

領域略称名：ケモユビキチン
領域番号：8001

令和5年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」

領域設定期間

平成30年度～令和4年度

令和5年6月

領域代表者 公益財団法人東京都医学総合研究所・基礎医科学研究分野・

プロジェクトリーダー・佐伯 泰

目 次

研究組織

1 総括班・総括班以外の計画研究	2
2 公募研究	3

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額	7
4 研究領域の目的及び概要	8
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	10
6 研究目的の達成度及び主な成果	12
7 研究発表の状況	17
8 研究組織の連携体制	22
9 研究費の使用状況	23
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	25
11 若手研究者の育成に関する取組実績	26
12 総括班評価者による評価	27

研究組織

(令和5年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

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

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

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

A02 公	19H05283 ユビキチンコード解析のための二次構造によらないステーブルペプチドの創製	令和元年度 ～ 令和2年度	高岡 洋輔	東北大学・理学研究科・准教授	1
A02 公	19H05284 光可逆的蛋白質ラベル化技術に基づく蛋白質分解の時空間制御	令和元年度 ～ 令和2年度	水上 進	東北大学・多元物質科学研究所・教授	1
A02 公	19H05286 ユビキチンテクノロジーの創出によるウイルス出芽の解剖	令和元年度 ～ 令和2年度	有井 潤	神戸大学・大学院医学研究科・特命准教授	1
A02 公	19H05287 ポリユビキチン鎖およびユビキチン化タンパク質の高効率化学合成	令和元年度 ～ 令和2年度	林 剛介	名古屋大学・大学院工学研究科・准教授	1
A02 公	19H05288 高分子を活用するユビキチン選択的認識・標識法の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	北之園 拓	東京大学・大学院理学系研究科・助教	1
A02 公	19H05290 ユビキチン鎖の空間配向制御を指向した非水解性アルケン型ユビキチン結合等価体の創出	令和元年度 ～ 令和2年度	鳴海 哲夫	静岡大学・工学部・准教授	1
A02 公	19H05292 USPファミリーの脱ユビキチン化酵素を特異的に阻害する低分子化合物の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	高橋 宏隆	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・講師	1
A02 公	19H05295 ユビキチン化タンパク質ならびにその連結様式を解析するためのケミカルプローブ創製	令和元年度 ～ 令和2年度	伊藤 幸裕	大阪大学・産業科学研究所・准教授	1
A02 公	19H05298 ユビキチン鎖種特異的な高感度アプタマーアレイの開発	令和元年度 ～ 令和2年度	岡田 麻衣子	東京工科大学・応用生物学部・助教	1
A02 公	19H05302 β -TrCP のリン酸化基質への結合に拮抗する小分子探索と蛋白質分解誘導系への応用	令和元年度 ～ 令和2年度	渡邊 信元	国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・ユニットリーダー	1
A01 公	21H00266 TRIM 型ユビキチンリガーゼの物性と動作原理の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	島山 鎮次	北海道大学・医学研究院・教授	1
A01 公	21H00267 ケモテクノロジーを活用したリボソームユビキチンコードの解読と制御	令和3年度 ～ 令和4年度	松尾 芳隆	東京大学・医科学研究所・准教授	1

A01 公	21H00268 ユビキチンケモテクノロジーを活用した細胞生死バランス制御による疾患治療戦略の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	松沢 厚	東北大学・大学院薬学研究科・教授	1
A01 公	21H00272 5-aza-dCTPによる新たなDNA維持メチル化制御機構の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	西山 敦哉	東京大学・医科学研究所・准教授	1
A01 公	21H00276 USP8 の自己阻害機構の理解に基づく阻害剤開発とクッシング病治療への応用	令和3年度 ～ 令和4年度	福嶋 俊明	東京工業大学・科学技術創成研究院・助教	1
A01 公	21H00283 酵素反応と化学反応を駆使した分岐鎖認識の構造生物学	令和3年度 ～ 令和4年度	佐藤 裕介	鳥取大学・工学研究科・講師	1
A01 公	21H00285 近接ビオチン化酵素を用いたPROTAC 依存的なインタラクトーム解析技術の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	山中 聡士	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・特定助教	1
A01 公	21H00288 ナノボディーによる標的ユビキチンリガーゼ複合体の細胞内動態の理解と応用	令和3年度 ～ 令和4年度	池田 史代	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	1
A01 公	21H00289 ケモテクノロジーを活用したプレエンptyv経路特異的 Ub デコーダーの標的識別機構	令和3年度 ～ 令和4年度	川原 裕之	東京都立大学・理学部生命科学科・教授	1
A01 公	21H00291 直鎖状ユビキチン代謝を制御する新規ケモテクノロジーによる疾患病態の抑制	令和3年度 ～ 令和4年度	及川 大輔	大阪公立大学・大学院医学研究科・准教授	1
A01 公	21H00292 ユビキチン化異常を起点とする血管障害の統合的理解と創薬	令和3年度 ～ 令和4年度	森戸 大介	昭和大学・医学部・講師	1
A01 公	21H00293 UBL3 ケモテクノロジーによる、ユビキチン化と UBL3 化のクロストーク機構の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	上田 洋司	藤田医科大学・学術研究センター・講師	1
A01 公	21H00294 CFTR ユビキチン化制御剤の創出と CF 創薬への応用	令和3年度 ～ 令和4年度	沖米田 司	関西学院大学・生命環境学部・教授	1
A02 公	21H00270 ユビキチンコード解析に資する基質タンパク質選択的ケミカルツール群の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	高岡 洋輔	東北大学・理学研究科・准教授	1

A02 公	21H00271 脱ユビキチン化酵素の切断機構を 活用した細胞内タンパク質発現制 御法の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	宮前 友策	筑波大学・生命環境系・准教授	1
A02 公	21H00273 進化分子工学によるユビキチン化 酵素基質の同定と選択的タンパク 質分解法の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	寺井 琢也	東京大学・大学院理学系研 究科・准教授	1
A02 公	21H00274 シャペロン介在型 E3 リガーゼ STUB1 を軸としたプロテオスタ シス調節薬の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	合山 進	東京大学・大学院新領域創 成科学研究科・教授	1
A02 公	21H00275 核酸高次構造を反応場とするユビ キチンプロテアソーム誘導分子の 開発	令和3年度 ～ 令和4年度	寺 正行	東京農工大学・大学院工学 研究院・准教授	1
A02 公	21H00277 ユビキチン鎖の空間配向制御を指 向したケモテクノロジーの開発	令和3年度 ～ 令和4年度	鳴海 哲夫	静岡大学・工学部・准教授	1
A02 公	21H00278 タンパク質化学合成と進化分子工 学を活用したユビキチンケモテク ノロジーの創出	令和3年度 ～ 令和4年度	林 剛介	名古屋大学・大学院工学研 究科・准教授	1
A02 公	21H00286 Bivalent DNA アプタマーによる プロテインノックダウン法の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	前川 大志	慶應義塾大学・薬学部・専任 講師	1
A02 公	21H00287 脱ユビキチン化酵素を標的とした タンパク質量制御化合物の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	高橋 宏隆	愛媛大学・プロテオサイエ ンスセンター・准教授	1
A02 公	21H00290 プロテアソーム分解過程可視化蛍 光プローブの開発と新規プロテア ソーム阻害剤の探索	令和3年度 ～ 令和4年度	川口 充康	公立大学法人名古屋市立大 学・大学院薬学研究科・講師	1
A02 公	21H00295 β -TrCP のリン酸化基質への結合 に拮抗する小分子探索と蛋白質分 解誘導系への応用	令和3年度 ～ 令和4年度	渡邊 信元	国立研究開発法人理化学研 究所・環境資源科学研究セ ンター・嘱託職員	1
公募研究 計 45 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 30 年度	314,470,000 円	241,900,000 円	72,570,000 円
令和元年度	308,100,000 円	237,000,000 円	71,100,000 円
令和 2 年度	340,470,000 円	261,900,000 円	78,570,000 円
令和 3 年度	299,260,000 円	230,200,000 円	69,060,000 円
令和 4 年度	299,260,000 円	230,200,000 円	69,060,000 円
合計	1,561,560,000 円	1,201,200,000 円	360,360,000 円

4 研究領域の目的及び概要

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

研究目的

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

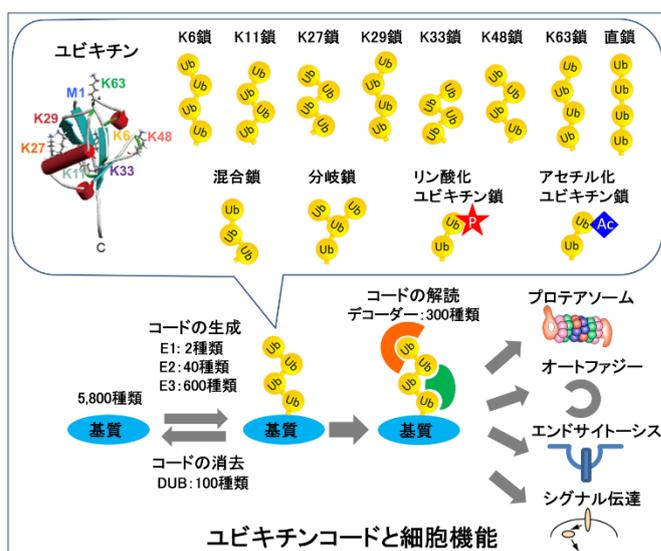
しかしながらユビキチン修飾系による細胞機能制御や疾患における重要性が広く認識されているにも関わらず、ユビキチンコードの作動機構の全貌は未だ不明である。これはユビキチンコードの生成や解読に関わる分子の多くが細胞の生存に必須な経路を制御するためであり、従来の遺伝学的、分子生物学的、生化学的手法による解析のみではアプローチに限界があるためである。

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

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

全体構想

本領域は、日本をリードするユビキチン研究者と生命科学研究を志向する有機化学者が連携し、ユビキチンにフォーカスしたケモテクノロジーを共同開発し活用することで、未だ全容が不明であるユビキチンコードの動作原理解明と、ユビキチン修飾系を利用した新しい細胞機能制御技術の創出を目的としている。そこで、ケモテクノロジーの効果的な介入点を明確にし、個々のユビキチンコードの動作原理解明に挑戦する研究項目 A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解読と制御」と、ユビキチン専用の様々な化学ツールを開発し応用研究を展開する研究項目 A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」の二つのグループを設ける。総括班は、全計画研究班員が参画し、新規ケモテクノロジーの発展を支える研究プラットフォーム(化合物スクリーニング・化合物合成、ペプチド合成、タンパク質化学合成、質量分析解析、構造解析)を整備し、本領域の研究全般の陣頭指揮を執ることで、異分野融合の連携



研究を強力に推進する（右図）。

具体的には、以下のような研究課題に取り組む。

1. ユビキチンコードの全体像解明

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

2. ユビキチンコードの解読機構解明と制御

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

3. プロテインノックダウン技術の拡大

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

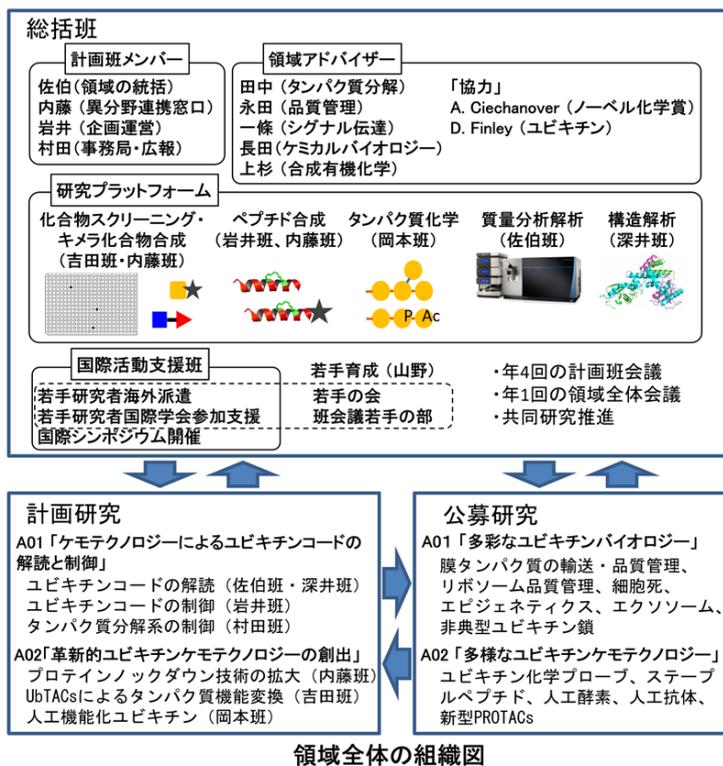
4. ユビキチン制御キメラ化合物 (UbTAC) の創出

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

5. ユビキチン鎖の合成化学

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

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



5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

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

(審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

【所見における指摘事項】

領域代表者・研究分担者の研究が円滑かつ効果的に展開できるシステムとなっており、領域代表者のビジョンやリーダーシップにも期待できる。一方、融合領域の推進の鍵となるであろう若手研究者の育成や海外派遣支援体制の拡充及び有力な有機合成化学者の更なる参画については、検討が必要である。

【留意事項】

総括班による若手海外派遣サポート体制が不十分であり、より手厚い若手支援体制の構築が望まれる。

【対応状況】

異分野融合研究により次世代型ユビキチン研究を推進する本研究領域を成功に導き、持続可能とするには、研究分野の垣根を越えた若手研究者間の交流と次世代リーダーの育成、有機化学者の更なる参画が必要である。指摘事項に応えるため、以下の施策を実施した。

1. 若手研究者の育成について

計画研究班員に卓越した業績をもつ2名の若手研究者(山野・伊藤拓水)が参画していたが、若手研究者の公募研究への参画を促すため、公募要領に「公募研究では、計画研究と相乗的に展開可能で、領域の発展に貢献できる挑戦的な提案を広く募集する」という文言を加えると共に、公開会議にて若手研究者の新規参入を期待する旨を伝えた。それが功を奏し、独自性の高いユビキチン研究を推進している若手研究者、優れたケモテクノロジーをもつ若手有機化学者が公募研究に延べ10名が採択され、年齢層のバランスがとれたアクティビティの高い研究体制を構築することに成功した。本領域では、5年の研究期間で計140件の領域内共同研究が実施されるに至り、研究室間の密接な交流が生まれた。その結果、個々の研究討議の場に若手研究者・大学院生が参加する機会が増加し、多様な実験技術の習得、論理的思考、プレゼンテーション能力の向上など、若手研究者・大学院生の育成に直接貢献した。

また、本領域には約100名の若手研究者・大学院生が参加したが、発表機会を拡充するため、2回の領域班会議にて若手研究者・大学院生によるポスター発表会を開催するとともに、若手研究者の口頭発表を中心としたユビキチン研究会を併催した。新型コロナウイルスの拡大により2020年春以降はオンラインで半年ごとに開催し、計6回の若手の会を開催した。発表内容は、様々なユビキチンバイオロジーから、ペプチド設計、人工抗体スクリーニング、核酸型PROTACの開発など多岐に渡り、ケモユビキチン研究を目指す次世代研究者の育成に貢献した。さらに関連学会の共催・企画シンポジウムでは若手研究者を複数名加えたプログラム編成とし発表機会を拡充した。いずれも盛況であり、さらに、最終年度に開催された領域主催の国際シンポジウムでは、若手研究者・大学院生による35件のポスター発表と15件のショートトークが行われ、海外招聘演者と議論することで国際交流を図った。これらの施策により、今後の活躍が期待される若手研究者を各方面で紹介することができたと共に、若手研究者のモチベーション向上、研究交流の契機、さらに大学院生への良い刺激となった。また、ニュースレターに掲載するミーティングレポートは、若手研究者・大学院生が執筆し、簡潔に文章をまとめあげる文章能力の向上に寄与した。

2. 若手研究者の海外派遣支援体制について

若手研究者の国際学会参加を促進するため、総括班で国際学会参加旅費の支援を実施した。留意事項に応えるため、毎年3件から5件に拡充した。新型コロナウイルス感染症の拡大により2019年度と2022年度の実施であったが、計9名の若手研究者・大学院生が本支援によりユビキチン関連した国際会議に参加発表し海外研究者と交流した。また、2019年に若手研究者3名を海外のトップ研究室に派遣し、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析、One-Bead One-Compoundライブラリー法によるペプトイド合成法、タンパク質化学合成技術を習得した。習得した技術は領域の研究推進にフィードバックした。

3. 有力な有機合成化学者の更なる参画

公募要領に以下の文言を加えることで、ユビキチン研究に挑戦する有機合成化学者の参画を促した。「公募研究では、計画研究と相乗的に展開可能で、領域の発展に貢献できる挑戦的な提案を広く募集する」、「研究項目A02では、主に有機化学の視点によりユビキチンの新規解析技術を開発する研究を募集する」。また、公開会議にて有機合成化学者の本領域への新規参入を訴えた。その結果、実績のある有機合成化学者の水上、渡邊、寺、川口が参画、さらにアクティビティの高い若手の有機化学者、伊藤(化合物合成)、鳴海(ペプチド合成)、高岡(ペプチド合成)、林(ペプチド合成・人工抗体)、北之園(ヘテロポリマー合成)、寺井(ペプチド進化分子工学)、前川(DNAアプタマー)が公募研究に参画した。また、研究項目A01についても、有機化学者と連携した研究を推進している松沢、西山、川原、及川、沖米田が参画し、全体として有機化学色の強い研究体制を構築できた。

これらの対応により、ユビキチン研究者と有機化学者が密接に連携したケモユビキチン研究が多数実施されたと共に、若手研究者・大学院生が中心となった研究成果が多数得られた(項目6,11)。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

評価結果:A+ (研究領域の設定目的に照らして、期待以上の進展が認められる)

【所見における指摘事項】

研究組織の面でも、世界的な競争にも耐えうる体制が整えられており、機構解明に向けた基礎研究に傾注するという国際的にも差別化された明確な研究方針を掲げて研究領域を推進している点は評価に値する。これを実現すべく、標識技術のための合成や計測技術など基礎化学分野との協働に取り組んだ点は、新学術領域研究として優れた着眼点と言える。今後は更に、学際開拓に飛び込んだ若手研究者からこれぞ新学術領域研究と呼べるような成果が産み出されることも期待したい。

【留意事項】

今後の研究の進展に伴い、解析手法に限界が生じることも予想される。このため、ユビキチンの詳細な質量分析とケモバイオロジーなど複数の手法の融合による解析技術の一層の開発を期待したい。例えば、液・液相分離における複合体形成の解析においては RNA の分析も増えることが予想されるほか、場合によってはシミュレーションの活用も有効な可能性がある。また、ユビキチン修飾の高次構造解析への一層の取組にも期待したい。

【対応状況】

本留意事項に対応するため、全く異なる解析手法をもつ班員が密接に連携した領域内共同研究を積極的に実施し、以下のような革新的な研究成果を得ることに成功した。

- (1) Akizuki et al, *Nat Chem Biol* 2023 (大竹・佐伯・内藤・出水・林による異分野融合研究): cIAP1 分解誘導剤が複雑な分岐型ユビキチン鎖の形成を誘導し、プロテアソーム分解を強力に誘導することを発見。分解誘導剤を用いたユビキチン修飾系の機能解析であり、化学合成ユビキチンと Middle-down 質量分析を用いた分岐型ユビキチン鎖の構造解析によって成し得た成果である。また、筆頭著者は大学院生である。
- (2) Yokoo et al, *J Med Chem* 2021 (出水・内藤・佐伯の異分野融合研究): 疾患関連分子 H-PGDS の PROTAC 開発に成功。E3・PROTAC・H-PGDS の 3 者複合体の *in silico* のドッキングシミュレーションによる PROTAC 設計と、高深度比較プロテオーム解析による評価により、DC50 < 100 pM かつ分解選択性が非常に高い CRBN (H-PGDS)-7 の創成に成功した。
- (3) Yasuda et al, *Nature* 2020, 論文準備中 (佐伯・村田・稲田・林): ユビキチン依存的なプロテアソームの液-液相分離を発見。しかし液-液相分離は物理化学的な現象であるため解析に限界がある。そこで、プロテアソームの液-液相分離を駆動する RAD23B に対する人工抗体モノボディを開発し、細胞内に抗 RAD23B モノボディをインジェクションすることで、プロテアソーム液滴を迅速かつ選択的に破壊する実験系の構築に成功した。これは、特定の細胞内液滴を破壊した初めての例である。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 設定目標と達成度

研究項目 A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解読と制御」

研究項目 A01 の班員は、ユビキチン修飾の高次構造解析や個々のユビキチンコードの機能発現の動作原理解明を目標として、A02 班とケモテクノロジーを共同開発し活用する次世代型ユビキチン研究(ケモユビキチン研究)を精力的に推進した。その結果、新規構造をもつユビキチンコードを発見すると共に、標的タンパク質分解誘導剤や低分子化合物、人工抗体を用いたユビキチンコードの人為的制御法の開発に成功し、プロテアソーム依存的タンパク質分解、ユビキチン選択的オートファジーや炎症シグナル伝達等におけるユビキチンコードの生成・解読・除去の分子機構の解明に成功した。

佐伯班(計画研究 01)は、様々なケモテクノロジー評価と細胞内におけるユビキチン修飾構造多様性の解明に向けて、まず、ユビキチン解析に特化した最先端プロテオミクス解析法の開発を進めた。当初の計画通り、総括班により設置した超高性能質量分析計(MS)の運用を初年度に開始し、世界トップレベルの高深度比較プロテオーム解析法、超高感度ユビキチン鎖絶対定量法を確立した。これにより標的タンパク質分解誘導剤 PROTAC/SNIPER や CRBN モジュレーター分解基質特異性の正確な評価が可能となったと共に(J Med Chem 2021 他、内藤班との共同研究)、多様なユビキチン依存的経路のユビキチンコードが明確となった(岩井班 Nat Cell Biol 2020、稲田 NSMB 2020、西山 Nat Commun 2020、及川 Commun Biol 2020、他)。さらに、ユビキチン修飾の高次構造解析に取り組み、Middle-down MS 法と化学合成ユビキチンを用いた分岐型ユビキチン鎖の構造解析法を確立した。本手法を用いることで、標的タンパク質分解誘導剤 PROTAC と Smac 模倣物 LCL161 が、新規ユビキチンコードである K29/K48 分岐鎖と K11/K48/K63 分岐型ユビキチン鎖形成をそれぞれ誘導すること、プロテアソーム分解を強力に誘導すること、さらに分岐鎖形成のための酵素群を同定することに成功した(Mol Cell 2021, Nat Chem Biol 2023, 岡本班・内藤班・林との共同研究)。また、化学合成ユビキチン鎖を用いた新規デコーダー探索を実施し、K48/K63 分岐型ユビキチン鎖(岡本班 J Am Chem Soc 2023)や非水解性エステル連結型ユビキチン鎖(鳴海)の識別分子を同定した(未発表)。一方、様々なストレス刺激によりプロテアソームが液-液相分離して分解のための細胞内液滴を形成することを発見した。このプロテアソーム液滴の形成にはプロテアソーム経路のユビキチンデコーダー RAD23B が必要であり、RAD23B が 4-mer 以上の K48 鎖と多価相互作用することで相分離を誘導すること、即ち RAD23B は鎖長を識別する高次構造識別デコーダーであることを明らかにした(Nature 2020, 村田、稲田との共同研究)。さらに、林(公募研究)と共同で、RAD23B とプロテアソームの相互作用を選択的に破壊可能な人工抗体を開発し、当該人工抗体を細胞に微量注入することでプロテアソーム液滴を破壊することに成功した。岩井班(計画研究 02)は、M1 鎖形成 E3 ユビキチンリガーゼ複合体 LUBAC の機能解析を包括的に進め、HOIL-1 の E3 活性が LUBAC の M1 鎖形成能を阻害することを見出し、HOIL-1 が LUBAC 不全による自己炎症性疾患の治療標的となることを提唱した(Nat Cell Biol 2020、佐伯班との共同研究)。また、吉田班と共同で LUBAC 阻害剤の開発に成功するとともに、LUBAC 抑制が固形癌の治療戦略として有望であることを示した(Blood 2020, FEBS Letter 2023)。一方、M1 鎖デコーダーの1つである ABIN1 のリン酸化がシグナル分子のオートファジーを誘導することを明らかにするとともに、M1 鎖解読を選択的に阻害するステーブルペプチドの開発に一部成功した(FEBS Letter 2022)。村田班(計画研究 03)は、プロテアソームによる直接標的タンパク質分解誘導技術の確立を目指し、プロテアソームサブユニット Rpn10 結合化合物の候補を多数取得すると共に、プロテアソーム分子集合の要であるアッセンブリーシャペロン Ump1 の結合化合物を取得し、当該化合物投与によりプロテアソーム機能が低下することを細胞レベルで確認した(吉田班との共同研究)。また、老化細胞においてプロテアソームを含む核内液滴が形成することを見出し、ミトコンドリア活性の亢進および活性酸素種の産生を抑制していることを見出した(佐伯班との共同研究)。一方、PROTAC を利用して人工的にマイトファジーを誘導しミトコンドリアを分解誘導する系を構築し、ユビキチンデコーダー OPTN がマイトファジーを駆動する最重要分子であることを見出すと共に、OPTN に対する人工抗体モノボディを新規開発し活用することで、OPTN の隔離膜への集積が TBK1 の活性化に必須であることを見出した(J Cell Biol 2020、内藤班との共同研究; bioRxiv 2023、林との共同研究)。深井班(計画研究 04)は、構造生物学的な手法により、新規ユビキチンドメインの構造決定や領域内で創出される機能性化合物の作用機構の解明を目指した。まず、プロテアソーム基質のアンフォールディングを実行する p97 ATPase のコファクター NPL4-UFD1 と K48 鎖の構造解析に成功し、NPL4 が K48 鎖特異的デコーダーであることを実証した(Nat Commun 2019、佐伯班との共同研究)。また、及川(公募班)が開発した LUBAC 阻害剤 HOIPIN と HOIP の結合様式を結晶構造解析により解明した(Commun Biol 2020、及川、深井班、佐伯班の共同研究)。一方、プロテアソームに含まれる脱ユビキチン化酵素複合体 Rpn11-Rpn8 と K6 鎖との相互

作用や免疫応答シグナルのアダプター分子 TAB2/3 による K6 鎖認識機構に関して構造基盤を解明した (Biophysics J 2021、佐藤との共同研究)。公募研究では、膜タンパク質の品質管理、ストレス応答、脂肪滴形成、リボソーム品質管理、エピジェネティクス制御等に関するケモユビキチン研究が実施され、後述のように優れた研究成果が多数得られた。

研究項目 A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」

研究項目 A02 の班員は、低分子化合物スクリーニング、化合物合成、ペプチド合成、タンパク質化学合成等の多様なケモテクノロジーをもつ研究者で構成されており、A01 班と連携することで、ユビキチン専用の化学ツールを方法論も含めて開発し、ユビキチンコードを利用した新たな細胞機能制御法を創出することを目的として研究を進めた。その結果、多様な新型 PROTAC、E3 リガーゼ阻害剤、E3 基質選択性を調節するステーブルペプチド、脱ユビキチン化酵素阻害剤の開発に成功し、易凝集性タンパク質を含む様々なネオ基質のプロテアソーム分解誘導が可能になっただけでなく、膜タンパク質のエンドサイトーシスやミトコンドリアの人為的分解誘導が可能となった。また、ユビキチン鎖やデコーダー分子に対する人工抗体、非水解性ユビキチン鎖や高次構造を規定したユビキチン鎖の化学合成に成功し、細胞内での時期特異的かつドメイン選択的なデコーダー分子の機能阻害に成功すると共に、新規デコーダーを同定することに成功した。

内藤班(計画研究 05)は、標的タンパク質分解誘導剤 PROTAC/SNIPER 及び CRBN モジュレーターの拡充と新規プロテインノックダウン技術の創出を目的として研究を推進し、E3 リガーゼ AhR を利用した新規 PROTAC やヘリカルペプチド型 SNIPER、デオイ核酸型 PROTAC の創成に成功した (ACS Chem Biol 2019、MedChemComm 2019、ACS Med Chem Lett 2022)。また、易凝集性タンパク質を分解誘導可能な疎水性タグ SNIPER や (Bioorg Med Chem 2020、ACS Med Chem Lett 2022) やデュシェンヌ型筋ジストロフィーの発症に関わる H-PGDS を強力に分解する新規 PROTAC 化合物の開発に成功した (J Med Chem 2021、佐伯班との共同研究)。さらにマイトファジーやエンドサイトーシスを誘導する SNIPER を開発し、ユビキチン化による細胞機能制御が可能であることを示した (JCB 2020、山野との共同研究; 未発表、佐伯班との共同研究)。一方、脱ユビキチン化酵素 USP25 が、がん細胞特異的融合タンパク質 BCR-ABL の安定性を制御すること、USP25 阻害剤が BCR-ABL を分解誘導することを示し、脱ユビキチン化酵素の阻害は新しいプロテインノックダウン技術となる可能性があることを提唱した (Oncogene 2020)。また、CRBN モジュレーター (サリドマイド誘導体) の新たなネオ基質を同定することで希少がんへの適応が可能であることを示したと共に、催奇形性・血管新生阻害作用の原因となるネオ基質を同定することに成功した (Nat Chem Biol 2019, 2020; Commun Biol 2021)。吉田班(計画研究 06)は、ユビキチンケモテクノロジーのためのハイスループット化合物スクリーニング法やクリックケミストリーによる効率的なキメラ化合物創成法を開発することで、岩井班と共同で LUBAC 阻害剤の開発に成功すると共に、領域内の多様な E3 リガーゼや脱ユビキチン化酵素、デコーダーのリガンド探索を実施し多数のヒット化合物を取得した (Blood 2020)。一方、スプライシング調節剤スプライソスタチン A が翻訳異常を引き起こし、ユビキチン陽性の凝集体が形成されて細胞毒性を発揮することを見出した (Cell Chem Biol 2022)。がん細胞で多く産生するアクロレインがフェニルアジド分子を活性化させることを発見し、これを利用したがん細胞選択的なタンパク質標識法を考案した (Chem Commun 2021)。岡本班(計画研究 07)は、ユビキチン鎖の化学合成と各種官能基の導入により、従来の酵素を用いた手法では作ることができなかった人工機能化ユビキチン (スーパーユビキチン) 開発を推進した。まず、ケミカルライゲーションによるユビキチンの全化学合成法を確立し、分岐ユビキチンや光保護ユビキチンの合成に成功した。分岐ユビキチンを Middle-down MS/MS に用いることで、分岐型ユビキチン鎖の識別定量と分岐位置の決定が可能となると共に、光分解性の保護基を持つユビキチン誘導体を用いて鎖長や分岐位置を規定したユビキチン鎖のワンポット合成に成功した (Nat Chem Biol 2023、佐伯班との共同研究; J Am Chem Soc 2023)。公募研究では、ステーブルペプチド、人工抗体、DNA アプタマー、タンパク質アレイ、光異性化技術等の多彩なケモテクノロジーが開発され、A01 班と連携したケモユビキチン研究が多数実施された。

(2) 研究成果

本領域では 140 件を超える領域内共同研究が実施され、研究期間内に異分野連携研究 57 報を含む計 423 報の原著論文、110 報の総説論文を誌上発表した。以下、代表的な研究成果について述べる。

研究項目 A01「ケモテクノロジーによるユビキチンコードの解読と制御」

計画研究 01: 佐伯、大竹

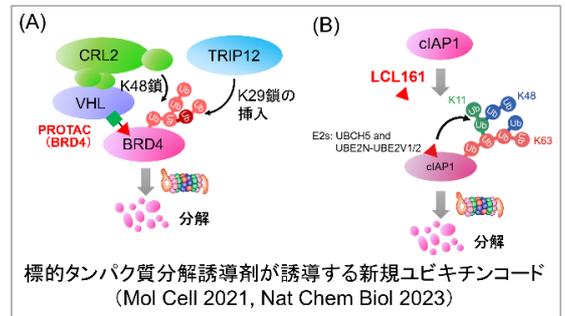
• 最先端ユビキチン・プロテオミクス解析法の確立

佐伯・大竹は、質量分析計 Orbitrap Fusion Lumos を用いて、高深度比較プロテオーム解析など世界トップレベルのプロテオミクス解析法を確立し領域内共同研究を精力的に推進した (J Med Chem 2021、Nat Cell Biol 2020、NSMB 2020、Nat Commun 2020、Commun Biol 2020 他)。

• プロテアソーム分解を強力に誘導する新規ユビキチンコードの発見

大竹・佐伯は内藤・出水(計画研究 05)と共同で、BRD4 を標的とした VHL 型 PROTAC (MZ1) が BRD4 に K29/K48 分岐型ユビキチン鎖を付加することを見出し、ユビキチンリガーゼ TRIP12 が CRL2-VHL

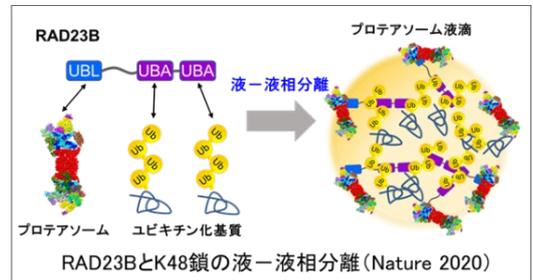
と MZ1 依存的に相互作用して K48 鎖に K29 鎖を挿入することで K29/K48 分岐鎖を形成することを見出した (Mol Cell 2021)。TRIP12 のノックダウン細胞では、MZ1 による BRD4 の分解が大きく遅延したことから、K29/K48 分岐型ユビキチン鎖がプロテアソーム分解を強力に誘導するユビキチンコードであることが明らかとなった (図 A)。一方、内藤・出水 (計画研究 05)、岡本 (計画研究 07)、林 (公募研究) と共同で、Smac 模倣体 LCL161 によるユビキチンリガーゼ cIAP1 の分解誘導機構を解析したところ、K11、K48、K63 鎖を含む複雑な分岐型ユビキチン鎖が生成すること、cIAP1 は UBE2N と UBE2D の 2 種類の E2 酵素を併用することで、自身に分岐鎖を付加することを見出した (図 B)。さらに、cIAP1 は SNIPER のネオ基質に K11/K48/K63 分岐型ユビキチン鎖を付加しプロテアソーム分解を増強させることが明らかとなった (Nat Chem Biol 2023)。このように、標的タンパク質分解誘導剤と化学合成ユビキチン、Middle-down MS 解析を組み合わせることで、新たなユビキチンコードを発見すると共に、ユビキチン化酵素の連携による分岐鎖形成機構の解明に成功した。



標的タンパク質分解誘導剤が誘導する新規ユビキチンコード (Mol Cell 2021, Nat Chem Biol 2023)

● **ストレス応答性プロテアソーム液滴の発見**

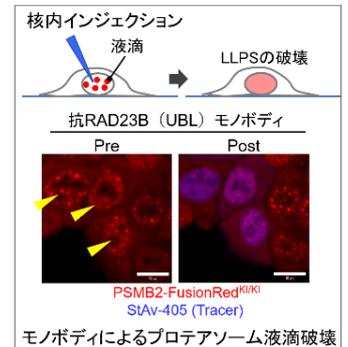
佐伯は、高浸透圧ストレス刺激によりプロテアソームが液-液相分離し分解のための核内液滴を形成すること、プロテアソーム経路のユビキチンデコーダー RAD23B がプロテアソーム液滴の形成に必要であることを発見し、村田 (計画研究 03)、稲田 (公募研究) と共同で論文を発表した (Nature 2020) (右図)。この液-液相分離は、RAD23B がもつ 2 つのユビキチン結合 (UBA) ドメインと K48 鎖の多価相互作用により生じ、ユビキチン鎖の長さ依存していた。すなわち、RAD23B がユビキチン鎖長を識別する高次構造識別デコーダーであることが明らかとなった。



RAD23BとK48鎖の液-液相分離 (Nature 2020)

● **人工抗体モノボディを用いたデコーダー機能阻害**

佐伯は、林 (公募研究) と共同で RAD23B のユビキチン様 (UBL) ドメインに対する人工抗体を共同開発し、RAD23B とプロテアソームの相互作用を阻害可能な高親和性抗体 (抗 RAD23B モノボディ) を取得することに成功した。抗 RAD23B モノボディは細胞にインジェクションすることで、RAD23B の機能をドメイン選択的かつ迅速に阻害可能であり、その応用例としてプロテアソーム液滴の破壊に成功した (図)。即ち、液-液相分離は物理化学的な現象であるため操作が困難であったが、ケモテクノロジーを活用することで特定の液滴破壊が可能であることを初めて示した (論文準備中)。

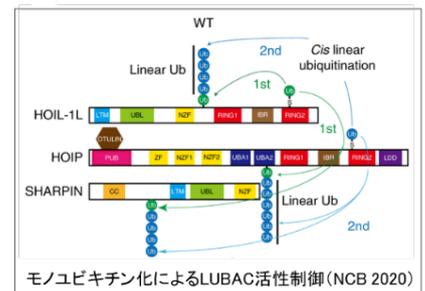


モノボディによるプロテアソーム液滴破壊

● **計画研究 02: 岩井、二木**

● **M1 鎖形成 E3 リガーゼ LUBAC の活性制御機構**

LUBAC は HOIL-1L、HOIP、SHARPIN からなる複合体であるが、岩井は機能不明であった HOIL-1L が LUBAC サブユニットをモノユビキチン化することで、HOIP の M1 鎖生成能を抑制すること、HOIL-1L が感染防御機能亢進を目指したケモテクノロジー介入の優れたターゲットであることを報告した (Nat Cell Biol 2020、佐伯・大竹との共同研究) (右図)。



モノユビキチン化によるLUBAC活性制御 (NCB 2020)

● **LUBAC 阻害剤の開発**

岩井は、吉田 (計画研究 06) と共同で LUBAC 阻害剤 Thiolutin の取得に成功し、当該化合物がマウスを用いた移植実験で B 細胞リンパ腫の増殖を抑制することを見出し、LUBAC はリンパ腫の優れた治療薬候補であることを見出した (Blood 2020)

● **効率的な細胞内送達を可能にする機能性ペプチドの創成**

二木・岩井は、M1 鎖とそのデコーダー分子 A20 の相互作用を阻害するステーブルペプチドを取得した共に、ペプチドやタンパク質の効率的な細胞内送達技術として、膜透過誘導ペプチドやマクロピノサイトシス誘導ペプチドの開発に成功した (Angew Chem Int Ed Engl 2018, 2021)。

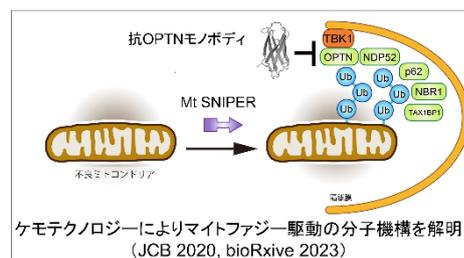
● **計画研究 03: 村田、山野**

● **プロテアソーム機能低下時の代償機構**

村田は、プロテアソーム機能低下時に O-GlcNAc 修飾が亢進することをゲノムワイドスクリーニングにより見出し、O-GlcNAc 化がプロテアソームの質の維持に寄与することを見出した。プロテアソーム

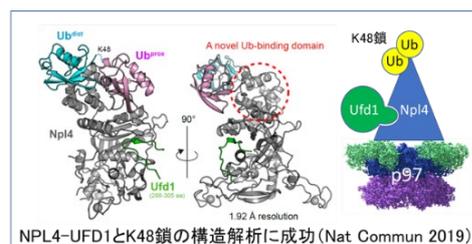
阻害剤と O-GlcNAc 化阻害剤の併用は相乗的な細胞死を誘導したため、プロテアソームの機能亢進が認められるがんの新しい治療戦略として期待できる (iScience 2021)。

- ケモテクノロジーを活用したマイトファジーのユビキチンデコーダー解析
山野は、内藤・出水(計画研究 05)が開発した SNIPER(CRABP)を用いて人為的にマイトファジーを誘導する系を構築し、OPTN がマイトファジーを駆動するプライマリのユビキチンデコーダーであることを見出した (J Cell Biol 2020)。さらに、林(公募研究)と共同で OPTN に対する人工抗体モノボディを取得することに成功した。この抗 OPTN モノボディを細胞に発現させることで、OPTN の隔離膜への集積がセリン・スレオニンキナーゼ TBK1 の活性化に必須であることを実証した (bioRxiv 2023) (右図)。



計画研究 04: 深井

- p97 補因子 NPL4-UFD1 による K48 鎖認識機構
深井・佐伯(計画研究 01)は、プロテアソーム基質の選別と基質タンパク質の解きほぐしに関与する p97 コファクター-NPL4-UFD1 と K48 鎖の構造解析に成功し、NPL4 が K48 鎖の特異的デコーダーであることを証明した (Nat Commun 2019) (図)。また、NPL4-UFD1 は p97 と同様に抗がん剤開発の標的分子であることを提唱し、構造情報をもとに吉田(計画研究 06)、鳴海(公募研究)、佐藤(公募研究)と PPI 阻害化合物の開発を進め、試験管内において NPL4-UFD1 複合体形成を阻害するペプチドを開発することに成功した。
- K6 連結型ユビキチン鎖認識機構
深井・佐藤(公募研究)は、機能が明確ではない K6 連結型ユビキチン鎖のデコーダー分子の解析に取り組み、プロテアソームの脱ユビキチン化酵素サブユニット Rpn11-Rpn8 と K6 鎖、NF-κB 経路のアダプター分子 TAB2 と K6 鎖の構造解析に成功し、K6 鎖認識の構造基盤を提示した (Biophysics J 2021)。



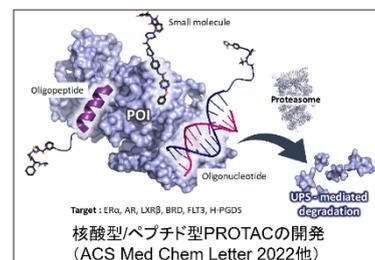
公募研究

公募研究では、K63 鎖による停滞リボソーム解離の分子メカニズム解明 (稲田、松尾 NSMB 2020、佐伯班との共同研究; Nat Commun 2022, 2023 他)、PAF15 マルチプルモノユビキチン化による DNA 維持メチル化制御機構の解明 (西山 Nat Commun 2020, 佐伯班との共同研究; 2022; Nucleic Acid Res 2022, 林との共同研究)、脱ユビキチン化酵素 USP8 活性化の分子機構解明 (福嶋 Commun Biol 2021)、HOIP 阻害剤 HOIPIN-8 の開発 (及川 Commun Biol 2020, 佐伯班・深井班との共同研究)、M1/エステル結合分岐鎖の発見 (池田 eLife 2022) 等、優れた研究成果が多数得られ、A02 班と連携したケモテクノロジー開発も進展した。また、従来は困難であった E3 基質の網羅的同定について、E3-TUBE 法や新規近依存性ビオチン化酵素を用いた AirID 法を開発し、様々な E3 リガーゼの基質同定や PROTAC 評価に有用であることを示した (畠山 Commun Biol 2020, 山中 Nat Commun 2022)。

研究項目 A02「革新的ユビキチンケモテクノロジーの創出」

計画研究 05: 内藤、出水、伊藤、石川

- タンパク質分解を誘導する新規技術の開発
内藤・出水は、新規 IAP アンタゴニスト、AhR リガンドを利用した新しいクラスの PROTAC/SNIPER の開発に成功し、優れた分解活性をもつことを示した (JBC 2018, ACS Chem Biol 2019)。また、ネオ基質リガンドとしてステーブルペプチドやデコイ核酸・DNA アプタマーを用いたペプチド型 SNIPER、核酸型 PROTAC の開発に成功した (ACS Chem Biol 2019, MedChemComm 2019, ACS Med Chem Lett 2022 他) (右図)。一方、BCR-ABL の分解を抑制する脱ユビキチン化酵素 USP25 を同定し、USP25 阻害剤によって BCR-ABL タンパク質を分解誘導できることを実証した (Oncogene 2020)。
- 標的タンパク質分解誘導剤 PROTAC/SNIPER の拡充
内藤・出水は、BCR-ABL、BRAF(V600E)、FLT3-ITD、FGFR3-TACC3、YAP 等のがん原性タンパク質を分解する各種化合物の開発に成功した (Cancer Sci 2022, ACS Med Chem Lett 2022, J Biochem 2022 他)。また、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの発症に関わる H-PGDS を僅か 100 pM の濃度で強力に分解する新規 PROTAC 化合物 CRBN(H-PGDS)-7 の開発に成功した。高深度比較プロテオミクス解析により、CRBN(H-PGDS)-7 は同定した 8,500 種類以上のタンパク質の中で H-PGDS のみを特異的に減少させることを明らかにした (佐伯班との共同研究, J Med Chem 2021 他)。石川は、疎水性タグを用いた SNIPER を創成し、ポリグルタミンタンパク質等の易凝集性タンパク質を細胞レベルで分解誘導することに成功した (Bioorg Med Chem 2020, ACS Med Chem Lett 2022)。



- CRBN モジュレーター(サリドマイド誘導体)のネオ基質同定

伊藤は、サリドマイド催奇形性に関わる CRBN ネオ基質として p63(Δ Np63, TAp63)を同定すると共に、佐伯班と共同で血管新生阻害に関わる分子を同定した (Nat Chem Biol 2019、未発表)。ポマリドミド依存的なネオ基質として ARID2、PLZF を同定し、ポマリドミドが希少な白血病の治療に適応可能であることを提唱した (Nat Chem Biol 2020; Commun Biol 2021 他)。

計画研究 06: 吉田、近藤、川谷、Ambara

- ユビキチンケモテクノロジーのためのハイスループットスクリーニング系の構築

領域内の様々なケモテクノロジー標的分子の化合物リガンドを取得するため、化合物アレイの開発や、分泌型ルシフェラーゼを分割したスプリットルシフェラーゼ法、クリックケミストリーによるキメラ化合物創成法を構築し、プロテアソームサブユニット (村田)、K63 鎖生成 E3 リガーゼ (佐伯)、嚢胞性繊維症の変異型 CFTR を分解誘導する E3 群 (沖米田)、脱ユビキチン化酵素 USP8 (福嶋) 等においてヒット化合物を取得した。また、岩井班と共同で LUBAC 阻害剤を取得し発表した (Blood 2020)。

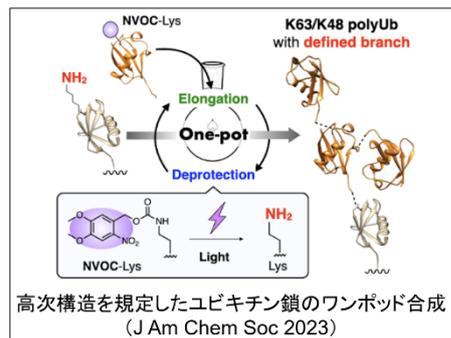
- スプライシングエラー時のユビキチン化を介した品質管理機

吉田は、スプライシング阻害剤スプライソスタチン A が、約 1,000 種類のイントロン配列の翻訳を誘導し、その一部がユビキチン陽性のアグリソームを形成すること、JNK を活性化して翻訳を抑制することを発見した。即ち、細胞にはスプライシングエラーを感知して翻訳を抑制するシステムが備わっていることを見出した (Cell Chem Biol 2022)。

計画研究 07: 岡本

- 多様なユビキチン鎖のコンビナトリアル化学合成

岡本は、ユビキチンを 2 つのフラグメントに分割して合成しケミカルライゲーションで連結するという新しい合成ルートでユビキチンの全化学合成に成功した。これにより、特殊 ϵ -Lys-Gly や光親和性標識等を部位特異的に導入した人工機能化ユビキチン (スーパーユビキチン) の合成が可能となり、まず、分岐ユビキチンや光保護ユビキチンに成功した。分岐ユビキチンは Middle-down MS2 解析の標準試料として有用であり、大竹・佐伯の分岐型ユビキチン鎖の高次構造解析に貢献した (Mol Cell 2021, Nat Chem Biol 2023)。また、光分解性の保護器を持つユビキチン誘導体を用いて K63 トリユビキチン鎖や分岐位置を規定した K63/K48 ヘテロ型テトラユビキチン鎖のワンポッド合成に成功した (J Am Chem Soc 2023) (図)。佐伯と共同で、分岐鎖選択的デコーダーを同定することに成功すると共に、分岐位置の違いにより K48 鎖デコーダーや K63 鎖デコーダーの結合プロファイルが異なること、即ちユビキチン鎖の高次構造がコードを規定することが明確となった。さらに、ユビキチンにデコイ核酸を付加したスーパーユビキチンを創成し、転写因子 NF- κ B のプロテアソーム分解を誘導することに成功した (未発表)。



公募研究

公募研究では、2 重架橋ステーブルペプチドによるユビキチンリガーゼ COI1 と標的タンパク質 JAZ の結合阻害 (高岡 RSC Chem Biol 2021)、脱ユビキチン化酵素特異性評価パネルの構築と低分子阻害化合物の同定 (高橋 Biomedicine 2020、深井班、及川との共同研究; BBRC 2020)、ユビキチンや RAD23B ユビキチン様ドメインに対する高親和性人工抗体の取得 (林 特願 2022-10977、未発表; 佐伯班・深井班との共同研究)、ジユビキチン化ヒストン H3 のワンポッド化学合成 (林 Angew Chem Int Ed 2022; NAR 2022、西山・有田との共同研究)、非水解性エステル連結型ユビキチン鎖の化学合成とデコーダー分子同定 (鳴海 未発表、佐伯との共同研究)、光異性化 PROTAC (水上 ChemBiolChem 2019) 等、多様なユビキチンケモテクノロジーの開発が成功したと共に、それらを活用したケモユビキチン研究が実施された。

7 研究発表の状況

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

【主な雑誌論文】

研究項目 A01

計画研究

佐伯 泰、大竹史明(29, 7) (査読有, 無: 以下同様)

1. Akizuki Y, Morita M, Mori Y, Kaiho-Soma A, Dixit S, Endo A, Shimogawa M, Hayashi G, Naito M, Okamoto A, Tanaka K, Saeki Y, *Ohtake F. cIAP1-based degraders induce degradation via branched ubiquitin architectures. **Nat. Chem. Biol.** 19, 311-322 (2023)
2. Yokoo H, Shibata N, Endo A, Ito T, Yanase Y, Murakami Y, Fujii K, Hamamura K, Saeki Y, Naito M, Aritake K, *Demizu Y. Discovery of a highly potent and selective degrader targeting hematopoietic prostaglandin D synthase via in silico design. **J. Med. Chem.** 64, 15868-15882 (2021)
3. Kaiho-Soma A, Akizuki Y, Igarachi K, Endo A, Shoda T, Kawase Y, Demizu Y, Naito M, Saeki Y, Tanaka K, *Ohtake F. TRIP12 promotes small molecule-induced degradation of BRD4 through K29/K48 branched ubiquitin chains. **Mol. Cell** 81, 1411-1424 (2021)
4. *Ohtake F. Mass Spectrometry Technologies for Deciphering the Ubiquitin Code. **Trends Biochem. Sci.** 45, 820-821 (2020)
5. Fuseya Y, Fujita H, Kim M, Ohtake F, Nishide A, Sasaki K, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi R, *Iwai K. The HOIL-1L ligase modulates immune signaling and cell death via mono-ubiquitination of LUBAC. **Nat. Cell Biol.** 22, 663-673 (2020)
6. Oikawa D, Sato Y, Ohtake F, Komakura K, Hanada K, Sugawara K, Terawaki S, Mizukami Y, Phuong HT, Iio K, Obika S, Fukushi M, Irie T, Tsuruta D, Sakamoto S, Tanaka K, Saeki Y, Fukai S, *Tokunaga F. Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses. **Commun. Biol.** 3, 163 (2020)
7. Matsuo Y, Tesina P, Nakajima S, Mizuno M, Endo A, Buschauer R, Cheng J, Shounai O, Ikeuchi K, Iwasaki S, Saeki Y, Becker T, *Beckmann R, *Inada T. RQT complex dissociates ribosomes collided on endogenous RQC substrate SDD1. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 27, 323-332 (2020)
8. *Nishiyama A, Mulholland C, Bultmann S, Kori A, Endo A, Saeki Y, Qin W, Trummer C, Chiba Y, Yokoyama H, Kumamoto S, Kawakami T, Hojo H, Nagae G, Aburatani H, Tanaka K, *Arita K, *Leonhardt H, *Nakanishi M. Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure the stable maintenance DNA methylation. **Nat. Commun.** 11, 1222 (2020)
9. Yasuda S, Tsuchiya H, Kaiho A, Guo Q, Ikeuchi K, Endo A, Arai N, Ohtake F, Murata S, Inada T, Baumeister W, Fernandez-Busnadiego R, *Tanaka K, *Saeki Y. Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. **Nature** 578, 296-300 (2020)
10. Sato Y, Tsuchiya H, Yamagata A, Okatsu K, Tanaka K, *Saeki Y, *Fukai S. Structural insights into ubiquitin recognition and Ufd1 interaction of Npl4. **Nat. Commun.** 10, 5708 (2019)

岩井一宏、二木史朗(33, 5)

1. *Sasaki K, Hayamizu Y, Murakami R, Toi M, *Iwai K. Linear ubiquitination-induced necrotic tumor remodeling elicits immune evasion. **FEBS Lett.** 597, 1193-1212 (2023)
2. Jimbo K, Hattori A, Koide S, Ito T, Sasaki K, Iwai K, Nannya Y, Iwama A, Tojo A, *Konuma T. Genetic deletion and pharmacologic inhibition of E3 ubiquitin ligase HOIP impairs the propagation of myeloid leukemia. **Leukemia** 37, 122-133 (2023)
3. Arafles JVV, Hirose H, Hirai Y, Kuriyama M, Sakyiamah MM, Nomura W, Sonomura K, Imanishi M, Otaka A, Tamamura H, *Futaki S. Discovery of a macropinocytosis-inducing peptide potentiated by medium-mediated intramolecular disulfide formation. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 60, 11928-11936 (2021)
4. Jo T, *Nishikori M, Kogure Y, Arima H, Sasaki K, Sasaki Y, Nakagawa T, Iwai F, Momose S, Shiraishi A, Kiyonari H, Kagaya N, Onuki T, Shin-ya K, Yoshida M, Kataoka K, Ogawa S, *Iwai K, Takaori-Kondo A. LUBAC accelerates B-cell lymphomagenesis by conferring B cells resistance to genotoxic stress. **Blood** 136, 684-697 (2020)
5. Fuseya Y, Fujita H, Kim M, Ohtake F, Nishide A, Sasaki K, Saeki Y, Tanaka K, Takahashi R, *Iwai K. The HOIL-1L ligase modulates immune signaling and cell death via mono-ubiquitination of LUBAC. **Nat. Cell Biol.** 22, 663-673 (2020)
6. Sasaki K, Himeno A, Nakagawa T, Sasaki Y, Kiyonari H, *Iwai K. Modulation of autoimmune pathogenesis by T cell-triggered inflammatory cell death. **Nat. Commun.** 10, 3878 (2019)
7. Wu M, Chang Y, Hu H, Mu R, Zhang Y, Qin X, Duan X, Li W, Tu H, Zhang W, Wang G, Han Q, Li A, Zhou T, Iwai K, Zhang X, *Li H. LUBAC controls chromosome alignment by targeting CENP-E to attached kinetochores. **Nat. Commun.** 10, 273 (2019)
8. Azuma Y, Imai H, Kawaguchi Y, Nakase I, Kimura H, *Futaki S. Modular redesign of a cationic lytic peptide to promote the endosomal escape of biomacromolecules. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 57, 12771 (2018)

村田茂穂、山野晃史(44, 6)

1. *Yamano K, Sawada M, Kikuchi R, Nagataki K, Kojima W, Sugihara A, Fujino T, Tanaka K, Hayashi G, Murakami H, Matsuda N. Optineurin provides a mitophagy contact site for TBK1 activation. **bioRxiv** (2023)
2. Hayashida R, Kikuchi R, Imai K, Kojima W, Yamada T, Iijima M, Sesaki H, Tanaka K, *Matsuda N, *Yamano K. Elucidation of ubiquitin-conjugating enzymes that interact with RBR-type ubiquitin ligases using a liquid-liquid phase separation-based method. **J. Biol. Chem.** 299, 102822 (2023)
3. Takehara Y, Yashiroda H, Matsuo Y, Zhao X, Kamigaki A, Matsuzaki T, Kosako H, Inada T, *Murata S. The ubiquitination-deubiquitination cycle on the ribosomal protein eS7A is crucial for efficient translation. **iScience** 24, 102145 (2021)
4. Kojima W, *Yamano K, Kosako H, Imai K, Kikuchi R, Tanaka K, Matsuda N. Mammalian BCAS3 and C16orf70 associate with the phagophore assembly site in response to selective and non-selective autophagy. **Autophagy** 17, 2011-2036 (2021)
5. Hashimoto E, Okuno S, Hirayama S, Arata Y, Goto T, Kosako H, Hamazaki J, *Murata S. Enhanced O-GlcNAcylation mediates cytoprotection under proteasome impairment by promoting proteasome turnover in cancer cells. **iScience** 23, 101299 (2020)
6. *Yamano K, Kikuchi R, Kojima W, Hayashida R, Koyano F, Kawawaki J, Shoda T, Demizu Y, Naito M, Tanaka K, *Matsuda N. Critical Role of Mitochondrial Ubiquitination and the OPTN-ATG9A Axis in Mitophagy. **J. Cell Biol.** 219, e201912144 (2020)
7. Koyano F, Yamano K, Kosako H, Kimura Y, Kimura M, Fujiki Y, Tanaka K, *Matsuda N. Parkin-mediated ubiquitylation redistributes MITOL/March5 from mitochondria to peroxisomes. **EMBO Rep.** 20, e47728 (2019)

- Tomita T, Hirayama S, Sakurai Y, Ohte Y, Yoshihara H, Saeki Y, Hamazaki J, Murata S. Specific Modification of Aged Proteasomes Revealed by Tag-Exchangeable Knock-In Mice. **Mol. Cell. Biol.** 39, e00426-18 (2019)

深井周也 (7, 0)

- Li Y, Okatsu K, Fukai S, Sato Y. Structural basis for specific recognition of K6-linked polyubiquitin chains by the TAB2 NZF domain. **Biophys. J.** 120, 3355-3362 (2021)
- Oikawa D, Sato Y, Ohtake F, Komakura K, Hanada K, Sugawara K, Terawaki S, Mizukami Y, Phuong HT, Iio K, Obika S, Fukushi M, Irie T, Tsuruta D, Sakamoto S, Tanaka K, Saeki Y, Fukai S, Tokunaga F. Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses. **Commun. Biol.** 3, 163 (2020)
- Sato Y, Tsuchiya H, Yamagata A, Okatsu K, Tanaka K, Saeki Y, Fukai S. Structural insights into ubiquitin recognition and Ufd1 interaction of Npl4. **Nat. Commun.** 10, 5708 (2019)
- Takahashi TS, Sato Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Saijo M, Fukai S. Structural basis of ubiquitin recognition by the winged-helix domain of Cockayne syndrome group B protein. **Nucleic Acids Res.** 47, 3784-3794 (2019)

公募研究

畠山鎮次 (9, 1)

- Kasuga Y, Ouda R, Watanabe M, Sun X, Kimura M, Hatakeyama S, Kobayashi KS. FBXO11 constitutes a major negative regulator of MHC class II through ubiquitin-dependent proteasomal degradation of CIITA. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 120, e2218955120 (2023)
- Watanabe M, Saeki Y, Takahashi H, Ohtake F, Yoshida Y, Kasuga Y, Kondo T, Yaguchi H, Suzuki M, Ishida H, Tanaka K, Hatakeyama S. TUBE-based approach coupled with ligase trapping for identification of E3 ubiquitin ligase substrates. **Commun. Biol.** 3, 592 (2020)

稲田利文 (7, 0)

- Buschauer R, Matsuo Y, Sugiyama T, Chen YH, Alhusaini N, Sweet T, Ikeuchi K, Cheng J, Matsuki Y, Gilmozzi A, Berninghausen O, Becker T, Coller J, Inada T, Beckmann R. Ccr4-Not monitors the translating ribosome for codon optimality. **Science** 368, 6448 (2020)
- Matsuo Y, Tesina P, Nakajima S, Mizuno M, Endo A, Buschauer R, Cheng J, Shounai O, Ikeuchi K, Iwasaki S, Saeki Y, Becker T, Beckmann R, Inada T. RQT complex dissociates ribosomes collided on endogenous RQC substrate SDD1. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 27, 323-332 (2020)

松沢 厚 (27, 2)

- Yamada Y, Noguchi T, Suzuki M, Yamada M, Hirata Y, Matsuzawa A. Reactive sulfur species disaggregate the SQSTM1/p62-based aggresome-like induced structures via the HSP70 induction and prevent parthanatos. **J. Biol. Chem.** 104710 (2023)
- Hirata Y, Takahashi M, Yamada Y, Matsui R, Inoue A, Ashida R, Noguchi T, Matsuzawa A. trans-Fatty acids promote p53-dependent apoptosis triggered by cisplatin-induced DNA interstrand crosslinks via the Nox-RIP1-ASK1-MAPK pathway. **Sci. Rep.** 11, 10350 (2021)

西山敦哉 (9, 2)

- Miyashita R, Nishiyama A, Qin W, Chiba Y, Kori S, Kato N, Konishi C, Kumamoto S, Kozuka-Hata H, Oyama M, Kawasoe Y, Tsurimoto T, Takahashi TS, Leonhardt H, Arita K, Nakanishi M. The termination of UHRF1-dependent PAF15 ubiquitin signaling is regulated by USP7 and ATAD5. **eLife.** 12, e79013 (2023)
- Nishiyama A, Mulholland C, Bultmann S, Kori A, Endo A, Saeki Y, Qin W, Trummer C, Chiba Y, Yokoyama H, Kumamoto S, Kawakami T, Hojo H, Nagae G, Aburatani H, Tanaka K, Arita K, Leonhardt H, Nakanishi M. Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure the stable maintenance DNA methylation. **Nat. Commun.** 11, 1222 (2020)

福嶋俊明 (4, 1)

- Kakihara K, Asamizu K, Moritsugu K, Kubo M, Kitaguchi T, Endo A, Kidera A, Ikeguchi M, Kato A, Komada M, Fukushima T. Molecular basis of ubiquitin-specific protease 8 autoinhibition by the WW-like domain. **Commun. Biol.** 4, 1272 (2021)
- Naito S, Fukushima T, Endo A, Denda K, Komada M. Nik-related kinase is targeted for proteasomal degradation by the chaperone-dependent ubiquitin ligase CHIP. **FEBS Lett.** 594, 1778-1786 (2020)

川原裕之 (6, 1)

- Miyauchi M, Matsumura R, Kawahara H. BAG6 supports stress fiber formation by preventing the ubiquitin-mediated degradation of RhoA. **Mol. Biol. Cell.** 34 (2023)
- Takahashi T, Minami S, Tajima K, Tsuchiya Y, Sakai N, Suga K, Hisanaga S, Obayashi N, Fukuda M, Kawahara H. Cytoplasmic control of Rab-family small GTPases through BAG6. **EMBO Rep.** 20, e46794 (2019)

有田恭平 (5, 1)

- Hata K, Kobayashi N, Sugimura K, Qin W, Haxholli D, Chiba Y, Yoshimi S, Hayashi G, Onoda H, Ikegami T, Mulholland CB, Nishiyama A, Nakanishi M, Leonhardt H, Konuma T, Arita K. Structural basis for the unique multifaceted interaction of DPPA3 with the UHRF1 PHD finger. **Nucleic Acids Res.** 50, 12527-12542 (2022)

及川大輔 (18, 1)

- Oikawa D, Gi M, Kosako H, Shimizu K, Takahashi H, Shiota M, Hosomi S, Komakura K, Wanibuchi H, Tsuruta D, Sawasaki T, Tokunaga F. OTUD1 deubiquitinase regulates NF- κ B- and KEAP1-mediated inflammatory responses and reactive oxygen species-associated cell death pathways. **Cell Death & Disease.** 13, 694 (2022)
- Oikawa D, Sato Y, Ohtake F, Komakura K, Hanada K, Sugawara K, Terawaki S, Mizukami Y, Phuong HT, Iio K, Obika S, Fukushi M, Irie T, Tsuruta D, Sakamoto S, Tanaka K, Saeki Y, Fukai S, Tokunaga F. Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses. **Commun. Biol.** 3, 163 (2020)

森戸大介 (1, 1)

- Sugihara M, Morito D, Ainuki S, Hirano Y, Ogino K, Kitamura A, Hirata H, Nagata K. The AAA+ ATPase/ubiquitin Ligase Mysterin Stabilizes Cytoplasmic Lipid Droplets. **J. Cell Biol.** 218, 949-960 (2019)

上田洋司 (4, 0)

- Ageta H, Tsuchida K. Novel Therapeutic Strategies for Exosome-Related Diseases. **J. Cell Signal.** 3, 105-109 (2022)
- Ageta H, Tsuchida K. Post-translational modification and protein sorting to small extracellular vesicles including exosomes by ubiquitin and UBLs. **Cell. Mol. Life Sci.** 76, 4829-4848 (2019)

沖米田 司 (8, 0)

- Taniguchi S, Ito Y, Kiritani H, Maruo A, Sakai R, Ono Y, Fukuda R, Okiyoneda T. The Ubiquitin Ligase RNF34 Participates in the Peripheral Quality Control of CFTR (RNF34 Role in CFTR PeriQC). **Front. Mol. Biosci.** 9, 840649 (2022)
- Sakai R, Fukuda R, Unida S, Aki M, Ono Y, Endo A, Kusumi S, Koga D, Fukushima T, Komada M, Okiyoneda T. The integral function of the endocytic recycling compartment is regulated by RFFL-mediated ubiquitylation of Rab11 effectors. **J. Cell Sci.** 7, 132 (2019)

松尾芳隆(9, 0)

1. *[Matsuo Y](#), Uchihashi T, *Inada T. Decoding of the ubiquitin code for clearance of colliding ribosomes by the RQT complex. **Nat. Commun.** 14, 79 (2023)
2. Narita M, Denk T, [Matsuo Y](#), Sugiyama T, Kikuguchi C, Ito S, Sato N, Suzuki T, Hashimoto S, Machova I, Tesina P, *Beckmann R, *[Inada T](#). A distinct human disome collision interface harbors K63-linked polyubiquitination of uS10 to trigger hRQT-mediated subunit dissociation. **Nat. Commun.** 13, 6411 (2022)

佐藤裕介(6, 0)

1. [Sato Y](#), Terawaki S, [Oikawa D](#), Shimizu K, Okina Y, Ito H, *Tokunaga F. Involvement of heterologous ubiquitination including linear ubiquitination in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. **Front. Mol. Biosci.** 10, 1089213 (2023)
2. Li Y, Okatsu K, [Fukai S](#), *[Sato Y](#). Structural basis for specific recognition of K6-linked polyubiquitin chains by the TAB2 NZF domain. **Biophys J.** 120, 3355-3362 (2021)

山中聡士(2, 2)

1. [Yamanaka S](#), Horiuchi Y, Matsuoka S, Kido K, Nishino K, Maeno M, Shibata N, Kosako H, *Sawasaki T. A proximity biotinylation-based approach to identify protein-E3 ligase interactions induced by PROTACs and molecular glues. **Nat. Commun.** 13, 183 (2022)
2. [Yamanaka S](#), Murai H, Saito D, Abe G, Tokunaga E, Iwasaki T, [Takahashi H](#), Takeda H, Suzuki T, Shibata N, Tamura K, *Sawasaki T. Thalidomide and its metabolite 5-hydroxythalidomide induce teratogenicity via the cereblon neo-substrate PLZF. **EMBO J.** 40, e105375 (2021)

池田史代(5, 1)

1. Rodriguez Carvajal A, Grishkovskaya I, Gomez Diaz C, Vogel A, Sonn-Segev A, Kushwah MS, Schodl K, Deszcz L, Orban-Nemeth Z, Sakamoto S, Mechtler K, Kukura P, Clausen T, *Haselbach D, *[Ikeda F](#). The linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC) generates heterotypic ubiquitin chains. **eLife** 10, e60660 (2021)

研究項目 A02

計画研究

内藤幹彦、伊藤拓水、石川 稔、出水庸介(80, 22)

1. Xu H, Kurohara T, Ohoka N, Tsuji G, Inoue T, [Naito M](#), *[Demizu Y](#). Development of a versatile solid-phase synthesis of PROTAC with diverse E3 ligands. **Bioorg. Med. Chem.** 86, 117293 (2023)
2. Ohoka N, Suzuki M, Uchida T, Tsukumo Y, Yoshida M, Inoue T, Ohki H, *[Naito M](#). Development of a potent small-molecule degrader against oncogenic BRAF(V600E) protein that evades paradoxical MAPK activation. **Cancer Sci.** 113, 2828-2838 (2022)
3. Naganuma M, *Ohoka N, Tsuji G, Tsujimura H, Matsuno K, Inoue T, [Naito M](#), *[Demizu Y](#). Development of chimeric molecules that degrade the estrogen receptor using decoy oligonucleotide ligands. **ACS Med. Chem. Lett.** 13, 134-139 (2022)
4. Hirai K, Yamashita H, *Tomoshige S, Mishima Y, Niwa T, Ohgane K, Ishii M, Kanamitsu K, Ikemi Y, Nakagawa S, Taguchi H, Sato S, Hashimoto Y, *[Ishikawa M](#). Conversion of a PROTAC mutant huntingtin degrader into small-molecule hydrophobic tags focusing on drug-like properties. **ACS Med. Chem. Lett.** 13, 396-402 (2022)
5. Yamamoto J, [Ito T](#), Yamaguchi Y, *Handa H. Discovery of CRBN as a target of thalidomide: a breakthrough for progress in the development of protein degraders. **Chem. Soc. Rev.** 51, 6234-6250 (2022)
6. Yokoo H, *Shibata N, Endo A, Ito T, Yanase Y, Murakami Y, Fujii K, Hamamura K, [Saeiki Y](#), *[Naito M](#), *Aritake K, *[Demizu Y](#). Discovery of a highly potent and selective PROTAC targeting hematopoietic prostaglandin D synthase via in silico design. **J. Med. Chem.** 64, 15868-15882 (2021)
7. Nakane K, *Sato S, Niwa T, Tsushima M, Tomoshige S, Taguchi H, [Ishikawa M](#), Nakamura H. Proximity Histidine Labeling by Umpolung Strategy Using Singlet Oxygen. **J. Am. Chem. Soc.** 143, 7726-7731 (2021)
8. Shibata N, Ohoka N, Tsuji G, [Demizu Y](#), Miyawaza K, Ui-Tei K, Akiyama T, *[Naito M](#). Deubiquitylating enzyme USP25 suppresses the degradation of oncogenic BCR-ABL fusion protein and is required for cell proliferation of Ph-positive leukemia. **Oncogene** 39, 3867-3878 (2020)
9. Yamamoto J, Suwa T, Murase Y, Tateno S, Mizutome H, Asatsuma-Okumura T, Shimizu N, Kishi T, Momose S, Kizaki M, [Ito T](#), *Yamaguchi Y, *Handa H. ARID2 is a pomalidomide-dependent CRL4CRBN substrate in multiple myeloma cells. **Nat. Chem. Biol.** 16, 1208-1217 (2020)
10. Yamashita H, Tomoshige S, Nomura S, Ohgane K, Hashimoto Y, *[Ishikawa M](#). Application of Protein Knockdown Strategy Targeting β -Sheet Structure to Multiple Disease-associated Polyglutamine Proteins. **Bioorg. Med. Chem.** 28, 115175 (2020)
11. Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, Kurihara M, [Demizu Y](#), *[Naito M](#). Development of small molecule chimeric degraders that bring target proteins and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) E3 ligase into close proximity. **ACS Chem. Biol.** 14, 2822-2832 (2019)
12. Asatsuma-Okumura T, Ando H, De Simone M, Yamamoto J, Sato T, Shimizu N, Asakawa K, Yamaguchi Y, [Ito T](#), *Guerrini L, *Handa H. p63 is a cereblon substrate involved in thalidomide teratogenicity. **Nat. Chem. Biol.** 15, 1077-1084 (2019)

吉田 稔、近藤恭光、川谷 誠、Pradipta Ambara(56, 5)

1. *Sasaki K, Suzuki M, Sonoda T, Schneider-Poetsch T, Ito A, Takagi M, Fujishiro S, Sohtome Y, Dodo K, Umehara T, Aburatani H, Shinya K, Nakao Y, Sodeoka M, *[Yoshida M](#). Visualization of the dynamic interaction between nucleosomal histone H3K9 tri-methylation and HP1 α chromodomain in living cells. **Cell Chem. Biol.** 29, 1153-1161.e5 (2022)
2. Chhipi-Shrestha JK, Schneider-Poetsch T, Suzuki T, Mito M, Khan K, Dohmae N, *Iwasaki S, *[Yoshida M](#). Splicing modulators elicit global translational repression by condensate-prone proteins translated from introns. **Cell Chem. Biol.** 29, 259-275.e10 (2022)
3. Yoshioka H, Kawamura T, Muroi M, [Kondoh Y](#), Honda K, [Kawatani M](#), Aono H, Waldmann H, [Watanabe N](#), *Osada H. Identification of a small molecule that enhances ferroptosis via inhibition of FSP1. **ACS Chem. Biol.** 17, 483-491 (2022)
4. Yoshimoto R, Jagat K, Chhipi-Shrestha JK, Schneider-Poetsch T, Furuno M, Burroughs M, Noma S, Suzuk Hi, Hayashizaki Y, Mayeda A, Nakagawa S, Kaida D, *Iwasaki S, *[Yoshida M](#). Spliceostatin A interaction with SF3B1 limits U1 snRNP availability and causes premature cleavage and polyadenylation. **Cell Chem. Biol.** 28, 1356-1365 (2021)
5. Kobayashi H, Hatakeyama H, Nishimura H, Yokota M, Suzuki S, Tomabechi Y, Shirouzu M, Osada H, Mimaki M, *Goto Y, *[Yoshida M](#). Chemical reversal of abnormalities in cells carrying mitochondrial DNA mutations. **Nat. Chem. Biol.** 17, 335-343 (2021)
6. *[Pradipta AR](#), *Tanaka K. Biofunctional chemistry and reactivity of biogenic acrolein for cancer diagnosis and therapy. **Chem. Commun.** 57, 9798-9806 (2021)
7. Jo T, *Nishikori M, Kogure Y, Arima H, Sasaki K, Sasaki Y, Nakagawa T, Iwai F, Momose S, Shiraishi A, Kiyonari H, Kagaya N, Onuki T, Shin-Ya K, [Yoshida M](#), Kataoka K, Ogawa S, *[Iwai K](#), Takaori-Kondo A. LUBAC accelerates B-cell lymphomagenesis by conferring resistance to genotoxic stress on B cells. **Blood** 136, 684-697 (2020)
8. Han P, Shichino Y, Schneider-Poetsch T, Mito M, Hashimoto S, Udagawa T, Kohno K, [Yoshida M](#), Mishima Y, [Inada T](#), *Iwasaki S. Genome-wide survey of ribosome collision. **Cell Rep.** 31, 107610 (2020)

9. Yoshida K, Kondoh Y, Iwahashi F, Nakano T, Honda K, Nagano E, *Osada H. Abscisic acid derivatives with different alkyl chain lengths activate distinct abscisic acid receptor subfamilies. **ACS Chem. Biol.** 14, 1964-1971 (2019)
10. Takase S, Kurokawa R, Kondoh Y, Honda K, Suzuki T, Kawahara T, Ikeda H, Dohmae N, Osada H, Shin-Ya K, Kushiro T, *Yoshida M, *Matsumoto K. Mechanism of action of prethioviridamide, an anticancer ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide with a polythioamide structure. **ACS Chem. Biol.** 14, 1819-1828 (2019)

岡本晃充 (39, 0)

1. Furuhashi T, Racheal P, Murayama I, Toyoda U, *Okamoto A. One-Pot, Photocontrolled Enzymatic Assembly of the Structure-Defined Heterotypic Polyubiquitin Chain. **J. Am. Chem. Soc.** 145, 21, 1169-11700 (2023)
2. *Morihiro K, Osumi H, Morita S, Hattori T, Baba M, Harada N, Ohashi R, *Okamoto A. Oncolytic Hairpin DNA Pair: Selective Cytotoxic Inducer through MicroRNA-Triggered DNA Self-Assembly. **J. Am. Chem. Soc.** 145, 135-142 (2023)
3. Kosaka T, *Yamaguchi S, Izuta S, Yamahira S, Shibasaki Y, Tateno H, *Okamoto A. Bioorthogonal Photoreactive Surfaces for Single-Cell Analysis of Intercellular Communications. **J. Am. Chem. Soc.** 144, 17980-17988 (2022)
4. Nakatsu K, Okamoto A, *Hayashi G, *Murakami H. Repetitive Thiazolidine Deprotection Using a Thioester-Compatible Aldehyde Scavenger for One-Pot Multiple Peptide Ligation. **Angew. Chem. Int. Ed.** 134, e202206240 (2022)
5. Morihiro K, Moriyama Y, Nemoto Y, Osumi H, *Okamoto A. anti-syn Unnatural Base Pair Enables Alphabet-Expanded DNA Self-Assembly. **J. Am. Chem. Soc.** 143, 14207-14217 (2021)
6. Hao F, Murphy K J, Kujirai T, Kamo N, Kato J, Koyama M, Okamoto A, Hayashi G, Kurumizaka H, Hayes J J. Acetylation-Modulated Communication between the H3 N-Terminal Tail Domain and the Intrinsically Disordered H1 C-Terminal Domain. **Nucleic Acids Res.** 48, 11510-11520 (2020)
7. Yanase M, Nakatsu K, Cardoso CJ, Konda Y, *Hayashi G, *Okamoto A. Cysteinyloxy Imide (CPI) Peptide: A Highly Reactive and Easily Accessible Crypto-thioester for Chemical Protein Synthesis. **Chem. Sci.** 10, 5967-5975 (2019)
8. Kamo N, *Hayashi G, *Okamoto A. Triple Function of 4-Mercaptophenylacetic Acid Promotes One-Pot Multiple Peptide Ligation. **Angew. Chem. Int. Ed.** 57, 16533-16537 (2018)

公募研究

高岡洋輔 (18, 1)

1. *Takaoka Y, Suzuki K, Nozawa A, Takahashi H, Sawasaki T, *Ueda M. Protein-protein interactions between jasmonate-related master regulator MYC and transcriptional mediator MED25 depend on a short binding domain. **J. Biol. Chem.** 298, 101504 (2022)
2. Suzuki K, *Takaoka Y, *Ueda M. Rational design of a stapled JAZ9 peptide inhibiting protein-protein interaction of a plant transcription factor, **RSC. Chem. Biol.** 2, 499-502 (2021)

水上 進 (2, 0)

1. Kowada T, Watanabe T, Amagai Y, Liu R, Yamada M, Takahashi H, Matsui T, Inaba K, *Mizukami S. Quantitative Imaging of Labile Zn²⁺ in the Golgi Apparatus Using a Localizable Small-Molecule Fluorescent Probe. **Cell Chem. Biol.** 27, 1521-1531 (2020)
2. Mashita T, Kowada T, Takahashi H, Matsui T, *Mizukami S. Light-wavelength-based Quantitative Control of Dihydrofolate Reductase Activity Using Photochromic Isostere of Inhibitor. **ChemBioChem** 20, 1382-1386 (2019)

有井 潤 (4, 1)

1. Arii J, Maeda F, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Mori Y, *Kawaguchi Y. ESCRT-III controls nuclear envelope deformation induced by progerin. **Sci. Rep.** 10, 18877 (2020)
2. Arii J, Takeshima K, Maruzuru Y, Koyanagi N, Kato A, Kawaguchi Y. Roles of the interhexamer Contact Site for Hexagonal Lattice Formation of the Herpes Simplex Virus 1 Nuclear Egress Complex in Viral Primary Envelopment and Replication. **J. Virol.** 93, e00498-19 (2019)

林 剛介 (19, 5)

1. Suzuki S, Nakajima Y, Kamo N, Osakabe A, Okamoto A, *Hayashi G, *Murakami H. Structural basis for the unique multifaceted interaction of DPPA3 with the UHRF1 PHD finger. **molecules** 28, 3655 (2023)
2. Nakatsu K, *Okamoto A, *Hayashi G, *Murakami H. Repetitive Thiazolidine Deprotection Using a Thioester-Compatible Aldehyde Scavenger for One-Pot Multiple Peptide Ligation. **Angew. Chem. Int. Ed.** 61, e202206240 (2022)

北之園 拓 (2, 1)

1. *Kitanosono T, Hisada T, Yamashita Y, *Kobayashi S. Hydrogen-Bonding-Assisted Cationic Aqua Palladium(II) Complex Enables Highly Efficient Asymmetric Reactions in Water. **Angew. Chem. Int. Ed.** 60, 3407-3411 (2021)

鳴海哲夫 (1, 0)

1. Kodama Y, Takeo S, Fujimoto J, Sato K, Mase N, *Narumi T. Synthesis and Structural Characterization of β -Turn Mimics Containing (Z)-Chloroalkene Dipeptide Isosteres. **J. Org. Chem.** 87, 2167-2177 (2022)

高橋宏隆 (11, 1)

1. *Takahashi H, Yamanaka S, Kuwada S, Higaki K, Kido K, Sato Y, Fukai S, Tokunaga F *Sawasaki T. A Human DUB Protein Array for Clarification of Linkage Specificity of Polyubiquitin Chain and Application to Evaluation of Its Inhibitors. **Biomedicines.** 8, 152 (2020)
2. Yamanaka Y, Sato Y, Oikawa D, Goto E, Fukai S, Tokunaga F, *Takahashi H, *Sawasaki T. Subquinocin, a small molecule inhibitor of CYLD and USP-family deubiquitinating enzymes, promotes NF- κ B signaling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 524, 1-7 (2020)

伊藤幸裕 (2, 0)

1. Iida T, *Itoh Y, Takahashi Y, Yamashita Y, Kurohara T, Miyake Y, Oba M, *Suzuki T. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Lysine Demethylase 5C Degraders. **ChemMedChem**, 16, 1609-1618 (2021)

渡邊信元 (27, 2)

1. Yoshioka H, Kawamura T, Muroi M, Kondoh Y, Honda K, Kawatani M, Aono H, Waldmann H, Watanabe N, Osada H. Identification of a small molecule that enhances ferroptosis via inhibition of FSP1. **ACS Chem. Biol.** 17, 483-491 (2022)
2. Suvarna K, Honda K, Muroi M, Kondoh Y, Osada H, *Watanabe N. A small-molecule ligand of valosin-containing protein/p97 inhibits cancer cell-accelerated fibroblast migration. **J Biol. Chem.** 294, 2988-2996 (2019)

宮前友策 (1, 1)

1. Utsugi Y, *Miyamae Y. Strategies for Post-Translational Control of Protein Expression and their Applications. **Applied Sciences.** 11, 8300 (2021)

寺井琢也 (2, 1)

1. Zhu W, Takeuchi S, Imai S, Terada T, Ueda T, Nasu Y, *Terai T, *Campbell RE. Chemigenetic indicators based on synthetic chelators and green fluorescent protein. **Nat. Chem. Biol.** 19, 38-44 (2023)

2. Anzai H, *Terai T, Wakabayashi-Nakao K, Noguchi T, Kumachi S, Tsuchiya M, *Nemoto N. Interleukin-17A Peptide Aptamers with an Unexpected Binding Moiety Selected by cDNA Display under Heterogenous Conditions. **ACS Med. Chem. Lett.** 12, 1427-1434 (2021)

合山 進(2, 0)

1. *Yonezawa T, Takahashi H, Hao Y, Furukawa C, Tsuchiya A, Zhang W, Fukushima T, Fukuyama T, Sawasaki T, Kitamura T, *Goyama S. The E3 ligase DTX2 inhibits RUNX1 function by binding its C-terminus and prevents the growth of RUNX1-dependent leukemia cells. **FEBS J.** (2023) in press
2. Yamamoto K, Goyama S, Asada S, Fujino T, Yonezawa T, Sato N, Takeda R, Tsuchiya A, Fukuyama T, Tanaka Y, Yokoyama A, Toya H, Kon A, Nannya Y, Onoguchi-Mizutani R, Nakagawa S, Hirose T, Ogawa S, Akimitsu N, *Kitamura T. A histone modifier ASXL1 interacts with NONO and is involved in paraspeckle formation in hematopoietic cells. **Cell Rep.** 36, 109576 (2021)

寺 正行(5, 0)

1. Ishikawa R, Yasuda M, Sasaki S, Ma Y, Nagasawa K, *Tera M. Stabilization of Telomeric G-Quadruplex by Ligand Binding Increases Susceptibility to S1 Nuclease. **Chem. Commun.** 57, 7236-7239 (2021)

前川大志(2, 0)

1. Sanada S, *Maekawa M (co-first), Tate S, Nakaoka H, Fujisawa Y, Sayama K, *Higashiyama S. SPOP is essential for DNA replication licensing through maintaining translation of CDT1 and CDC6 in HaCaT cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 651, 30-38 (2023)

川口充康(9, 0)

1. *Kawaguchi M, Furuse Y, Ieda N, Nakagawa H. Development of Nucleoside Diphosphate-Bearing Fragile Histidine Triad-Imaging Fluorescence Probes with Well-Tuned Hydrophobicity for Intracellular Delivery. **ACS Sens.** 7, 2732-2742 (2022)

領域関連の総説集(4 件)

1. ファルマシア誌 特集「ケモテクノロジーが拓くユビキチン創薬研究の新潮流」第 56 巻第 1 号 (2020 年 1 月 1 日)
2. 生化学 特集「非典型型ユビキチン鎖の生理機能」企画：徳永文穂、岩井一宏 (計画研究 02) 第 92 巻第 1 号 (2020 年 2 月 25 日)
3. Pharmaceuticals 誌 "Targeted Protein Degradation: From Chemical Biology to Drug Discovery" 企画：内藤幹彦 (計画研究 05)、出水庸介 (計画研究 05) (2020 年 2 月 25 日)
4. 実験医学 特集「実験にも創薬にも使える！プロテインノックダウン」2020 年 9 月号 企画：内藤幹彦 (計画研究 05)



産業財産権(27 件)

「ユビキチンに対する人工抗体」(特願 2022-10877)、「標的ペプチド分解誘導剤」(特願 2021-172029) など

領域ホームページ <http://www.ubiquitin.jp/> 研究成果、会議情報、ニュースレター等の情報を掲載 (随時更新)

主催シンポジウム・研究会(3 件)

1. Kick-off シンポジウム 2018 年 9 月 18 日 伊藤国際学術研究センター伊藤ホール (参加者 123 名)
2. 第 2 回ユビキチン研究会 2019 年 1 月 15 日~16 日 東京大学武田ホール (参加者 111 名)
3. 国際シンポジウム "Ubiquitin New Frontier ~from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation~" 2022 年 12 月 3 日~4 日 伊藤国際学術研究センター伊藤ホール (参加者 180 名) ※サテライトシンポジウムとして第 23 回都医学研国際シンポジウム "New Frontiers in Ubiquitin Proteasome System" を開催 2022 年 12 月 6 日 東京都医学総合研究所講堂 (参加者 80 名)

共催シンポジウム・ワークショップ(20 件、関連のものを含む)

2018 年度：第 91 回日本生化学会大会、第 41 回日本分子生物学会年会、日本薬学会第 139 年会。2019 年度：ケミカルバイオロジー学会第 14 回年会、第 19 回日本蛋白質科学会・第 71 回日本細胞生物学会合同年次大会、第 78 回日本癌学会学術総会、第 9 回 CSJ 化学フェスタ、第 14 回臨床ストレス応答学会大会、第 42 回日本分子生物学会年会。2020 年度：第 93 回日本生化学会大会、第 79 回日本癌学会学術総会、第 43 回日本分子生物学会年会。2021 年度：第 25 回がん分子標的治療学会学術集会、第 94 回日本生化学会大会、第 44 回日本分子生物学会年会。2022 年度：第 16 回ケミカルバイオロジー学会年会、第 74 回日本細胞生物学会大会、第 95 回日本生化学会大会、第 45 回日本分子生物学会年会、日本農芸化学会 2023 年度大会。

受賞(班員 26 件、研究参加者 70 件)

佐伯・大竹 (科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞)、岩井 (日本学士院賞、上原賞、武田医学賞)、二木 (日本薬学会賞)、村田 (柿内三郎賞、持田記念学術賞)、山野 (日本生化学会奨励賞)、吉田 (文化功労者顕彰、日本医療研究開発大賞)、佐藤 (日本生化学会奨励賞)、林 (日本ペプチド学会奨励賞) など、多くの班員、若手研究者、大学院生が学会賞等を受賞。

一般向けアウトリーチ活動(76 件)

佐伯 (東京都医学総合研究所第 40 回サイエンスカフェ「細胞の中をのぞいてみよう！」)、第 4 回都民講座「タンパク質を狙って壊す細胞内のしくみ」、村田 (修道高校東京大学ツアー、高校生のための東京大学オープンキャンパス「タンパク質の一生」)、深井 (京大化学教室一般向け講義「タンパク質の形と生命の仕組み」)、内藤 (刈谷高校創立記念講演「刈谷から世界の創薬研究の最前線へ」)、出水 (国立医薬品食品衛生研究所 2019 年一般公開「ペプチドで何ができるだろう？～新たな道を拓く中分子医薬品～」)、川原 (東京都立大学高校生ゼミナール「タンパク質：その誕生から成熟、そして滅亡まで」)、池田 (大阪大学総合学術博物館サイエンスカフェ「細胞の中のごみ処理システム」)、鳴海 (公開講座 静岡大学グリーンサイエンスカフェ「グリーン分子創造技術：身の回りの世界を化学構造式で見よう!!」)、岡田 (JAXA 協力小学校低学年対象「宇宙の学校」) など、多くの班員が計 76 件 (一般向け講演会 41 件、小・中・高生向け授業 28 件、サイエンスカフェ 7 件) を実施した。

8 研究組織の連携体制

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

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

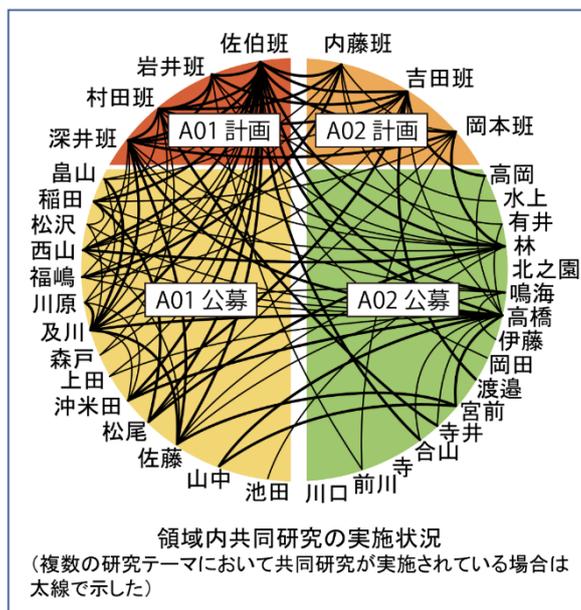
そのために、まず、計画研究班員がもつ基盤技術(低分子化合物スクリーニング、キメラ化合物合成、ペプチド合成、タンパク質化学合成、構造解析)を研究プラットフォームとして整備し、初年度より全ての計画研究が参加する領域内共同研究を設定することで、異分野連携研究の体制を速やかに構築した。公募研究についても、領域班会議やメール等でこれらの研究プラットフォームについて周知することで、班員の研究アイデアの源泉とした。特に、質量分析計を用いた最先端プロテオミクス法は、ユビキチンコード解析、デコーダー解析、PROTAC/SNIPERなど化学ツールの優れた評価系となるため、毎回の領域班会議にて各解析法の開発状況を紹介した。また、研究項目A02には、これまでユビキチン研究に馴染みがなかった有機化学者が多く含まれていたため、総括班メンバーが異分野連携研究の窓口となり個別の相談を受け付けるとともに、領域班会議、ユビキチン研究会、戦略会議、関連シンポジウム・ワークショップの開催を通じて、生命科学者と有機化学者のマッチングを継続的に実施してきた。

その結果、右図に示すように、研究項目、計画研究、公募研究の枠を超えてほぼ全ての班員が有機的に連携した協力体制を構築することができ、140件を超える領域内共同研究が実施された。また、項目6で述べたように、1対1の共同研究だけではなく、複数の研究室が参加したグループ研究も数多く実施された。個々の班員の新規分子同定や化学ツールのアイデア創出を材料として、質量分析、構造生物、化合物合成、ペプチド合成等の専門家が結集し議論することで、共同研究のスピードが飛躍的に加速し、多種多様な共同研究が着実に実施された。

研究成果として、研究期間内に異分野連携研究57報を含む計423報の原著論文を誌上発表した。以下、本領域を象徴する代表的な研究成果を挙げる。

- プロテアソームの液-液相分離の発見 (Yasuda et al, **Nature** 2020) : 佐伯・大竹・村田・稲田の連携
- ユビキチンリガーゼ LUBAC 阻害剤の開発 (Jo et al, **Blood** 2020) : 岩井・吉田の連携
- ユビキチンリガーゼ LUBAC 阻害剤 HOPIN-8 の開発 (Oikawa et al, **Commun Biol** 2020) : 及川・佐藤・深井・大竹・佐伯の連携
- LUBAC の活性制御機構の解明 (Fuseya et al, **Nat Cell Biol** 2020) : 岩井・佐伯・大竹の連携
- SNIPER による人為的なマイトファジー誘導 (Yamano et al, **J Cell Biol** 2020) : 山野・内藤・出水の連携
- 新規 PROTAC 化合物 CRBN(H-PGDS)-7 の開発と特異性評価 (Yokoo et al, **J Med Chem** 2021) : 出水・内藤・佐伯の連携
- PROTAC の効果を増強させるユビキチンリガーゼとユビキチンコードの発見 (Kaiho-Soma et al, **Mol Cell** 2021) : 大竹・佐伯・内藤・出水の連携
- IAP 分解誘導剤と化学合成ユビキチンを用いた新規ユビキチンコードの発見 (Akizuki et al, **Nat Chem Biol** 2023) : 大竹・佐伯・内藤・出水・林の連携
- 植物ホルモン受容体 MYC を中心とした PPI ネットワーク解明 (Takaoka et al, **J Biol Chem** 2022) : 高岡・高橋の連携
- DPPA3 とユビキチンリガーゼ UHRF1 阻害機構解明 (Hata et al, **Nucleic Acids Res** 2022) : 有田・西山・林・岡本の連携

なお、現在も約80件の共同研究が継続しており、領域終了後も多くの論文発表が期待できる。

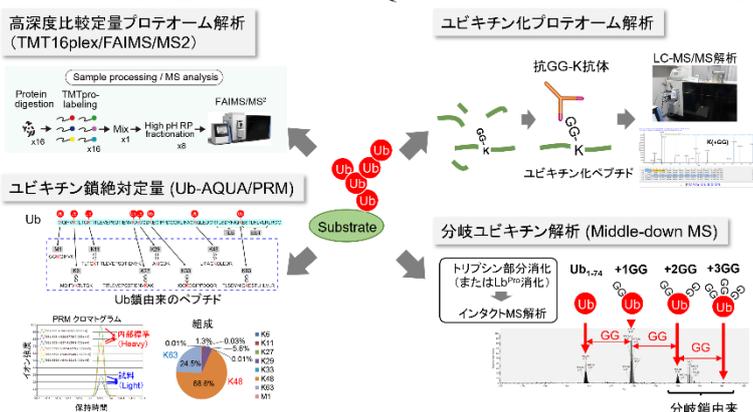


9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

1. 設備・装置の有効活用

初年度に、総括班研究費により超高性能質量分析計（Orbitrap Fusion Lumos）を領域代表者の所属研究機関に設置し、本領域の様々な研究に有効に活用した。同機種は、世界の主要な研究所、大学に既に多数設置されており、一流誌に掲載されるユビキチン研究の多くに使用されていたことから、日本のユビキチン研究の発展のために一刻も早い設置・運用が求められていた。初年度11月に本機器の運用を開始し、翌年1月の領域班会議にて報告、直後から多数の領域内共同研究に活用された。高深度比較プロテオーム解析（TMT-16plex/FAIMS/MS2）、超高感度ユビキチン鎖絶対定量（Ub-AQUA/PRM）、ユビキチン化基質の網羅的同定、ユビキチン鎖の高次構造解析（Top-down/Middle-down MS）などの最先端ユビキチン・プロテオミクス解析法を早期に確立し、それらを活用した領域内共同研究が多数誌上発表された（Nat Chem Biol 2023, Mol Cell 2021, J Med Chem 2021, Nature 2020, Nat Cell Biol 2020, NSMB 2020, Nat Commun 2020, Commun Biol 2020 他）。さらにCRBNモジュレーターのネオ基質やユビキチンデコーダーの基質選択性の解析などにおいて興味深い研究結果が得られており、多くの研究成果が論文直前となっている。



最先端プロテオミクス解析法のユビキチン研究への導入

岩井班に設置された高速液体クロマトグラフィー装置は、ステーブルペプチドや膜透過性ペプチドの合成・精製に用いられ班員に供給された。また、内藤班に設置されたマルチモードプレートリーダーや蛍光顕微鏡はタンパク質と小分子化合物の相互作用解析や PROTAC/SNIPER の評価に貢献した。

その他、各計画研究の研究費は効果的かつ適正に使用された。

2. 総括班における研究費の効果的使用

総括班の研究費は、上記の質量分析装置の購入費の他、領域班会議の開催費、共催シンポジウム開催費、領域ホームページ・ニュースレター作成費、若手研究者の海外派遣費、国際シンポジウム開催費に使用し、以下のように本領域の推進に効果的に使用された。

- **領域班会議等**：Kick-off シンポジウム、6回の領域班会議、2つの研究会を開催した。新型コロナウイルス感染症のパンデミック以前は対面での会議を実施したが、多くの班員にとってアクセスの良い東京あるいは東京近郊で開催し、会場は主に東京大学の設備を使用することで開催費・旅費の削減に努めた。なお、2020年度以降の班会議はオンラインでの開催となったが、いずれも150名以上の参加者があり、討議時間を長く設定することが可能となったため、十分に活発な議論がなされた。また、会場費が不要となったことから、主にMS解析に必要な高額消耗品の費用に充当し、領域内共同研究を強化した。



新学術領域研究「ケモユビキチン」第3回領域班会議 (Dec 17-29, 2019)

- **共催シンポジウム**：本領域の研究活動を各研究分野に広く周知すべく、日本ケミカルバイオロジー学会、日本化学会、日本癌学会、日本薬学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会、日本農芸化学会など様々な学会の学術集会において、計20回の領域共催シンポジウム・企画ワークショップ等を開催した。特に生物系の学会シンポジウムでは、有機化学者による演題や異分野融合研究による研究成果を複数含めるようにし、ケモユビキチン研究を広く紹介し好評を博した。

- **領域ホームページ**：領域班員の研究者情報、研究課題の詳細、研究成果、領域関連の会議情報、アウトリーチ活動などを掲載した。班員の研究室ホームページや掲載誌、プレスリリース、会議情報等へのリンクを整備することで、豊富な情報をもつサイトとした。また、随時アップデートすることで、常に鮮度の高い情報を発信した。また、英語版のホームページも作成し、海外にも情報を発信した。



新学術領域「ケモユビキチン」ホームページ

- **ニュースレター**：研究紹介、ミーティングレポート、海外派遣記、受賞報告などを掲載したニュースレターを計4巻発行し各方面に配布した（発行部数550部）。また、ニュースレターのPDF版を領域ホームページに掲載し広く公開した。

- **若手研究者の短期海外留学**：2年目となる2019年度に、若手研究者3名を海外のトップ研究室に派遣し、クライオ電子顕微鏡による複合体解析（独国マックスプランク研究所）、ペプトイド開発（米国スクリプス研究所）、タンパク質化学合成（米国ペンシルバニア大学）の解析技術を習得することで、本領域の研究にフィードバックした（右写真）。また、海外派遣の報告書を執筆してもらい、本領域のニュースレターに掲載した。



若手研究者の短期海外派遣

- **若手研究者の国際会議参加支援**：2019年度より若手研究者の国際学会参加支援を実施した。新型コロナウイルス感染症の拡大により、2019年度と2022年度のみの実施ではあったが、EMBO Workshop、FASEB Conference、Discovery on Targetなど、関連の国際学会に計9名が参加・発表した。また、ミーティングレポートを本領域のニュースレターに掲載した。

- **領域主催国際シンポジウム**：2020年秋の開催を計画していた本領域主催の国際会議 Ubiquitin New Frontier は、新型コロナウイルス感染症拡大の影響により2年間の延期を余儀なくされ、最終年度の2022年12月3日～4日に対面で開催した。招聘演者11名（海外8名、国内3名）と本領域の班員20名による計31題の口頭発表、班員および大学院生による55題のポスター発表、初日昼にはポスターフラッシュトーク、2日目昼にはベンチャー企業によるランチョンセミナーを実施した。口頭発表



✓参加者180名（アカデミア99名、企業17名、若手・大学院生64名）
✓口頭発表31題、ポスター発表55題、フラッシュトーク20題

新学術領域「ケモユビキチン」主催国際会議（Dec 3-4, 2022）

は、ユビキチンコード、タンパク質品質管理と生理機能、ユビキチン・プロテアソーム系の分子機構、ユビキチン関連疾患と治療戦略、標的タンパク質分解誘導剤に関する計8つのセッションで実施し、基礎研究から創薬研究まで含めた魅力的なプログラムとした。複数の助成金の獲得、企業からの寄付金・協賛金を募ることで、総括班からの会議開催費を削減し、若手研究者・大学院生の参加費を少額にすることに成功した。また、サテライトシンポジウムとして、23rd TMIMS International symposium "New Frontiers in Ubiquitin Proteasome System"を東京都医学総合研究所にて開催し、海外招聘演者7名の復路分の旅費を同研究所に負担していただくことで、総括班からの支出を削減した。いずれの会議も、口頭発表の質疑応答やポスターセッションにおいて活発な議論が展開され、国際共同研究や企業との連携の契機となり、密度の高い会議となった。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本領域は、ユビキチンコードの作動機構解明とユビキチンに特化したケモテクノロジー開発を両輪とした相互補完型の真の融合研究であり、ケモテクノロジーを取り入れた次世代型ユビキチン研究（ケモユビキチン研究）の確立を目指すものであるため、「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」を選択した。多様なユビキチン修飾（ユビキチンコード）は特異的な認識タンパク質によって解読（デコード）され、生命科学の広汎な現象の制御系として機能しており、その異常が様々な疾患の発症に関わっていることが明確となっている。そのため、ユビキチンコードの作用機序の解明は急務であるが、従来の分子遺伝学や生化学的手法では解析に限界があり、ユビキチン研究の更なる拡大には新規手法の導入が不可欠な状況であった。そこで、本領域では、日本をリードするユビキチン研究者と生命科学研究を志向する有機化学者が連携し、ユビキチンにフォーカスしたケモテクノロジーを共同開発し活用することで、未だ全容が不明であるユビキチンコードの動作原理解明と、ユビキチンを利用した新しい細胞機能制御技術を創出することを目標に研究を遂行した。

異分野融合研究である本領域を成功に導くため、領域全体のビジョン共有を徹底し、研究プラットフォームの整備や研究者間のマッチング、若手研究者の育成等を総括班が強力に主導することで、5年間で140を超える領域内共同研究が実施され、423報の論文発表があった。革新的な研究成果としては、まず、プロテアソームの液-液相分離の発見（Nature 2020）が挙げられる。現在、生体分子の液-液相分離は細胞機能制御の新たな基本原理としてライフサイエンス分野を席卷しているが、この相分離はユビキチン鎖とユビキチンデコーダーの多価相互作用が駆動する新しい様式の相分離であり、神経変性疾患において観察されるユビキチン陽性封入体の形成への関与も想定されることから、様々な分野の学術会議で注目される研究成果となった。一方、現在、新しい創薬モダリティとして標的タンパク質分解誘導剤開発が世界的に進展しており、内藤班を中心に実施されたプロテインノックダウン法開発は度々マスメディアに取り上げられ、学術的重要性のみならず社会的に大きなインパクトを与えた。特に、新規 E3 バインダーを用いた新型 PROTAC や低分子型 PROTAC、ステーブルペプチド型 PROTAC、デオイ核酸 PROTAC はネオ基質の範囲を拡大させる革新的な技術であり、製薬企業との連携も視野に入っている。また、PROTAC は新技術であるため、細胞内における分解作用の分子機構は手付かずであった。本領域では、ユビキチンの基礎研究者の視点から PROTAC が誘導するユビキチン修飾やネオ基質分解のための分子機構解明に取り組み、PROTAC が分岐型ユビキチン鎖を形成誘導することでプロテアソーム分解を強力に誘導すること、分岐鎖形成 E3 として TRIP12 を決定した（Mol Cell 2021）。本研究も新聞等に取り上げられ、様々な分野の学術会議で注目されるインパクトの高い創造的な研究成果となった。PROTAC 作用を増減させるユビキチン制御分子は他にも存在することが想定され、将来的には PROTAC 効果予測のための診断に用いられる可能性がある。一方、ユビキチンコードの生成やデコードを制御する化合物、機能性ペプチド、人工抗体モノボディの開発が大きく進展し、今後のユビキチン研究に必要な化学ツールも数多く産み出された。これには、若手の有機化学者の寄与が大きく、次世代のケモユビキチン研究者の育成に成功したと言える。さらに、白血病、乾癬、嚢胞性繊維症、固形癌における責任ユビキチンリガーゼや脱ユビキチン化酵素が明確となり、優れた治療標的であることを示したことは、将来のユビキチン創薬研究に大きく貢献するものである。

本領域のケモユビキチン研究を広く周知するため、生物系学会の学術会議では有機化学者による演題を複数含めた共催シンポジウムを、化学系学会の学術会議では生命科学研究者の演題を加えた共催シンポジウム・企画シンポジウムを実施し、毎回、好評を博した。

このように、「ケモテクノロジーの導入によりユビキチンの学術を極める」というケモユビキチン研究が、領域班員の精力的な研究活動によって、有機合成化学、創薬科学、生命科学、医学の広汎な領域に浸透したことが認められており、研究の波及効果・社会的意義は非常に高いと考えられる。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和5年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

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

公募研究への参画：計画研究班員に卓越した業績をもつ2名の若手研究者が参画しており、領域内の研究推進に大きく貢献した。項目5で述べたように、前期の公募研究において、若手研究者の参画を促した結果、6名の若手研究者が採択され、領域として年齢層のバランスのとれたアクティビティが高い研究体制を構築できた（30代が22%、40代が45%）。公募研究班員の多くは後期も採択され、継続的に本領域に参加したため、5年間で計140件の領域内共同研究が実施されるに至り、研究室間の親密な交流が生まれた。その結果、個々の研究討議の場に若手研究者・大学院生が参加する機会が増加し、多様な実験技術の習得、論理的な思考能力、プレゼンテーション能力の向上など、若手研究者・大学院生の育成に直接貢献した。

若手研究者によるケモユビキチン戦略会議：本領域の研究を持続可能とするには、バイオロジーと有機化学の双方に精通した若手リーダーの育成が重要である。そこで、化学ツールを切望している若手ユビキチン研究者、精力的に活動している若手有機化学者10名を中心とした戦略会議を開催した。その結果、人工抗体モノボディを用いたユビキチン化学プローブ開発等の革新的な研究テーマの創出につながり、若手研究者同士による異分野連携の共同研究が複数開始され、ケモユビキチン研究が飛躍的に進展した。

若手研究者の国際会議参加支援・海外短期留学：若手研究者の国際学会参加を促進する目的で、2019年度以降に参加費・旅費の支援を実施した。新型コロナウイルス感染症の拡大により2019年度と2022年度のみの実施であったが、計9名の若手研究者・大学院生がユビキチンや標的タンパク質分解誘導に関連した国際会議（EMBO Conference 2019、Discovery on Target 2018、FASEB Conference 2022、EMBO Workshop 2022）に参加発表し海外研究者と交流した。また、若手研究者3名を海外のトップ研究室に派遣し、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析、One-Bead One-Compound ライブラリー法によるペプチド合成法、タンパク質化学合成技術を習得した。これらの習得した技術は領域の研究推進に役立っている。なお、支援対象者にはミーティングレポート・短期留学体験記の執筆を依頼し、ニュースレターに掲載した。

発表機会の拡充：約100名の若手研究者・大学院生が本領域の研究に参加した。発表機会を拡充するため、第1回領域班会議（2019年1月）および第3回領域班会議（2019年12月）において、若手研究者・大学院生によるポスター発表会を開催した。また第1回領域班会議では、若手研究者の口頭発表を中心としたユビキチン研究会を併催した。新型コロナ感染症の拡大により2020年春以降はオンラインで半年ごとに開催し、計6回の若手の会を開催した。発表内容は、様々なユビキチンバイオロジーから、ペプチド設計、人工抗体スクリーニング、デコイ核酸型 PROTAC の開発など多岐に渡り、ケモユビキチン研究を目指す次世代研究者の育成に貢献した。さらに関連学会の共催・企画シンポジウムでは若手研究者を複数名加えたプログラム編成とし発表機会を拡充した。また、最終年度に開催された領域主催の国際シンポジウムでは、若手研究者・大学院生による35件のポスター発表と15件のショートトークが行われ、海外招聘演者と議論することで国際交流を図った。これらにより、若手研究者のモチベーション向上、研究交流の契機、さらに大学院生への良い刺激となった。また、ニュースレターに掲載するミーティングレポートは、若手研究者・大学院生に執筆依頼しており、簡潔に文章をまとめあげる文章能力の向上に寄与した。

若手研究者の昇進・受賞等：若手研究者の班員4名が准教授、講師、助教に昇進し、参加者20名が大学等のアカデミア研究職に、参加者47名が企業等の研究職に採用された。また、班員の佐藤が科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞したと共に、参加者延べ70名が各学会や大学、財団等の優秀発表賞等を受賞した。

12 総括班評価者による評価

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

【永田 和宏:JT 生命誌研究館・館長、京都大学・京都産業大学・名誉教授】

本新学術研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」は、ケミカルバイオロジーの様々な手法をユビキチン研究に本格的に導入することで、日本のユビキチン研究をさらに深化させようとするものである。

本領域の一つの大きな特徴は、圧倒的な量の領域内共同研究が推し進められている点にあるが、従来、生化学、分子生物学、細胞生物学といった生命科学の研究者にとってケミカルバイオロジーはなじみの薄い分野であったが、お互いに自分たちが有していないメリットに気づき、それを相互に生かそうとすることで、単独では得られない大きな成果を得て来た。その成果については、すでに中間評価において、「A+」の評価を得ていることから成功であることが裏付けられるが、そこで提出された「留意事項」に対しても、それぞれ真摯に対応し、その過程で Nature Chem Biol などですでにいくつもの成果が発表されていることは特筆に値する。中間評価以降の成果についても、いちいち挙げることはしないが、多くのトップジャーナルにおける発表を見ても、疑いのないところである。

研究代表者の佐伯による、目配りの行き届いた領域の運営がこの研究班を支える大きな力となっていることは疑いのないところだが、多くの若手研究者が公募研究者として採用されていることもこの班の成功の一因ともなっている。単にここでの成果をあげるだけでなく、異分野研究者や年齢の違う研究者との交流や議論を通じて、今後のわが国の生命科学研究を担うべき研究者が育ってきているというのを、領域会議などの場を通じて感じる事ができ、サイエンティフィックな成果のほかに、人材養成に果たした役割も大きかったと総括することができる。

【長田 裕之:理化学研究所・環境資源科学研究センター・ユニットリーダー】

本研究領域では、ユビキチンに関わる多様な生物現象の理解と制御を目指して、様々な研究が実施された。分子生物学およびプロテオミクスからの解析では、オートファジーやシグナル伝達におけるユビキチン化の役割を理解するうえで重要な知見が得られている。さらに、本研究課題名にもあるように、ケモテクノロジーに関しては、PROTAC、SNIPER、セレブロンなどのタンパク質分解技術の高度化と、その技術を用いて細胞機能の制御に成功した例が示された。ユビキチンに関わる生物現象が多岐にわたるので、ともすると各個人がバラバラに研究を進める懸念もあったが、本領域では代表者のリーダーシップのもと、分子生物学者とケミカルバイオロジストとの共同研究が効果的になされており、本学術領域を組織した意義を十分に感じることができた。

研究成果は、Nature, Nat Cell Biol, Nat Chem Biol など、多くの国際誌に発表されている。コロナ禍で学会発表やアウトリーチ活動を実施するには厳しい状況であったが、20回も学会と共催シンポジウム・ワークショップを開催したことは、総括班の努力によるものと評価する。特許出願も積極的に行われており、アカデミアからインダストリーへ橋渡しをしようとする意欲を感じた。サイエンスカフェなどのアウトリーチ活動も積極的に行い、研究成果を市民に伝える努力をしてきたことも評価する。さらに若手の育成面でも、班員のプロモーション、受賞が多数あり、順調に行われたことが理解できる。

全体を通して、本新学術領域研究の成果は極めて高く評価できる。

【一條 秀憲:東京大学・大学院薬学系研究科・教授】

中間評価時点においても、佐伯プロジェクトリーダーの統括の下、総括班活動、計画研究、公募研究が互いに有機的に連携し合い、異分野融合領域としての連携体制の構築がよく進み、想定以上のスピードで大きな研究成果が創出されていた。事後評価にあたり改めて中間評価時点からの進捗ならびにプロジェクト期間全体における成果を確認したが、その達成度には極めて高い評価が与えられるべきとの結論を得た。特に、中間評価時点での所見としての、「若手研究者の育成や海外派遣支援体制の拡充及び有力な有機合成化学者の更なる参画の必要性」については、コロナ禍にもかかわらず計6回の若手の会の開催や海外派遣支援枠の増加をはじめとする様々な若手育成の試みが行われた結果、若手研究者のモチベーション向上、若手間の研究交流の契機が大いに与えられた。また公募研究枠の工夫により、実績

のある有機合成化学者ならびにアクティビティの高い若手の有機化学者を取り込むことで、全体として有機化学研究者が本プロジェクトに十分に貢献できる研究体制の構築に成功している。さらに成果の社会還元についても申し分なく、研究業績は Nature 誌等のトップジャーナルへの公表をはじめ、目を見張るものであった。総じて、本新学術領域研究を契機に創始されたケモビキチン研究領域は、まさに生命科学のニューフロンティアとして十分に機能し、有機合成化学、創薬科学、生命科学、医学の広汎な領域に多大な貢献をしており、本プロジェクト研究の波及効果・社会的意義は極めて高いものであったと判断出来る。

【上杉 志成:京都大学・化学研究所・教授】

1. 領域代表者のリーダーシップにより、参加研究者同士が有機的に連携した。その結果、生物学、化学、そしてその融合分野で優れた成果を出すことができた。
2. コロナの影響でリアル会議の開催が困難であったが、最終的には対面の国際会議を達成し、領域のとりまとめを行うことができた。コロナ渦でも工夫することで領域内のコミュニケーションを促進し、共同研究などの成果につながったことは評価に値する。

13 参考データ【非公開】

研究領域全体を通じ、各年度末現在（ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在で集計すること。）における各種データについて記述すること。なお、本項目は制度全体の現状及び成果等について広く把握し、今後の政策検討に資するための基礎資料として供するものであり、評価に直接用いるものではない。また、本項目のデータ集計方法に沿った研究領域の運営を推奨するものではない。

（１）研究者数（人数）

※本研究領域の研究遂行に携わった者に限る（各年度途中で追加・削除した者を含む。）。

分類		平成 30 年度		令和元年度		令和 2 年度		令和 3 年度		令和 4 年度	
		計画 研究	公募 研究								
研究組織	研究代表者	7	0	7	21	7	19	7	23	7	23
	研究分担者	8		8		8		8		8	
	研究協力者	47	0	49	94	34	34	34	33	32	37
研究組織の 内数	若手研究者[1]	14	0	16	16	22	31	19	30	17	28
	外国人研究者	3	0	2	4	4	7	6	6	7	6
	ポスドク[2]	4	0	5	0	2	1	1	0	3	0
	RA 等[2]	2	0	3	0	0	0	0	0	1	0

[1] 各年度末現在で 39 歳以下の研究者。

[2] 本科研費での雇用者に限る。

（２）雑誌論文（件数）

※本研究領域により得られた研究成果で各年度末現在において掲載が確定しているものに限る。

分類		平成 30 年度	令和元年度	令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度
国際誌	査読あり	29	74	92	105	118
	査読なし	0	2	0	0	3
国内誌	査読あり	0	6	24	9	5
	査読なし	6	9	25	13	13

上記のうち、異分野融合により得られた成果に係る雑誌論文

分類	異分野の組合せ[3]	平成 30 年度	令和元年度	令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度
国際誌 査読あり	化学と生物学	12	25	7	4	6
	化学と工学	1	4	0	0	0
	生物学と工学	3	0	0	0	0
国際誌 査読なし						
国内誌 査読あり	化学と生物学	0	2	0	0	0
国内誌 査読なし	化学と生物学	3	5	0	0	0

[3] 分野の単位は研究領域の任意とする。記入欄が不足する場合は不足すること。

(3) 共同研究 (件数)

※本研究領域の研究遂行に携わった者が行ったものに限る (共同研究相手先の本研究領域内外を問わない。)

※一つの共同研究で大学等及び企業等が相手先の場合、大学等へ計上すること。同様に、国内及び海外の場合、国内に計上すること。

共同研究相手先 (の所属) / 当該所在地 [4]		平成 30 年度		令和元年度		令和 2 年度		令和 3 年度		令和 4 年度	
		契約書あり	契約書なし	契約書あり	契約書なし	契約書あり	契約書なし	契約書あり	契約書なし	契約書あり	契約書なし
大学・研究機関等	国内	13	50	20	122	11	98	13	130	20	154
	海外	2	11	6	26	5	9	5	15	5	17
企業・公共団体等	国内	6	0	11	4	6	0	6	1	8	2
	海外	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0

[4] 国内機関の海外拠点は「国内」として扱う。

(4) 国際研究集会 (件数・人数)

※本研究領域が主催したものに限る (学会内のセッション等を含まない。)

開催地 / 参加者の所属機関所在地 [5]		平成 30 年度		令和元年度		令和 2 年度		令和 3 年度		令和 4 年度	
		件数	人数	件数	人数	件数	人数	件数	人数	件数	人数
国内開催	国内	0	0	0	0	0	0	0	0	1	180
	海外	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
海外開催	国内	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	海外	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[5] 国内機関の海外拠点は「国内」として扱う。

(5) (1) 研究者数のうち、若手研究者、ポスドク、RA 等の就職等 (人数)

※本項目に限り 4 月 2 日～4 月 1 日を 1 年度とする。

※博士後期課程学生の就職、企業や海外機関への就職、非常勤から非常勤への転職 (ただし任期延長を除く。)、同一機関内での転職を含む (就職等後の本研究領域への参画は問わない。)

就職先等		平成 30 年度	令和元年度	令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度
研究職	常勤 (無期雇用)	5	15	5	6	11
	非常勤 (有期雇用)	0	3	8	4	10
研究職以外		0	4	5	5	6

(6) 受賞、国際学会における招待・基調講演 (件数)

※本研究領域の研究遂行に携わった者が受けたものに限る。

分類		平成 30 年度	令和元年度	令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度
受賞	国際的な賞	0	0	1	0	1
	国内学会等	2	17	5	5	0
	国内財団等	2	7	2	1	3
国際学会における招待講演		9	16	4	11	22
国際学会における基調講演		1	1	0	0	0

(7) アウトリーチ活動 (件数)

※本研究領域の研究遂行に携わった者が制作・実施したものに限る (主催者は問わない。)

分類	平成 30 年度	令和元年度	令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度
広報誌・パンフレット	1	8	1	0	0
一般向け講演会・セミナー	4	8	6	12	11
小・中・高校生向け授業・実験	2	15	1	5	5
サイエンスカフェ	0	2	0	2	3
イベント参加・出店	1	3	2	0	2
プレスリリース	4	17	11	9	12

(8) メディア報道 (件数)

※本研究領域により得られた研究成果に係るものに限る。

分類		平成 30 年度	令和元年度	令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度
国内	新聞	2	4	4	1	1
	雑誌	0	0	0	0	2
	テレビ	0	1	0	0	0
	ネットニュース	0	7	5	1	6
	その他の媒体	0	0	0	0	0
海外	新聞	0	0	0	0	0
	雑誌	0	1	0	0	0
	テレビ	0	0	0	0	0
	ネットニュース	0	3	2	1	0
	その他の媒体	0	1	0	1	0