

領域略称名：タンパク質分解
領域番号：523

平成23年度科学研究費補助金
「特定領域研究」に係る研究成果等の報告書
「タンパク質分解による細胞・個体機能の制御」

(領域設定期間)
平成18年度～平成22年度

平成23年6月

領域代表者 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授・水島昇

目次

(1) 研究領域の目的及び概要	・・・ 2
(2) 研究領域の設定目的の達成度	・・・ 3
(3) 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	・・・ 4
(4) 主な研究成果（発明及び特許を含む）	・・・ 4
(5) 研究成果の取りまとめの状況	・・・ 10
(6) 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	・・・ 10
(7) 研究組織と各研究項目の連携状況	・・・ 27
(8) 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効率的使用を含む）	・・・ 31
(9) 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	・・・ 33
(10) 研究計画に参画した若手研究者の状況	・・・ 33
(11) 総括班評価者による評価の状況	・・・ 33

(1) 研究領域の目的及び概要

研究領域名：タンパク質分解による細胞・個体機能の制御

研究期間：平成18年度～平成22年度（成果取りまとめ 平成23年度）

領域代表者所属・職・氏名：東京医科歯科大学・教授・水島昇

補助金交付額（総括班、計画班、公募班の直接経費合計額、単位（千円））

	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度	合計
総括班	5,700	9,600	7,600	11,500	7,600	42,000
計画研究	118,100	188,800	219,900	230,500	212,200	969,500
公募研究	0	160,000	160,000	134,400	133,600	588,000
合計	123,800	358,400	387,500	376,400	353,400	1,599,500

本領域の目的

生体内ではタンパク質の合成と分解が常にバランスよく行われている。この枠組みの中で、タンパク質分解は単なる不要・有害分子の「消去」を行うだけではなく、さまざまな生体機能を積極的にコントロールする制御系であることが明らかになっている。すなわちタンパク質分解は、いわゆる「セントラルドグマ（DNA→mRNA→タンパク質）」に続く重要な生体機能制御ステップとして認識されるようになった。

また、我が国のタンパク質分解はこれまで世界をリードする立場にあったが、これをさらに推進するためには分解研究を統合するセンター組織が必要であると考えられる。これは今後の若手育成や、新分野創成という観点からも重要であるといえる。そこで、このように急速に発展する細胞内タンパク質分解の研究背景をふまえ、細胞内タンパク質分解による細胞・個体機能の制御の統合的理解と、それに関わる研究推進を目的とする本特定領域を設定した。本特定領域では、主要な細胞内タンパク質分解システムである、オートファジー系、ユビキチン系、カルパイン系を中心に、それらの分解系の制御機構と生物学的・病態生理的意義を明らかにすることを目的とした。また、分解系の統合的理解の促進という観点から、従来型の分解系別の研究項目を敢えてはらずし、領域全体でひとつの研究項目を設けることと

した。

本領域の具体的な研究概要

本領域ではタンパク質分解系に視点をおき、その制御機構と役割について研究を行った。

(1) タンパク質分解の制御機構： 何を分解するかという基質特異性と、それをどれだけ分解するかという分解量の制御機構を中心に解析した。具体的には、各分解系の分解基質の同定、オートファゴソーム膜による特異的基質認識、オートファジー誘導、ユビキチンリガーゼの多様性・基質識別・活性制御、プロテアソームによるユビキチン鎖認識、カルパインの活性・基質特異性制御などについて、構造生物学的アプローチを含めた解析を行った。

(2) タンパク質分解系の機能： 分解系の生物学的・病態生理的意義についてマウス遺伝学的手法などを用いて解析した。特に領域内共同研究などを推進することで、細胞内タンパク質・オルガネラ品質管理、抗原提示、筋分解の研究において、異なる分解系間の時空間的連携を明らかにした。

(2) 研究領域の設定目的の達成度

本領域ではタンパク質分解系に視点をおき、その制御機構と生物学的・病態生理的意義を明らかにすることを目指した。その結果、下記項目(4)に示すとおり、制御機構については「基質特異性」と「分解活性制御」の双方で十分な展開があり、オートファジー、ユビキチン系、その他のプロテアーゼ系がどのように基質を認識し、それらの活性が状況によってどのように制御されるかについて多くの新知見が集積した。特に、従来非選択的と考えられてきたオートファジーのもつ選択性がどのように規定され、どのような意義を持つかについては大きな展開があったと言える。またユビキチン化についても、従来は枝状に伸びるユビキチン鎖が、直鎖状に伸びるというまったく新しい事実を発見し、その生物学的意義にまで迫ることができた。本領域では、構造生物学の専門グループを設置したが、そのグループによる分解系の重要因子の構造解析によって分解の基質特異性や制御機構が明らかにされ、構造グループもその機能を果たせたものと考えられる。

分解の意義についても、特にマウスを用いた個体レベルでの研究が進み、着床前胚発生、抗原提示、腫瘍抑制などで分解系が不可欠な役割を担っていることが相次いで明らかにされ、世界に向けて大いなる発信を行った。

また、本領域の主要な目的のひとつである、異なる分解系がいかに連携しているかという問題についても多くの興味深い成果が得られた。ユビキチンがプロテアソームとオートファジーの両方を制御すること、特にパーキンソン病関連因子であるユビキチンリガーゼ **Parkin** がその両者を制御していること、骨格筋分解ではプロテアソーム、カルパイン、オートファジーのいずれもが相互関係すること、抗原提示ではプロテアソームだけではなくオートファジーも重要であることなど、が成果としてあげられる。領域内での情報交換や共同研究がこれらの成果につながっており、その意味でも本領域の果たした役割は大きいと言える。

一方、本特定領域はタンパク質分解研究分野のセンターとしても十分な役割を果たした。200名近い若手研究者を集めた班会議や、インターネットを利用したディスカッションサイトである「Proteolysis Forum」の運営などを通じて、班員の恒常的なコミュニケーションの確立、若手育成につながったと考えている。この領域の研究に携わった若手研究者の多くがその後常勤職に就いている。

以上を総合的に考え、本特定研究領域では発足時の予想を上回る成果が得られたと考えられる。

(3) 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況

本領域の採択時の審査結果としては、若手中心の組織によるタンパク質分解の包括的な解明を目指す意欲的な提案とのコメントをいただき、これについては順調に進捗したと考えられる。また、全体のなかでのカルパイン研究の位置づけが曖昧であるとの指摘があったが、結果的にはカルパイン研究の十分な発展やカルパインを含めた領域内共同研究が行われ、この点についても対応し得たのではないかと考えている。

計画班で十分補えなかった、カスパーゼや膜内分解酵素などの他のプロテアーゼについては公募班で採択することができ、分解系の総合的な研究体制をとることができた。

中間評価は「A」であったが、構造生物学と分解系間の相互関連についてより一層の進展を求められた。後半は、領域内共同研究の活性化などによって特にこれらに力を入れ、両面において論文発表を含めた十分な進捗があったと判断している。

公募研究の実施中に下記の研究者が重複申請制限によって研究を廃止した。

- ・今村健志（癌研究会 癌研究所）
- ・榎本和生（(財)大阪バイオサイエンス研究所）
- ・上原 孝（北海道大学・薬学研究院）
- ・倉田祥一郎（東北大学 大学院薬学研究科）
- ・倉永英里奈（東京大学 大学院薬学系研究科）
- ・澤田 均（名古屋大学 大学院理学研究科附属臨海実験所）
- ・内匠 透（広島大学 大学院医歯薬学総合研究科）
- ・箱嶋敏雄（奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科）
- ・村田茂穂（東京都臨床医学総合研究所）

規則上やむを得ないことであるが、領域としての貴重なメンバーを失うことになるので、グループ型研究においてはシステムを若干緩くできないかという評価委員からの指摘もあった。そこで領域としての意見交換の機会を維持するという一方で、班会議への参加は妨げないこととして対応した。

研究期間中に領域代表の水島昇をはじめとして多くの研究者の所属機関の異動があったが、すべて順調に完了し研究には支障をきたしていない。研究期間終了直前の3月の震災によって、東日本の班員に一部影響が発生した。筑波大学の千葉智樹班員の研究室では、顕微鏡等が破損し、停電等の影響によって凍結試薬・試料がダメージを受けた。高エネルギー加速器研究機構（つくば市）の川崎政人班員の研究室でも研究機器や材料の故障や試料の失活があった。その他、遺伝子組み換えマウスの作製遅れなどによって2件の繰り越し申請を行った。

(4) 主な研究成果（発明及び特許を含む）

本領域では研究項目は1項目であるため、発足時の計画に掲げた主要課題である、分解基質特異性の研究、分解の制御機構の研究、分解系の生物学的・病理学的意義の研究、異なる分解系の連携に関する研究の4点にわけて、中間評価以降の成果に重点を置いて述べる。

タンパク質分解の基質特異性に関する研究

分解基質特異性については、基質からのアプローチではなく、分解装置からの視点で研究を推進した。

オートファジーは従来非選択的であると考えられてきたが、p62 (別名 SQSTM1) がオートファジーの選択的基質であることが発見され、オートファジーによる p62 の存在量の制御が肝や神経系での細胞内封入体形成の重要な規定因子となるという画期的な発見がなされた (小松、小池、上野、小林聡、水島昇ら *Cell* 2007)。この研究は領域内の 3 グループの共同研究の成果である。さらにオートファジーによる p62 の選択的認識機構を LC3 と p62 ペプチドの共結晶構造解析より明らかにした (小松、上野、水島恒ら *J Biol Chem* 2008)。さらに、p62 は Atg 非依存的にオートファゴソーム形成部位に集積しうることも判明し、p62 のリクルートには多段階のステップがあることがわかった (水島昇ら *J Cell Biol* 2011)。また、オートファジーの選択的基質として不良ミトコンドリアが、パーキンソン病の原因遺伝子であるユビキチンリガーゼ Parkin 依存的に分解されることが知られるようになり、本領域ではその過程に他のパーキンソン病関連因子 PINK1 が関与することを示した (小松ら *J Cell Biol* 2010)。

出芽酵母での選択的オートファジーである Cvt 経路については、Atg19 および Atg34 の液胞酵素認識ドメインの立体構造を決定し、これらオートファジー受容体が免疫グロブリンフォールドを用いて積荷を特異的に認識することを明らかにした (野田展、鈴木邦ら *J Biol Chem* 2010)。

ユビキチン・プロテアソーム系においては HOIL-1L と HOIP を含むユビキチンリガーゼ (E3) が、ユビキチンの N 末端を介した直鎖状ポリユビキチン鎖を形成する極めてユニークな E3 であることを明らかにした (岩井ら *EMBO J* 2006)。さらにその基質として NEMO を同定し、これが NF- κ B 活性化に関与することを明らかにした (岩井ら *Nat Cell Biol* 2009)。直鎖状以外にも、現在さまざまなタイプのユビキチン鎖が知られているが、本領域では細胞膜タンパク質分解における K11 ユビキチン鎖の意義についても明らかにした (石戸ら *J Biol Chem* 2010)。

その他 E3 の基質同定も多数成功した。代表的な成果として SCF 型 E3、TRIM 型 E3 を中心にして、ユビキチンリガーゼの構成因子や基質が多数同定されている (嘉村ら *EMBO J* 2009、畠山ら *Cancer Res* 2008、*J Cell Sci* 2010、太田ら *Cancer Res* 2010 など多数)。また特定のタンパク質認識とは異なり、疎水性領域を露出した不良構造を持つタンパク質が BAG6 によって広く認識され、これらがユビキチン系へリクルートされることも明らかにされた (川原ら *J Cell Biol* 2010)。

カルパインの基質もこれまでわずしか知られていなかったが、この領域ではカルパイン 3 (p94)、カルパイン 8 (nCL-2) の新規基質として β -COP、MARF2 を同定した (反町ら *J Biol Chem* 2007, 2008)。また、骨格筋特異的カルパイン 3 が Na⁺ 及び Ca²⁺ によって活性化され、それぞれの場合に異なる基質特異性を持ちうることを見出した (反町ら *J Biol Chem* 2010)。

より複雑な膜内分解系のひとつである γ セクレターゼについても切断特異性を決定しうる領域が同定された (富田ら *J Biol Chem* 2007、*J Neurosci* 2008、*J Neurosci* 2010、*J Biol Chem* 2010)。さらに γ セクレターゼ阻害剤として見出した β ペプチドフォルダマー (富田ら *J. Am. Chem. Soc* 2009) の改変を行い、さらに強力な阻害剤も得られている (富田ら未発表)。

本領域では構造生物学の研究グループを計画班に有しているため、特異性に関するこれらの多くの研究で構造生物学的手法が取り入れられ、タンパク質分解研究の分子機構に深く迫っている。構造生物学的アプローチによる成果としては、オートファジー因子 LC3 による p62 の選択的認識機構の解明、オートファジー因子 Atg5、Atg3、Atg4、Atg16、Atg34 などのオートファジー因子の立体構造も決定 (野田展ら *EMBO J* 2009、*J Biol Chem* 2010、他)、ヒストンの E3 とされる Np95 の SRA ドメインと DNA 複合体の結晶構造決定 (朽尾ら *Nature* 2008) などを行った。

タンパク質分解の制御機構に関する研究

オートファジーの制御については、これまで未知であった哺乳類オートファジー因子が多数特定された。コア因子としては、ULK 複合体因子としての FIP200 (水島昇ら *J Cell Biol* 2008)、Atg13 (水島昇ら *Mol Biol Cell* 2009)、Atg101 (水島昇ら *Autophagy* 2009)、オートファジー特異的 PI3 キナーゼ複合体因子としての Atg14 (水島昇ら *Mol Biol Cell* 2008)、Atg14L と Rubicon (野田健ら *Nat Cell Biol* 2009) が発見された。オートファジーは飢餓によって誘導されるが、これには栄養依存的な mTORC1 複合体と ULK1 複合体の直接結合による制御が重要であることがわかり、オートファジーの制御研究が大きく進展した (水島昇ら *Mol Biol Cell* 2009)。また、mTORC1 複合体形成に必要な新規因子 mTti1 も同定された (水島昇ら *J Biol Chem* 2010)。

オートファジー始動に関する哺乳類 Atg 因子間の相互作用については、それらの遺伝学的階層構造を決定した (水島昇ら *Autophagy* 2010)。しかし、サルモネラに対するオートファジーでは LC3 の膜局在が上流因子に必ずしも依存しないという興味深い結果も得られている (野田健ら *Mol Biol Cell* 2011)。さらに、オートファジーに関わるホスファチジルイノシトールに関して、そのホスファターゼがオートファジー抑制機構として機能すること (野田健ら *Traffic* 2010)、Atg14L-PI3K 複合体が小胞体上で機能すること (野田健ら *J Cell Biol* 2010)、その結合因子としての Rubicon と PLEKHM が Rab7 を介してオートファジーとエンドサイトーシスを負に制御することを見出した (野田健ら *Mol Biol Cell* 2010)。また、メタノール資化性酵母の PpAtg8 の C 末端切断が、脂質修飾非依存的に PpAtg8 の活性制御に関わっていることを見出した (阪井ら *J Cell Sci* 2010)。

ユビキチン化の制御はこれまでは基質側の変化によるものが主であったが、Cullin4 型 E3 であるダイオキシン受容体複合体の E3 活性がリガンド結合依存的であるという新規の E3 活性制御機構を発見した (千葉ら *Nature* 2007)。また Nedd8 (山口、岩井、千葉ら *Nat Struct Mol Biol* 2007) や COP9/シグナロソーム (岩井ら *J Biol Chem* 2008) による Cullin 型 E3 の活性制御機構、骨髄性白血病因子 MLF1 の核・細胞質シャトリング機能によるユビキチンリガーゼ COP1 の活性制御機構 (加藤ら *Mol Cell Biol* 2008) を明らかにした。SCF 型ユビキチンリガーゼの活性制御因子としては Lag2 を同定した (嘉村ら *EMBO J* 2009)。その他、脱ユビキチン化酵素 USP9X による ASK1 キナーゼの脱ユビキチン化 (松沢ら *Mol Cell* 2009)、Rfu1 による単量体ユビキチン量とフリーのユビキチン鎖量の制御機構 (八代田ら *Cell* 2009)、時計タンパク質 CRY2 が DYRK1A および GSK3 β による二段階のリン酸化制御を受けることにより、プロテアソーム・ユビキチン経路を介した分解へ導かれること (深田ら *Mol Cell Biol* 2010) などの重要な発見があった。上述した LUBAC による直鎖状ポリユビキチン鎖そのものはプロテアソームによる分解を誘導しないが、LUBAC による NEMO の直鎖状ポリユビキチン鎖形成が、間接的に I κ B α の分解制御に関わっていることも明らかとなった (岩井ら *Nature* 2011)。

カルパインの新しい活性制御機構として、p94 の活性が巨大筋弾性タンパク質コネクチンとの結合によって制御されることを見出した (反町、前田ら *J Biol Chem* 2006)。また、胃腸特異的に発現する G-カルパインはカルパイン 8 及び 9 の複合体であり、構造の安定化と活性には互いに他が必須であることを見出した (反町ら *PLoS Genet* 2010)。その他、限定分解酵素であるカスパーゼの活性を制御するユビキチンリガーゼとしてのショウジョウバエ IAP の動態を個体レベルで解析した (倉永ら *J Cell Biol* 2009)。

タンパク質分解の生物学的・病態生理的意義に関する研究

オートファジーの全く新しい機能として受精直後の母性タンパク質の分解を発見し、これが着床前発

生に必須であることを示し、初期発生学に新たな展開をもたらした（水島昇ら *Science* 2008）。このオートファジーは、飢餓ではなく受精によって誘導される点でもユニークなものである。また、選択的オートファジーによる p62 の特異的分解の生物学的意義として、ユビキチンリガーゼのアダプタータンパク質である Keap1 の作用を抑制することで転写因子である Nrf2 の活性化を引き起こすことを明らかにした（小松、小林聡、上野ら *Nat Cell Biol* 2010）。

オートファジーが有する他の生理的役割としては、絶食時のマウスで、肝のオートファジーによって産生されるアミノ酸が血糖値維持に必要なことを見出した（上野、小松ら *Autophagy* 2011）。この研究は代謝学におけるオートファジー意義を明らかにした点で重要である。また、鉄貯蔵タンパク質であるフェリチンは、鉄欠乏時にオートファジー経路でリソソームに輸送されて分解されることを示した（岩井ら *Mol Cell Biol* 2011）。

オートファジーと病態との関連については、長期にわたるオートファジー不全は、肝腫瘍を自然発症させることをマウスモデルで示し、オートファジーが生体内で抗腫瘍効果をもつことを実証した（水島昇、小松ら *Gene Dev* 2011）。またこの腫瘍抑制作用はミトコンドリアの品質管理や、p62 の分解によるものであると考えられた。実際、p62 の蓄積が癌細胞増殖に関与することも明らかにされた（小松ら *J Cell Biol* 2011）。その他、急性膵炎発症にオートファジーが関与している可能性（水島昇ら *J Cell Biol* 2008）、インスリン抵抗性状態で膵β細胞に誘導されるオートファジーが代償機構として重要であること（綿田ら *Cell Metab* 2008）、長期オートファジー不全が心不全をもたらすこと（大津ら *Autophagy* 2010）などが示唆された。また、植物病原菌 *Colletotrium orbiculare* が植物細胞へ感染する際に、一般的オートファジーとペルオキシソームのオートファジーの両方が必要であることがわかり、植物個体レベルでの感染制御におけるオートファジーの役割を初めて明らかにした（阪井ら *Plant Cell* 2009）。治療への応用としては、シャペロン介在性オートファジーを利用した異常伸長ポリグルタミンタンパク質の分解誘導の試みもなされた（永井ら *Nat Biotechnol* 2010）。

ユビキチン・プロテアソームについても多くの新しい役割の発見があった。特に、胸腺に発現する新しいタイプのプロテアソームが CD8 陽性 T 細胞のレパトア形成に重要であることの発見は免疫学に大きな進展をもたらした（村田ら *Science* 2007、新田ら *Immunity* 2010）。また、本領域での大きな発見である LUBAC による NEMO の直鎖状ポリユビキチン鎖形成が不全となると、IkB α の分解が抑制され、その結果慢性皮膚炎、免疫異常等の多彩な症状を引き起こすことを見出した（岩井ら *Nature* 2011）。その他、出芽酵母 F-box タンパク質 Roy1/Ymr258c が Ypt52 の活性を負に制御することにより、細胞内タンパク質輸送や細胞増殖に関与していること（嘉村ら *Mol Biol Cell* 2011）、HERC2 による BRCA1 のユビキチン化・分解によって、放射線照射後の G2/M チェックポイントが抑制されること（太田ら *Cancer Res* 2010）、ユビキチン様修飾分子 Ufm1 システムが造血に必須であること（小松ら *Nat Commun* 2011）、プロテアソームのユビキチン受容体である RPN-10 が線虫（川原ら *Mol Biol Cell* 2006）や哺乳類（村田、川原、久永ら *Mol Cell Biol* 2007）の発生に重要であること、CDK インヒビター p57 の選択的分解が骨芽細胞分化の抑制に重要であること（千葉ら *EMBO Rep* 2008）、初期胚発生の原腸形成運動においてユビキチン系によるパキシリンの分解が必須であること（木下ら *Nat Cell Biol* 2007）、IL-4 受容体のリソソームでの分解が免疫応答の質的制御に重要であること（福井ら *Nat Immunol* 2007）などを明らかにした。

カルパインの生理的役割はこれまで不明な点が多かったが、本特定領域では遺伝学的手法や病態モデルを用いることなどによってその理解は大きく進展した。具体的には、骨格筋特異的カルパイン 3 の酵素活性不全で筋ジストロフィー症状を呈し、加齢により症状が悪化すること（反町ら *PLoS Genet* 2010）、

胃腸特異的カルパインであるカルパイン 8 とカルパイン 9 の機能不全により、ストレスによる胃粘膜損傷が増悪することを明らかにした (反町、前田ら *J Clin Invest* 2010)。また、筋ジストロフィー変異とカルパイン分解活性制御との関連 (反町ら *J Biol Chem* 2008) が明らかになっている。さらに、ヒト滑脳症の原因遺伝子である LIS1 はカルパインによって分解されることを明らかにし、カルパイン阻害剤は滑脳症治療薬として有望であることを示した (広常、反町ら *Nat Med* 2009)。

その他のプロテアーゼのもつ役割についても、アルツハイマー病に関連する γ セクレターゼの活性を機能抗体によって制御する方法も開発された (富田ら *J Am Chem Soc*)。細胞外の酵素であるマトリックス・メタロプロテアーゼが基底膜を分解することで神経回路の再編を誘導することも明らかとなった (榎本ら *Dev Cell* 2010)。さらに、活性型 γ セクレターゼを特異的に認識する抗ニカストリンモノクローナル抗体 A5226A がマウス個体において抗腫瘍効果を発揮することを見出した (富田ら *Oncogene* 2011)。

異なるタンパク質分解系の連携

本領域では、異なる分解系の研究者を結集させることで、これまで独立に理解されてきた分解系の相互連携についても研究を推進した。

上述の通り不良ミトコンドリアのオートファジーによる分解にはユビキチンリガーゼである Parkin が重要であるが、Parkin はオートファジーとは別にプロテアソームによる外膜タンパク質分解を制御していることがわかった (水島昇ら *J Biol Chem* 2011)。このことは、Parkin によるユビキチン化はミトコンドリアの品質管理において、プロテアソームによる外膜のタンパク質レベルの修繕と、オートファジーによるミトコンドリア丸ごとの分解の両方を制御していると考えられた。

一方、オートファジー欠損マウスの神経や肝ではユビキチン化タンパク質が蓄積することと (水島昇ら *Nature* 2006、小松ら *Nature* 2006)、p62 分子はユビキチン結合ドメインを有していることから、p62 がユビキチン化タンパク質のオートファジー分解によるアダプターであるという仮説が世界的に提唱されるようになった。しかし、p62 が二量体化するとユビキチンと結合しにくいことが構造学的に解明され (枅尾ら *J Biol Chem* 2011)、オートファジー欠損によるユビキチン化タンパク質の蓄積はむしろ p62 蓄積による Nrf2 経路の活性化による二次的なもので、基質のオリゴマー形成がオートファジーによる特異的認識により重要であることも示唆された (水島、小松ら *J Cell Biol* 2010)。従って、ユビキチンが常にオートファジーシグナルとなりうるかどうかはさらなる検証が必要である。

抗原提示においても、プロテアソームとオートファジーの協調的関連が明らかとなった。従来の免疫プロテアソームに加え、本特定領域研究では上述した新規の胸腺特異的プロテアソームが発見され、それが CD8 陽性 T 細胞の成熟に重要であることがわかった (村田ら *Science* 2007、新田ら *Immunity* 2010)。一方、胸腺上皮細胞のオートファジーも自己抗原の提示を介して自己反応性 T 細胞の除去に重要であることが判明した (水島ら *Nature* 2008)。さらに BAG6 が新合成不良タンパク質のプロテアソーム分解誘導を介して MHC class I 依存性抗原提示に関わりうることも見いだされている (川原ら *J Cell Biol* 2010)。

骨格筋はタンパク質の貯蔵量が最も多い臓器であり、その分解の理解は重要である。これまでユビキチン・プロテアソーム系がその分解の主体であると考えられてきた。本領域では、筋原繊維上でのカルパイン p94 と E3 リガーゼ MuRF1 の間に機能的連関があること (反町、千葉ら *J Mol Biol* 2008)、骨格筋特異的カルパイン 3 による基質タンパク質の分解は、ストレス状況下にある骨格筋細胞が過度のタンパク質分解を免れて組織の恒常性を保つために必要であることを明らかにし (反町ら *PLoS Genet*

2010)、カルパイン系とユビキチン系の連関を示した。一方、脱神経によって筋のユビキチン・プロテアソーム系が活性化されるが、一方で、それによって生じるアミノ酸が mTOR の活性化を通じてオートファジーをむしろ抑制していることもわかった (水島ら未発表データ)。これらのことは、骨格筋内では3つの分解系が複雑に相互関連していることを示している。

Cdk5 の活性化サブユニット p35 は、プロテアソームによって全分解され、カルパインによって限定分解されるが、前者による p35 の活性低下、後者による Cdk5 の過剰活性化の両方が神経細胞死の要因となり、ふたつの分解系による Cdk5 の適度な活性制御が神経細胞生存に重要であることがわかった (久永、反町ら *J Biol Chem* 2007、*J Neurochem* 2007、*J Neurochem* 2011)。その他の連携としては、カルパイン7のノックアウトマウスの解析により、カルパイン7が細胞内膜系においてオートファジーまたはユビキチン系と関係する可能性 (反町ら未発表)、カルパイン様酵素 TRA-3 とユビキチン系の連携 (川原、反町ら未発表)、E3 リガーゼ DIAP2 によるカスパーゼ活性の調節 (倉永ら *J Cell Biol* 2007) などが示されている。

産業財産権

名称：新規なユビキチンリガーゼ及びその利用

発明者：岩井一宏

産業財産権の種類・番号・年月日：出願番号：PCT/Jp2010/063345 平成 22 年 8 月 6 日、国際

名称：オートファジー性細胞死抑制剤

発明者：内山安男、砂堀毅彦、小池正人

産業財産権の種類・番号・年月日：特願 2011-054647、平成 22 年 3 月 11 日、国内

名称：蛍光集団の評価装置、コンピュータ実行可能な蛍光集団の評価プログラム、及び蛍光集団の評価システム

発明者：高浜洋介、新田剛、中野義太郎

権利者：株式会社ニコン、国立大学法人徳島大学

産業財産権の種類・番号・年月日：特許公開 2010-19656、平成 22 年 1 月 28 日、国内

名称：Evaluation device for fluorescent group, computer-executable evaluation program for fluorescent group, and evaluation system for fluorescent group

発明者：Nakano Y, Takahama Y, Nitta T.

権利者：国立大学法人徳島大学、株式会社ニコン

産業財産権の種類・番号・年月日：特許公開 WO2010/004691、平成 22 年 1 月 14 日、国際

名称： γ -セクレターゼ活性調節因子

発明者：富田泰輔、岩坪威、高鳥翔、児玉龍彦ら

産業財産権の種類・番号・年月日：出願番号：特願 2009-277604、平成 21 年 12 月 7 日、国内

名称：新規なユビキチンリガーゼ及びその利用

発明者：岩井一宏

産業財産権の種類・番号・年月日：出願番号：特願 2009-184878、平成 21 年 8 月 7 日、国内

名称： γ -セクレターゼの活性の阻害によるアルツハイマー病の治療薬探索

発明者：富田泰輔、岩坪威、林幾雄、児玉龍彦ら

産業財産権の種類・番号・年月日：出願番号：61/149419、平成 21 年 2 月 3 日、米国

(5) 研究成果の取りまとめの状況

平成 23 年度は成果とりまとめのための経費を取得し、それを用いて冊子体報告書の作成と配布を行う。今回の冊子体報告書では、今後も班員にとって有用なものになるよう、下記のような具体的な工夫を行うこととしている。

すでに各班員からこれらに必要な情報を入手しており、今後報告書作成へと移る予定である。冊子体報告書は班員と、関連機関に郵送する。

【冊子体報告書での成果とりまとめの工夫】

- ・ 1 班員 1 ページの成果のまとめ
- ・ 班の成果の一覧表
 - 新しく発見された分解酵素 (E3 やシステムを含む) – 基質の組み合わせ
 - 新しく発見された分解系の役割 (分解系 – 基質の組み合わせ自体は既知のもの)
 - 新しく発見された分解系の制御機構 (因子の発見を含む)
 - その他特記すべき発見
- ・ キーワード索引 (キーワードから関連研究者を逆に検索できるしくみ)

(6) 研究成果の公表の状況 (主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等)

主な論文一覧

領域全体の総論文数 : 837 報

班員が筆頭著者または責任著者で、特にインパクトの高いジャーナルに掲載された論文

Nature 3 報 (うち総説 1)、**Science** 3 報、**Cell** 4 報 (うち総説 1)、**Nat Cell Biol** 7 報 (うち総説 1 報)、**Nat Immunol** 3 報、**Nat Med** 2 報、**Nat Commun** 1 報、**Nat Rev Mol Cell Biol.** 1 報 (うち総説 1 報)、**Mol Cell** 1 報、**Dev Cell** 1 報、**Cell Metab** 2 報、**Immunity** 1 報、**Gene Dev** 2 報 (うち総説 1 報)、**J Clin Invest** 1 報、**Plos Genet** 1 報、**J Exp Med** 1 報、**Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.** 7 報、**J Cell Biol** 6 報、**EMBO J** 11 報、

班員が筆頭著者または責任著者で、2011 年 6 月時点で引用数が特に多い論文

論文名	班員名	被引用回数
Mizushima et al. <i>Nature</i> 451:1069 (2008) (総説)	水島昇	629 回
Komatsu et al. <i>Cell</i> 131:1149 (2007)	小松	282 回
Mizushima. <i>Genes Dev</i> 21: 2861 (2007) (総説)	水島昇	277 回
Sasaki et al. <i>J. Immunol.</i> 180: 2581 (2008)	清水	127 回
Itakura et al. <i>Mol. Biol. Cell</i> 19: 5360 (2008)	水島昇	120 回
Suzuki et al. <i>Genes Cells</i> 12: 209 (2007)	鈴木邦	119 回
Hosokawa et al. <i>Mol. Biol. Cell</i> 20:1981 (2009)	水島昇	108 回
Tokunaga et al. <i>Nat. Cell Biol.</i> 11: 123 (2009)	岩井	103 回
Hara et al. <i>J. Cell Biol.</i> 181: 497 (2008)	水島昇	100 回

(研究代表者は二重下線、研究分担者は一重下線、corresponding author は*印)

計画班代表 水島 昇 (分担者: 谷田・小松・上野)

1. Yoshii, S.R., Kishi, C., Ishihara, N., *Mizushima N. Parkin mediates proteasome-dependent protein degradation and rupture of the outer mitochondrial membrane. *J. Biol. Chem.* 286:19630-19640 (2011). (被引用回数 0回)
2. Takamura, A., Komatsu, M., Hara, T., Sakamoto, A., Kishi, C., Waguri, S., Eishi, Y., Hino, O., Tanaka, K., *Mizushima N. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev.* 25: 795-800 (2011). (被引用回数 0回)
3. Itakura, E., *Mizushima N. p62 targeting to the autophagosome formation site requires self-oligomerization but not LC3 binding. *J. Cell Biol.* 192: 17-27 (2011). (被引用回数 3回)
4. Ezaki, J., Matsumoto, N., Takeda-Ezaki, M., Komatsu, M., Takahashi, K., Hiraoka, Y., Taka, H., Fujimura, T., Takehana, K., Yoshida, M., Iwata, J., Tanida, I., Furuya, N., Zheng, D.M., Tada, N., Tanaka, K., Kominami, E., *Ueno, T. Liver autophagy contributes to the maintenance of blood glucose and amino acid levels. *Autophagy* 7: 1-10 (2011) (被引用回数 0回)
5. Riley, B.E., Kaiser, S.E., Shaler, T.A., Ng, A.C., Hara, T., Hipp, M.S., Lage, K., Xavier, R.J., Ryu, K.Y., Taguchi, K., Yamamoto, M., Tanaka, K., Mizushima N., Komatsu, M., *Kopito, R.R. Ubiquitin accumulation in autophagy-deficient mice is dependent on the Nrf2-mediated stress response pathway: a potential role for protein aggregation in autophagic substrate selection. *J. Cell Biol.* 191: 537-552 (2010). (被引用回数 2回)
6. *Mizushima N., Levine, B. Autophagy in mammalian development and differentiation. *Nat. Cell Biol.* 12:823-830 (2010) (被引用回数 17回)
7. Kaizuka, T., Hara, T., Oshiro, N., Kikkawa, U., Yonezawa, K., Takehana, K., Iemura, S., Natsume, T., *Mizushima, N. Mammalian Tti1 and Tel2 are critical factors in mTOR complex assembly. *J. Biol. Chem.* 285: 20109-20116 (2010). (被引用回数 4回)
8. Hosokawa, N., Sasaki, T., Iemura, S., Natsume, T., Hara, T., *Mizushima, N. Atg101, a novel mammalian autophagy protein interacting with Atg13. *Autophagy* 5:973-9 (2009). (被引用回数 30回)
9. *Mizushima, N., Yoshimori, T. and *Levine, B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell* 140; 313-326 (2010) (被引用回数 83回)
10. *Mizushima, N. The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Curr Opin Cell Biol.* , 22:132-139 (2010) (被引用回数 32回)
11. Hosokawa, N., Hara, T., Kaizuka, T., Kishi, C., Takamura, A., Miura, Y., Iemura, S., Natsume, T., Takehana, K., Yamada, N., Guan, J.L., Oshiro, N., *Mizushima, N. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol. Biol. Cell* 20: 1981-1991 (2009) (被引用回数 108回)
12. Itakura, E., Kishi, C., Inoue, K., *Mizushima, N. Beclin 1 Forms Two Distinct Phosphatidylinositol 3-Kinase Complexes with Mammalian Atg14 and UVRAG. *Mol. Biol. Cell* 19: 5360-5372 (2008) (被引用回数 120回)
13. Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A.M., *Klionsky, D.J. Autophagy fights disease through cellular self-digestion *Nature* 451:1069-1075 (2008) (被引用回数 629回)
14. Nedjic, J., Aichinger, M., Emmerich, J., Mizushima, N., *Klein, L. Macroautophagy in thymic epithelial cells shapes the T cell repertoire and is essential for self-tolerance. *Nature* 455: 396-400 (2008) (被引用回数 78回)
15. Komatsu, M., Kurokawa, H., Waguri, S., Taguchi, K., Kobayashi, A., Ichimura, Y., Sou, Y.S., Ueno, I., Sakamoto, A., Tong, K.I., Kim, M., Nishito, Y., Iemura, S.I., Natsume, T., Ueno, T., Kominami, E., Motohashi, H., Tanaka, K., *Yamamoto, M. The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. *Nat Cell Biol.* 12: 213-223 (2010) (被引用回数 55回)
16. Tsukamoto, S., Kuma, A., Murakami, M., Kishi, C., Yamamoto, A., *Mizushima, N. Autophagy is essential for preimplantation development of mouse embryos. *Science* 321: 117-120 (2008) (被引用回数 67回)
17. Hara, T., Takamura, A., Kishi, C., Iemura, S., Natsume, T., Guan, J.L., *Mizushima, N. FIP200, a ULK-interacting protein, is required for autophagosome formation in mammalian cells. *J. Cell Biol.* 181: 497-510 (2008) (被引用回数 100回)
18. Kuma, A., Matsui, M. and *Mizushima, N. LC3, an autophagosome marker, can be incorporated into protein aggregates independent of autophagy: Caution in the interpretation of LC3 localization. *Autophagy* 3:323-328 (2007) (被引用回数 87回)
19. *Mizushima, N. Autophagy: process and function *Genes Dev.* 21: 2861-2873 (2007) (被引用回数 277回)
20. Ichimura, Y., Kumanomidou, T., Sou, Y.S., Mizushima, T., Ezaki, J., Ueno, T., Kominami, E., Yamane, T., Tanaka, K., *Komatsu, M. Structural basis for sorting mechanism of p62 in selective autophagy. *J. Biol. Chem.* 283: 22847-22857 (2008) (被引用回数 82回)
21. Komatsu, M., Waguri, S., Koike, M., Sou, Y.S., Ueno, T., Hara, T., Mizushima, N., Iwata, J.I., Ezaki, J., Murata, S., Hamazaki, J., Nishito, Y., Iemura, S.I., Natsume, T., Yanagawa, T., Uwayama, J., Warabi, E., Yoshida, H., Ishii, T., Kobayashi, A., Yamamoto, M., Yue, Z., Uchiyama, Y., Kominami, E., *Tanaka, K. Homeostatic Levels of p62 Control Cytoplasmic Inclusion Body Formation in Autophagy-Deficient Mice. *Cell* 131:1149-1163 (2007). (被引用回数 282回)

計画班代表 阪井康能 (分担者: 由里本・奥)

1. Tamura, N., Oku, M., *Sakai, Y. Atg8 regulates vacuolar membrane dynamics in a lipidation-independent manner in *Pichia pastoris*. *J. Cell Sci.* 123:4107-4116 (2010) (被引用回数 0回)

2. Yano, T., Oku, M., Akeyama, N., Itoyama, A., Yurimoto, H., Kuge, S., Fujiki, Y., *Sakai, Y. A novel fluorescent sensor protein for visualization of redox states in the cytoplasm and in peroxisomes. *Mol. Cell Biol.* 30:3758-3766 (2010) (被引用回数 3回)
3. Takano, Y., Asakura, M., *Sakai, Y. Atg26-mediated pexophagy and fungal phytopathogenicity. *Autophagy* 5:1041-1042 (2009) (被引用回数 0回)
4. Yamashita, S., Yurimoto, H., Murakami, D., Yoshikawa, M., Oku, M., *Sakai, Y. Lag-phase autophagy in the methylotrophic yeast *Pichia pastoris*. *Genes to Cells* 14:861-870 (2009) (被引用回数 3回)
5. Asakura, M., Ninomiya, S., Sugimoto, M., Oku, M., Yamashita, S., Okuno, T., Sakai, Y., *Takano, Y. Atg26-mediated pexophagy is required for host invasion by the plant pathogenic fungus *Colletotrichum orbiculare*. *Plant Cell* 21:1291-1304 (2009) (被引用回数 21回)
6. Yamashita, S., Oku, M., *Sakai, Y. Functions of PI4P and sterol glucoside are necessary for the synthesis of a nascent membrane structure during pexophagy. *Autophagy* 3:35-37 (2007) (被引用回数 5回)
7. Oku, M., Nishimura, T., Hattori, T., Ano, Y., Yamashita, S., *Y. Sakai. Role of Vac8 in formation of the vacuolar sequestering membrane during micropexophagy. *Autophagy* 2: 272-279 (2006) (被引用回数 8回)
8. Yamashita, S., Oku, M., Wasada, Y., Ano, Y., *Sakai, Y. PI4P-signaling pathway for the synthesis of a nascent membrane structure in selective autophagy. *J. Cell Biol.* 173:709-717 (2006). (被引用回数 32回)

計画班代表 岩井一宏 (分担者: 川原・徳永)

1. Asano, T., Komatsu, M., Yamaguchi-Iwai, Y., Ishikawa, F., Mizushima, N., and * Iwai, K. Distinct mechanisms of ferritin delivery to lysosomes in iron-depleted and iron-replete cells. *Mol. Cell Biol.* 31: 2040-2052 (2011) (被引用回数 0回)
2. Tokunaga, F., Nakagawa, T., Nakahara, M., Saeki, Y., Taniguchi, M., Sataka, S.-I., Tanaka, K., Nakano, H., and * Iwai, K. SHARPIN is a component of the NF- κ B activating linear ubiquitin chain assembly complex. *Nature* 471: 633-636 (2011) (被引用回数 2回)
3. Ikeda, F., Deribe, Y. L., Skånland, S. S., Stieglitz, B., Grabbe, C., Franz-Wachtel, M., van Wijk, S. J. L., Goswami, P., Nagy, V., Terzic, J., Tokunaga, F., Androulidaki, A., Nakagawa, T., Pasparakis, M., Iwai, K., Sundberg, J. P., Rittinger, K., Schaefer, L., Macek, B., and *Dikic, I. SHARPIN forms a linear ubiquitin ligase complex regulating NF- κ B activity and apoptosis. *Nature* 471: 637-641 (2011) (被引用回数 2回)
4. Inn, K.-S., Gack, M. U., Tokunaga, F., Shi, M., Wong, L.-Y., *Iwai, K., and *Jung, J. U. Linear ubiquitin assembly complex negatively regulates RIG-I and TRIM25-mediated type-I interferon induction. *Molecular Cell* 41: 354-365 (2011) (被引用回数 1回)
5. Minami, R., Hayakawa, A., Kagawa, H., Yanagi, Y., Yokosawa, H., and *Kawahara, H. BAG-6 is essential for selective elimination of defective proteasomal substrates. *J. Cell Biol.* 190: 637-650 (2010) (被引用回数 4回)
6. *Iwai, K., and Tokunaga, F. Linear polyubiquitination: a new regulator of NF- κ B activation. *EMBO Rep.* 10:706-713 (2009) (被引用回数 20回)
7. Tokunaga, F., Sakata, S.-I., Saeki, Y., Satomi, Y., Kirisako, T., Kamei, K., Nakagawa, T., Kato, M., Murata, S., Yamaoka, S., Yamamoto, M., Akira, S., Takao, T., Tanaka, K., *Iwai, K. Involvement of linear polyubiquitination of NEMO in NF- κ B activation. *Nature Cell Biology* 11: 123-132 (2009) (被引用回数 103回)
8. Miyauchi, Y., Kato, M., Tokunaga, F., *Iwai, K. The COP9/signalosome increases the efficiency of pVHL ubiquitin ligase-mediated hypoxia inducible factor- α ubiquitination. *J. Biol. Chem.* 283: 16622-16631 (2008) (被引用回数 5回)
9. Sakata, E., Yamaguchi, Y., Miyauchi, Y., Iwai, K., Chiba, T., Saeki, Y., Matsuda, N., Tanaka, K., *Kato, K. Direct interactions between Nedd8 and ubiquitin E2 conjugating enzymes contribute to up-regulation of cullin-based E3 ligase activity. *Nature Struct. Mol. Biol.* 14: 167-168 (2007) (被引用回数 23回)
10. Kirisako, T., Kamei, K., Murata, S., Kato, M., Fukumoto, H., Kanie, K., Sano, S., Tokunaga, F., Tanaka, K., *Iwai, K. A ubiquitin ligase complex assembles linear polyubiquitin chains. *EMBO J.* 25: 4877-4887 (2006) (被引用回数 71回)
11. Shimada, M., Kanematsu, K., Tanaka, K., Yokosawa, H., *Kawahara, H. Proteasomal ubiquitin receptor RPN-10 controls sex determination in *Caenorhabditis elegans*. *Mol. Biol. Cell.* 17: 5356-5371 (2006) (被引用回数 17回)

計画班代表 嘉村 巧 (分担者: 畠山)

1. Liu, Y., Nakatsukasa, K., Kotera, M., Kanada, A., Nishimura, T., Kishi, T., Mimura, S., *Kamura, T.: Non-SCF type F-box protein Roy1/Ymr258c interacts with a Rab5-like GTPase Ypt52 and inhibits Ypt52 function. *Mol. Biol. Cell*, 22: 1575-1584 (2011) (被引用回数 0回)
2. Mimura, S., Yamaguchi, T., Ishii, S., Noro, E., Katsura, T., Obuse, C., *Kamura, T.: Cul8/Rtt101 forms a variety of protein complexes that regulate DNA damage response and transcriptional silencing. *J. Biol. Chem.*, 285: 9858-9867 (2010) (被引用回数 3回)
3. Mimura, S., Komata, M., Kishi, T., Shirahige, K., *Kamura, T.: SCFDia2 regulates DNA replication forks during S-phase in budding yeast. *EMBO J.* 28:3693-3705 (2009) (被引用回数 8回)
4. Liu, Y., Mimura, S., Kishi, T., *Kamura, T.: A longevity protein, Lag2, interacts with SCF complex and regulates SCF function. *EMBO J.* 28:3366-3377 (2009) (被引用回数 3回)
5. Okumura, F., Matsunaga, Y., Katayama, Y., Nakayama, K.I., *Hatakeyama, S.: TRIM8 modulates STAT3 activity through negative regulation of PIAS3, *J. Cell. Sci.* 123: 2238-2245 (2010) (被引用回数 1回)
6. Kano, S., Miyajima, N., Fukuda, S., *Hatakeyama, S.: TRIM32 facilitates cell growth and migration via degradation of Abl-interactor 2, *Cancer Res.* 68: 5572-5580 (2008) (被引用回数 11回)

- Miyajima, N., Maruyama, S., Bohgaki, M., Kano, S., Shigemura, M., Shinohara, N., Nonomura, K., *Hatakeyama, S.: TRIM68 regulates ligand-dependent transcription of androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 68: 3486-3494 (2008) (被引用回数 7回)
- Hiramatsu, Y., Kitagawa, K., Suzuki, T., Uchida, C., Hattori, T., Kikuchi, H., Oda, T., Hatakeyama, S., Nakayama, K-i., Yamamoto, T., Konno, H., *Kitagawa, M.: Degradation of Tob1 mediated by SCF^{Skp2}-dependent ubiquitination. *Cancer Res.* 66: 8477-8483 (2006) (被引用回数 16回)

計画班代表 千葉智樹

- Ooki Y, Konishi N, Funatsu N, *Chiba T. The mechanism of poly-NEDD8 chain formation *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 381: 443-447 (2009) (被引用回数 5回)
- Kim M, Nakamoto K, Nishimori S, Tanaka K, *Chiba T. A novel ubiquitin ligase involved in p57^{Kip2} proteolysis regulates osteoblast cell differentiation. *EMBO rep.* 9: 878-884 (2008) (被引用回数 2回)
- Yao I, Takagi H, Ageta H, Kahyo T, Sato S, Hatanaka K, Fukuda Y, Chiba T, Morone N, Yuasa S, Inokuchi K, Ohtsuka T, MacGregor GR, Tanaka K, *Setou M. SCRAPPER-Dependent Ubiquitination of Active Zone Protein RIM1 Regulates Synaptic Vesicle Release. *Cell* 130: 943-957 (2007) (被引用回数 22回)
- Ohtake F, Baba A, Takada I, Okada M, Iwasaki K, Miki H, Takahashi S, Kouzmenko A, Nohara K, Chiba T, Fujii-Kuriyama Y, *Kato S. Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase. *Nature* 446: 562-566 (2007) (被引用回数 36回)
- Sakata E, Yamaguchi Y, Miyauchi Y, Iwai K, Chiba T, Saeki Y, Matsuda N, Tanaka K, *Kato K. Direct interactions between NEDD8 and ubiquitin E2 conjugating enzymes upregulate cullin-based E3 ligase activity. *Nat Struct. Mol. Biol.* 14: 167-168 (2007) (被引用回数 12回)
- Lee MH, Lee SW, Lee EJ, Choi SJ, Chung SS, Lee JI, Cho JM, Seol JH, Baek SH, Kim KI, Chiba T, Tanaka K, Bang OS, *Chung CH. SUMO-specific protease SUSP4 positively regulates p53 by promoting Mdm2 self-ubiquitination. *Nat. Cell Biol.* 8: 1424-1431 (2006) (被引用回数 6回)

計画班代表 反町洋之 (分担者: 小野・秦・尾嶋)

- Ojima, K., Ono, Y., Ottenheijm, C., Hata, S., Suzuki, H., Granzier, H., and *Sorimachi, H. Non-proteolytic functions of calpain-3 in sarcoplasmic reticulum in skeletal muscles. *J. Mol. Biol.* 407:439-449 (2011). (被引用回数 0回)
- Ojima, K., Kawabata, Y., Nakao, H., Nakao, K., Doi, N., Kitamura, F., Ono, Y., Hata, S., Suzuki, H., Kawahara, H., Bogomolovas, J., Witt, C., Ottenheijm, C., Labeit, S., Granzier, H., Toyama-Sorimachi, N., Sorimachi, M., Suzuki, K., Maeda, T., Abe, K., Aiba, A., and *Sorimachi, H. Dynamic distribution of muscle-specific calpain in mice has a key role in physical-stress adaptation and is impaired in muscular dystrophy. *J. Clin. Invest.* 120:2672-2683 (2010). (被引用回数 4回)
- Hata, S., Abe, M., Suzuki, H., Kitamura, F., Toyama-Sorimachi, N., Abe, K., Sakimura, K., and *Sorimachi, H. Calpain 8/nCL-2 and Calpain 9/nCL-4 constitute an active protease complex, G-calpain, involved in gastric mucosal defense. *PLoS Genet.* 6:e1001040. (2010). (被引用回数 2回)
- Ono, Y., Ojima, K., Torii, F., Takaya, E., Doi, N., Nakagawa, K., Hata, S., Abe, K., and *Sorimachi, H. Skeletal muscle-specific calpain is an intracellular Na⁺-dependent protease. *J. Biol. Chem.* 285:22986-22998 (2010). (被引用回数 1回)
- Yamada, M.*, Yoshida, Y*, Mori, D., Takitoh, T., Kengaku, M., Umeshima, H., Takao, K., Miyakawa, T., Sato, M., Sorimachi, H., Wynshaw-Boris, A., and *Hirosune, S. Inhibition of calpain increases LIS1(PAFAH1B1) and partially rescues *in vivo* phenotypes in a mouse model of lissencephaly. *Nat. Med.* 15:1202-1207 (2009). (被引用回数 8回)
- Hayashi, C., *Ono, Y. (+equally contributed first authors), Doi, N., Kitamura, F., Tagami, M., Mineki, R., Arai, T., Taguchi, H., Yanagida, M., Hirner, S., Labeit, D., Labeit, S., *Sorimachi, H. Multiple molecular interactions implicate connectin/titin N2A region as a modulating scaffold for p94/calpain 3 activity in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 283: 14801-14814 (2008). (被引用回数 19回)
- Koyama, S., Hata, S., Witt, C. C. (+equally contributed first authors), Ono, Y., Lerche, S., Ojima, K., Chiba, T., Doi, N., Kitamura, F., Tanaka, K., Abe, K., Witt, S., Rybin, V., Gasch, A., Franz, T., Labeit, S., *Sorimachi, H. Muscle RING-finger protein MuRF1 as a connector of muscle energy metabolism and protein synthesis. *J. Mol. Biol.* 376: 1224-1236 (2008). (被引用回数 31回)
- Hata, S., Doi, N., Kitamura, F., *Sorimachi, H. Stomach-specific calpain, nCL-2/calpain 8, is active without calpain regulatory subunit, and oligomerizes through C2-like domains. *J. Biol. Chem.* 282: 27847-27856 (2007). (被引用回数 5回)
- Ojima, K., Ono, Y., Doi, N., Yoshioka, K., Kawabata, Y., Labeit, S., *Sorimachi, H. Myogenic stage, sarcomere length and protease activity modulate localization of muscle-specific calpain. *J. Biol. Chem.* 282: 14493-14504 (2007). (被引用回数 19回)
- Ono, Y., Torii, F., Ojima, K., Doi, N., Yoshioka, K., Kawabata, Y., Labeit, D., Labeit, S., Suzuki, K., Abe, K., Maeda, T., *Sorimachi, H. Suppressed disassembly of autolyzing p94/CAPN3 in a genetic reporter system. *J. Biol. Chem.* 281: 18519-18531 (2006). (被引用回数 25回)
- Hata, S., Koyama, S., Kawahara, H., Doi, N., Maeda, T., Toyama-Sorimachi, N., Abe, K., Suzuki, K., *Sorimachi, H. Stomach-specific calpain, nCL-2, localizes in mucus cells and proteolyzes the β -subunit of coatamer complex, β -COP. *J. Biol. Chem.* 281: 11214-11224 (2006). (被引用回数 17回)

計画班代表 枅尾豪人 (分担者: 野田・栗本)

- Isogai S., Morimoto D., Arita K., Unzai S., Tenno T., Hasegawa J., Sou YS., Komatsu M., Tanaka K., *Shirakawa M., *Tochio H. Crystal structure of the UBA domain of p62 and its interaction with ubiquitin. *J. Biol. Chem.* in press. (被引用回数 0回)

2. Igarashi, R., Sakai, T., Hara, H., Tenno, T., Tanaka, T., *Tochio, H., *Shirakawa, M. Distance determination in proteins inside *Xenopus laevis* oocytes by double electron-electron resonance experiments. *J. Am. Chem. Soc.* 132: 8228-8229 (2010). (被引用回数 1回)
3. Watanabe, Y., *Noda, N.N., Kumeta, H., Suzuki, K., Ohsumi, Y., *Inagaki, F. Selective transport of alpha-mannosidase by autophagic pathways: structural basis for cargo recognition by Atg19 and Atg34. *J. Biol. Chem.* 285, 30026-30033 (2010) (被引用回数 2回)
4. Yamaguchi, M., Noda, N.N., Nakatogawa, H., Kumeta, H., Ohsumi, Y., *Inagaki, F. Autophagy-related protein 8 (Atg8) family interacting motif in Atg3 mediates the Atg3-Atg8 interaction and is crucial for the cytoplasm-to-vacuole targeting pathway. *J. Biol. Chem.* 285, 29599-29607 (2010). (被引用回数 2回)
5. *Noda, N.N., Ohsumi, Y., Inagaki, F. Atg8-family interacting motif crucial for selective autophagy. *FEBS Lett.* 584: 1379-1385 (2010) (被引用回数 15回)
6. Fujioka, Y., Noda, N.N., Nakatogawa, H., Ohsumi, Y., *Inagaki, F. Dimeric coiled-coil structure of *Saccharomyces cerevisiae* Atg16 and its functional significance in autophagy. *J. Biol. Chem.* 285: 1508-1515 (2010) (被引用回数 2回)
7. *Sugiyama, M., Kurimoto, E., Sahashi, H., Sakata, E., Morimoto, Y., Itoh, K., Mori, K., Fukunaga, T., Minami, Y., Kato, K. SANS investigation of assembly state of proteasome activator 28 and the 20S proteasome. *J. Phys. Conf. Ser.* 247, 012020 (2010) (被引用回数 0回)
8. Sakata, E., Satoh, T., Yamamoto, S., Yamaguchi, Y., Yagi-Utsumi, M., Kurimoto, E., Tanaka, K., Wakatsuki, S., *Kato, K. Crystal structure of UbcH5b-ubiquitin intermediate: insight into the formation of the self-assembled E2~Ub conjugates. *Structure*, 18: 138-147 (2010) (被引用回数 10回)
9. Inomata K., Ohno A., *Tochio, H., Isogai S., Tenno T., Nakase I., Takeuchi T., Futaki S., Ito Y., Hiroaki H., *Shirakawa M. High-resolution multi-dimensional NMR spectroscopy of proteins in human cells. *Nature* 458: 106-109 (2009). (被引用回数 41回)
10. Kabeya, Y., Noda, N.N., Fujioka, Y., Suzuki, K., Inagaki, F., *Ohsumi, Y. Characterization of the Atg17-Atg29-Atg31 complex specifically required for starvation-induced autophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 389: 612-615 (2009) (被引用回数 10回)
11. Satoo, K., Noda, N.N., Kumeta, H., Fujioka, Y., Mizushima, N., Ohsumi, Y., *Inagaki, F. The structure of Atg4B-LC3 complex reveals the mechanism of LC3 processing and delipidation during autophagy. *EMBO J.* 28: 1341-50 (2009) (被引用回数 16回)
12. Noda, N.N., *Ohsumi, Y., *Inagaki, F. ATG systems from the protein structural point of view. *Chem. Rev.* 109: 1587-1598 (2009) (被引用回数 11回)
13. Arita, K., Ariyoshi, M., Tochio, H., Nakamura, Y., *Shirakawa, M. Recognition of hemi-methylated DNA by the SRA protein UHRF1 by a base-flipping mechanism. *Nature* 455: 818-821 (2008) (被引用回数 46回)
14. Sakai, T., *Tochio, H., Tenno, T., Ito, Y., Kokubo, T., Hiroaki, H., *Shirakawa, M. In-cell NMR spectroscopy of proteins inside *Xenopus laevis* oocytes. *J. Biomol. NMR* 36: 179-188 (2006) (被引用回数 25回)
15. Fujioka, Y., Noda, N.N., Fujii, K., Yoshimoto, K., Ohsumi, Y., *Inagaki, F. In vitro reconstitution of plant ATG8 and ATG12 conjugation systems essential for autophagy. *J. Biol. Chem.* 283: 1921-1928 (2008) (被引用回数 20回)
16. Yashiroda, H., Mizushima, T., Okamoto, K., Kameyama, T., Hayashi, H., Kishimoto, T., Niwa, S., Kasahara, M., Kurimoto, E., Sakata, E., Takagi, K., Suzuki, A., Hirano, Y., Murata, S., Kato, K., *Yamane, T., *Tanaka, K. Crystal structure of a chaperone complex that contributes to the assembly of yeast 20S proteasomes. *Nature Struct. Mol. Biol.* 15: 228-236 (2008) (被引用回数 24回)
17. Hanada, T., Noda, N.N., Satomi, Y., Ichimura, Y., Fujioka, Y., Takao, T., Inagaki, F., *Ohsumi, Y. The Atg12-Atg5 conjugate has a novel E3-like activity for protein lipidation in autophagy. *J. Biol. Chem.* 282: 37298-37302 (2007) (被引用回数 126回)
18. Yamada, Y., Suzuki, N.N., Hanada, T., Ichimura, Y., Kumeta, H., Fujioka, Y., Ohsumi, Y., *Inagaki, F. The crystal structure of Atg3, an autophagy-related ubiquitin carrier protein (E2) enzyme that mediates Atg8 lipidation. *J. Biol. Chem.* 282: 8036-8043 (2007) (被引用回数 17回)
19. Matsushita, M., Suzuki, N.N., Obara, K., Fujioka, Y., Ohsumi, Y., *Inagaki, F. Structure of Atg5•Atg16, a complex essential for autophagy. *J. Biol. Chem.* 282: 6763-6772 (2007) (被引用回数 24回)
20. Sakata, E., Yamaguchi, Y., Miyauchi, Y., Iwai, K., Chiba, T., Saeki, Y., Matsuda, N., Tanaka, K., *Kato, K. Direct interactions between NEDD8 and ubiquitin E2 conjugating enzymes upregulate cullin-based E3 ligase activity. *Nature Struct. Mol. Biol.* 14: 167-168 (2007) (被引用回数 32回)

公募代表 秋山芳展

1. Inaba, K., Suzuki, M., Maegawa, K., Akiyama, S., Ito, K., *Akiyama, Y. A pair of circularly permuted PDZ domains control RseP, the S2P family intramembrane protease of *E. coli*. *J. Biol. Chem.* 283: 35042-35052 (2008) (被引用回数 8回)
2. Koide, K., Ito, K., *Akiyama, Y. Substrate recognition and binding by RseP, an *Escherichia coli* intramembrane protease. *J. Biol. Chem.* 283: 9562-9570 (2008) (被引用回数 7回)
3. Wang, Y., Maegawa, S., *Akiyama, Y., *Ha, Y. The role of L1 loop in the mechanism of rhomboid intramembrane protease GlpG. *J. Mol. Biol.* 374: 1104-1113 (2007) (被引用回数 22回)
4. Koide, K., Maegawa, S., Ito, K., *Akiyama, Y. Environments of the active site region of RseP, an *Escherichia coli* RIP protease, assessed by site-directed cysteine alkylation. *J. Biol. Chem.* 282: 4553-4560 (2007) (被引用回数 14回)

公募代表 石井俊輔

1. Seong, K.H., Akimaru, H., Dai, P., Nomura, T., Okada, M., *Ishii, S. Inhibition of the nuclear import of cubitus interruptus by roadkill in the presence of strong hedgehog signal. *PLoS One* 5: e15365, 1-12 (2010) (被引用回数 0回)

2. Tabata, T., Kokura, K., Ten Dijke, P., *Ishii, S. Ski co-repressor complexes maintain the basal repressed state of the TGF- β target gene, SMAD7, via HDAC3 and PRMT5. *Genes Cells* 14: 17-28 (2009) (被引用回数 5回)
3. Kanei-Ishii, C., Nomura, T., Takagi, T., Watanabe, N., Nakayama, K.I., *Ishii, S. Fbxw7 acts as an E3 ubiquitin ligase that targets c-Myb for nemo-like kinase (NLK)-induced degradation. *J. Biol. Chem.* 283: 30540-30548 (2008) (被引用回数 9回)

公募代表 石井直人

1. Tanaka, Y., *Tanaka, N., Saeki, Y., Tanaka, K., Murakami, M., Hirano, T., Ishii, N., and Sugamura, K.: c-Cbl-dependent Monoubiquitination and Lysosomal Degradation of gp130. *Mol. Cell. Biol.* 28: 4805-4818 (2008) (被引用回数 12回)
2. Toyoshima, M., *Tanaka, N., Aoki, J., Tanaka, Y., Murata, K., Kyuuma, M., Kobayashi, H., Ishii, N., Yaegashi, N., and Sugamura, K.: Inhibition of tumor growth and metastasis by depletion of vesicular sorting protein Hrs: its regulatory role on E-Cadherin and β -Catenin. *Cancer Res.* 67: 5162-5171 (2007) (被引用回数 11回)

公募代表 石谷 太

1. Lee, W., Swarup, S., Chen, J., Ishitani, T., *Verheyen, E.M. Homeodomain-interacting protein kinases (Hipks) promote Wnt/Wg signaling through stabilization of beta-catenin/Arm and stimulation of target gene expression. *Development* 136: 241-251 (2009) (被引用回数 7回)

公募代表 石戸 聡

1. Goto, E., Yamanaka, Y., Ishikawa, A., Aoki-Kawasumi, M., Mito-Yoshida, M., Ohmura-Hoshino, M., Matsuki, Y., Kajikawa, M., Hirano, H., and *Ishido, S. Contribution of K11-linked ubiquitination to MIR2-mediated MHC class I internalization. *J Biol Chem.* 2010 Nov;285(46):35311-9. Epub 2010 Sep 10. (被引用回数 2回)
2. Ohmura-Hoshino, M., Matsuki, Y., Mito-Yoshida, M., Goto, E., Aoki-Kawasumi, M., Nakayama, M., Ohara, O., *Ishido, S. Cutting edge: Requirement of MARCH-I-mediated MHC II ubiquitination for the maintenance of conventional dendritic cell. *J. Immunol.* 183: 6893-6897 (2009) (被引用回数 6回)
3. *Ishido, S., Goto, E., Matsuki, M. and Ohmura-Hoshino, M: E3 ubiquitin ligases for MHC molecules, *Current Opinion in Immunology* 2009 Feb;21(1):78-83. Epub 2009 Feb 7. (被引用回数 5回)

公募代表 今村健志

1. Ito, I., Hanyu, A., Wayama, M., Goto, N., Katsuno, Y., Kawasaki, S., Nakajima, Y., Kajiro, M., Komatsu, Y., Fujimura, A., Hirota, R., Murayama, A., Kimura, K., *Imamura, T., *Yanagisawa, J. Estrogen inhibits TGF-beta signaling by promoting Smad2/3 degradation. *J Biol Chem.* 285: 14747-14755 (2010) (被引用回数 2回)
2. Nakano A, Koinuma D, Miyazawa K, Uchida T, Saitoh M, Kawabata M, Hanai JI, Akiyama H, Abe M, Miyazono K, Matsumoto T, *Imamura T: Pin1 downregulates TGF- β signaling by inducing degradation of Smad proteins. *J. Biol. Chem.* 284: 6109-6115 (2009) (被引用回数 8回)
3. Takahata M, Inoue Y, Tsuda H, Imoto I, Koinuma D, Hayashi M, Ichikura T, Yamori T, Nagasaki K, Yoshida M, Matsuoka M, Morishita K, Yuki K, Hanyu A, Miyazawa K, Inazawa J, Miyazono K, *Imamura T: SKI and MEL1 cooperate to inhibit transforming growth factor- β signal in gastric cancer cells. *J. Biol. Chem.* 284: 3334-3344 (2009) (被引用回数 8回)
4. Fukunaga E, Inoue Y, Komiya S, Horiguchi K, Goto K, Saitoh M, Miyazawa K, Koinuma D, Hanyu A, *Imamura T: Smurf2 induces ubiquitin-dependent degradation of Smurf1 to prevent migration of breast cancer cells. *J. Biol. Chem.* 283: 35660-35667 (2008) (被引用回数 12回)
5. Katsuno, Y., Hanyu, A., Kanda, H., Ishikawa, Y., Akiyama, F., Iwase, T., Ogata, E., Ehata, S., Miyazono, M., *Imamura, T. Bone Morphogenetic Protein Signaling Enhances Invasion and Bone Metastasis of Breast Cancer Cells through Smad Pathway *Oncogene* 27: 6322-6333 (2008) (被引用回数 33回)
6. Sakaue-Sawano, A., Kurokawa, H., Morimura, T., Hanyu, A., Hama, H., Osawa, H., Kashiwagi, S., Fukami, K., Miyata, T., Miyoshi, H., Imamura, T., Ogawa, M., Masai, H., *Miyawaki, A. Visualizing spatiotemporal dynamics of multicellular cell-cycle progression. *Cell* 132: 487-498 (2008) (被引用回数 87回)

公募代表 上原 孝

1. Katayama, T., Ito, M., Kaneko, S., Satoh, M., Uehara, T., *Minami, M. Reciprocal regulation of ATPgammaS-induced monocyte chemoattractant protein-1 production by ERK and p38 MAP kinases in rat corticostriatal slice cultures. *J. Neurosci. Res.* 87: 1573-1581 (2009) (被引用回数 2回)
2. Nakagawa, T., Tsuruma, K., *Uehara, T., *Nomura, Y. GMEB1, a novel endogenous caspase inhibitor, prevents hypoxia- and oxidative stress-induced neuronal apoptosis. *Neurosci. Lett.* 438: 34-37 (2008) (被引用回数 2回)
3. *Uehara, T. Accumulation of misfolded protein through nitrosative stress linked to neurodegenerative disorders. *Antioxid. Redox Signal.* 9: 597-601 (2007) (被引用回数 26回)

公募代表 榎本和生

1. Yasunaga, K., Kanamori T., Morikawa, R., Suzuki, E., and *Emoto, K.: Dendrite reshaping of adult *Drosophila* sensory neurons requires matrix metalloproteinase-mediated modification of the basement membranes. *Dev. Cell* 18: 621-632 (2010). (被引用回数 3回)
2. Koike-Kumagai, M., Yasunaga, K., Morikawa, R., Kanamori T., and *Emoto, K.: The target of rapamycin complex 2 controls dendritic tiling of *Drosophila* sensory neurons through the Tricornered kinase signaling pathway. *EMBO J.* 28: 3879-3892 (2009). (被引用回数 9回)

公募代表 太田智彦

1. Koike A, Nishikawa H, Wu W, Okada Y, Venkitaraman AR, *Ohta T. Recruitment of phosphorylated NPM1 to sites of DNA damage through RNF8-dependent ubiquitin conjugates. *Cancer Res.* 1;70(17):6746-56(2010). (被引用回数 4回)
2. Wu, W., Sato, K., Koike, A., Nishikawa, H., Koizumi, H., Venkitaraman, A.R., *Ohta, T. HERC2 is an E3 ligase that targets BRCA1 for degradation. *Cancer Res.* 1;70(15):6384-92(2010). (被引用回数 5回)
3. Sato, K., Ohta, T., *Venkitaraman, A.R. A mitotic role for the DNA damage-responsive CHK2 kinase. *Nat Cell Biol.* 12:424-5 (2010) (被引用回数 0回)
4. Nishikawa, H., Wu, W., Koike, A., Kojima, R., Gomi, H., Fukuda, M., *Ohta, T. BRCA1-associated protein 1 interferes with BRCA1/BARD1 RING heterodimer activity. *Cancer Res.* 69: 111-119 (2009) (被引用回数 13回)
5. Ohshima, R., *Ohta, T., Wu, W., Koike, A., Iwatani, T., Henderson, M., Watts, CK., Otsubo, T. Putative tumor suppressor EDD interacts with and up-regulates APC. *Genes Cells* 12: 1339-1345 (2007) (被引用回数 8回)

公募代表 大竹史明

1. Ohtake F., Fujii-Kuriyama Y, Kawajiri K, Kato S. Cross-talk of dioxin and estrogen receptor signals through the ubiquitin system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* (2011) (Epub ahead of print) (被引用回数 0回)
2. Kawajiri K, Kobayashi Y, Ohtake F., Ikuta T, Matsushima Y, Mimura J, Pettersson S, Pollenz, RS., Sakaki T, Hirokawa T, Akiyama T, Kurosumi M, Poellinger L, Kato S, *Fujii-Kuriyama Y. Aryl hydrocarbon receptor suppresses intestinal carcinogenesis in ApcMin/+ mice with natural ligands. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106:13481-6 (2009) (被引用回数 17回)
3. Ohtake F., Baba A, Fujii-Kuriyama Y, *Kato S. Intrinsic AhR function underlies cross-talk of dioxins with sex hormone signalings. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370: 541-546 (2008) (被引用回数 18回)
4. Takada I, Mihara M, Suzawa M, Ohtake F., Kobayashi S, Igarashi M, Youn MY, Takeyama K., Nakamura T, Mezaki Y, Takezawa S, Yogiashi Y, Kitagawa H., Yamada G, Takada S, Minami Y, Shibuya H, Matsumoto K, *Kato S. A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signalling suppresses PPAR-gamma transactivation. *Nat. Cell Biol.* 9: 1273-1285 (2007) (被引用回数 100回)

公募代表 大津欣也

1. Taneike, M., Yamaguchi, O., Nakai, A., Hikoso, S., Takeda, T., Mizote, I., Oka, T., Tamai, T., Oyabu, J., Murakawa, T., Nishida, K., Shimizu, T., Hori, M., Komuro, I., Shirasawa, T., Mizushima, N., Otsu, K. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy. *Autophagy* 6: 600-606 (2010) (被引用回数 7回)

公募代表 大村谷昌樹

1. Ida, S., Ohmuraya, M., Hirota, M., Ozaki, N., Hiramatsu, S., Uehara, H., Takamori, H., Araki, K., Baba, H., *Yamamura, K. Chronic pancreatitis in mice by treatment with choline-deficient ethionine-supplemented diet. *Experimental animals* 59: 421-9 (2010) (被引用回数 0回)
2. Ohmuraya, M., Ozaki, N., Hirota, M., Baba, H., *Yamamura K. Serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1); beyond the trypsin inhibitor. *Current Enzyme Inhibition*, 5: 110-116 (2009) (被引用回数 0回)

公募代表 岡 敏彦

1. Kinoshita, J.-Y., *Mihara, K. Oka, T. Identification and characterization of a new Tom40 isoform, a central component of mitochondrial outer membrane translocase. *J. Biochem.* 141: 897-906 (2007) (被引用回数 1回)

公募代表 岡野ジェイムス洋尚

1. Tada, H., *Okano, HJ., Takagi, H., Shibata, S., Yao, I., Matsumoto, M., Saiga, T., Nakayama, KI., Kashima, H., Takahashi, T., Setou, M., Okano, H. Fbxo45, a novel ubiquitin ligase, regulates synaptic activity. *J Biol Chem.* 285: 3840-3849 (2010) (被引用回数 2回)
2. Tada H., Ishii S, Kimura H, Hattori H, Okada Y, Suzuki N, *Okano HJ. Identification and Evaluation of High-titer Anti-Sox Group B Antibody in Limbic Encephalitis. *Inflammation and Regeneration* 27: 37-44 (2007) (被引用回数 2回)

公募代表 親泊政一

4. Petrova K, Oyadomari S. Hendershot LM, *Ron D. Regulated association of misfolded endoplasmic reticulum luminal proteins with P58/DNAJc3. *EMBO J.* 27 2862-2872 (2008) (被引用回数 19回)
5. Oyadomari S., Harding HP, Zhang Y, Oyadomari M., *Ron D. Dephosphorylation of translation initiation factor 2a enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metabolism* 7 520- 532 (2008) (被引用回数 67回)

公募代表 加藤順也

1. *Kato, J.Y., Yoneda-Kato, N. Mammalian COP9 signalosome. *Genes to Cells* 14: 1209-25 (2009) (被引用回数 13回)
2. *Yoneda-Kato, N., Kato, J.Y. Shuttling imbalance of MLF1 results in p53 instability and increases susceptibility to oncogenic transformation. *Mol. Cell Biol.* 28: 422-434 (2008) (被引用回数 9回)
3. Mori M, Yoneda-Kato N., Yoshida A, *Kato, J. Y. Stable form of Jab1 enhances proliferation and maintenance of hematopoietic progenitors. *J. Biol. Chem.* 283: 29011-29021 (2008) (被引用回数 6回)

公募代表 鎌田英明

1. Horike N., Sakoda H., Kushiyama A., Ono H., Fujishiro M., Kamata H., Nishiyama K., Uchijima Y., Kurihara Y., Kurihara H., *Asano T. AMPK activation increases phosphorylation of GSK3 β and thereby reduces CRE transcriptional activity and PEPCK-C gene expression in the liver. *J. Biol. Chem.* 283: 33902-33910 (2008) (被引用回数 25回)
2. *Kawauchi K., Tobiume K., Iwashita K., Inagaki H., Morikawa T., Shibukawa Y., Moriyama Y., Hirata H., Kamata H. Cycloprodigosin Hydrochloride Activates the Ras-PI3K-Akt Pathway and Suppresses Protein Synthesis Inhibition-induced Apoptosis in PC12 cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 72: 1564-1570 (2008) (被引用回数 1回)

公募代表 川崎政人

1. Suzuki, N., Hiraki, M., Yamada, Y., Matsugaki, N., Igarashi, N., Kato, R., Dikic, I., Drew, D., Iwata, S., Wakatsuki, S., *Kawasaki, M. Crystallization of small proteins assisted by green fluorescent protein *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 66: 1059-1066 (2010) (被引用回数 0回)

公募代表 木下典之

1. Iioka, H., Iemura, S., Natsume, T., *Kinoshita, N. Wnt signalling regulates paxillin ubiquitination essential for mesodermal cell motility. *Nat. Cell Biol.* 9: 813-821 (2007) (被引用回数 15回)
2. Lee, R. H., Iioka, H., Ohashi, M., Iemura, S., Natsume, T., *Kinoshita, N. XRab40 and XCullin5 form a ubiquitin ligase complex essential for the noncanonical Wnt pathway. *EMBO J.* 26: 3592-3606 (2007) (被引用回数 6回)

公募代表 倉田祥一郎

1. Goto, A., Yano, T., Terashima, J., Iwashita, S., Oshima, Y. and *Kurata, S. Cooperative regulation of the induction of the novel antibacterial listericin by PGRP-LE and the JAK-STAT pathway. *J. Biol. Chem.* 285: 15731-15738 (2010) (被引用回数 0回)
2. *Kurata, S. Extracellular and intracellular pathogen recognition by *Drosophila* PGRP-LE and PGRP-LC. *Int. Immunol.* 22: 143-148 (2010) (被引用回数 3回)
3. Yano, T., and *Kurata, S. An unexpected twist for autophagy in Crohn's disease. *Nature Immunol.* 10: 134-136 (2009) (被引用回数 4回)

公募代表 倉永英里奈

1. Koto, A., Kuranaga, E., and *Miura, M.: Temporal regulation of *Drosophila* IAP determines the dual functions of caspases in sensory organ development. *J. Cell Biol.* 187: 219-321 (2009) (被引用回数 9回)
2. Tonoki, A., Kuranaga, E., Tomioka, T., Hamazaki, J., Murata, S., Tanaka, K., *Miura, M.: Genetic evidence linking age-dependent attenuation of the 26S proteasome with aging process. *Mol. Cell Biol.* 29: 1095-1106 (2009) (被引用回数 19回)
3. Takemoto, K., Kuranaga, E., Tonoki, A., Nagai, T., Miyawaki, A., and *Miura, M.: Local initiation of caspase activation in *Drosophila* salivary gland programmed cell death *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 104: 13367-13372 (2007) (被引用回数 18回)
4. Kuranaga, E., and *Miura, M.: "Nonapoptotic functions of caspases: caspases as regulatory molecules for immunity and cell-fate determination." *Trends Cell Biol.* 17: 135-144 (2007) (被引用回数 55回)

公募代表 小池正人

1. Shibata M. Yoshimura, K. Furuya, N., Koike, M., Ueno, T., Komatsu, M., Arai, H., Tanaka, K., Kominami, E., *Uchiyama, Y. The MAP1-LC3 conjugation system is involved in lipid droplet formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 382: 419-423 (2009) (被引用回数 23回)
2. Nada, S. #, Hondo, A. #, Kasai, A. #, Koike, M.#, Saito, K., Uchiyama, Y., *Okada, M. The novel lipid raft adaptor p18 controls endosome dynamics by anchoring the MEK-ERK pathway to late endosomes. *EMBO J.* 28:477-489 (2009) (#These authors contributed equally to this work) (被引用回数 18回)
3. *Mori, Y.#, Koike, M.#, Moriishi, E., Kawabata, A., Tang, H., Oyaizu, H., Uchiyama, Y., Yamanishi, K. Human Herpesvirus-6 Induces MVB Formation and Virus Egress Occurs by an Exosomal Release Pathway. *Traffic* 9: 1728-1742 (2008). (#These authors contributed equally to this work) (被引用回数 16回)
4. Koike, M., Shibata, M., Tadakoshi, M., Gotoh, K., Komatsu, M., Waguri, S., Kawahara, N., Kuida, K., Nagata, S., Kominami, E., Tanaka, K., *Uchiyama, Y. Inhibition of Autophagy Prevents Hippocampal Pyramidal Neuron Death after Hypoxic-Ischemic Injury. *Am. J. Pathol.* 172: 454-469 (2008) (被引用回数 65回)

公募代表 小林 聡

1. Sawa, T., Zaki, M.H., Okamoto, T., Akuta, T., Tokutomi, Y., Kim-Mitsuyama, S., Ihara, H., Kobayashi, A., Yamamoto, M., Fujii, S., Arimoto, H., *Akaike, T. Protein S-guanlylation by the biological signal 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Nature Chem. Biol.* 11: 727-735 (2007) (被引用回数 35回)
2. Watai, Y., *Kobayashi, A., Nagase, H., Mizukami, M., McEvoy, J., Singer, J.D., Itoh, K., *Yamamoto, M. Subcellular Localization and Cytoplasmic Complex Status of Endogenous Keap1. *Genes Cells* 12: 1163-1178 (2007) (被引用回数 23回)

公募代表 小林英紀

1. Funakoshi M, Tomko R Jr, Kobayashi H. *Hochstrasser M. Multiple assembly chaperons govern biogenesis of the proteasome regulatory particle. *Cell* 137: 887-899 (2009) (被引用回数 29回)

2. Sekiguchi T, Hayashi N, Wang Y, *Kobayashi H. Genetic evidence that Ras-like GTPases, Gtr1p and Gtr2p, are involved in epigenetic control of gene expression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 368: 748-754 (2008) (被引用回数 4回)

公募代表 駒田雅之

1. Mukai, A., Yamamoto-Hino, M., Awano, W., Watanabe, W., *Komada, M., *Goto, S. Balanced ubiquitylation and deubiquitylation of Frizzled regulate cellular responsiveness to Wg/Wnt. *EMBO J.* 29: 2114-2125 (2010) (被引用回数 5回)
2. Endo, A., Matsumoto, M., Inada, T., Yamamoto, A., Nakayama, K.I., Kitamura, N., *Komada, M. *J. Cell Sci.* 122: 678-686 (2009) (被引用回数 12回)
3. Endo, A., Kitamura, N., *Komada, M. Nucleophosmin/B23 regulates ubiquitin dynamics in nucleoli by recruiting deubiquitylating enzyme USP36. *J. Biol. Chem.* 284: 27918-27923 (2009) (被引用回数 4回)

公募代表 小松雅明

1. Takamura, A., Komatsu, M., Hara, T., Sakamoto, A., Kishi, C., Waguri, S., Eishi, Y., Hino, O., Tanaka, K., *Mizushima, N. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev.* 25: 795-800 (2011) (被引用回数 1回)
2. Inami, Y., Waguri, S., Sakamoto, A., Kouno, T., Nakada, K., Hino, O., Watanabe, S., Ando, J., Iwadate, M., Yamamoto, M., Lee, M. S., Tanaka, K., and *Komatsu, M. Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Biol.* 193: 275-284 (2011) (被引用回数 0回)
3. Tatsumi, K., Yamamoto-Mukai, H., Shimizu, R., Waguri, S., Sou, Y. S., Sakamoto, A., Taya, C., Shitara, H., Hara, T., Chung, C. H., Tanaka, K., Yamamoto, M., *Komatsu, M. The Ufm1-activating enzyme Uba5 is indispensable for erythroid differentiation in mice. *Nat Commun.* 2:181 (2011) (被引用回数 0回)
4. *Komatsu, M., Kurokawa, H., Waguri, S., Taguchi, K., Kobayashi, A., Ichimura, Y., Sou, Y-s., Ueno, I., Sakamoto, A., Tong, K.I., Kim, M., Nishito, Y., Iemura, S.I., Natsume, T., Ueno, T., Kominami, E., Motohashi, H., *Tanaka K., and *Yamamoto M. The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through Keap1-inactivation. *Nat Cell Biol.* 12: 213-223 (2010) (被引用回数 62回)
5. Tatsumi, K., Sou, Y-s., Tada, N., Nakamura, E., Iemura, S.I., Natsume, T., Kang, S-H., Chung, C-H., Kasahara, M., Kominami, E., Tanaka, K., and *Komatsu, M. Novel type of E3 ligase for Ufm1-conjugating system. *J Biol Chem* 285: 5417-5427 (2010) (被引用回数 6回)

公募代表 西道隆臣

1. Nakajima, R., Takao, K., Huang, S.M., Takano, J., Iwata, N., Miyakawa, T., Saido, T.C. Comprehensive behavioral phenotyping of calpastatin-knockout mice. *Mol. Brain* 1: 1-15 (2008) (被引用回数 16回)
2. Yoshiyama, Y., Higuchi, M., Zhang, B., Huang, S.M., Iwata, N., Saido, T.C., Maeda, J., Suhara, T., Trojanowski, J.Q., *Lee, V.M. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron* 53: 337-351 (2007) (被引用回数 167回)
3. Maeda, J., Ji, B., Irie, T., Tomiyama, T., Maruyama, M., Okauchi, T., Staufenbiel, M., Iwata, N., Ono, M., Saido, T.C., Suzuki, K., Mori, H., *Higuchi, M., Suhara, T. Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation, and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography. *J. Neurosci.* 27: 10957-10968 (2007) (被引用回数 86回)

公募代表 澤田 均

1. Yamada, L., Saito, T., Taniguchi, H., *Sawada, H., *Harada, H. Comprehensive egg coat proteome of the ascidian *Ciona intestinalis* reveals gamete recognition molecules involved in self-sterility. *J. Biol. Chem.* 284: 9402-9410 (2009) (被引用回数 2回)
2. Urayama, S., Harada, Y., Nakagawa, Y., Ban, S., Akasaka, M., Kawasaki, N., *Sawada, H. Ascidian sperm glycosylphosphatidylinositol-anchored CRISP-like protein as a binding partner for an allerecognizable sperm receptor on the vitelline coat. *J. Biol. Chem.* 283: 21725-217333 (2008) (被引用回数 6回)
3. *Harada, Y., Takagaki, Y., Sunagawa, M., Saito, T., Yamada, L., Taniguchi, H., Shoguchi, E., *Sawada, H. Mechanism of self-sterility in a hermaphroditic chordate. *Science* 320: 548-550 (2008) (被引用回数 18回)
4. Yokota, N., *Sawada, H. Sperm proteasomes are responsible for the acrosome reaction and sperm penetration of the vitelline envelope during fertilization of the sea urchin *Pseudocentrotus depressus*. *Dev. Biol.* 308: 222-231 (2007) (被引用回数 11回)

公募代表 澤本和延

1. Ikeda, M., Hirota, Y., Sakaguchi, M., Yamada, O., Kida, Y.S., Ogura, T., Otsuka, T., Okano, H., *Sawamoto, K. Expression and proliferation-promoting role of Diversin in the neuronally committed precursor cells migrating in the adult mouse brain. *Stem Cells* 28: 2017-2026 (2010) (被引用回数 0回)
2. Adachi, K., Mirzadeh, Z., Sakaguchi, M., Yamashita, T., Nikolcheva, T., Gotoh, Y., Peltz, G., Gong, L., Kawase, T., Alvarez-Buylla, A., *Okano, H., and *Sawamoto, K. β -catenin signaling promotes proliferation of progenitor cells in the adult mouse subventricular zone. *Stem Cells* 25: 2827-2836 (2007) (被引用回数 54回)

公募代表 清水 宏

1. Asaka T, *Akiyama M, Domon T, Nishie W, Natsuga K, Fujita Y, Abe R, Kitagawa Y, Shimizu H. Type XVII collagen is a key player in tooth enamel formation. *Am. J. Pathol.* 174: 91-100 (2008) (被引用回数 8回)

2. Sasaki M, Abe R, Fujita Y, Ando S, Inokuma D, *Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J. Immunol.* 180: 2581-2587 (2008) (被引用回数 127回)
3. Nishie W, Sawamura D, Goto M, Ito K, Shibaki A, McMillan JR, Sakai K, Nakamura H, Olasz E, Yancey KB, Akiyama M, *Shimizu H. Humanization of autoantigen. *Nat. Med.* 13: 378-383 (2007) (被引用回数 63回)

公募代表 篠原美紀

1. Zhu, Z., Mori, S, Oshiumi, H, Matsuzaki, K, Shinohara, M, *Shinohara A, The cyclin-dependent kinase (CDK) promote formation of the synaptonemal complex in yeast meiosis. *Genes Cells* 15:1036-1050 (2010) (被引用回数 1回) (被引用回数 1回)

公募代表 鈴木邦律

1. Suzuki, K, Kondo, C., Morimoto, M., *Ohsumi, Y. Selective transport of α -mannosidase by autophagic pathways: identification of a novel receptor, Atg34p. *J. Biol. Chem.* 285: 30019-30025 (2010) (被引用回数 3回)
2. Sekito, T., Kawamata, T., Ichikawa, R., Suzuki, K, *Ohsumi, Y. Atg17 recruits Atg9 to organize the pre-autophagosomal structure. *Genes Cells* 14: 525-538 (2009) (被引用回数 13回)
3. Nakatogawa, H., Suzuki, K, Kamada, Y., *Ohsumi, Y. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10: 458-467 (2009) (被引用回数 108回)
4. Suzuki, K, Kubota, Y., Sekito T., *Ohsumi, Y. Hierarchy of Atg proteins in pre-autophagosomal structure organization. *Genes Cells* 12: 209-218 (2007) (被引用回数 119回)

公募代表 武川睦寛

1. Kubota Y, O'Grady P, Saito H, *Takekawa M. Oncogenic Ras abrogates MEK SUMOylation that suppresses the ERK pathway and cell transformation. *Nat. Cell Biol.* 13: 282-291 (2011) (被引用回数 0回)
2. Arimoto K, Fukuda H, Ohmi S, Saito H, and *Takekawa M. Formation of stress granules inhibits apoptosis by suppressing stress-responsive p38/JNK MAPK pathways. *Nat. Cell Biol.* 10: 1324-1332 (2008) (被引用回数 33回)
3. Miyake, Z., *Takekawa, M, Ge, Q., Saito, H. Activation of MTK1/MEKK4 by GADD45 through induced N-C dissociation and dimerization-mediated trans autophosphorylation of the MTK1 kinase domain. *Mol. Cell. Biol.* 27: 2765-2776 (2007) (被引用回数 31回)

公募代表 竹川 薫

1. Mukaiyama, H., Nakase, M., Nakamura, T., Kakinuma, Y, *Takegawa, K. Autophagy in the fission yeast. *FEBS Lett.* 584:1327-1334 (2010) (被引用回数 3回)
2. Mukaiyama, H., Kajiwara, S., Hosomi, A., Giga-Hama, Y., Tanaka, N., Nakamura, T., *Takegawa, K. Autophagy-deficient *Schizosaccharomyces pombe* mutants undergo partial sporulation during nitrogen starvation. *Microbiology* 155:3816-3826 (2009) (被引用回数 11回)

公募代表 千葉志信

1. Chiba, S, Kanamori, T., Ueda, T., Akiyama, Y., *Pogliano, K. *Ito, K. Recruitment of a species-specific translational arrest module to monitor different cellular processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108: 6073-6078 (2011). (被引用回数 1回)
2. Chiba, S, Lamsa, A., *Pogliano, K. A ribosome-nascent chain sensor of membrane protein biogenesis in *Bacillus subtilis*. *EMBO J.* 28: 3461-3475 (2009) (被引用回数 8回)

公募代表 富田泰輔

1. Hayashi, I., Takatori, S., Urano, Y., Miyake, Y., Takagi, J., Sakata-Yanagimoto, M., Iwanari, H., Osawa, S., Morohashi, Y., Li, T., Wong, P.C., Chiba, S., Kodama, T., Hamakubo, T., *Tomita, T, Iwatsubo, T. Neutralization of the γ -secretase activity by monoclonal antibody against extracellular domain of nicastrin. *Oncogene* in press. (被引用回数 0回)
2. Miyashita, H., Maruyama, Y., Isshiki, H., Osawa, S., Ogura, T., Mio, K., Sato, C., *Tomita, T, Iwatsubo, T. Three dimensional structure of signal peptide peptidase. *J Biol Chem* in press. (被引用回数 0回)
3. Takasugi, N., Sasaki, T., Suzuki, K., Osawa, S., Isshiki, H., Hori, Y., Shimada, N., Higo, T., Yokoshima, S., Fukuyama, T., Lee, V.M.Y., Trojanowski, J.Q., *Tomita, T, Iwatsubo, T. BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate in neurons. *J Neurosci* 31:6850-6857 (2011) (被引用回数 0回)
4. Takagi, S., Tominaga, A., *Tomita, T, Iwatsubo, T. Participation of transmembrane domain 1 of presenilin 1 in the catalytic pore structure of the γ -secretase. *J Neurosci* 30:15943-15050 (2010) (被引用回数 1回)
5. Watanabe N, Takagi S, Tomita T*, Iwatsubo T: Functional analysis of the transmembrane domains of presenilin 1: Participation of transmembrane domains 2 and 6 in the formation of initial substrate-binding site of γ -secretase. *J Biol Chem* 285:19738-19746 (2010) (被引用回数 1回)
6. Hayashi I, Takatori S, Urano Y, Iwanari H, Isoo N, Osawa S, Fukuda MA, Kodama T, Hamakubo T, Li T, Wong PC, Tomita T*, Iwatsubo T: Single chain variable fragment against Nicastrin inhibits the γ -secretase activity. *J Biol Chem* 284:27838-27847 (2009) (被引用回数 3回)
7. Imamura, Y., Watanabe, N., Umezawa, N., Iwatsubo, T., Kato, N., *Tomita, T, *Higuchi, T. Inhibition of γ -secretase activity by helical β -peptide foldamers. *J. Am. Chem. Soc.* 131: 7353-7359 (2009) (被引用回数 13回)

- Sato, C., Takagi, S., *Tomita, T., Iwatsubo, T. The C-terminal PAL motif and transmembrane domain 9 of Presenilin 1 are involved in the formation of the catalytic pore of the γ -secretase. *J. Neurosci.* 28: 6264-6271 (2008) (被引用回数 23回)
- Isoo, N., Sato, C., Miyashita, H., Shinohara, M., Takasugi, N., Morohashi, Y., Tsuji, S., *Tomita, T., Iwatsubo, T. A β 2 overproduction associated with structural changes in the catalytic pore of γ -secretase: common effects of Pen-2 amino-terminal elongation and fenofibrate. *J. Biol. Chem.* 282: 12388-12396 (2007) (被引用回数 25回)

公募代表 永井義隆

- Mizuno, H., Fujikake, N., Wada, K., *Nagai, Y. α -Synuclein transgenic *Drosophila* as a model of Parkinson's Disease and related synucleinopathies. *Parkinsons Dis* 2011: 212706 (2011) (被引用回数 0回)
- Bauer, P.O., Goswami, A., Wong, H.K., Okuno, M., Kurosawa, M., Yamada, M., Miyazaki, H., Matsumoto, G., Kino, Y., Nagai, Y., *Nukina, N. Harnessing chaperone-mediated autophagy for the selective degradation of mutant huntingtin protein. *Nat. Biotechnol.* 28: 256-263 (2010) (被引用回数 9回)

公募代表 長浜正巳

- *Nagahama, M., Ohnishi, M., Kawate, Y., Matsui, T., Miyake, H., Yuasa, K., Tani, K., Tagaya, M., Tsuji, A. UBXD1 is a VCP-interacting protein that is involved in ER-associated degradation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 382: 303-308 (2009) (被引用回数 3回)

公募代表 中村暢宏

- *Nakamura, N. Emerging new roles of GM130, a cis-Golgi matrix protein, in higher order cell functions. *J Pharmacol Sci* 112: 255-264 (2010) (被引用回数 2回)
- Yoshida, Y., Yoshida, Y., Suzuki, K., Yamamoto, A., Sakai, N., Bando, M., Tanimoto, K., Yamaguchi, Y., Sakaguchi, T., Akhter, H., Fujii, G., Yoshimura, S., Ogata, S., Sohda, M., Misumi, Y. and *Nakamura, N. YIPF5 and YIF1A recycle between the ER and the Golgi apparatus and are involved in the maintenance of the Golgi structure. *Exp. Cell Res.* 314: 3427-3443 (2008) (被引用回数 2回)
- Kawai, A., Uchiyama, H., Takano, S., *Nakamura, N. and Ohkuma, S. Autophagosome-Lysosome Fusion Depends on the pH in Acidic Compartments in CHO Cells. *Autophagy* 3: 154-157 (2007) (被引用回数 18回)

公募代表 中山啓子

- Ishikawa, Y., Onoyama, I., Nakayama, K. I. and *Nakayama, K. Notch-dependent cell cycle arrest and apoptosis in mouse embryonic fibroblasts lacking Fbxw7. *Oncogene* 20: 6164-6174 (2008) (被引用回数 7回)
- Susaki, E., Nakayama, K. and *Nakayama, K. I. Cyclin D2 translocates p27 out of the nucleus and promotes its degradation at the G0-G1 transition. *Mol. Cell. Biol.* 27: 4626-4640 (2007) (被引用回数 16回)
- Onoyama, I., Tsunematsu, R., Matsumoto, A., Kimura, T., de Alboran, I. M., Nakayama, K. and *Nakayama, K. I. Conditional inactivation of Fbxw7 impairs cell-cycle exit during T cell differentiation and results in lymphomatogenesis. *J. Exp. Med.* 204: 2875-2888 (2007) (被引用回数 40回)

公募代表 西谷秀男

- *Nishitani, H., Shioimi Y, Iida H, Michishita M, Takami T, Tsurimoto T. CDK inhibitor p21 is degraded by a PCNA coupled Cul4-DDB1Cdt2 pathway during S phase and after UV irradiation. *J. Biol. Chem.* 283: 29045-29052 (2008) (被引用回数 35回)

公募代表 新田 剛

- Lei, Y., Mat Ripen, A., Ishimaru, N., Ohigashi, I., Nagasawa, T., Jeker, L., Bosl, M., Hollander, G.A., Hayashi, Y., de Waal Malefyt, R., Nitta, T., *Takahama, Y. Aire-dependent production of XCL1 mediates medullary accumulation of thymic dendritic cells and contributes to regulatory T cell development. *J. Exp. Med.* 208: 383-394 (2011). (被引用回数 0回)
- Nitta, T., Murata, S., Sasaki, K., Fujii, H., Mat Ripen, A., Ishimaru, N., Koyasu, S., Tanaka, K., *Takahama, Y. Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8⁺ T cells. *Immunity* 32: 29-40 (2010). (被引用回数 15回)
- Nitta, T., Nitta, S., Lei, Y., Lipp, M., *Takahama, Y. CCR7-mediated medulla migration of developing thymocytes is essential for negative selection to tissue-restricted antigens. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 17129-17133 (2009). (被引用回数 11回)

公募代表 野田健司

- Kageyama, S., Omori, H., Saitoh, T., Sone, T., Guan, J. L., Akira, S., Imamoto, F., *Noda, T., and *Yoshimori, T. The LC3 recruitment mechanism is separate from Atg9L1-dependent membrane formation in the autophagic response against Salmonella. *Mol Biol Cell* 10.1091/mbc.E10-11-0893 (2011) in press
- Matsunaga, K., Morita, E., Saitoh, T., Akira, S., Ktistakis, N. T., Izumi, T., *Noda, T., and *Yoshimori, T. Autophagy requires endoplasmic reticulum targeting of the PI3-kinase complex via Atg14L. *J Cell Biol* 190, 511-521 (2010) (被引用回数 10回)
- Taguchi-Atarashi, N., Hamasaki, M., Matsunaga, K., Omori, H., Ktistakis, N.T., Yoshimori, T., and *Noda, T. Modulation of local PtdIns3P levels by the PI phosphatase MTMR3 regulates constitutive autophagy. *Traffic* 11, 468-478.(2010) (被引用回数 8回)

4. Tabata, K., Matsunaga, K., Sakane, A., Sasaki, T., Noda, T., and *Yoshimori, T. Rubicon and PLEKHM1 negatively regulate the endocytic/autophagic pathway via a novel Rab7-binding domain. *Mol Biol Cell* **21**, 4162-4172(2010) (被引用回数 0回)
5. Yamaguchi, H., Nakagawa, I., Yamamoto, A., Amano, A., Noda, T., and *Yoshimori, T. An initial step of GAS-containing autophagosome-like vacuoles formation requires Rab7. *PLoS Pathog* **5**, e1000670.(2009) (被引用回数 8回)
6. Noda, T., Fujita, N., and *Yoshimori, T. The late stages of autophagy: how does the end begin? *Cell Death Differ* **16**, 984-990.(2009) (被引用回数 20回)
7. Matsunaga, K., Saitoh, T., Tabata, K., Omori, H., Satoh, T., Kurotori, N., Maejima, I., Shirahama-Noda, K., Ichimura, T., Isobe, T., Akira, S., Noda, T., and *Yoshimori, T. Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages. *Nat Cell Biol* **11**, 385-396.(2009) (被引用回数 101回)
8. Hayashi-Nishino, M., Fujita, N., Noda, T., Yamaguchi, A., *Yoshimori, T., and *Yamamoto, A. A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation. *Nat Cell Biol* **11**, 1433-1437.(2009) (被引用回数 78回)
9. Fujita, N, Itoh, T, Omori, H, Fukuda, M., Noda, T and *Yoshimori, T. The Atg16L Complex Specifies the Site of LC3 Lipidation for Membrane Biogenesis in Autophagy *Mol. Biol. Cell* **19**: 2092-2100 (2008) (被引用回数 114回)
10. Fujita, N., M. Hayashi-Nishino, H. Fukumoto, H. Omori, A. Yamamoto, T. Noda, and *T. Yoshimori. An Atg4B mutant hampers the lipidation of LC3 paralogues and causes defects in autophagosome closure. *Mol. Biol. Cell* **19**: 4651-4659 (2008) (被引用回数 59回)
11. Kimura, S, Noda, T and *Yoshimori, T. Dissection of the autophagosome maturation process by a novel reporter protein, tandem fluorescent-tagged LC3 *Autophagy* **3**: 452-460 (2007) (被引用回数 115回)

公募代表 箱嶋敏雄

1. Terawaki, S, Kitano, K, Mori, T, Zhai, Y, Higuchi, Y, Itoh, N, Watanabe, T, Kaibuchi, K and *Hakoshima, T. The PHCCEX domain of Tiam1/2 is a novel protein- and membrane-targeting module. *EMBO J.* **29**: 236-250 (2010). (被引用回数 3回)
2. *Kitano, K, Kim, SY, and Hakoshima, T. Structural basis for DNA strand separation by the unconventional winged-helix domain of RecQ helicase WRN. *Structure* (Cell Press) **18**: 177-187 (2010). (被引用回数 8回)
3. Nishimura, A., Kitano, K., Takasaki, J., Taniguchi, M., Mizuno, M., Tago, K., *Hakoshima, T. and *Itoh, H. (2010). Structural basis for the specific inhibition of heterotrimeric G_q protein by a small molecule. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**: 13666-13671 (2010). (被引用回数 0回)

公募代表 服部信孝

1. Funayama, M, Li, Y, Tsoi, TH, Lam, CW, Ohi, T, Yazawa, S, Mizuno, Y, *Hattori, N Familial Parkinsonism with digenic parkin and PINK1 mutations. *Mov. Disord.* **23**: 1461-5 (2008) (被引用回数 12回)
2. Ning, YP, Kanai K, Tomiyama, H, Li Y, Funayama, M, Yoshino, H, Sato, S, Asahina, M, Kuwabara, S, Takeda, A, Hattori, T, Mizuno, Y, *Hattori, N . PARK9-linked parkinsonism in eastern Asia: mutation detection in ATP13A2 and clinical phenotype. *Neurology* **70**: 1491-1493 (2008) (被引用回数 24回)
3. Obi, T, Nishioka, K, Ross, OA, Terada, T, Yamazaki, K, Sugiura, A, Takanashi, M, Mizoguchi, K, Mori, H, Mizuno, Y, *Hattori, N .Clinicopathologic study of a SNCA gene duplication patient with Parkinson disease and dementia. *Neurology* **70**: 238-241 (2008) (被引用回数 13回)

公募代表 馬場 忠

1. Yamashita, M., Honda, A., Ogura, A., Kashiwabara, S., Fukami, K., *Baba, T. Reduced fertility of mouse epididymal sperm lacking Prss21/Tesp5 is rescued by sperm exposure to uterine microenvironment. *Genes Cells* **13**: 1001-1013 (2008) (被引用回数 11回)
2. Yamashita, M., Yamagata, K., Tsumura, K., Nakanishi, T., *Baba, T. Acrosome reaction of mouse epididymal sperm on oocyte zona pellucida. *J. Reprod. Dev.* **53**: 255-262 (2007) (被引用回数 8回)

公募代表 久永眞市

1. Endo, R., Saito, T., Asada, A., Kawahara, H., Ohshima, T., *Hisanaga, S. Commitment of MPP⁺-induced neuronal cell death by proteasome-mediated degradation of p35 Cdk5 activator. *J. Biol. Chem.* **284**: 26029-26039 (2009) (被引用回数 3回)
2. Yotsumoto, K., Saito, T., Asada, A., Oikawa, T., Kimura, T., Uchida, C., Ishiguro, K., Uchida, T., Hasegawa, M., *Hisanaga, S. Effect of pin1 or microtubule binding on dephosphorylation of FTDP-17 mutant TAU. *J. Biol. Chem.* **284**, 16840-16847 (2009) (被引用回数 2回)
3. Kaminosono, S., Saito, T., Oyama, F., Ohshima, T., Asada, A., Nagai, Y., Nukina, N., *Hisanaga, S. Suppression of mutant huntingtin aggregate formation by Cdk5/p35 through the effect on microtubule stability. *J. Neurosci.* **28**: 8747-8755 (2008) (被引用回数 7回)
4. Kamei, H., Saito, T., Ozawa, O., Fujita, Y., Asada, A., Bibb, J. A., Saido, T. C., Sorimachi, S., *Hisanaga, S. Suppression of calpain-dependent cleavage of the cdk5 activator p35 to p25 by site-specific phosphorylation. *J. Biol. Chem.* **282**: 1687-1694 (2007) (被引用回数 17回)

公募代表 広常真治

1. Yamada M, Toba S, Takitoh T, Yoshida Y, Mori D, Nakamura T, Iwane AH, Yanagida T, Imai H, Yu-Lee LY, Schroer T, Wynshaw-Boris A, *Hirotsume S. mNUDC is required for plus-end-directed transport of cytoplasmic dynein and dynactins by kinesin-1. *EMBO J* **29**: 517-531, (2010) (被引用回数 6回)

2. Yamada M., Yoshida Y., Mori D., Takitoh T., Kengaku M., Satoh M., Sorimachi H., Takao K., Miyakawa T., Wynshaw-Boris A. and *Hirotsune S.. Inhibition of calpain increases LIS1 and partially rescues in vivo phenotypes in Lis1 mutant mice: a potential therapy for lissencephaly. *Nature Medicine* 15: 1202-1207 (2009) (被引用回数 8回)

公募代表 深田吉孝

1. Hatori, M., Hirota, T., Iitsuka, M., Kurabayashi, N., Haraguchi, S., Kokame, K., Sato, R., Nakai, A., Miyata, T., Tsutsui, K., *Fukada, Y. Light-dependent and circadian clock-regulated activation of sterol regulatory element-binding protein, X-box-binding protein1 and heat shock factor pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108: 4864-4860 (2011) (被引用回数 0回)
2. Kurabayashi, N., Hirota, T., Sakai, M., Sanada, K., *Fukada, Y. DYRK1A and GSK-3 β : A dual kinase mechanism directing proteasomal degradation of CRY2 for circadian timekeeping. *Mol. Cell. Biol.*, 30: 1757-1768 (2010) (被引用回数 5回)
3. Yoshitane, H., Takao, T., Satomi, Y., Du, NH., Okano, T., *Fukada, Y. Roles of CLOCK phosphorylation in suppression of E-box-dependent transcription. *Mol. Cell. Biol.* 29: 3675-3686 (2009) (被引用回数 14回)
4. Kon, N., Hirota, T., Kawamoto, T., Kato, Y., Tsubota., *Fukada, Y. Activation of TGF- β /activin signalling resets the circadian clock through rapid induction of *Dec1* transcripts. *Nature Cell Biol.*, 10: 1463-1469 (2008) (被引用回数 11回)

公募代表 福井宣規

1. Tanaka Y., Hamano S., Gotoh K., Murata Y., Kunisaki Y., Nishikimi A., Takii R., Kawaguchi M., Inayoshi A., Masuko S., Himeno K., Sasazuki T., *Fukui Y. T helper type 2 differentiation and intracellular trafficking of the interleukin 4 receptor- α subunit controlled by the Rac activator Dock2. *Nat. Immunol.* 8: 1067-1075 (2007) (被引用回数 19回)

公募代表 福田光則

1. Itoh, T., Kanno, E., Uemura, T., Waguri, S., *Fukuda, M. OATL1, a novel autophagosome-resident Rab33B-GAP, regulates autophagosomal maturation. *J. Cell Biol.* 192: 839-853 (2011). (被引用回数 0回)
2. Itoh, T., Fujita, N., Kanno, E., Yamamoto, A., Yoshimori, T., *Fukuda, M. Golgi-resident small GTPase Rab33B interacts with Atg16L and modulates autophagosome formation. *Mol. Biol. Cell* 19: 2916-2925 (2008). (被引用回数 39回)

公募代表 藤本豊士

1. Fujita, A., Cheng, J., *Fujimoto, T.: Quantitative electron microscopy for the nanoscale analysis of membrane lipid distribution. *Nature Protocols* 5: 661-669 (2010) (被引用回数 2回)
2. Fujita, A., Cheng, J., Tauchi-Sato, K., Takenawa, T., *Fujimoto, T.: A distinct pool of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in caveolae revealed by a nanoscale labeling technique. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 106: 9256-9261 (2009) (被引用回数 11回)

公募代表 白燦基

1. Kawai-Noma, S., Pack, C.G., Kojidani, T., Asakawa, H., Hiraoka, Y., Kinjo, M., Hraguchi, T., *Taguchi, H., Hirata A. In vivo evidence for the fibrillar structures of Sup35 prions in yeast cells. *J. Cell Biol.* 190: 223-231 (2010). (被引用回数 3回)
2. Kawai-Noma, S., Pack, C.G., Tsuji, T., Kinjo, M., *Taguchi, H. Single mother-daughter pair analysis to clarify the diffusion properties of yeast prion Sup35 in guanidine-HCl-treated [PSI⁺] cells. *Genes Cells* 14: 1045-1054 (2009) (被引用回数 5回)

公募代表 細川暢子

1. Iida, Y., Fujimori, T., Okawa, K., Nagata, K., Wada, I., *Hosokawa, N.: SEL1L protein critically determines the stability of the HRD1-SEL1L endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) complex to optimize the degradation kinetics of ERAD substrates. *J. Biol. Chem.* 286: 16929-16939 (2011) (被引用回数 0回)
2. *Hosokawa, N., Kamiya, Y., Kamiya, D, *Kato, K., Nagata, K. Human OS-9, a lectin required for glycoprotein ERAD, recognizes mannose-trimmed N-glycans. *J. Biol. Chem.* 284: 17061-17068 (2009) (被引用回数 24回)
3. *Hosokawa, N., Wada, I., Nagasawa, K., Moriyama, T., Okawa, K., Nagata, K. Human XTP3-B forms an endoplasmic reticulum quality control scaffold with the HRD1-SEL1L ubiquitin ligase complex and BiP. *J. Biol. Chem.* 283: 20914-20924 (2008) (被引用回数 34回)

公募代表 前田達哉

1. Hatakeyama, R., Kamiya, M., Takahara, T., *Maeda, T. Endocytosis of the aspartic acid/glutamic acid transporter Dip5 is triggered by substrate-dependent recruitment of the Rsp5 ubiquitin ligase via the arrestin-like protein Aly2. *Mol. Cell. Biol.* 30: 5598-5607 (2010) (被引用回数 0回)
2. Ohne, Y., Takahara, T., Hatakeyama, R., Matsuzaki, T., Noda, M., Mizushima, N., *Maeda, T. Isolation of Hyperactive Mutants of Mammalian Target of Rapamycin. *J. Biol. Chem.* 283: 31861-31870 (2008) (被引用回数 8回)

公募代表 牧 正敏

1. Suzuki, H., Kawasaki, M., Inuzuka, T., Okumura, M., Kakiuchi, T., Shibata, H., Wakatsuki, S., *Maki, M. Structural basis for Ca²⁺-dependent formation of ALG-2/Alix peptide complex: Ca²⁺/EF3-driven arginine switch mechanism. *Structure* 16:1562-73 (2008) (被引用回数 9回)

- Shibata, H., Suzuki, H., Kakiuchi, T., Inuzuka, T., Yoshida, H., Mizuno, T., *Maki, M. Identification of alix-type and non-alix-type ALG-2-binding sites in human phospholipid scramblase 3: Differential binding to an alternatively spliced isoform and amino acid-substituted mutants. *J. Biol. Chem.* 283: 9623-9632 (2008) (被引用回数 7回)

公募代表 松沢厚

- †Tseng, P. H., †Matsuzawa, A., Zhang, W., Mino, T., Vignali, D. A., *Karin, M. Different modes of TRAF3 ubiquitination selectively activate type I interferon and proinflammatory cytokine expression. *Nat. Immunol.* 11: 70-75 (2010) († These authors contributed equally to this work.) (被引用回数 19回)
- Nagai, H., Noguchi, T., Homma, K., Katagiri, K., Takeda, K., Matsuzawa, A., *Ichijo, H. Ubiquitin-like sequence in ASK1 plays critical roles in the recognition and stabilization by USP9X and oxidative stress-induced cell death. *Mol. Cell* 36: 805-818 (2009) (被引用回数 5回)

公募代表 松本雅記

- Tada H, Okano HJ, Takagi H, Shibata S, Yao I, Matsumoto M, Saiga T, Nakayama KI, Kashima H, Takahashi T, Setou M, *Okano H. Fbxo45, a novel ubiquitin ligase, regulates synaptic activity. *J. Biol. Chem.* 285: 3840-3849 (2010) (被引用回数 2回)
- Matsumoto M, Oyamada K, Takahashi H, Sato T, Hatakeyama S, *Nakayama KI. Large-scale proteomic analysis of tyrosine-phosphorylation induced by T-cell receptor or B-cell receptor activation reveals new signaling pathways. *Proteomics*. 9: 3549-3563 (2009) (被引用回数 9回)
- Endo A., Matsumoto M, Inada T., Yamamoto A., Nakayama KI, Kitamura N., *Komada M. Nucleolar structure and function are regulated by the deubiquitylating enzyme USP36 *J. Cell Sci.* 122: 678-686 (2009) (被引用回数 8回)

公募代表 松本 満

- Yano, M., Kuroda, N., Han, H., Horike, M., Nishikawa, Y., Kiyonari, H., Maemura, K., Yanagawa, Y., Obata, K., Takahashi, S., Ikawa, T., Satoh, R., Kawamoto, H., Mouri, Y., *Matsumoto, M. Aire controls the differentiation program of thymic epithelial cells in the medulla for the establishment of self-tolerance. *J. Exp. Med.* 205: 2827-2838 (2008) (被引用回数 23回)
- *Matsumoto, M, Zhou, Y., Matsuo, S., Nakanishi, H., Hirose, K., Oura, H., Arase, S., Ishida-Yamamoto, A., Bando, Y., Izumi, K., Kiyonari, H., Oshima, N., Nakayama, R., Matsushima, A., Hirota, F., Mouri, Y., Kuroda, N., Sano, S., Chaplin, D.D. Targeted deletion of the murine *corneodesmosin* gene delineates its essential role in skin and hair physiology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105: 6720-6724 (2008) (被引用回数 9回)
- Hikosaka, Y., Nitta, T., Ohigashi, I., Yano, K., Ishimaru, N., Hayashi, Y., Matsumoto, M, Matsuo, K., Penninger, J.M., Takayanagi, H., Yokota, Y., Yamada, H., Yoshikai, Y., Inoue, J-I., Akiyama, T., *Takahama, Y. RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. *Immunity* 29: 438-450 (2008) (被引用回数 64回)

公募代表 水島恒裕

- Kim, S., Saeki, Y., Fukunaga, K., Suzuki, A., Takagi, K., Yamane, T., Tanaka, K., Mizushima, T, *Kato, K. Crystal Structure of Yeast Rpn14, a Chaperone of the 19S Regulatory Particle of the Proteasome. *J. Biol. Chem.* 285, 15159-15166 (2010) (被引用回数 0回)
- Yashiroda H, Mizushima T, Okamoto K, Kameyama T, Hayashi H, Kishimoto T, Niwa S, Kasahara M, Kurimoto E, Sakata E, Takagi K, Suzuki A, Hirano Y, Murata S, Kato K, Yamane T, *Tanaka K, Crystal structure of a chaperone complex that contributes to the assembly of yeast 20S proteasomes, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 15: 228-236 (2008) (被引用回数 23回)
- Mizushima T, Yoshida Y, Kumanomidou T, Hasegawa Y, Suzuki A, Yamane T, *Tanaka K, Structural basis for the selection of glycosylated substrates by SCF^{Fbs1} ubiquitin ligase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 5777-5781 (2007) (被引用回数 25回)

公募代表 村田茂穂

- Kaneko T, Hamazaki J, Iemura S, Sasaki K, Furuyama K, Natsume T, Tanaka K, *Murata S. Assembly pathway of the Mammalian proteasome base subcomplex is mediated by multiple specific chaperones. *Cell* 137:914-25 (2009). (被引用回数 24回)
- Murata S, Yashiroda H, *Tanaka K. Molecular mechanisms of proteasome assembly. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 10:104-15 (2009) (被引用回数 62回)
- *Murata S, Takahama Y, Tanaka K. Thymoproteasome: probable role in generating positively selecting peptides. *Curr Opin Immunol.* 20:192-68 (2008) (被引用回数 21回)
- Hirano, Y., Kaneko, T., Okamoto, K., Bai, M., Yashiroda, H., Furuyama, K., Kato, K., Tanaka, K., *Murata, S. Dissecting beta-ring assembly pathway of the mammalian 20S proteasome. *EMBO J.* 27: 2204-2213 (2008) (被引用回数 17回)
- Hamazaki J, Sasaki K, Kawahara H, Hisanaga S, Tanaka K, *Murata S. Rpn10-mediated degradation of ubiquitinated proteins is essential for mouse development. *Mol. Cell. Biol.* 27: 6629-6638 (2007) (被引用回数 17回)
- *Murata S, Sasaki K, Kishimoto T, Niwa S, Hayashi H, Takahama Y, Tanaka K. Regulation of CD8⁺ T cell development by thymus-specific proteasomes. *Science* 316: 1349-1353 (2007) (被引用回数 88回)

公募代表 村山明子

- Kajiro M, Hirota R, Nakajima Y, Kawanowa K, So-Ma K, Ito I, Yamaguchi Y, Ohie SH, Kobayashi Y, Seino Y, Kawano M, Kawabe YI, Takei H, Hayashi SI, Kurosumi M, Murayama A, Kimura K,

- *Yanagisawa J. The ubiquitin ligase CHIP acts as an upstream regulator of oncogenic pathways. *Nat. Cell Biol.* 11: 312-319 (2009) (被引用回数 16回)
2. Murayama A, Ohmori K, Fujimura A, Minami H, Yasuzawa-Tanaka K, Kuroda T, Oie S, Daitoku H, Okuwaki M, Nagata K, Fukamizu A, Kimura K, Shimizu T, *Yanagisawa J. Epigenetic control of rDNA loci in response to intracellular energy status. *Cell* 133: 627-639 (2008) (被引用回数 52回)

公募代表 八代田英樹

1. *Kimura, Y., Yashiroda, H., Kudo, T., Koitabashi, S., Murata, S., Kakizuka, A., Tanaka, K. An inhibitor of a deubiquitinating enzyme regulates ubiquitin homeostasis. *Cell*. 137: 549-559 (2009) (被引用回数 12回)
2. Murata, S., Yashiroda, H., *Tanaka, K. Molecular mechanisms of proteasome assembly. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 10: 104-115 (2009) (被引用回数 61回)

公募代表 柳 茂

1. Fukuda, T., Sugita, S., Inatome, R., and *Yanagi, S. CAMDI, a novel disrupted in schizophrenia 1 (DISC1)-binding protein, is required for radial migration. *J. Biol. Chem.* 285: 40554-40561 (2010). (被引用回数 1回)
2. Yonashiro, R., Sugiura, A., Miyachi, M., Fukuda, T., Matsushita, N., Inatome, R., Ogata, Y., Suzuki, T., Dohmae, N., and *Yanagi, S. Mitochondrial ubiquitin ligase MITOL ubiquitinates mutant SOD1 and attenuates mutant SOD1-induced ROS generation. *Mol. Biol. Cell* 20: 4524-4530 (2009) (被引用回数 6回)
3. Torashima, T., Koyama, C., Iizuka, A., Mitsumura, K., Takayama, K., Yanagi, S., Oue, M., Yamaguchi, H., *Hirai, H. Lentivector-mediated rescue from cerebellar ataxia in a mouse model of spinocerebellar ataxia. *EMBO Rep.* 9: 393-399 (2008). (被引用回数 9回)

公募代表 山口淳二

1. Sato, T., Maekawa, S., Yasuda, S., Domeki, Y., Sueyoshi, K., Fujiwara, M., Fukao, Y., Goto, D.B., *Yamaguchi, J. (2010) Identification of 14-3-3 proteins as a target of ATL31 ubiquitin ligase, a regulator of the C/N response in *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* accepted (被引用回数 0回)
2. Sonoda, Y., Sako, K., Maki, Y., Yamazaki, N., Yamamoto, H., Ikeda, A., *Yamaguchi, J. Regulation of leaf organ size by the Arabidopsis RPT2a 19S proteasome subunit. *Plant J.* 60: 68-78 (2009). (被引用回数 6回)
3. Sato, T., Maekawa, S., Yasuda, S., Sonoda, Y., Katoh, E., Ichikawa, T., Nakazawa, M., Seki, M., Shinozaki, K., Matsui, M., Goto, D.B., Ikeda, A., *Yamaguchi, J. CNI1/ATL31, a RING type ubiquitin ligase that functions in the Carbon/Nitrogen response for growth phase transition in Arabidopsis seedlings. *Plant J.* 60: 852-864 (2009). (被引用回数 1回)

公募代表 山中宏二

1. Israelson, A., Arbel, N., Da Cruz, S., Ilieva, H., Yamanaka, K., Shoshan-Barmatz, V., *Cleveland, DW. Misfolded Mutant SOD1 Directly Inhibits VDAC1 Conductance in a Mouse Model of Inherited ALS. *Neuron*, 67: 575-87 (2010) (被引用回数 8回)
2. *Furukawa, Y., Kaneko, K., Yamanaka, K., O'Halloran T.V., *Nukina, N. Complete loss of post-translational modifications triggers fibrillar aggregation of SOD1 in familial form of ALS. *J. Biol. Chem.* 283: 24167-24176 (2008) (被引用回数 31回)

公募代表 吉田雪子

1. *Yoshida, Y., Murakami, A., Tanaka, K. Skp1 stabilizes the conformation of F-box proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* in press
2. *Yoshida, Y. & Tanaka, K. Lectin-like ERAD players in ER and cytosol. Lectin-like ERAD players in ER and cytosol. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1800: 172-180 (2010) (被引用回数 7回)
3. Mizushima, T., Yoshida, Y., Kumanomidou, T., Hasegawa, Y., Suzuki, A., *Yamane, T., *Tanaka, K. Structural basis for the selection of glycosylated substrates by SCF^{Fbs1} ubiquitin ligase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104: 5777-5781 (2007) (被引用回数 26回)
4. *Yoshida, Y. F-box proteins that contain sugar-binding domains. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 71: 2623-2631 (2007) (被引用回数 10回)

公募代表 米原 伸

1. Kobayashi Y, and *Yonehara S. Novel cell death by downregulation of eEF1A1 expression in tetraploids. *Cell Death Differ.* 16: 139-150 (2009) (被引用回数 4回)
2. Shimaoka, T., Seino, K., Kume, N., Minami, M., Nishime, C., Suematsu, M., Kita, T., Taniguchi, M., Matsushima, K., *Yonehara, S. Critical Role for CXC Chemokine Ligand 16 (SR-PSOX) in Th1 response mediated by NKT cells. *J. Immunol.* 179: 8191-8199 (2007) (被引用回数 9回)

公募代表 綿田裕孝

1. *Fujitani Y., Kawamori R, *Watada H: The role of autophagy in pancreatic beta-cell and diabetes. *Autophagy* 5: 280-282 (2009) (被引用回数 5回)
2. Ebato C, Uchida T, Arakawa M, Komatsu M, Ueno T, Komiya K, Azuma K, Hirose T, Tanaka K, Kominami E, Kawamori R, *Fujitani Y., *Watada H: Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metab.* 8: 325-332 (2008) (被引用回数 56回)

ホームページ

本領域ではホームページを作成し、領域の組織と活動を公開している (<http://proteolysis.jp/>)。特に、本領域のユニークな活動のひとつとして、ホームページ上で「**Proteolysis Forum**」を開設している (<http://proteolysis.jp/forum/>)。これは、領域内外を問わず、すでに発表された論文についてコメントを投稿し、さらにそれについて議論できるウェブサイトである。班員の研究成果の迅速な発表の場としても機能している。現在登録者は 200 名を超えており、企業からも注目されている。掲載論文スレッド数は 2011 年 6 月 22 日現在 278 件である。2009 年 4 月からアクセス数をカウントしており、2011 年 6 月までの約 2 年間のアクセス数は 33586 回である。

公開発表

公開シンポジウムなど

The 4th International Symposium on Autophagy (平成 18 年 10 月 1～5 日、静岡県三島市) (後援) 「オートファジー：病態に迫る！ ～神経変性疾患、感染症、代謝、心不全、膵炎～」(平成 19 年 9 月 22 日 (土) 東京ガーデンパレス) (主催) 参加者数：187 名

ZOMES V (平成 20 年 11 月 11～14 日、理研横浜研究所) (オーガナイザー：加藤公募研究代表) (後援)

The 5th International Symposium on Autophagy (平成 21 年 9 月 24～28 日、大津プリンスホテル、オーガナイザー：阪井計画班代表) (後援) 参加者数：231 名 (うち海外参加者：108 名)

鈴木紘一先生メモリアルシンポジウム～カルパイン研究の今昔～ (平成 22 年 7 月 6 日 (火) 東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所) (共催) 参加者数：約 150 名

公開シンポジウム「ユビキチン研究の新展開：タンパク質分解・新機能・疾患」(平成 22 年 8 月 21 日 (土) 東京ガーデンパレス) (主催) 参加者数：125 名

招待講演

合計 73 件 (計画班員の国際会議のみ) 以下に重要なものを抜粋

Mizushima, N., "Physiological roles of autophagy: Lessons from autophagy deficient mouse models" The American Society of Cell Biology 50th Annual Meeting, Symposium, Philadelphia, U.S.A., 2010.12.11-15

Mizushima, N., "Physiological role of autophagy and its regulation mechanism" IUBMB2010, Plenary lecture, Melbourne, Australia, 2010.9.26-10.1 (基調講演)

Mizushima, N., "Lessons from autophagy deficient mouse models" Keystone symposium 'Cell Death Pathways/Metabolism and Cancer Progression' Vancouver, Canada, 2010.3.12-17.

Mizushima, N., "Molecular mechanism of autophagy regulation in mammalian cells" Gordon Research Conference 'Stress Proteins in Growth, Development & Disease' Andover, USA, 2009.6.28-7.3

Iwai, K. "Linear polyubiquitination: a new regulator of NF- κ B signaling." Banbury Center meetings, Signaling through ubiquitin. The Banbury Center, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, USA. 2010.11.14-17

Iwai, K. "Linear polyubiquitination: a new regulator of NF-kappaB signaling." 2010 FASEB Summer Research Conferences "Ubiquitin and Cellular Regulation, Saxtons River, Vermont, USA. 2010.6.13-18

Iwai, K. "Linear Polyubiquitination: A Newly Identified Regulator of NF-kappaB Signaling." Biology of the ubiquitin and the ubiquitin-like systems. Research Conference of the Institute for Advanced Studies, the Israel Science Foundation. Jerusalem, Israel. 2010.3.14-19

- Sakai, Y., "Recruitment of PI4-kinase from the Golgi apparatus to PAS" Gordon conference "Autophagy in Stress, Development and Disease". Il Ciocco, Hotel and Resort, Lucca, Italy, 2010.4.25-30
- Sakai, Y., "Roles of phosphoinositide signaling and Atg molecules during yeast microautophagy" EMBO conference series: Autophagy Cell Biology, Physiology & Pathology, Monte Verite, Ascona, Switzerland, 2009.10.18-21
- Sakai, Y., "Roles of Atg26 in Methanol-Induced Autophagy and Plant Pathogenicity", Keystone Symposia, "Autophagy in Health and Disease", Monterey, California, U.S.A., 2007.4.15-19
- Kamura T., "VHL-box and SOCS-box domains determine binding specificity for Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules of ubiquitin ligases" The Fourth NIBB-EMBL Symposium Biology of Protein Conjugation, Structure and Function, Okazaki, Japan, 2006.12.4
- Sorimachi, H., "Unique properties of muscle-specific calpain and muscular dystrophy caused by its defect" IPS2011 - Seventh General Meeting of the International Proteolysis Society, San Diego, U.S.A., 2011.10.16-20
- Sorimachi, H., "Unique functions of mammalian unconventional calpains" FASEB Summer Research Conferences – The Biology of Calpains in Health & Disease, Arizona, U.S.A., 2010.7.25-30
- Sorimachi, H., "Calpain-3 and molecular interactions" VIIes Journées annuelles de la SFM (Société Française de Myologie) 'Calpaines et Calpainopathies', Hendaye, France, 2009.10.29-31
- Tochio, H., "Structural analysis of the UBA domain of p62 and its interaction with ubiquitin" The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, U.S.A., 2010. 12.15-20

「国民との科学・技術対話」について

水島昇 武蔵高等学校中学校記念祭講演「体内のゴミはどのように処理されているか ～体の新鮮さを保つメカニズム～」平成 23 年 6 月 12 日 約 150 名 アンケート結果 (身分: 小学生 6、中学生 20、大学生 1、社会人 75、性別: 男性 45、女性 58、講演は面白かったか?: とてもおもしろい 55、おもしろい 39、ふつう 3、つまらない 0、とてもつまらない 0、講演は分かりやすかったか?: とてもわかりやすい 51、わかりやすい 40、普通 6、わかりにくい 1、わからなかった 0、難易度: 易しすぎる 0、易しい 8、ちょうどよい 73、難しい 15、とても難しい 1)

水島昇 BMB2010 市民公開講座 (日本分子生物学会・日本生化学会) 講演「どんどん入れ替わっている私達の体 ～新鮮さを保つ秘密～」 「広がる生命科学の世界 一体作りから病気の克服まで」膳場貴子司会 平成 22 年 12 月 11 日 約 300 名

反町洋之 第 29 回臨床研公開講演会 講演「タンパク質のリサイクル – 私たちの体にある「エコ」なシステムについて –」平成 22 年 4 月 14 日 98 名 アンケート結果 (年齢: 20 代 1、30 代 4、40 代 7、50 代 8、60 代 8、70 代 9、80 代 4、不明 3、性別: 男 27、女 17、講演はいかがでしたか?: 大変よかった 15、よかった 16、ふつう 5、あまりよくなかった 3、講演内容について: 大変参考になった 11、参考になった 25、普通 6、参考にならなかった 2、説明内容について: わかりやすかった 17、普通 12、難しかった 15)

その他合計、計画班員 26 件、公募班員 62 件。

新聞・テレビ等報道 (計 78 件、以下は抜粋)

- 科学新聞 (2011 年 4 月 29 日) 「オートファジーによる腫瘍抑制効果 マウスで解明」 (水島)
- 毎日新聞 (2011 年 2 月 22 日) 「赤血球に不可欠な酵素」 (小松)

毎日新聞 (2010年7月30日) 「胃かいよう酵素が左右 発症しやすさ事前に診断」 (反町)
 テレビ朝日報道ステーション (2010年7月30日) 「胃潰瘍を左右する「酵素」発見」 (反町)
 朝日新聞 (2010年7月16日) 「筋ジス 原因の一つ解明」 (反町)
 読売新聞 (2010年4月21日) 「がん転移させる酵素 脳の成長担う」 (榎本)
 毎日新聞 (2010年2月22日) 「がん守るたんぱく解明」 (小松)
 科学新聞 (2010年1月29日) 「細胞中の不要タンパク質 目印を付ける仕組み解明」 (朽尾)
 朝日新聞 (2010年1月26日) 「がん攻撃 キラーT細胞 生成のカギは胸腺内の酵素」 (新田)
 毎日新聞 (2009年9月7日) 「滑脳症治療に光明 酵素抑制薬で」 (広常)
 毎日新聞 (2009年5月29日) 「不要物質分解酵素に不可欠 たんぱく質4種を発見」 (白)
 朝日新聞 (2009年4月3日) 「たんぱく質の構造を観察」 (朽尾)
 産経新聞 (2009年3月9日) 「細胞の自食作用崩れれば発生」 (野田)
 読売新聞 (2009年3月5日) 「たんぱく質生体内で観察」 (朽尾)
 毎日新聞 (2009年2月10日) 「乳がん抑制たんぱく質 増殖・転移同時に予防」 (村山)
 朝日新聞 (2009年1月19日) 「がん増殖や炎症活性の要因発見」 (岩井)
 朝日新聞 (2008年10月24日) 「自食作用で糖尿病予防」 (綿田)
 NHK ニュース (2008年7月4日) 「受精卵はなぜ成長? 謎を解明」 (水島)
 毎日新聞 (2008年7月4日) 「受精卵、自分を栄養に」 (水島)
 科学新聞 (2007年6月29日) 「細胞移動を促すタンパク質判明」 (木下)
 朝日新聞 (2007年9月5日) 「アレルギー抑制たんぱく質作用」 (福井)
 朝日新聞 (2007年6月22日) 「免疫細胞を選別する酵素」 (村田)

(7) 研究組織と各研究項目の連携状況

	名前	所属(略)	研究課題
計画研究 (各項目一行目が代表者、二行目以降は分担者)			
1	水島 昇 ^(代表)	東医歯大・医歯学	オートファジーのダイナミクスと生理学的意義の解析
	谷田以誠	感染症研・細胞化学	
	上野 隆	順天堂大・医学部	
	小松雅明	順天堂大・医学部 現・臨床研・蛋白質分解	
2	阪井康能 ^(代表)	京都大・農学研究科	オートファジーによる選択的細胞内分解のメカニズム
	由里本博也	京都大・農学研究科	
	奥 公秀	京都大・農学研究科	
3	岩井一宏 ^(代表)	大阪大・生命機能	ユビキチン系による選択的基質識別メカニズム
	川原裕之	首都大東京・理工学	
	徳永文稔	大阪大・医学研究科	
4	嘉村 巧 ^(代表)	名古屋大・理学研究科	ユビキチンリガーゼの多様性の解析
	嶋山鎮次	北海道大・医学研究科	
5	千葉智樹 ^(代表)	筑波大・生命環境	ユビキチンシステムの個体生物学

6	反町洋之(代表)	臨床研・カルパイン	カルパインによる生体のモジュレーション
	小野弥子	臨床研・カルパイン	
	秦 勝志	臨床研・カルパイン	
	尾嶋孝一	臨床研・カルパイン	
7	朽尾豪人(代表)	京都大・工学研究科	細胞内分解システムの構造学的解析
	野田展生	北海道大・薬学研究院 現・微化研・分子構造	
	栗本英治	名市大・薬学研究科	
公募研究 (代表者のみ記載) 平成 19~20年度			
1	秋山芳展	京都大・ウイルス研	大腸菌膜内切断(RIP)プロテアーゼの細胞機能と制御
2	石井俊輔	理研筑波・分子生物	転写因子の分解による発生制御
3	石井直人	東北大・医学研究科	脱ユビキチン化酵素 AMSH、AMSH-LP によるタンパク質分解機構の解明
4	石谷 太	九州大・生体防医研	Wnt シグナルの転写因子 Lef1 のタンパク質分解の制御機構と生理学的意義の解明
5	今村健志	癌研究会・生化学部 現・愛媛大・医学系研	ユビキチンシステムのインビボイメージング法の開発
6	上原 孝	北海道大・薬学研究院 現・岡山大・医歯薬研	神経変性疾患発症における一酸化窒素による小胞体膜存在ユビキチンリガーゼの機能変化
7	太田智彦	聖マリ大・医学部 現・聖マリ大・医学研究科	BRCA1 ユビキチンリガーゼによる乳癌抑制機構の解析
8	大竹史明	東京大・分生研	リガンド依存性ユビキチンリガーゼの機能制御機構の解明
9	岡 敏彦	九州大・医学研究院	ミトコンドリア外膜タンパク質のプロテアソーム分解とその生理的役割
10	岡野 J.洋尚	慶應大・医学部	中枢神経特異的ユビキチンリガーゼ Kspot によるシナプス制御
11	加藤順也	奈良先端大・バイオ	COPI-CUL4-CSN 制御系による哺乳類細胞増殖とチェックポイント調節の理解
12	鎌田英明	広島大・医歯薬学	腫瘍壊死因子によるユビキチンリガーゼItchを介したタンパク質分解と細胞応答
13	木下典行	基生研・形態形成	原腸形成過程において Wnt シグナルが制御する新規ユビキチン化・分解経路
14	倉永英里奈	東京大・薬学系研 現・理研 CDB・組織形成	生体レベルにおけるカスパーゼ生理機能を制御する基質の遺伝学的解析
15	小池正人	順天堂大・医学部	神経変性疾患、特にリゾソーム蓄積症の病態形成にオートファジーが果たす役割について
16	小林 聡	同志社大・生命医	タンパク質分解制御による酸化ストレス応答機構の解明
17	小林英紀	九州大・医学研究院 現・岡山大・教育開発セ	分解タンパク質の配送システムの分子機構
18	西道隆臣	理研・脳研・神経蛋白 制御	カルパインの脳神経系における生理機能と病理作用
19	澤田 均	名古屋大・理学研究科	精子ユビキチン-プロテアソームシステムの機能解析
20	澤本和延	名市大・医学研究科	成体神経前駆細胞におけるベータカテニン分解制御の意義
21	清水 宏	北海道大・医学研究科	17 型コラーゲン ectodomain shedding の生理的機能の解明
22	鈴木邦律	基生研・分子細胞生物 現・東工大・フロンティア研	出芽酵母を用いたオートファジーの分子機構解析
23	寿野良二	東工大・資源化学研 現・京都大・ウイルス研	膜結合型 ATP 依存性メタプロテアーゼ FtsH の一分子解析
24	武川睦寛	東京大・医科研 現・名古屋大・環境医研	SUMO 化・ユビキチン化による MAP キナーゼ情報伝達経路活性制御機構の解明
25	竹川 薫	九州大・農学研究院	分裂酵母の自食作用による液胞の蛋白分解機構と液胞内アミノ酸の生理的役割の解明

26	富田泰輔	東京大・薬学系研	γ セクレターゼの基質特異性に関する分子機構の解明
27	長浜正巳	徳島大・ソシオテクノ 現・明治薬大・生体分子	UBX タンパク質ファミリーとVCPの相互作用による小胞体異常タンパク質の分解制御
28	中村暢宏	金沢大・薬学研究科 現・京産大・生命科学	オートファジーによるオルガネラの分解と細胞周期
29	中山啓子	東北大・医学研究科	発生におけるタンパク質分解制御機構とその意義の解明
30	西谷秀男	兵庫県大・生命理学	DNA複製と関係したタンパク質分解機構の解明(p21Cip1を中心に)
31	野田健司	大阪大・微研 現・大阪大・生命機能	リン脂質とタンパク質を介したオートファジー制御機構の解析
32	服部信孝	順天堂大・医学部	パーキンソン病におけるタンパク分解系の関与
33	馬場 忠	筑波大・生命環境	精子GPIアンカーセリンプロテアーゼTESP5による細胞機能制御
34	久永眞市	首都大東京・理工	プロテアソームとカルパインのクロストークと神経機能制御に関する研究
35	深田吉孝	東京大・理学系研	概日時計システムにおける時計タンパク質の分解タイミングの決定機構
36	福井宣規	九州大・生医研	免疫応答の質的制御に関わるサイトカイン受容体のタンパク質分解機構の解明
37	福田光則	東北大・生命科学	Atg16L-Rab 複合体による隔離膜形成機構の解明
38	細川暢子	京都大・再生研	ユビキチンリガーゼ複合体による小胞体関連タンパク質分解機構の研究
39	前田達哉	東京大・分生研	酵母カルパインホモログ Cpl1の活性制御機構の解析
40	牧 正敏	名古屋大・生命農学	小胞輸送を介したシグナル伝達制御におけるカルパイン7/ PalBH の役割
41	松本雅記	九州大・生医研	ユビキチン化関連酵素E4Bによる神経変性防御機構の解明
42	松本 満	徳島大・疾患酵素研	免疫システムにおけるオートファジーの役割
43	水島恒裕	名市大・薬学研究科 現・兵庫県大・生命理学	新規シャペロン Dmp1/2 の構造解析を基盤としたプロテアソームの分子集合機構
44	村田茂徳	臨床研・先端 現・東京大・薬学系研	プロテアソームの形成と発現制御機構の解析
45	村山明子	筑波大・生命環境	ユビキチンプロテオソーム系によるクロマチン構造の変換機構の解析
46	柳 茂	東京薬大・生命科学	新規ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL の機能解析
47	山中宏二	理研・脳研	神経変性疾患における病因遺伝子産物のユビキチン修飾と分解機構の解明
48	吉田雪子	臨床研・先端 現・臨床研・蛋白質分解	糖鎖認識ユビキチンリガーゼの構造変換に基づく F-box タンパク質の標的分子探索
49	米原 伸	京都大・生命科学	caspase の細胞増殖および分化制御における本質的生理機能の解析
50	綿田裕孝	順天堂大・医学部	高脂肪食負荷時における膵 β 細胞オートファジー機能の解析
公募研究 (代表者のみ記載) 平成21年~22年度			
1	石戸 聡	理研・免疫アレルギー	T細胞ホメオスターシスにおけるミトコンドリア形態制御の関与に関する検討
2	今村健志	癌研究会・生化学部 現・愛媛大・医学系研	革新的ユビキチンシステムイメージング法の開発
3	榎本和生	国立遺伝・神経形態 現・大阪バイオ・神経細胞	神経特異的ユビキチンリガーゼDapによる神経突起のパターン形成制御
4	太田智彦	聖マリ大・医学部 現・聖マリ大・医学研究科	BRCA1ユビキチンリガーゼによるDNA損傷応答
5	大竹史明	東京大・分生研	タンパク質分解を介した核内受容体機能と生物学的意義の解明
6	大津欣也	大阪大・医学系研	タンパク質分解系による心不全制御機構の解明
7	大村谷昌樹	熊本大・発生医学	膵炎発症とオートファジー—Spink3によるオートファジーの制御機構
8	岡野 J.洋尚	慶應大・医学部	神経特異的ユビキチンリガーゼKspotによるシナプス制御

9	親泊政一	徳島大・疾患ゲノム	2型糖尿病を発症させるアミロイド(アミン)の蓄積と分解に関わる因子の網羅的探索
10	加藤順也	奈良先端大・バイオ	COP1-CUL4-CSN制御系による哺乳類細胞増殖とチェックポイント調節の理解
11	川崎政人	高エネ研・物質構研	亜鉛フィンガードメインUBZファミリーのユビキチン結合特異性の解明
12	倉田祥一郎	東北大・薬学研究科	病原体センサーによるオートファジー誘導機構の解明
13	倉永英里奈	東京大・薬学系研 現・理研 CDB・組織形成	生体レベルにおけるカスパーゼの生理機能とその制御メカニズムの遺伝学的解析
14	小池正人	順天堂大・医学部	リゾソーム蓄積症の病態形成にオートファジーが果たす役割について
15	駒田雅之	東工大・生命理研	細胞膜タンパク質の分解とその調節の分子機構
16	小松雅明	臨床研・先端 現・臨床研・蛋白質分解	オートファジーアクセサリー分子群の遺伝学的機能解析
17	澤田 均	名古屋大・理学研究科	精子プロテアソームの受精における役割
18	篠原美紀	大阪大・蛋白質	SCF(cdc4)ユビキチンリガーゼによる染色体形成制御
19	鈴木邦律	東工大・フロンティア研	Atgタンパク質の局在情報を基盤としたオートファゴソーム形成の分子機構
20	内匠 透	広島大・医歯薬	スパインにおけるタンパク質分解の生物学的意義の解明
21	千葉志信	京都大・ウイルス研 現・京産大・生命科学	膜内切断(RIP)プロテアーゼの細胞機能
22	富田泰輔	東京大・薬学系研	膜マイクロドメイン局在化とγセクレターゼ活性制御機構の解明
23	永井義隆	国立精神・神経	神経変性疾患におけるタンパク質分解経路間のクロストークの個体レベルでの統合的理解
24	中村暢宏	金沢大・薬学研究科 現・京産大・生命科学	ゴルジ体膜内分解制御機構の解明
25	新田 剛	徳島大・ゲノム機能研 現・国際医療・免疫病理	胸腺プロテアソームの機能
26	野田健司	大阪大・微研 現・大阪大・生命機能	オートファゴソーム形成の素過程:初期と終期の解析
27	箱嶋敏雄	奈良先端大・情報科研	ユビキチン化シャペロンの基礎研究
28	広常真治	大阪市大・医学研究科	滑脳症治療への挑戦:カルパインによるリソソーム分解機構の解明
29	深田吉孝	東京大・理学系研	概日時計システムにおける周期決定因子CRY2の分解タイミングの制御機構
30	藤本豊士	名古屋大・医学系研	脂肪滴に局在する蛋白質分解機構の解析
31	白 燦基	理研・基幹研	蛍光相関分光法を用いたプロテアソームの時空間的制御機構の解析
32	前田達哉	東京大・分生研	酵母カルパインホモログCpl1の活性制御機構の解析
33	牧 正敏	名古屋大・生命農学	ESCRT関連因子との相互作用によるカルパイン7/PalBHの生理機能
34	松沢 厚	東京大・薬学系研	蛋白質分解による時空間的リン酸化シグナル制御機構の解明
35	松本雅記	九州大・生医研	高感度定量プロテオミクスを用いたユビキチンリガーゼ基質探索
36	水島恒裕	名市大・薬学研究科 現・兵庫県大・生命理学	20Sプロテアソーム複合体構築に関与するシャペロン蛋白質の構造及び作用機構解析
37	村山明子	筑波大・生命環境	ユビキチンリガーゼCHIPの標的となる新規腫瘍形成促進タンパク質の探索と解析
38	八代田英樹	東京大・薬学系研	プロテアソームに結合する蛋白質の探索と解析
39	山尾文明	国立遺伝・変異遺伝	DNAヘリカーゼ活性を含有するユビキチンリガーゼE3
40	山口淳二	北海道大・理学研究院	植物プロテアソーム構造変換による環境適応機能の解明
41	吉田雪子	臨床研・先端 現・臨床研・蛋白質分解	SILAC法を用いたF-boxタンパク質の標的分子探索
42	綿田裕孝	順天堂大・医学部	2型糖尿病の原因因子としての膵β細胞オートファジー機能不全

計画班を中心とした領域内の連携の状況

- オートファジー因子の構造解析（水島昇・野田展）
- オートファジーの腫瘍抑制効果（水島昇・小松）
- 脂肪酸による膵β細胞のオートファジー誘導機構解明（上野・綿田）
- Atg12 修飾による膜形成の形態的解析（谷田・小池）
- 酵母 CVT 経路のモデル輸送基質であるアルファマンノシダーゼの構造解析（阪井・野田展）
- 酵母 Atg18 の構造解析およびタンパク質修飾分子機構の解析（阪井・野田展）
- メタノール資化性酵母 *Pichia pastoris* Atg17 の 1 分子レベル細胞内挙動解析（阪井・鈴木邦）
- 直鎖状ポリユビキチン鎖を形成する LUBAC 複合体形成機構の構造解析（岩井・栗本）
- フェリチンの分解機構について（岩井・水島）
- LUBAC による直鎖状ポリユビキチン鎖生成機構の構造解析（岩井・朽尾）
- 新合成不良蛋白質の選択的代謝に関わる新しい因子 BAG-6/Scythe 蛋白質ユビキチン化基質の選択的識別メカニズム（岩井・川原）
- BAG-6/Scythe 蛋白質の基質認識機構の構造解析（川原・野田）
- カルパイン様酵素 TRA-3 とユビキチン系との関連について研究（川原・反町）
- TRIM32 の筋肉組織における機能解析（反町・畠山）
- TRIM ファミリーと Nedd8 修飾系の関連解析（畠山・千葉）
- ユビキチンリガーゼ Smurf1/2 の解析（千葉・今村）
- Cullin・NEDD8 の解析（千葉・太田）
- 酵母～ヒトで保存されたカルパイン PalB ホモログの生理機能の解析（反町・前田・牧）
- カルパイン PalB トランスジェニックマウス及び初代培養細胞の解析（反町・小松）
- コンベンショナルカルパインによる p35 切断制御の解析（反町・久永）
- カルパインによる転写因子 Nrf1 制御の解析（反町・小林）
- 骨格筋特異的カルパイン p94 の立体構造解析（反町・朽尾）
- 骨格筋特異的カルパイン p94 のノックインマウスを用いたカルパイン生理機能の解析（反町・川原・前田）
- カルパインによる LIS1 の制御機構の解析（反町・広常）
- カルパインによる生物時計の制御機構の解析（反町・深田）
- Nrf1 転写因子とカルパインの関係に関する解析（反町・小林聡）
- p62 UBA ドメインの構造生物学的研究（小松・朽尾）
- 20S プロテアソーム分子集合に関わるシャペロンの研究（八代田・水島恒・栗本）
- オートファゴソーム形成装置である PAS の足場タンパク質複合体の構造機能解析（鈴木邦律・野田）
- ペキソファジー因子の構造解析と *Pichia pastoris* を用いた蛋白質調製（阪井・野田）

（8）研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効率的使用を含む）

本特定領域で購入した主要設備は下記の通りであり、いずれも有効に活用されている。

- タイムラプス顕微鏡（東京医科歯科大学）：オートファジーダイナミクス研究に高頻度に使用して

いる。

- オリンパス共焦点顕微鏡（東京医科歯科大学）：オートファジーの制御機構研究に活用している。
- 倒立型電動リサーチ顕微鏡蛍光イメージセットおよび高感度CCDカメラセット（京都大学）：内在性プロモーターで発現させた微量のAtgタンパク質の細胞内局在解析を可能にした。
- X線発生装置（京都大学）：X線結晶構造解析によるタンパク質の立体構造の決定を行なう。最終的な構造解析用のデータは、大型放射光施設で取得するが、いずれも月に1, 2日の使用が限度で、施設へのアクセスも容易とは言い難い。研究室にX線結晶解析システムを設置すれば、作業効率を飛躍的に高めることができる。現在、当該X線発生装置とイメージングプレート検出器（有償借受）を組み合わせることで日常的に結晶化条件の探索を行なうことが可能となっている。
- 蛍光顕微鏡（京都大学）：化学修飾ユビキチン等の細胞内導入方法の検討に高頻度に使用している。
- Applied Biosystems 3130ジェネティックアナライザ（京都大学）：Atgタンパク質のアミノ酸置換変異体作製等の実験に活用している。
- 酵母遺伝学用マニピュレーション顕微鏡（大阪大学）：出芽酵母の遺伝学を用いたユビキチン系の解析に活用されている。
- 日本ベクトン・ディッキンソン株式会社製FACSCantoIIフローサイトメータ（大阪大学）：リンパ球における直鎖状ユビキチン化によるNF- κ B活性化の実験等に利用している。
- キーエンス社製HSオールインワン顕微鏡（首都大学東京）：線虫および哺乳動物の培養細胞観察において、ユビキチン系により代謝調節されるターゲット蛋白質の細胞内動態をリアルタイムに検出するために、有効かつ高頻度に使用されている。
- 質量分析器（北海道大学）：プルダウン法を使ったTRIMタンパク質に対する結合タンパク質の網羅的解析のために高頻度に使用している。
- 液体クロマトグラフィーシステム（名古屋大学）：タンパク質分画に高頻度に利用している。
- 四分子解析装置（名古屋大学）：出芽酵母のユビキチンリガーゼ変異体解析に利用している。
- リアルタイムPCR（名古屋大学）：タンパク質分解の標的タンパク質の下流遺伝子研究に高頻度に使用している。
- オールインワン顕微鏡（筑波大学）：ノックアウトマウスの表現型解析に利用している。
- ABI GPS Explorer（東京都臨床医学総合研究所）：プロテオーム解析におけるデータ解析にほぼ毎回使用している。
- ABI Protein Pilot Ver.3.0（東京都臨床医学総合研究所）：プロテオーム解析におけるタンパク質同定・定量解析にほぼ毎日使用している。
- オリンパス実体顕微鏡システムSZX16-3141（東京都臨床医学総合研究所）：ノックアウトマウスの胎児の解析に高頻度に使用している。
- GE AKTA Explorer 100の大規模補修及びバージョンアップ及び低温室対応Lap Top PC（東京都臨床医学総合研究所）：カルパインのタンパク質レベルの研究に高頻度に使用している。
- 島津製作所DNA/RNA分析用マイクロチップ電気泳動装置（東京都臨床医学総合研究所）：カルパインの発現コンストラクトの確認などにほぼ毎日使用している。
- 顕微鏡用CCDカメラ（東京都臨床医学総合研究所）：免疫組織染色の観察に毎日使用している。
- 分光光度計（東京都臨床医学総合研究所）：DNAやタンパク質溶液の濃度測定に毎日使用している。
- Contact Systems 高圧式細胞破碎装置（京都大学）：酵母オートファジーの生化学的測定・解析のために高頻度に使用している。

その他の研究費は、研究に必要な薬品、抗体などの試薬費、実験に用いるマウスの購入費・飼育費、分子生物学実験・細胞培養に関わるプラスチック製品などの消耗品費、研究員の人件費、班員の旅費、海外研究者の招聘旅費、会議費などに、効果的に無駄なく利用されている。

(9) 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度

本特定研究領域では項目(6)に記した一般公開シンポジウムや研究会を開催し、多数の参加があった。これは研究成果が、分解研究と同時に広い領域へインパクトを与えているためと考えられる。

また Web 討論サイト「Proteolysis Forum」は班員以外の多くの研究者が閲覧しており、企業の研究者にも広く知られている。これは本領域の活動が今後の産学連携にもつながりうる基礎を築いたと考えている。

タンパク質分解は、代謝・栄養学、発生・再生学、病態生理学、免疫学、細胞周期、癌、細胞死、タンパク質生産など、基礎研究、応用研究、臨床研究の多くの研究分野と密接に関係している。従って本領域の研究成果はこれらの領域へと貢献したと考えられる。特に医学分野においては、神経変性疾患、腫瘍、感染などの分野において、今後の治療ターゲットとなりうる標的を提示できたと言える。

(10) 研究計画に参画した若手研究者の状況

研究に参画した若手研究者(当時の身分、常勤職を除く)のその後の状況(現在の身分)は以下の通りである。多くの研究者が大学、企業等で常勤職を獲得した。

特定領域に参画した時点の身分	現在の身分	人数
学部学生→	大学院生	123
大学院生→	ポスドク	60
大学院生→	大学・研究所などの常勤職	66
ポスドク→	大学・研究所などの常勤職	32
学部学生→大学院生→	企業	5
大学院生→	企業	119
ポスドク→	企業	10

(11) 総括班評価者による評価の状況

本研究班は、領域代表をはじめとして、若い研究者を中心にしたきわめてアクティビティの高い班であった。タンパク質分解のバイオロジーを、ユビキチン・プロテアソーム系、およびオートファジー系を中心に研究するもので、ターゲットが絞られ、有機的な連携を保ちながら、共同研究もうまく作用し、また班会議などでもレベルの高い議論が数多くなされ、若手の育成という側面でも大きな成果を収めた。言うまでもなく、業績は多くのトップジャーナルへの多くの発表をはじめとして立派なものを残した。終了にあたり、多くの特定領域の中でも特に優れた評価を付すべきであると考えられる。(京都産業大学総合生命科学部・教授・学部長・永田和宏)

本特定研究は細胞内タンパク質分解の作動機構と生理・病態の解明に真正面から取り組んできたものである。生化学・分子生物学・細胞生物学・分子遺伝学・構造生物学など多岐に亘る最先端技術を駆使した分子から個体レベルまでの包括的研究において数多くの業績を挙げた。例えば近年、国内外で拡大の一途を辿っているオートファジー研究では、遺伝子改変マウスを用いた発生やガンの研究で世界を先導する優れた成果を発表した。またユビキチン代謝系やカルパインの研究においても直鎖型ユビキチン鎖修飾による環境応答制御機構の発見や筋ジストロフィーの発症機構解明など次々と独創的な研究を推進してきた。これらの成果は、我が国のタンパク質分解研究を世界的レベルに押し上げると共にタンパク質分解が関与する異分野生物研究の発展に対して大きな波及効果が期待できると高く評価する。(東京都医学研究機構・所長・田中啓二)

本特定領域研究は、細胞内タンパク質分解の細胞・個体機能の制御とその生物学的・病態生理学的意義を包括的に明らかにすることを目的として行われた。この5年間で設定目標を上回る期待以上の研究成果が生まれ、関連する分野の研究にも大きなインパクトを与えたと評価できる。また、細胞内の異なる分解系の連携、協調作用についても新しい事実の発見がなされ、今後タンパク質分解の統合的理解が進むことが期待できる。本領域研究は、従来より日本の貢献度の高い「タンパク質分解研究」の日本における唯一の情報交換、発信センターとして十分な役を果たした。研究の成果の一部に、メカニズムに基づく診断や治療の開発に繋がるものが含まれおり、今後の進展に期待したい。(順天堂大学・医学部・学長・木南英紀)

本特定領域研究は、オートファジーの生理的意義、ユビキチン系による基質分解シグナル、カルパインの細胞機能へのモジュレーション、分解系タンパク質の構造解析について主に研究を進めた。その結果、それぞれの領域で目標を達成すると共に、公募班員から優れた研究結果も報告された。特に、オートファジーの生理現象として、腫瘍との関係を明らかにした点、ユビキチン系では、直鎖型ポリユビキチンの発見とその生理的意義を解明した点、は非常に高く評価できる。これらの結果を数多くのインパクトの高い雑誌に公表したことは、細胞内タンパク質分解で世界をリードしていることを示している。さらに、今後も、この分野の発展に繋がるシーズの多さを提示できた点も高く評価できる。(順天堂大学・医学部・教授・内山安男)