカフェ in 上北沢「老化の鍵を握るミトコンドリアの秘密に迫る」 東京都医学総合研究所講堂　平成 26 年 3 月 16 日

金沢大学・バイオ AFM 先端研究センター・ 准教授・紺野　宏記

原著論文

1. *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

京都大学・理学研究科・教授・朽尾　豪人

原著論文

1. 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, *Shirakawa M. (2015) The unexpected role of polyubiquitin chains in the formation of fibrillar aggregates. ***Nat. Commun.*** 6, 6116. doi:10.1038/ncomms7116
2. 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

国立医薬品食品衛生研究所・部長・内藤　幹彦

原著論文

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

東北大学・薬学研究科・教授・松沢　厚

原著論文

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

大阪市立大学・医学研究科・教授・徳永　文稔

原著論文

1. Shibata Y, Tokunaga F, 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 F. (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 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, 222-229. doi: 10.1038/nsmb.2970

東京大学・医科学研究所・教授・井上　純一郎

原著論文

1. Shibata Y, Tokunaga F, 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-κB-inducing kinase (NIK) and attenuate NIK-dependent gene expression. ***Sci. Rep.*** 5, 10758. doi: 10.1038/srep10758

京都大学・生命科学研究科・教授・垣塚　彰

原著論文

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

アウトリーチ

1. 京都大学エグゼクティブ・リーダーシップ・プログラム「難治性疾患に対する新規治療法の開発：未来の難治性疾患治療に向けた挑戦」　京都大学橘会館　平成 28 年 11 月 5 日
2. 京都大学エグゼクティブ・リーダーシップ・プログラム「難治性疾患に対する新規治療法の開発」京都大学橘会館　平成 27 年 10 月 31 日

大阪大学・高等共創研究院・教授・中田　慎一郎

原著論文

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 RFWD3 promotes timely removal of both RPA and RAD51 from DNA damage sites to facilitate homologous recombination. ***Mol. Cell*** 66, 622-634. doi: 10.1016/j.molcel.2017.04.022.n press.

石川県立大学・生物資源工学研究所・准教授・小林　高範

原著論文

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.

東京大学・医科学研究所・講師・西山　敦哉

原著論文

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.

東京薬科大学・生命科学部・教授・柳　茂

原著論文

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.

東京医科大学・医学部・主任教授・横須賀　忠

原著論文

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

九州大学・生体防御医学研究所・特任助教・弓本　佳苗

原著論文

1. 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
2. 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

山口東京理科大学・薬学部・教授・篠原　久明

原著論文

1. 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/npjsba.2016.24
2. *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

領域主催シンポジウム

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