

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2012～2016

課題番号：24112002

研究課題名(和文)直鎖状ポリユビキチン鎖の選択的生成機構とその役割

研究課題名(英文)Generation and function of linear ubiquitin chains

研究代表者

岩井 一宏(IWAI, Kazuhiro)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：60252459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 177,700,000円

研究成果の概要(和文)：ユビキチン修飾系は分解のみならず、多様な様式でタンパク質の機能を制御する翻訳後修飾系である。本研究は新学術領域【ユビキチン制御】の計画研究の一つとして、研究代表者が発見した直鎖状ユビキチン鎖(M1鎖)の生理学的、病理学的役割、選択的M1鎖生成メカニズム、M1鎖生成阻害剤の免疫疾患治療薬としての可能性等を検索した。その結果、1．M1鎖はB細胞の機能発現に必須であること、2．M1鎖を選択的に生成する酵素と切断酵素が複合体を形成していること、3．M1鎖がB細胞リンパ腫の発症に関与すること、4．肺日和見感染症の原因真菌、アスペルギルスはM1鎖生成抑制して感染を成立させること等を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The ubiquitin conjugation system is one of the most important reversible post-translational modification system that regulates functions of proteins in a wide variety of ways. This is one of the eight research projects of New aspect of the ubiquitin system : its enormous roles in protein regulation an research area of Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas. Pathophysiological roles of the ligase that generate M1-linked chain and mechanism underlying M1-chain generation was studied. Then, I found that 1. M1-chains are essential for the function of B lymphocytes, 2.the ligase (LUBAC) and de ubiquitinating enzymes (OTULIN and CYLD) that are specific for M1-linked chains always form complex and tune strength of NF-kappaB activation elicited by M1-chains, M1-chains are involved in the oncogenesis of B cell lymphomas, and Aspergillus, an opportunistic pathogen for pneumonia, infects to lung by suppressing the generation of M1-chains.

研究分野：生体分子医学

キーワード：直鎖状ユビキチン鎖 ユビキチン NF-kappaB Bリンパ球 B細胞リンパ腫 アスペルギルス

## 1. 研究開始当初の背景

ユビキチン修飾系は分解のみならず、多様な様式でタンパク質の機能を制御する翻訳後修飾系である。発見の経緯もあり、「ユビキチン」=「分解」として研究が進んできたが、近年では分解以外にも多彩な様式でタンパク質の機能を制御する翻訳後修飾系であることが明確となっている。細胞内には多様なユビキチン鎖が存在し、ユビキチン鎖の種類によってタンパク質の制御様式が異なる。研究代表者は直鎖状ユビキチン鎖(M1鎖)を選択的に生成するLUBACユビキチンリガーゼを発見した。LUBACは活性中心サブユニットであるHOIPと、2つのアクセサリサブユニットであるHOIL-1L、SHARPINから構成されている。代表者らはこれまでLUBACによるM1鎖生成が種々の刺激依存的なNF- $\kappa$ B活性化に關与することを報告してきた。

## 2. 研究の目的

本研究は新学術領域【ユビキチン制御】の計画研究の1つである。同領域研究では多様なユビキチン修飾：ユビキチンコードによる多彩な細胞機能制御機構の解明を柱の1つとしており、本研究はその一環として、研究代表者が世界に先駆けて同定した直鎖状ユビキチン鎖(M1鎖)の生理学的、病理学的役割、選択的M1鎖生成メカニズム、M1鎖生成阻害剤の免疫・アレルギー疾患治療薬としての可能性等を検索した。さらに、今後のユビキチン研究の必須なインフラ整備にも貢献することを目指した。

## 3. 研究の方法

1. 研究代表者らはHOIPのコンディショナルノックアウトマウス、HOIL-1Lノックアウトマウス、SHARPINの自然変異マウスであるcpdmマウスを開発、導入しており、それらのマウスを用いて、LUBAC、直鎖状ユビキチン鎖の生理学的、病理学的役割を解析した。

2. LUBACを構成するHOIP、HOIL-1L、SHARPINには多様なドメインが存在している(図)。それらのドメインの役割を解析するために、それらのドメインの欠失、活性喪失変異体を作製し、LUBACサブユニット欠失細胞などに導入し、それらの機能解析を推進した。とりわけ本研究ではHOIPのN末端領域に存在するPUBドメインを中心に解析を推進した。

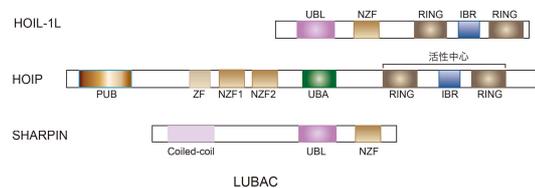


図 LUBACサブユニットのドメイン構造

3. 直鎖状ユビキチン鎖は研究代表者が発見したユビキチン鎖であり、解析に必要な試薬が不足している。そこで、ユビキチン間結合部位のペプチドをマウスに免疫し、直鎖状ユビキチン鎖を選択的に認識するモノクローナル抗体の樹立を進めた。

## 4. 研究成果

### 1. 直鎖状ユビキチン鎖によるNF- $\kappa$ B活性化機構の生理的および病理的役割の解析

#### a) 直鎖状ユビキチン鎖のBリンパ球の発生分化、機能に果たす役割

Bリンパ球の発生分化、機能発現にはNF- $\kappa$ Bの関与が知られている。そこでB細胞特異的にHOIPのユビキチンリガーゼ活性中心を欠損したマウスを作製し、B細胞における直鎖状ユビキチン鎖の役割を検索した。B細胞は大きく2種に分類される。直鎖状ユビキチン鎖が全く生成できなくても、その1種であるコンベンショナルなB細胞の分化は正常であった。しかし、抗体産生機能はほぼ消失するなど、その機能は強度に障害されていた。また、亜群とも考えられるもう1つのB細胞であるB1細胞の分化異常があることを報告した。また、HOIP欠損マウスは胎生11.5日で死亡することを見出した。

#### b) SHARPIN欠損による自己炎症、免疫不全発症の分子メカニズムの解析

LUBACの2つのアクセサリサブユニットのうち、HOIL-1L欠損マウスは顕著な症状を呈さないが、SHARPINを欠損したcpdmマウスは慢性皮膚炎などの多彩な慢性炎症症状と免疫不全を呈する。そのメカニズムの解析を目指し、SHARPINを欠損したcpdmマウスとHOIL-1Lノックアウトマウスの交配実験を進めた。HOIL-1L KOマウスにcpdm遺伝子座をヘテロで有しても、自己炎症等の症状は発症しなかったが、cpdmマウスにHOIL-1L変異遺伝子座を1つ導入するとcpdmマウスの症状が増強した。HOIL-1L変異遺伝子座の導入でLUBACの量が減少するので、SHARPINの欠損によって自己炎症等の症状が発症すること、LUBACの量が症状の強度を既定している

と考えられた。また、SHARPIN の欠損によって症状は生じる理由としては、SHARPIN の欠損が HOIL-1L の欠損よりも細胞を種々の刺激依存的な細胞死により高感受性にするることによると考えられた。

#### c) LUBAC の免疫系における役割の解析

NF- B 活性化、細胞死抑制は免疫系の機能に深く関与しているため、すでに樹立していた遺伝子改変マウスに加え、新規に遺伝子改変マウスを作製し、免疫系における役割を中心に解析を進めた。まだ成果発表には至っていないが、免疫系での LUBAC の新機能も見出している。

## 2 . LUBAC リガーゼによる直鎖状ユビキチン鎖生成調節機構とその異常による疾患発症の解析

#### a)直鎖状ユビキチン鎖生成酵素(LUBAC)と切断酵素(OTULIN, CYLD)の相互作用による直鎖状ユビキチン鎖が惹起する反応の精巧な制御機構の発見

前述の様に LUBAC リガーゼ複合体は活性中心の HOIP と 2 つのアクセサリサブユニット HOIL-1L/SHARPIN から構成される。図に示す様にそれぞれのサブユニットには多種のドメインが存在するが HOIP の N 末端に存在する PUB ドメインは PNGase 等にも存在し、VCP/p97 結合ドメインとして報告されていた。VCP/p97 は複数のユビキチン結合タンパク質と相互作用しており、ユビキチン修飾系との機能連関も示唆されていたので、HOIP の PUB ドメインの機能解析を推進した。PUB ドメインの VCP 結合に必須であるアミノ酸を変異させた HOIP を発現させた細胞では野生型 HOIP を導入した細胞に比べ、NF- B 活性化が亢進していた。そこで、細胞内の直鎖状ユビキチン鎖の量を本研究で樹立した抗直鎖状ユビキチン鎖抗体(詳細は後述)で検出したところ、PUB ドメイン変異 HOIP を導入した細胞では直鎖状ユビキチン鎖の量が著増していた。領域内共同研究として計画研究 07 の佐伯と共同で質量分析解析を行い、直鎖状ユビキチン鎖選択的な脱ユビキチン化酵素である OTULIN と CYLD が PUB ドメイン結合タンパク質として同定された。PUB ドメインを介して直鎖状ユビキチン鎖を生成する酵素と切断する酵素が相互作用しており、刺激依存的な NF- B 活性化の強度を fine に調節していることを明らかにした。

本成果はイギリス、アメリカのグループによる OTULIN 変異によって、免疫応答を終息できないタイプの免疫不全を発症することの基礎を提供した。

#### b) アスペルギルスの病原性因子であるグリオトキシンが LUBAC 阻害剤であることの発見

NF- B は炎症性疾患やある種の腫瘍発生への関与が示唆されている。LUBAC による直鎖状ユビキチン鎖形成は NF- B に選択性が高いので選択的 NF- B 抑制剤の優れたターゲットであると考えられており、LUBAC の酵素活性を指標に LUBAC 阻害剤の開発を進めた。その結果、グリオトキシンを阻害剤として同定した。グリオトキシンはアスペルギルスの病原性因子である。アスペルギルスは肺日和見感染の病原性真菌なので、LUBAC を阻害することで病原微生物が感染を成立させることを報告した。本研究は、その後病原微生物が毒素等で LUBAC の機能を抑制して感染を成立させることを示す研究の端緒となった。

#### c) LUBAC が B 細胞リンパ腫発症に関与することの発見

B 細胞リンパ腫では NF- B の活性亢進が示唆されている。本研究で米国 NIH の Staudt 博士らと共同で、ABC タイプのびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(ABC DLBCL)で LUBAC の活性を亢進させる HOIP の SNP が集積し、LUBAC の発現を抑制することで ABC DLBCL 細胞株の増殖を抑制出来ることを見出した。

## 3 . 直鎖状ユビキチン鎖を選択的に認識するモノクローナル抗体の樹立

本新学術領域研究の目的の 1 つは今後のユビキチン研究の必須なインフラ整備である。研究代表者は自らが発見した直鎖状ユビキチン鎖を簡便に検出できるように、同ユビキチン鎖を選択的に識別するモノクローナル抗体の樹立を進め、成功した。同抗体は有用であり、2-a)で記載した HOIP の PUB ドメインの機能解析に大きく貢献した。樹立した抗直鎖状ユビキチン鎖はすでに市販されており、研究コミュニティーに広く利用されている。

5 . 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 23 件)

1. Shibata, Y., Tokunaga, F., Goto, E., Komatsu, G., Gohda, J., Saeki, Y., Tanaka, K., Takahashi, H., Sawasaki, T., Inoue, S., Oshiumi, H., Seya, T., Nakano, H., Tanaka, Y., Iwai, K., and Inoue, J.I. (2017) HTLV-1 Tax induces formation of the active macromolecular IKK complex by generating Lys63- and Met1-linked hybrid polyubiquitin chains. *PLoS Pathog.* 13, e1006162. doi: 10.1371/journal.ppat.1006162
2. Okamura, K., Kitamura, A., Sasaki, Y., Chung, D.H., Kagami, S., Iwai, K., and \*Yasutomo, K. (2016) Survival of mature T cells depends on signaling through HOIP. *Sci. Rep.* 6, 36135. doi: 10.1038/srep36135
3. Nakazawa, S., Oikawa, D., Ishii, R., Ayaki, T., Takahashi, H., Takeda, H., Ishitani, R., Kamei, K., Takeyoshi, I., Kawakami, H., Iwai, K., Hatada, I., Sawasaki, T., Ito, H., Nureki, O., and Tokunaga, F. (2016) Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Commun.* 24, 7:12547. doi: 10.1038/ncomms12547
4. Shimizu, S., Fujita, H., Sasaki, Y., Tsuruyama, T., Fukuda, K., and Iwai, K. (2016) Differential involvement of the NZF domains of SHARPIN and HOIL-1L in LUBAC-mediated cell death protection. *Mol. Cell. Biol.* 36, 1569-1583. doi:10.1128/MCB.01049-15
5. Bowman, J., Rodgers, M.A., Shi, M., Amatya, R., Hostager, B., Iwai, K., Gao, S.J., and Jung, J.U. (2015) Posttranslational Modification of HOIP Blocks Toll-Like Receptor 4-Mediated Linear-Ubiquitin-Chain Formation. *MBio.* 6, pii: e01777-15, 2015. doi: 10.1128/mBio.01777-15
6. Kumanomidou, T., Nishio, K., Takagi, K., Nakagawa, T., Suzuki, A., Yamane, T., Tokunaga, F., Iwai, K., Murakami, A., Yoshida, Y., Tanaka, K., and Mizushima, T. (2015) The Structural differences between a glycoprotein specific F-Box protein Fbs1 and its homologous protein FBG3. *PLoS One* 10, e0140366 doi: 10.1371/journal.pone.0140366.
7. Zhao, Y., Ma, C. A., Wu, L., Iwai, K., Ashwell, J. D., Oltz, E. M., Ballard, D. W., and \*Jain, A. CYLD and the NEMO zinc finger regulate tumor necrosis factor signaling and early embryogenesis. *J. Biol. Chem.* 290:22076-22084, 2015. doi: 10.1074/jbc.M115.658096
8. Matsunaga, Y., Nakatsu, Y., Fukushima, T., Okubo, H., Iwashita, M., Sakoda, H., Fujishiro, M., Yamamotoya, T., Kushiya, A., Takahashi, S., Tsuchiya, Y., Kamata, H., Tokunaga, F., Iwai, K., and Asano, T. LUBAC Formation Is Impaired in the Livers of Mice with MCD-Dependent Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm.* 2015:125380, 2015. doi: 10.1155/2015/125380.
9. MacDuff, D. A., Reese, T. A., Kimmey, J. M., Weiss, L. A., Song, C., Zhang, X., Kambal, A., Duan, E., Carrero, J. A., Boisson, B., Laplantine, E., Israel, A., Picard, C., Colonna, M., Edelson, B. T., Sibley, L. D., Stallings, C. L., Casanova, J. L., Iwai, K. and Virgin, H. W. (2015) Phenotypic complementation of genetic immunodeficiency by chronic herpesvirus infection. *eLife* 4:e04494. doi: 10.7554/eLife.04494, 2015.
10. Sasaki, K. and Iwai, K. Roles of linear ubiquitinylation, a crucial regulator of NF- $\kappa$ B and cell death, in the immune system. (2015) *Immunol. Rev.* 266, 175-189, 2015. doi: 10.1111/imr.12308.
11. Morimoto, D., Walinda, E., Fukada, H., Sou, Y. S., Kageyama, S., Hoshino, M., Fujii, T., Tsuchiya, H., Saeki, Y., Arita, K., Ariyoshi, M., Tochio, H., Iwai, K., Namba, K., Komatsu, M., Tanaka, K., Shirakawa, M. The unexpected role of polyubiquitin chains in the formation of fibrillar aggregates. (2015) *Nat. Commun.* 6, 6116. doi: 10.1038/ncomms7116
12. Sakamoto, H., Egashira, S., Saito, N., Kirisako, T., Miller, S., Sasaki, Y., Matsumoto, T., Shimonishi, M., Komatsu, T., Terai, T., Ueno, T., Hanaoka, K., Kojima, H., Okabe, T., Wakatsuki, S., Iwai, K. (corresponding author), and Nagano, T. (2015) Gliotoxin suppresses NF- $\kappa$ B activation by selectively inhibiting linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC). *ACS Chem. Biol.* 10, 675-681. doi: 10.1021/cb500653y.
13. Iwai, K. and Tanaka, K. (2014) Ubiquitin chain elongation: An intriguing strategy. *Molecular Cell* 56, 189-191. doi: 10.1016/j.molcel.2014.10.009.
14. Queisser, M. A., Dada, L. A., Deiss-Yehiely, N., Angulo, M., Zhou, G., Kouri, F. M., Knab, L. M., Liu, J., Stegh, A. H., DeCamp, M. M., Budinger, G. R., Chandel, N. S., Ciechanover, A., Iwai, K., and \*Sznajder, J. I. (2014) HOIL-1L Functions as the PKC $\zeta$  Ubiquitin Ligase to Promote Lung Tumor Growth. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 190, 688-698. doi: 10.1164/rccm.201403-0463OC.
15. Iwai, K., Fujita, H., and Sasaki, Y. (2014) Linear ubiquitin chains: NF- $\kappa$ B signalling, cell death, and beyond. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 15, 503-508. doi: 10.1038/nrm3836.
16. Rodgers, M. A., Bowman, J., Fujita, H., Orazio, N., Shi, M., Liang, Q., Amatya, R., Kelly, T. J., Iwai, K., Ting, J., and \*Jung, J. U. (2014) The linear ubiquitin assembly complex (LUBAC) is essential for NLRP3 inflammasome activation. *J. Exp. Med.* 211, 1333-1347. doi:10.1084/jem.20132486.
17. Tamiya, H., Terao, M., Takiuchi, T., Nakahara, M., Sasaki, Y., Katayama, I., Yoshikawa, H., and \*Iwai, K. (2014) IFN- $\gamma$  or IFN- $\alpha$  ameliorates chronic proliferative dermatitis by inducing expression of linear ubiquitin chain assembly complex. *J. Immunol.* 192, 3793-3804. doi: 10.4049/jimmunol.1302308.
18. Yang, Y., Schmitz, R., Mitala, J. J. Jr., Whiting, A., Xiao, W., Ceribelli, M., Wright, G. W., Zhao, H., Yang, Y., Xu, W., Rosenwald, A., Ott, G., Gascoyne, R. D., Connors, J. M., Rimsza, L. M., Campo, E., Jaffe, E. S., Delabie, J., Smeland, E. B., Braziel, R. M., Tubbs, R. R., Cook, J. R., Weisenburger, D. D., Chan, W. C., Wiestner, A., Kruehler, M. J.,

- Iwai, K., Bernal, F. and Staudt, L. M. (2014) Essential role of the linear ubiquitin chain assembly complex in lymphoma revealed by rare germline polymorphisms. **Cancer Discov.** 4, 480-493 doi:10.1158/2159-8290.CD-13-0915
19. Fujita, H., Rahighi, S., Akita, M., Kato, R., Sasaki, Y., Wakatsuki, S. and Iwai, K. (2014) Mechanism underlying IKK activation mediated by the linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC). **Mol. Cell. Biol.** 34, 1322-1335. doi: 10.1128/MCB.01538-13
  20. Takiuchi, T., Nakagawa, T., Tamiya, H., Fujita, H., Sasaki, Y., Saeki, Y., Takeda, H., Sawasaki, T., Buchberger, A., Kimura, T. and Iwai, K. (2014) Suppression of LUBAC-mediated linear ubiquitination by a specific interaction between LUBAC and the deubiquitinases CYLD and OTULIN. **Genes Cells.** 19, 254-272. doi: 10.1111/gtc.12128
  21. Sasaki, Y., Sano, S., Nakahara, M., Murata, S., Kometani, K., Aiba, Y., Sakamoto, S., Watanabe, Y., Tanaka, K., Kurosaki, K., and Iwai, K. (2013) Defective immune responses in mice lacking LUBAC-mediated linear ubiquitination in B cells. **EMBO J.** 32, 2463-2476. doi: 10.1038/emboj.2013.184.
  22. Blackwell, K., Zhang, L., Workman, L.M., Ting, A.T., Iwai, K., \*Habelhah, H. (2013) Two coordinated mechanisms underlie TNF $\alpha$ -induced immediate and delayed IKK activation. **Mol. Cell. Biol.** 33, 1901-1915. doi: 10.1128/MCB.01416-12.
  23. \*Tokunaga, F., Nishimasu, H., Ishitani, R., Goto, E., Noguchi, T., Mio, K., Kamei, K., Ma, A., Iwai, K. and \*Nureki, O. (2012) Specific recognition of linear polyubiquitin by A20 zinc finger 7 is involved in NF- $\kappa$ B regulation. **EMBO J.** 31, 3856-3870. doi: 10.1038/emboj.2012.241.

[学会発表](計 18 件)

1. Iwai, K. Patho-physiological functions of a new type of ubiquitin modification, linear ubiquitination. Invited Lecture, National Cancer Institute, October 14, 2015, Frederick, MD, USA.
2. Iwai, K. Patho-physiological functions of a new type of ubiquitin modification, linear ubiquitination. LLS Lecture, Northwestern University, Feinberg School of Medicine. October 13, 2015, Chicago, IL, USA.
3. Iwai, K. Patho-physiological functions of a new type of ubiquitin modification, linear ubiquitination. Invited Lecture, Sanford-Burham Medical Discovery Institute, October 12, 2015, La Jolla, California, USA.
4. Shimizu, S., Fujita, H., Sasaki, Y., and Iwai, K. Differential involvement of subunits of LUBAC ubiquitin ligase in signalling and cell death. EMBO Conference "Ubiquitin and ubiquitin-like modifiers: From molecular mechanisms to human diseases" HOTEL CROATIA CAVTAT, September 18-22, 2015, Cavtat, Croatia (Oral presentation).
5. Iwai, K. Linear ubiquitin chains: NF- $\kappa$ B activation, cell death, and cancer. International Symposium on Ubiquitin and Diseases. June 14-19, 2015, Dacheng Hotel, Zhangjiajie, China (Invited).
6. Iwai, K. Linear ubiquitin chains: a new regulator of NF- $\kappa$ B activation and cell death signaling. 1<sup>st</sup> SPS International Symposium Xiamen University, June 13, 2015, Xiamen, China (Invited).
7. Sakamoto, H., Egashira, S., Okabe, T., Nagano, T., and Iwai, K. Inhibition of LUBAC-mediated linear ubiquitination by a virulence factor of Aspergillus, gliotoxin. Cold Spring Harbor Laboratory meeting "The Ubiquitin Family", April, 21-25, 2015, Cold Spring Harbor, NY, USA (Oral presentation).
8. Iwai, K. Phenotypical difference between mice lacking subunits of LUBAC ubiquitin ligase. 1st International Symposium for New Aspects of the Ubiquitin Research November 10, 2014 Kyoto, Japan (invited).
9. Tamiya, H. and Iwai, K. Induction of expression of linear ubiquitin chain generating LUBAC ligase and amelioration of dermatitis in cpdm mice by interferons. The EMBO conference "Ubiquitin & ubiquitin-like proteins: At the crossroads from chromatin to protein" October 19-24, 2014 Buenos Aires, Argentina (Oral presentation).
10. Iwai, K. Linear ubiquitination: NF- $\kappa$ B signalling, cell death and beyond. August 22, 2014 Invited research seminar. the Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, University of Copenhagen, Denmark.
11. Iwai, K. Linear ubiquitination : a new regulator of NF- $\kappa$ B and cell death signaling. 2014 International Conference on Protein Metabolism & Diseases July 9-11, 2014 Yangyang, Korea (invited).
12. Iwai, K. Mechanism underlying linear ubiquitin-mediated NF- $\kappa$ B activation. Benzon Symposium Nuclear regulation by ubiquitin August 18-21, 2014 Copenhagen, Denmark (Oral presentation).
13. Fujita, H., Takiuchi, T., and Iwai, K. Molecular mechanism and regulation of linear chain-mediated NF- $\kappa$ B activation. Cold Spring Harbor Asia Conference " Protein Modifications & Homeostasis" June 16-20, 2014, Suzhou, China (Invited).
14. Iwai, K. Linear Polyubiquitination: a Crucial Regulator of NF- $\kappa$ B Activation. THE UEHARA MEMORIAL FOUNDATION SYMPOSIUM 2014, Innovative Medicine : Basic Research and Development. June 14-17, 2014, Tokyo, Japan (Invited).
15. Sasaki, Y., Fujita, H., and Iwai, K.

Differential requirement of LUBAC-mediated linear polyubiquitination in CD40- or BCR-mediated canonical NF-κB activation in B cells. The EMBO Conference “Ubiquitin and Ubiquitin-like Proteins: From structure to function” October 1-5, 2013 Riva del Garda, Italy.

16. Iwai, K. Linear polyubiquitination: a new regulator of NF-κB activation. The 35<sup>th</sup> Naito Conference “The Ubiquitin-Proteasome System: From Basic Mechanisms to Pathophysiological Roles” July 9-12, 2013 Sapporo, Japan (Invited)
17. Iwai, K. Linear polyubiquitination: a new regulator of NF-κB activation. The 38<sup>th</sup> FEBS congress symposium “Regulation of biological processes by ubiquitin and ubiquitin-like proteins in health and disease: proteolysis, autophagy and apoptosis” July 7, 2013, St. Petersburg, Russia (Invited)
18. Iwai, K. Linear polyubiquitination : A crucial regulator of NF-κB signaling. The 3rd International Symposium "Signaling and Regulation in the Immune and Nervous Systems“ November 22-23, 2012, Magdeburg, Germany (Invited)

〔図書〕(計 0 件)  
なし

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：新規なユビキチンリガーゼおよびその利用  
発明者：岩井 一宏  
権利者：京都大学  
種類：特許  
番号：10806539.2  
出願年月日：平成 24 年 1 月 30 日  
国内外の別：ヨーロッパ

取得状況 (計 3 件)

名称：新規なユビキチンリガーゼおよびその利用  
発明者：岩井 一宏  
権利者：京都大学  
種類：特許  
番号：特許 5234865 号  
登録年月日：平成 25 年 4 月 5 日登録 平成 27 年 6 月 25 日 京都大学移管  
国内外の別：日本

名称：UBIQUITIN LIGASE AND USE THEREOF  
発明者：岩井 一宏  
権利者：京都大学  
種類：特許  
番号：8,56,094 B2  
登録年月日：平成 25 年 10 月 1 日登録 平成

27 年 8 月 12 日 京都大学移管  
国内外の別：米国

名称：UBIQUITIN LIGASE HAVING LINEAR POLYUBIQUITINATIONACTIVITY AND USE THEREOF

発明者：岩井 一宏

権利者：京都大学

種類：特許

番号：217972

登録年月日：平成 27 年 12 月 25 日

国内外の別：イスラエル

〔その他〕

研究室ホームページ：

<http://mcp.med.kyoto-u.ac.jp/>

新学術領域ホームページ：

<http://ubiquitin.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岩井 一宏(Iwai, Kazuhiro)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号： 6 0 2 5 2 4 5 9

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

( )