

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05500

研究課題名（和文）ケモテクノロジーを利用したタンパク質分解制御

研究課題名（英文）Regulation of protein degradation by chemo-technology

研究代表者

村田 茂穂（Murata, Shigeo）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授

研究者番号：20344070

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 104,400,000円

研究成果の概要（和文）：ケモテクノロジーを活用した成果として、プロテアソームのユビキチン受容体結合化合物の取得、プロテアソームの形成を阻害する化合物の取得、プロテアソーム阻害剤と合成致死となる化合物の同定、人工的にマイトファジーを誘導するPROTACの作製、オートファジーアダプターOptineurinに対する人工抗体monobodyの取得とOptineurin機能の新しい解明を行った。またこれら研究の過程で、プロテアソームの発現を制御する新しい仕組み、プロテアソームによる新しい分解メカニズムとしての液滴形成、リボソームリサイクルに重要なユビキチン化-脱ユビキチン化サイクルの発見を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでユビキチン化を介した標的タンパク質分解誘導方法は確立されていたが、今回の成果により、ユビキチン化を介さずに直接プロテアソームによる分解を誘導する基盤を作ることが出来た。また、ミトコンドリア分解誘導も実現でき、機能低下ミトコンドリアクリアランス不全に起因すると考えられる疾患の新しい治療戦略となる可能性がある。また、プロテアソームの制御機構が数多く明らかになり、プロテアソーム機能亢進や低下が関与する疾患群の治療標的を創出出来た。

研究成果の概要（英文）：The results of using chemo-technology include: obtaining compounds that bind to the ubiquitin receptor of the proteasome, obtaining compounds that inhibit proteasome formation, identifying compounds that are synthetic lethal with proteasome inhibitors, creating PROTAC to artificially induce mitophagy, and obtaining monobody against optineurin, which led to the elucidation of new functions of optineurin. During these studies, we also discovered a new mechanism for regulating proteasome expression, liquid droplet formation as a new degradation mechanism by the proteasome, and the ubiquitination-deubiquitination cycle, which is important for ribosome recycling.

研究分野：タンパク質分解

キーワード：プロテアソーム ユビキチン 化合物 PROTAC オートファジー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体の生命活動を支える主たる機能分子であるタンパク質は、数分～数ヶ月と個々に多様な半減期をもって代謝回転しており、この動的な新陳代謝の中心はタンパク質分解が担っている。プロテアソームとオートファジーは真核細胞内の主たるタンパク質分解系である。プロテアソームによるタンパク質分解は、ユビキチン修飾を目印とした高い選択性をもった分解であり、細胞周期、転写制御、シグナル伝達をはじめとした様々な生命活動の制御に必須の働きを担っている。一方、オートファジーは、細胞質成分や細胞内小器官を隔離膜で取り囲み、リソソームと融合させることによりその内容物を大規模に分解する系であり、栄養飢餓に应答してアミノ酸を確保する役割や、プロテアソームでは分解し得ないタンパク質凝集体やオルガネラの分解を行うことができる。この二大分解系は各々独自の生理的機能を有するとともに、タンパク質品質管理やオルガネラ恒常性維持に協調して働くことが知られている。いずれの分解系においても、その基質選択性に標的タンパク質のユビキチン修飾と特異的なデコーダー分子が重要な役割を果たしている。我々はこれまでに、プロテアソームユビキチン受容体サブユニットの発見とその多様性の機能解析、プロテアソーム会合因子による分子多様性とその生理的意義、プロテアソームの形成機構、PINK1-Parkin 経路による損傷ミトコンドリアのオートファジーによる排除機構(マイトファジー)について研究を行ってきた。これらの成果は、発生工学やゲノム編集を用いた遺伝学的解析、発現制御、変異体解析などの手法による細胞・生物個体の攪乱を通じて得られたものであるが、これら従来型の研究手法では、細胞の生存に必須な因子、多機能性タンパク質、非生理的に縮重的に(相補的に)働きうる分子群、短時間で生じる事象の経時的解析において困難に直面している。これらの問題を解決するためには、特定のタンパク質間相互作用を瞬時に阻害することが出来る研究手法の開発が不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、ユビキチンの主たる役割のひとつであるタンパク質分解・オルガネラ分解に焦点をあて、細胞内の二大分解系であるプロテアソームとオートファジーによる分解過程において、特定のタンパク質間相互作用をタイムリーに喪失させることが可能な化合物や阻害ペプチドを利用し、遺伝子改変や発現制御実験では解決できない諸問題の解明と制御を目指す。さらに、その成果を活かして、プロテアソームおよびオートファジー分解系と分解標的タンパク質(オルガネラ)を直接連携させるキメラ化合物を作出し、ユビキチン化を介さない直接的かつ選択的な分解誘導法の確立を目指す。

研究期間内に明らかにすることは以下の通りである。

- ・プロテアソームの複数のユビキチン受容体による基質選別機構の解明
- ・プロテアソーム会合因子によるプロテアソーム機能制御機構の解明
- ・プロテアソームのダイナミックな分子集合の生理的意義の解明
- ・複数のオートファジーアダプターによる基質選別機構の解明
- ・既知のオートファジー経路を介さない、ユビキチン依存性の新規オルガネラ分解機構の解明
- ・プロテアソームと標的タンパク質を連結し、分解を誘導する化合物の樹立
- ・オートファジーと標的タンパク質(オルガネラ)を連結し、分解を誘導する化合物の樹立

以上の課題について、ケモテクノロジーを駆使することにより、タンパク質分解の誘導・阻害のアウトプットを細胞生物学的・生理学的に観察・考察し、ユビキチンバイオロジー分野に新しい概念と発見をもたらす。

3. 研究の方法

α -ヘリックスを介したタンパク質間相互作用(PPI)を阻害するステーブルペプチドをデザイン・合成する方法は確立されており、研究開始当初はこの技術を用いて研究を推進する。同時に、低分子化合物・天然物取得のためのアッセイ系を立ち上げ、同様の効果を発揮する化合物の取得を目指す。PPI 阻害化合物の取得は必ずしも容易ではないため、立体構造情報に基づいた *in silico* スクリーニングを行うなど、多方面からアプローチする。

4. 研究成果

(1) ケモテクノロジーによるプロテアソーム制御

プロテアソームユビキチン受容体 Rpn10 の立体構造情報に基づき、小ポケットの存在する部位を絞り込み、*in silico* スクリーニングを行うことで結合化合物の候補を多数取得した。これらの化合物について SPR により結合・解離の評価を行い、有望な候補を得ることが出来た。今後は、本化合物の最適化、お

よび PROTAC 化を行い、ユビキチン化を介さない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を確立を目指す。

(2) 栄養環境に応答したプロテアソーム分子集合の動的制御の生理的意義の解明

プロテアソーム分子集合の要であるアセンブリーシャペロン Ump1 に結合する化合物を化合物アレイにより取得し、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。本化合物は生体内で誘導される内在性物質に類似した化合物であり、生体におけるプロテアソーム機能制御機構の新しい存在を示唆する手がかりを得た。

(3) プロテアソーム阻害と合成致死となる化合物として OSMI-1 の同定

プロテアソーム阻害と合成致死となる経路を同定することにより、プロテアソーム阻害剤使用時の体制克服を目指した。細胞死を誘導しない程度にプロテアソーム機能を阻害した状況でゲノムワイド siRNA スクリーニングを実施し、プロテアソーム機能低下時に細胞生存維持に働く機構を網羅的に探索した。その結果、O-GlcNAc 修飾経路がプロテアソーム機能低下に応答してプロテアソームの比活性(質)の維持に働くこと、プロテアソーム阻害剤と O-GlcNAc 転移酵素(OGT)阻害剤 OSMI-1 の併用により相乗的な細胞死を誘導することを明らかにした(iScience 2020)。

(4) プロテアソーム機能低下時に働く新しい機構 DDI2-Nrf3 軸の発見

プロテアソーム機能低下時には、プロテアソーム機能を是正しようとする細胞の応答機構として、プロテアソーム全33サブユニットの転写が一斉に亢進するbounce-back機構が知られる。この機構に関わる転写因子としてNrf1が知られていたが、我々はNrf1を小胞体膜から切り離すことにより活性化させるプロテアーゼDDI2を発見した (eLife 2016)。さらに、同じCNCファミリー転写因子であるNrf3の活性化にもDDI2が不可欠であること、Nrf3はプロテアソーム形成を支援するシャペロンPOMPの発現亢進に重要であることを明らかにした(Mol Cell Biol 2020)。Nrf3は大腸がんを高発現し、細胞の生存に重要な働きをしていることから、がん治療への応用が期待される。

(5) プロテアソーム発現誘導不全によるCD4⁺ T細胞の老化・疲弊

CD4⁺ T細胞の加齢に伴う機能低下が個体老化の促進や炎症を引き起こすことが注目されている。本研究開発において、細胞刺激に応じたプロテアソームの発現誘導の欠陥が老化・疲弊CD4⁺ T細胞の特徴であることを明らかにした(Genes Cells 2019)。通常のT細胞では、TCR刺激に際してMEK-ERK-AP-1経路、IKK-NFκB経路、calcineurin-NFAT経路を介して10倍以上のプロテアソーム遺伝子群の発現が誘導されるが、老化CD4⁺ T細胞では全く誘導されなくなること、逆にプロテアソーム機能低下(Rpn13^{-/-})T細胞ではPD-1⁺CD44^{High}の老化T細胞が顕著に増加しており、プロテアソーム機能の低下および発現誘導の減弱がCD4⁺T細胞の機能低下と密接に関連していることが示唆された。

(6) 高浸透圧刺激誘導性核内プロテアソーム液滴形成による核内タンパク質品質管理の場の構築

プロテアソーム局在可視化細胞樹立過程で、高浸透圧刺激によってプロテアソームが核内に液滴を形成することを佐伯班と共同で見いだした。核内に生じたユビキチン化された異常タンパク質とユビキチン鎖結合分子RAD23による液滴が形成され、さらにプロテアソームがリクルートされることにより核内異常タンパク質分解の場として機能していることを明らかにした(Nature 2020)。

(7) リボソームリサイクルに必要なユビキチン化-脱ユビキチン化サイクルの解明

タンパク質分解と合成はいずれも栄養応答の影響を大きく受け、両者は適切に制御される必要がある。タンパク質分解と合成の連携機構を探る過程で、リボソームに結合する唯一の脱ユビキチン化酵素であ

るOtu2に注目し、リボソームサブユニットeS7Aのコピキチン化とOtu2による脱コピキチン化のサイクルが効率的なタンパク質合成に必須であることを明らかにした(iScience 2021)。

(8) プロテアソーム機能低下による免疫不全を伴う自己炎症症候群の分子メカニズムの解明

近年、プロテアソームサブユニット変異による自己炎症症候群 PRAAS (proteasome-associated autoinflammatory syndrome)が知られていたが、新たに免疫不全を伴う自己炎症症候群(PRAAS with immunodeficiency, PRAAS-ID)の原因遺伝子変異 β 1i G156D、およびそのプロテアソーム機能異常を来すメカニズムの解明に成功した。プロテアソーム機能異常がきたす病態メカニズム解明やその制御、治療方法の開発に貢献することが期待される (Nature Communications 2021)。

(9)プロテアソーム活性化剤の探索

細胞中の latent なプロテアソームを活性化させる低分子化合物の取得を目指し、精製したプロテアソームを用いて、プロテアソームにより切断されると蛍光を発する基質を指標に、東大創薬機構の 20 万超の低分子化合物ライブラリーを用いてスクリーニングを実施した結果、in vitro でプロテアソームを強く活性化させる化合物を一つ得ることが出来た。In vitro ではプロテアソームのモデル基質 Suc-LLVY-MCA および変性 SOD1 タンパク質の分解を促進することが出来たが、細胞ではプロテアソームの活性化を認めることが出来なかった。プロテアソームと化合物の共結晶構造解析を試みるも構造を解くに至らなかった。当該化合物の類縁体の探索を AMED BINDS の支援により行い、数十の化合物を取得しプロテアソームの活性化を試みるも、いずれも活性可能性が低かった。引き続き AMED BINDS の支援の下、プロテアソームの X 線結晶構造解析データに基づいた *in silico* スクリーニングにより、プロテアソームが活性化させると考えられるポケットにはまり込む化合物の探索を継続中である。

(10) PROTAC を使用した人工ミトコンドリア分解系の構築

PROTAC を利用して人工的にマイトファジーを誘導してミトコンドリアを分解する系を構築した(内藤班との共同研究, JCB 2020)。さらにこの系を応用して、リン酸化コピキチンは Parkin の活性化に必要であるものの、マイトファジーの誘導には必須でないことを明らかにした。オートファジーアダプター Optineurin が ATG9A をミトコンドリア上にリクルートさせることでマイトファジーを駆動していることを発見した。

(11)ケモテクノロジーによるオートファジーアダプターの機能解析

オートファジーアダプター Optineurin に対する人工抗体モノボディを公募研究の林班と共同で開発した。これを細胞に発現させることで、Optineurin 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証明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Watanabe Ayaka, Yashiroda Hideki, Ishihara Satoshi, Lo Megan, Murata Shigeo	4. 巻 11
2. 論文標題 The Molecular Mechanisms Governing the Assembly of the Immuno- and Thymoproteasomes in the Presence of Constitutive Proteasomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1580 ~ 1580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11091580	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe Ayako, Hama Kotaro, Watanabe Kohei, Fujiwara Yuko, Yokoyama Kazuaki, Murata Shigeo, Takita Ryo	4. 巻 61
2. 論文標題 Controlled Tetradeuteration of Straight Chain Fatty Acids: Synthesis, Application, and Insight into the Metabolism of Oxidized Linoleic Acid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202202779	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanahashi Nobuyuki, Komiyama Moeko, Tanaka Mina, Yokobori Yuta, Murata Shigeo, Tanaka Keiji	4. 巻 105
2. 論文標題 The effect of nutrient deprivation on proteasome activity in 4-week-old mice and 24-week-old mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Nutritional Biochemistry	6. 最初と最後の頁 108993 ~ 108993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2022.108993	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takehara Y, Yashiroda H, Matsuo Y, Zhao X, Kamigaki A, Matsuzaki T, Kosako H, Inada T, Murata S	4. 巻 24
2. 論文標題 The ubiquitination-deubiquitination cycle on the ribosomal protein eS7A is crucial for efficient translation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 1-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterozygous missense variant of the proteasome subunit -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27085-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nobuyuki Tanahashi, Moeko Komiyama, Mina Tanaka, Yuta Yokobori, Shigeo Murata, Keiji Tanaka	4. 巻 7
2. 論文標題 The effect of nutrient deprivation on proteasome activity in 4-week-old mice and 24-week-old mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Nutr Biochem	6. 最初と最後の頁 1-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2022.108993	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Queliconi BB, Kojima W, Kimura M, Imai K, Udagawa C, Motono C, Hirokawa T, Tashiro S, Caaveiro JMM, Tsumoto K, Yamano K, Tanaka K, Matsuda N.	4. 巻 134
2. 論文標題 Unfolding is the driving force for mitochondrial import and degradation of the Parkinson's disease-related protein DJ-1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cell Sci	6. 最初と最後の頁 1-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.258653	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kojima W, Yamano K, Kosako H, Imai K, Kikuchi R, Tanaka K, Matsuda N.	4. 巻 17
2. 論文標題 Mammalian BCAS3 and C16orf70 associate with the phagophore assembly site in response to selective and non-selective autophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 2011-2036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2021.1874133	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Waku Tsuyoshi, Nakamura Nanami, Koji Misaki, Watanabe Hidenori, Katoh Hiroki, Tatsumi Chika, Tamura Natsuko, Hatanaka Atsushi, Hirose Shuuhei, Katayama Hiroyuki, Tani Misato, Kubo Yuki, Hamazaki Jun, Hamakubo Takao, Watanabe Akira, Murata Shigeo, Kobayashi Akira	4. 巻 40
2. 論文標題 NRF3-POMP-20S Proteasome Assembly Axis Promotes Cancer Development via Ubiquitin-Independent Proteolysis of p53 and Retinoblastoma Protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00597-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Eiichi, Okuno Shota, Hirayama Shoshiro, Arata Yoshiyuki, Goto Tsuyoshi, Kosako Hidetaka, Hamazaki Jun, Murata Shigeo	4. 巻 23
2. 論文標題 Enhanced O-GlcNAcylation Mediates Cytoprotection under Proteasome Impairment by Promoting Proteasome Turnover in Cancer Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101299 ~ 101299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101299	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takehara Yuka, Yashiroda Hideki, Matsuo Yoshitaka, Zhao Xian, Kamigaki Akane, Matsuzaki Tetsuo, Kosako Hidetaka, Inada Toshifumi, Murata Shigeo	4. 巻 24
2. 論文標題 The ubiquitination-deubiquitination cycle on the ribosomal protein eS7A is crucial for efficient translation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102145 ~ 102145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kojima Waka, Yamano Koji, Kosako Hidetaka, Imai Kenichiro, Kikuchi Reika, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 1
2. 論文標題 Mammalian BCAS3 and C16orf70 associate with the phagophore assembly site in response to selective and non-selective autophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2021.1874133	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Onishi Mashun, Yamano Koji, Sato Miyuki, Matsuda Noriyuki, Okamoto Koji	4. 巻 40
2. 論文標題 Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2020104705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamano Koji, Youle Richard J.	4. 巻 16
2. 論文標題 Two different axes CALCOCO2-RB1CC1 and OPTN-ATG9A initiate PRKN-mediated mitophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 2105 ~ 2107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1815457	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamano Koji, Kikuchi Reika, Kojima Waka, Hayashida Ryota, Koyano Fumika, Kawawaki Junko, Shoda Takuji, Demizu Yosuke, Naito Mikihiro, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 219
2. 論文標題 Critical role of mitochondrial ubiquitination and the OPTN/ATG9A axis in mitophagy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201912144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamazaki Jun, Murata Shigeo	4. 巻 21
2. 論文標題 ER-Resident Transcription Factor Nrf1 Regulates Proteasome Expression and Beyond	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3683 ~ 3683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103683	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arata Yoshiyuki, Watanabe Ayaka, Motosugi Ryo, Iemura Shun ichiro, Natsume Tohru, Mukai Kojiro, Taguchi Tomohiko, Hirayama Shoshiro, Hamazaki Jun, Murata Shigeo	4. 巻 24
2. 論文標題 FAM48A mediates compensatory autophagy induced by proteasome impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 559 ~ 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12708	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motosugi Ryo, Murata Shigeo	4. 巻 6
2. 論文標題 Dynamic Regulation of Proteasome Expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 eCollection2019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2019.00030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohigashi Izumi, Tanaka Yu, Kondo Kenta, Fujimori Sayumi, Kondo Hiroyuki, Palin Amy C., Hoffmann Victoria, Kozai Mina, Matsushita Yosuke, Uda Shinsuke, Motosugi Ryo, Hamazaki Jun, Kubota Hiroyuki, Murata Shigeo, Tanaka Keiji, Katagiri Toyomasa, Kosako Hidetaka, Takahama Yousuke	4. 巻 29
2. 論文標題 Trans-omics Impact of Thymoproteasome in Cortical Thymic Epithelial Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2901 ~ 2916.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.10.079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Arata Yoshiyuki, Watanabe Ayaka, Motosugi Ryo, Murakami Ryuichi, Goto Tsuyoshi, Hori Shohei, Hirayama Shoshiro, Hamazaki Jun, Murata Shigeo	4. 巻 24
2. 論文標題 Defective induction of the proteasome associated with T cell receptor signaling underlies T cell senescence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 801 ~ 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12728	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bai Minghui, Zhao Xian, Sahara Kazutaka, Ohte Yuki, Hirano Yuko, Kaneko Takeumi, Yashiroda Hideki, Murata Shigeo	4. 巻 9
2. 論文標題 In-depth Analysis of the Lid Subunits Assembly Mechanism in Mammals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 213 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom9060213	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda Sayaka, Tsuchiya Hikaru, Kaiho Ai, Guo Qiang, Ikeuchi Ken, Endo Akinori, Arai Naoko, Ohtake Fumiaki, Murata Shigeo, Inada Toshifumi, Baumeister Wolfgang, Fernandez-Busnadiego Ruben, Tanaka Keiji, Saeki Yasushi	4. 巻 578
2. 論文標題 Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 296 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-1982-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Noriyuki, Yamano Koji	4. 巻 in press
2. 論文標題 Two sides of a coin: Physiological significance and molecular mechanisms for damage-induced mitochondrial localization of PINK1 and Parkin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.03.009	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koyano Fumika, Yamano Koji, Kosako Hidetaka, Kimura Yoko, Kimura Mayumi, Fujiki Yukio, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Parkin mediated ubiquitylation redistributes MITOL/March5 from mitochondria to peroxisomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e47728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201947728	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koyano Fumika, Yamano Koji, Kosako Hidetaka, Tanaka Keiji, Matsuda Noriyuki	4. 巻 294
2. 論文標題 Parkin recruitment to impaired mitochondria for nonselective ubiquitylation is facilitated by MITOL	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10300 ~ 10314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.006302	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wu W, Sahara K, Hirayama S, Zhao X, Watanabe A, Hamazaki J, Yashiroda H, Murata S.	4. 巻 10
2. 論文標題 PAC1-PAC2 proteasome assembly chaperone retains the core 4- 7 assembly intermediates in the cytoplasm.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gene to Cells	6. 最初と最後の頁 839-848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12631.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koizumi S, Hamazaki J, Murata S.	4. 巻 94
2. 論文標題 Transcriptional regulation of the 26S proteasome by Nrf1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.	6. 最初と最後の頁 325-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.94.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 川邊明広, 濱崎純, 村田茂穂
2. 発表標題 プロテアソーム活性を指標にしたCRISPRスクリーニングによる哺乳類プロテアソーム機能制御因子の網羅的探索
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	八代田英樹、竹原由香、松尾芳隆、Xian Zhao, 神垣あかね、松崎哲郎、小迫英尊、稲田利文、村田茂穂
2. 発表標題	効率的なタンパク質合成にはリボソームタンパク質eS7がユビキチン化と脱ユビキチン化されることが重要である。
3. 学会等名	第95回日本生化学大会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Shoshiro Hirayama, Yusen Men, Shinpei Ao, Yasuyuki Sakurai, Megan Lo, and Shigeo Murata
2. 発表標題	Sorting of amyloidogenic tau repeat domain to the proteasome and microautophagy by ESCRT-I and PTPN-23
3. 学会等名	The 10th International Symposium on Autophagy
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Shoshiro Hirayama, Yusen Men, Shinpei Ao, Yasuyuki Sakurai, Megan Lo, and Shigeo Murata
2. 発表標題	The ESCRT-I complex mediates proteasomal degradation via PTPN23
3. 学会等名	マルチモードオートファジー班会議
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Kenta Horie
2. 発表標題	AIRE leaves footprints on chromatin for immunological self-tolerance
3. 学会等名	第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 堀江健太
2. 発表標題 放射線照射が惹起する胸腺上皮細胞の分化不全
3. 学会等名 第7回理論免疫学ワークショップ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusen Men, Shoshiro Hirayama, Shinpei Ao, Yasuyuki Sakurai, Megan Lo, Shigeo Murata
2. 発表標題 Identification of factors modulating the clearance of aggregate-prone tau by genome-wide CRISPR screening
3. 学会等名 Ubiquitin New Frontier International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宗俊吾、藤原歩夢、平山尚志郎、村田茂穂
2. 発表標題 ユビキチン様タンパク質FUBIがUFD基質の分解や細胞増殖に関与するメカニズムの解明
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shungo Mune, Ayumu Fujiwara, Shoshiro Hirayama, Shigeo Murata
2. 発表標題 Analysis of the mechanism by which the ubiquitin-like protein FUBI regulates the degradation of ubiquitinated proteins and cell proliferation
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤雅和、濱崎純、村田茂穂
2. 発表標題 DDI2過剰発現によるプロテアソーム活性亢進マウスにおけるタンパク質恒常性への影響の解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下岡雅和、濱崎純、村田茂穂
2. 発表標題 プロテアソーム転写因子Nrf1活性化に働く新規プロテアーゼDDI2によるプロセシング条件の検討
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masakazu Shimooka, Jun Hamazaki, Shigeo Murata
2. 発表標題 Elucidation of the mechanism of cleavage of transcription factor Nrf1 by DDI2
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西澤晏理、平山尚志郎、村田茂穂
2. 発表標題 核のUFD経路の生理的意義の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増田竣, 入木朋洋, 安田柊, 小迫英尊, 平山尚志郎, 大竹史明, 佐伯泰, 濱崎純, 村田茂穂
2. 発表標題 Senescence-associated nuclear proteasome foci degrade p21 and suppress mitochondrial activation
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊綾香, 平山尚志郎, 村田茂穂
2. 発表標題 MHCクラスIの細胞膜表面における発現と抗原提示に関する新規因子の探索
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉敷純, 平山尚志郎, 小迫英尊, 濱崎純, 村田茂穂
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF181はプロテアソーム機能低下時のプロテアソーム活性維持に重要な役割を果たす
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山村まどか, 本杉良, 濱崎純, 村田茂穂
2. 発表標題 哺乳類プロテアソームの基礎的発現制御因子の探索
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Madoka Yamamura, Ryo Motosugi, Jun Hamazaki, Shigeo Murata
2. 発表標題 Screening of regulator of basal proteasome expression
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小湊樹、平山尚志郎、村田茂穂
2. 発表標題 加齢依存的に凝集するタンパク質の同定とその生理的意義の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上羅彩加、平山尚志郎、村田茂穂
2. 発表標題 26Sプロテアソームの細胞内局在制御機構とその生理学的意義の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八代田英樹、竹原由香、松尾芳隆、Xian Zhao、神垣あかね、松崎哲郎、小迫英尊、稲田利文、村田茂穂
2. 発表標題 翻訳におけるリボソームタンパク質eS7のユビキチン化/脱ユビキチン化の重要性
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム 第54回研究報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱崎純、村田茂穂
2. 発表標題 ユビキチン・プロテアソーム系の不調による炎症性疾患発症の分子機構
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会 総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 増田竣
2. 発表標題 哺乳類プロテアソームは細胞老化に伴い核内fociに局在し、p21分解やミトコンドリア活性の抑制に関わる
3. 学会等名 第20回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安田稔、入木朋洋、増田竣、平山尚志郎、濱崎純、村田茂穂
2. 発表標題 細胞老化依存的に生じるプロテアソームfociの機能解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusen Men, Shinpei Ao, Yasuyuki Sakurai, Shoshiro Hirayama, Shigeo Murata
2. 発表標題 Identification of factors modulating the clearance of aggregate-prone tau by genome-wide CRISPR screening
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shota Okuno, Eiichi Hashimoto, Shoshiro Hirayama, Hidetaka Kosako, Jun Hamazaki, and Shigeo Murata
2. 発表標題 The ubiquitin ligase RNF181 plays a pivotal role in sustaining the mammalian proteasome activity unde proteasome impairment.
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安河内巧、伊藤隆裕、平山尚志郎、村田茂穂
2. 発表標題 ダイニン依存的新規アグリソーム形成機構の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青新平、櫻井靖之、平山尚志郎、村田茂穂
2. 発表標題 Identification of factors modulating the clearance of aggregated tau by genome-wide screening
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原歩夢、横森一泉、青新平、平山尚志郎、村田茂穂
2. 発表標題 核および細胞質特異的なユビキチン依存性タンパク質分解機構の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murata S
2. 発表標題 How cells respond to proteasome impairment
3. 学会等名 Z-ZOMES Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田茂穂
2. 発表標題 プロテアソームの機能制御と病態
3. 学会等名 第1回大阪骨関節コロキウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田茂穂
2. 発表標題 易凝集性タンパク質のコピキチン依存的細胞内局在制御機構
3. 学会等名 第14回臨床ストレス応答学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田茂穂
2. 発表標題 プロテアソームの機能制御と病態
3. 学会等名 Science Pioneers Consortium 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田茂穂
2. 発表標題 ケモテクノロジーを利用したタンパク質分解制御
3. 学会等名 新学術「ケモユピキチン」キックオフシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村田茂穂
2. 発表標題 ケモテクノロジーを利用したタンパク質分解制御
3. 学会等名 第1回新学術「ケモユピキチン」班会議・第2回ユピキチン研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学大学院薬学系研究科蛋白質代謝学教室ホームページ http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tanpaku/ 東京都医学総合研究所ユピキチンプロジェクトホームページ http://www.igakuken.or.jp/protein/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山野 晃史 (Yamano Koji) (30547526)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授 (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------