

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04694

研究課題名(和文)直鎖状ユビキチン産生酵素(LUBAC)の相互作用因子探索と生理機能解析

研究課題名(英文) Screening for interactors of linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC), and studies on their physiological functions

研究代表者

徳永 文稔 (TOKUNAGA, Fuminori)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00212069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、ユビキチンのN末端を介して直鎖状ユビキチン鎖を生成するLUBACユビキチンリガーゼを同定し、LUBACが自然免疫や炎症応答に重要なNF- κ Bシグナルを活性化することを見出した。本研究では直鎖状ユビキチン鎖に結合し、NF- κ B制御に関わるoptineurin(OPTN)に着目した。その結果、正常型OPTNはNF- κ B活性化経路やアポトーシスを抑制するが、筋萎縮性側索硬化症(ALS)を惹起するOPTN変異体では直鎖状ユビキチン鎖に結合できず、NF- κ B活性が恒常的に亢進するとともに運動ニューロンに直鎖状ユビキチンが蓄積し、慢性神経炎症とアポトーシスを亢進させることを見出した。

研究成果の概要(英文)：We identified LUBAC ubiquitin ligase complex, which specifically generates the N-terminal Met(M)1-linked linear polyubiquitin chain, and LUBAC is involved in the NF- κ B activation pathway to regulate innate immune and inflammatory responses. In this study, we focused on optineurin (OPTN), a linear ubiquitin-binding and NF- κ B-suppressive protein. Wild-type OPTN down-regulates NF- κ B activation and apoptosis, whereas OPTN mutants which cause amyotrophic lateral sclerosis (ALS) failed to suppress these cellular functions due to the lack of linear ubiquitin binding ability. Furthermore, immunohistochemical analyses of motor neurons from OPTN-associated ALS patients revealed that linear ubiquitin and activated NF- κ B partially colocalized with cytoplasmic inclusions. Taken together, OPTN regulates both NF- κ B activation and apoptosis via linear ubiquitin-binding, and the loss of this ability may lead to ALS by sustained neuroinflammation and enhanced apoptosis.

研究分野：医化学一般

キーワード：酵素 タンパク質 細胞・組織 シグナル伝達 炎症

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

ユビキチンは低分子量(8.6 kDa)球状タンパク質で、ヒトでは600~800種存在するユビキチンリガーゼ(E3)によって時空間特異的に認識された標的タンパク質に共有結合される翻訳後修飾因子である。さらに、ユビキチンは、分子内の7つのLys残基やN末端Metを介して数珠状に連結したポリユビキチン鎖を生成し、その連結様式によってプロテアソーム依存性タンパク質分解、NF- κ B経路などシグナル伝達、損傷に伴うDNA修復、エンドサイトーシスなど多彩な細胞機能を発揮するという特徴を有する。

研究代表者は、岩井一宏教授(現:京大・院医)研究室在籍時にHOIL-1L、HOIP、SHARPINのサブユニットからなるE3複合体(LUBAC)がユビキチンのN末端Met1を介して新規「直鎖状ユビキチン鎖」を生成し、免疫や炎症応答に中枢的な役割を果たすNF- κ Bシグナル伝達経路を制御することを見出した(Tokunaga F. *et al.*, *Nature Cell Biol.*, 2009)。さらに、LUBAC構成サブユニット(SHARPIN)の欠損マウスは、重篤な慢性皮膚炎を引き起こし、その原因がLUBACの不安定化によってNF- κ B活性の減弱とアポトーシスの亢進であることを突き止めた(Tokunaga F. *et al.*, *Nature*, 2011)。

その後我々は、LUBAC活性に拮抗的に働く脱ユビキチン化酵素としてA20とCYLDを同定した。興味深いことに、A20はユビキチン分解ではなく、C末端ZF7領域が直鎖状ユビキチンに特異的に結合することがNF- κ B活性抑制に必須であると構造的に解明した(Tokunaga F. *et al.*, *EMBO J.*, 2012)。このように、LUBACによる直鎖状ユビキチン鎖の生成とNF- κ Bシグナル制御機構は、岩井教授グループを中心に同定・解明が進められたオリジナリティの高い研究であるが、今日では世界中から注目されるに至り、NF- κ Bシグナルが関与する自然・獲得免疫、リンパ球成熟、骨形成、インフラマソーム活性制御、プログラム細胞死、インターフェロン産生経路調節など広範な生理機能への関与が明らかにされてきた。また、その異常は癌、炎症性疾患、自己免疫疾患を発症させることも示されてきた。

2. 研究の目的

本研究期間内に申請者は、細胞内LUBACと生理的に会合し、NF- κ Bシグナル発信に関与する新規タンパク質群を同定する目的で、生化学的精製とコムギ無細胞発現系を用いた2万個のヒトタンパク質との相互作用探索を行う。精製したLUBAC画分は、質量分析によって含有タンパク質を同定し、全体構造を解明する。また、ヒトタンパク質との網羅的インタラクトーム解析からLUBACと相互作用する可能性が高いタンパク質の

同定を目指す。これらの解析から得られる新規LUBAC活性制御因子候補について、ノックアウト細胞・マウスを構築することでNF- κ Bシグナル制御に与える生理機能を解明する。

3. 研究の方法

細胞内在性のLUBACは生化学的カラムクロマト法によって精製し、質量分析によって構成タンパク質を同定する。精製されたLUBACは超分子複合体の立体構造を解析する。また、連携研究者は、コムギ無細胞発現系を用いたヒト2万個のタンパク質アレイから網羅的な相互作用解析に着手する。同定されたタンパク質は、LUBACとの生理的な会合やNF- κ Bシグナル活性制御を中心に、自然・獲得免疫における機能を細胞レベルやノックアウトマウス作製による表現型解析によって明らかにする。

4. 研究成果

(1) optineurin(OPTN)の直鎖状ユビキチン結合性とその不全による筋萎縮性側索硬化症

OPTNは、NF- κ B活性化経路において重要な酵素であるI κ Bキナーゼの制御因子(NEMO)に高い相同性を示すタンパク質で、NF- κ B活性やインターフェロン産生経路を抑制すること、オートファジー(細胞内の自食作用)を制御すること、細胞内膜輸送に関与することなどが報告されている。さらに、OPTN遺伝子の変異は、原発開放隅角緑内障(POAG)や筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患を引き起こすことが報告されている。しかし、OPTNがなぜ二つの異なる疾患を発症するのか、そのメカニズムについては不明である。そこで、我々はこれまでに見出されたPOAGを発症する変異体(6種)とALSを発症する変異体(5種)を作製し、包括的にNF- κ B活性制御や直鎖状ユビキチン鎖結合との連関を解析した(図1A)。

その結果、POAG型OPTN変異体は野生型同様、強くNF- κ B活性を抑制するが、ALS型変異体の多くはNF- κ B活性抑制能を喪失していることを突き止めた(図1B)。これらは、UBANドメインの欠損やアミノ酸置換に起因しており、OPTNのNF- κ B阻害活性にUBANドメインが重要であり、その機能破綻がALS発症に関連することが示唆された。そこで、UBANドメインと直鎖状ユビキチン鎖との結合を明らかにするため、共結晶構造解析を行った。その結果、オプチニューリンのUBANドメインは二量体を形成し、その両側に直鎖状ユビキチンが結合していることを見出した(図1C)。さらに、ALS患者で変異がみられたE478は直鎖状ユビキチン結合に重要なアミノ酸であることが示された。

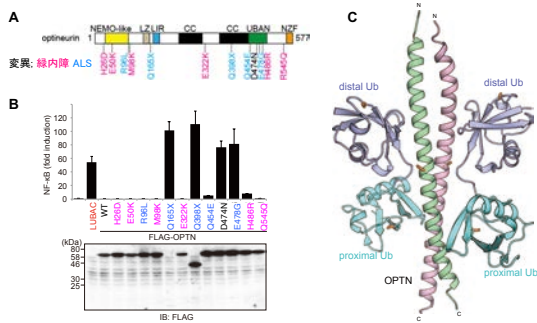


図1 OPTNによるNF-κB阻害と直鎖状ユビキチン鎖結合 (A)OPTNのドメイン構造と疾患を引き起こす変異。(B)LUBACによるNF-κB活性化に対するOPTNの影響。(C)OPTN-UBAN1ドメインと直鎖状ユビキチンとの共結晶構造。

この結果は、**OPTNの直鎖状ユビキチン鎖結合能の喪失がALS発症を引き起こす**可能性を示唆する。実際に、OPTN遺伝子変異(Q398XやE478G変異)を伴うALS患者由来の運動ニューロンの病理染色を行ったところ、これらの患者由来標本では直鎖状ユビキチンや活性型NF-κB因子(リン酸化p65)が細胞質凝集体に染色されることが見出され(図2)、細胞死の指標である活性型カスパーゼ3の染色も亢進していた。

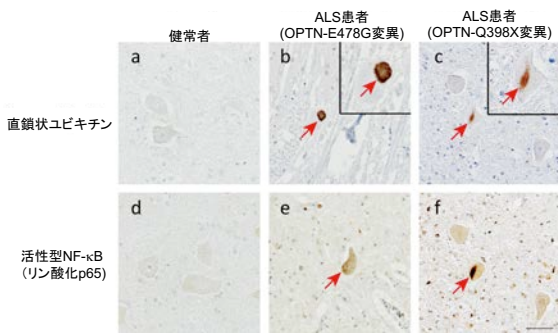


図2 ALS患者で見られる直鎖状ユビキチン鎖陽性の凝集体 (a-c)直鎖状ユビキチン鎖のシグナル (d-f) 活性型NF-κBのシグナル

これらの結果から、OPTNは生理的にはNF-κB活性やアポトーシスを抑制し、細胞の生死に関わる重要なシグナル伝達経路を制御することが示された(図3左)。一方、ALSを引き起こすOPTN変異では、直鎖状ユビキチン鎖に結合できないためNF-κB活性が恒常的に亢進すると考えられる。このため、患者の運動ニューロンでは、直鎖状ユビキチンや活性型NF-κB因子(P-p65)がサイトゾル凝集体に蓄積し、細胞死(アポト

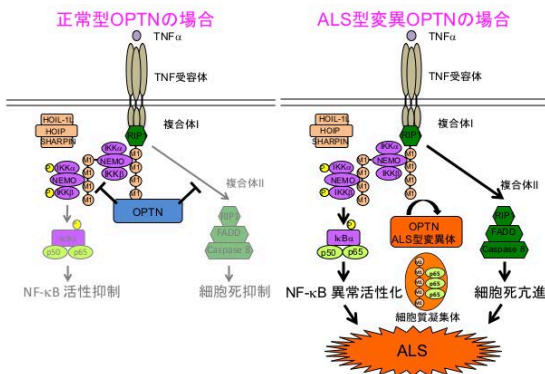


図3 OPTNによる細胞生死シグナル制御とALSへの関与 (左) 正常型OPTNによるシグナル制御 (右) ALS型変異によるOPTNの機能破綻と、NF-κB活性・細胞死の亢進、直鎖状ユビキチン鎖陽性細胞質凝集体の形成

ーシス反応)も亢進すると示唆された(図3右)。本研究から**OPTNの機能不全によって神経炎症の持続的亢進と神経細胞死の促進が起こり、これがALS発症に関わる**可能性が示された。本研究からタンパク質分解ではなく、炎症惹起に関わる「直鎖状ユビキチン鎖」がサイトゾル凝集体に局在し、神経細胞死に関わるという全く新しい知見を得た。本研究は、ALS発症の新たな細胞機構を示したものと、Nature Communications誌(文献10)に掲載され、読売新聞でも紹介された。

(2) LUBACのアポトーシスにおける分子切断と機能制御

LUBACは、炎症性サイトカイン(TNF-α)によって引き起こされる外因性アポトーシスの過程で、HOIPがカスパーゼによって限定分解を受け、これに伴ってN末端部の脱ユビキチン化酵素(DUB)結合部位を含む活性抑制的領域とC末端部ユビキチンリガーゼ領域に分割されることを見出した。N末端領域では、NF-κB活性を抑制するDUBであるOTULINやCYLD-SPATA2複合体に結合し、基質であるNEMOやFADDの脱ユビキチン化を亢進することを見出した。一方、C末端領域はユビキチンリガーゼ活性を保持し、FADDがLUBACの新規基質であり、アポトーシスの過程でこれら基質タンパク質の直鎖状ユビキチン化が減弱することを見出した(図4)。本研究は、Biochem Biophys Res Commun誌に発表した(文献6)。

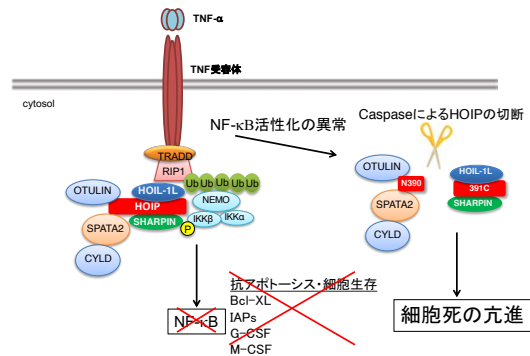


図4 TNF受容体を介したNF-κBシグナルとアポトーシスにおけるLUBACの関与

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計17件)

- Oikawa D, Shiota M, Tokunaga F, Wanibuchi H. Generation of rat monoclonal antibodies specific for DZIP3. *Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.*、査読有、印刷中
- Hattori M, Oikawa D, Amano H, Yasuda M, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Terawaki S, Wakamatsu K, Tokunaga F, Ishikawa O, Shimizu A. Mechanistic insight into the repigmentation of piebaldism: functional characterization

- of a mutant KIT in melanocyte regeneration.、*J. Dermatol.*、査読有、印刷中
- ③ Hattori M, Ishikawa O, Oikawa D, Amano H, Yasuda M, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Terawaki SI, Wakamatsu K, Tokunaga F, Shimizu A.、In-frame Val²¹⁶-Ser²¹⁷ deletion of KIT in mild piebaldism causes aberrant secretion and SCF response.、*J. Dermatol. Sci.*、査読有、印刷中
- ④ Kuriyama Y, Hattori M, Mitsui T, Nakano H, Oikawa D, Tokunaga F, Ishikawa O, Shimizu A.、Generalized verrucosis caused by various human papillomaviruses in a patient with GATA2 deficiency.、*J. Dermatol.*、査読有、印刷中
DOI: 10.1111/1346-8138.14149
- ⑤ Hattori M, Shimizu A, Oikawa D, Kamei K, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Tokunaga F, Ishikawa O.、Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of pretibial dystrophic epidermolysis bullosa.、*Br. J. Dermatol.*、査読有、177 巻、2017、e92-e93
DOI: 10.1111/bjd.15342
- ⑥ Goto E and Tokunaga F.、Decreased linear ubiquitination of NEMO and FADD on apoptosis with caspase-mediated cleavage of HOIP.、*Biochem. Biophys. Res. Commun.*、査読有、485 巻、2017、152-159.
DOI:10.1016/j.bbrc.2017.02.040.
- ⑦ Yamamotoya T, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Fukushima T, Yamazaki H, Kaneko S, Fujishiro M, Kikuchi T, Kushiya A, Tokunaga F, Asano T, and Sakoda H.、Reduced SHARPIN and LUBAC formation may contribute to CCl₄- or acetaminophen-induced liver cirrhosis in mice.、*Int. J. Mol. Sci.*、査読有、18巻、2017、E326.
DOI: 10.3390/ijms18020326.
- ⑧ 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.、HTLV-1 Tax induces formation of the active macromolecular IKK complex by generating Lys63- and Met1-linked hybrid polyubiquitin chains.、*PLoS Pathog.*、査読有、13 巻、2017、e100162
DOI: 10.1371/journal.ppat.1006162.
- ⑨ Omura H, Oikawa D, Nakane T, Kato M, Ishii R, Ishitani R, Tokunaga F, and Nureki O. Structural and functional analysis of DDX41: a bispecific immune receptor for DNA and cyclic dinucleotide. *Sci. Rep.*、査読有、6 巻、2016、34756
DOI: 10.1038/srep34756.
- ⑩ 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. Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Commun.*、査読有、7 巻、2016、12547
DOI: 10.1038/ncomms12547.
- ⑪ Saitoh Y, Hamano A, Mochida K, Takeya A, Uno M, Tsuruyama E, Ichikawa H, Tokunaga F, Utsunomiya A, Watanabe T, and Yamaoka S.、A20 targets caspase-8 and FADD to protect HTLV-I-infected cells.、*Leukemia*、査読有、30 巻、2016、716-727
DOI: 10.1038/leu.2015.267
- ⑫ 徳永文稔、直鎖状ユビキチン鎖生成を介した炎症・免疫シグナル制御と疾患、*大阪市医学会雑誌* (The Journal of Osaka City Medical Association)、査読無、65巻、2016、7-12
- ⑬ 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.、The Structural Differences between a Glycoprotein Specific F-box Protein Fbs1 and its Homologous Protein FBG3.、*PLoS One*、査読有、10 巻、2015、e0140366
DOI : 10.1371/journal.pone.0140366
- ⑭ 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 non-alcoholic steatohepatitis.、*Mediators Inflamm.*、査読有、2015 巻、2015、125380
DOI: 10.1155/2015/125380
- ⑮ Sato Y, Goto E, Shibata Y, Kubota Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Kubota K, Inoue J, Takekawa M, Tokunaga F, and Fukai S.、Structures of CYLD USP with Met1- or Lys63-linked diubiquitin reveal mechanisms for dual specificity.、*Nat. Struct. Mol. Biol.*、査読有、22 巻、2015、222-229
DOI: 10.1038/nsmb.2970
- ⑯ Kato M, Shimizu A, Yokoyama Y, Kaira K, Shimomura Y, Ishida-Yamamoto A, Kamei K, Tokunaga F, and Ishikawa O.、A novel autosomal recessive mutation of DSG4 causes monilethrix through the ER stress response.、*J. Invest. Dermatol.*、査読有、135 巻、2015、1253-1260
DOI : 10.1038/jid.2015.12
- ⑰ 徳永文稔、直鎖状ユビキチン鎖による炎症制御、*臨床免疫・アレルギー科*、査読無、63 巻、2015、495-501

〔学会発表〕(計 31 件)

- ① Oikawa D, Hanada K, Terawaki S, Sakamoto S, Tokunaga F、Characterization of a novel LUBAC inhibitor, HOIPIN-1、Keystone Symposia-ubiquitin signaling、2018 年
- ② 桑田翔平、山中総士、岡田健吾、後藤栄治、徳永文稔、高橋宏隆、澤崎達也、85 種類のヒト脱ユビキチン化酵素 (DUB) の完全超組換えタンパク質を用いたポリユビキチン鎖特異性決定と DUB 阻害評価系の構築、ConBio2017、2017 年
- ③ 長尾和哉、中島達朗、高橋宏隆、徳永文稔、澤崎達也、コムギ無細胞人プレテインアレイを基盤とした新規直鎖状ユビキチン結合タンパク質の探索と機能解析、ConBio2017、2017 年
- ④ 後藤栄治、阿部貴則、徳永文稔、NF- κ B 活性制御に関わる新規 OTU 型脱ユビキチン化酵素の同定、ConBio2017、2017 年
- ⑤ 後藤栄治、徳永文稔、Jurkat ヒト T 細胞株における LUBAC の機能解析、ConBio2017、2017 年
- ⑥ 阿部貴則、後藤栄治、及川大輔、高橋宏隆、堀居拓郎、寺脇正剛、畑田出穂、澤崎達也、徳永文稔、LUBAC 活性を制御する新規 RING 型ユビキチンリガーゼの機能解析、ConBio2017、2017 年
- ⑦ 及川大輔、葛谷早喜子、花田和希、寺脇正剛、鶴田大輔、坂本信二、徳永文稔、直鎖状ユビキチン鎖生成酵素(LUBAC)に対する新規阻害剤の細胞・生化学機構と疾患治療への応用、ConBio2017、2017 年
- ⑧ 葛谷早喜子、及川大輔、徳永文稔、NDP52 のユビキチン結合性は NF- κ B と細胞死制御に関与する、ConBio2017、2017 年
- ⑨ 及川大輔、花田和希、寺脇正剛、葛谷早喜子、菅原弘二、鶴田大輔、坂本信二、徳永文稔、直鎖状ユビキチン鎖生成酵素(LUBAC)に対する新規阻害剤による NF- κ B 制御と疾患応用を目指した基礎解析、第 12 回臨床ストレス応答学会、2017 年
- ⑩ 後藤栄治、徳永文稔、NF- κ B 制御に関わる新規脱ユビキチン化酵素の探索、第 22 回病態プロテアーゼ学会学術集会、2017 年
- ⑪ 及川大輔、徳永文稔、マイトファジー受容体のユビキチン結合性は NF- κ B と細胞死制御に関与する、第 64 回日本生化学会 近畿支部例会、2017 年
- ⑫ 高橋宏隆、桑田翔平、後藤栄治、徳永文稔、澤崎達也、コムギ無細胞タンパク質アレイ解析によって見出された NEMO 結合性新規 DUB の NF- κ B 制御機構の解析、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年
- ⑬ 桑田翔平、岡田健吾、高橋宏隆、後藤栄治、徳永文稔、澤崎達也、コムギ無細胞系を基盤としたヒトの脱ユビキチン化酵素 (DUB) プロテインアレイを用いたポリユビキチン基質特異性解析、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年
- ⑭ 中島達朗、高橋宏隆、徳永文稔、澤崎達也、コムギ無細胞ヒト 20,000 種プロテインアレイを基盤とした直鎖状ポリユビキチン鎖結合タンパク質の探索、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年
- ⑮ 徳永文稔、Optineurin の直鎖状ユビキチン鎖結合性と筋萎縮性側索硬化症、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年
- ⑯ 徳永文稔、炎症・免疫シグナルのユビキチン鎖による制御と疾患、第 54 回数理医学研究会、2016 年
- ⑰ 徳永文稔、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における直鎖状ユビキチン鎖の寄与、第 89 回日本生化学会大会、2016 年
- ⑱ 徳永文稔、直鎖状ユビキチン鎖による炎症・免疫シグナル制御とその破綻による疾患、第 67 回日本電気泳動学会総会、2016 年
- ⑲ Hattori M, Shimizu A, Amano H, Ishikawa O, Mitsui T, Kaira K, Oikawa D, Tokunaga F, Nakano H, and Sawamura D. Generalized verrucosis caused by GATA2 deficiency.、第 40 回日本研究皮膚科学会、2015 年
- ⑳ 山中聡士、高橋宏隆、徳永文稔、澤崎達也、コムギ無細胞系を基盤とした脱ユビキチン化酵素 CYLD 及び OTULIN の阻害剤開発、BMB2015、2015 年
- ㉑ 松永泰花、中津祐介、福嶋俊明、大久保博史、岩下未咲、迫田秀之、藤城緑、山本屋武、櫛山暁史、高橋伸一郎、土谷佳弘、鎌田英明、徳永文稔、岩井一宏、浅野知一郎、非アルコール性脂肪性肝炎における LUBAC 形成傷害の解析、BMB2015、2015 年
- ㉒ 上松篤史、高橋宏隆、竹田浩之、徳永文稔、山田六平、宮崎洋平、澤崎達也、脱ユビキチン化酵素 CYLD を分解し、がん化を促進する E3 リガーゼの同定・解析、BMB2015、2015 年
- ㉓ 中島達朗、高橋宏隆、竹田浩之、徳永文稔、澤崎達也、コムギ無細胞ヒト 20,000 種プロテインアレイを基盤とした直鎖状ユビキチン鎖結合たんぱく質の探索、BMB2015、2015 年
- ㉔ 土居耕介、高橋宏隆、後藤栄治、徳永文稔、澤崎達也、コムギ無細胞系を基盤としたインタラクトーム解析に向けた脱ユビキチン化酵素プロテインアレイの構築、BMB2015、2015 年
- ㉕ 片山雄貴、後藤栄治、徳永文稔、直鎖状ユビキチン鎖を介した NF- κ B 活性化を制御する脱ユビキチン化酵素の探索、BMB2015、2015 年

- 26 後藤栄治、徳永文稔、T細胞受容体(TCR)を介した NF- κ B 活性化機構における LUBAC の関与、BMB2015、2015 年
- 27 後藤栄治、徳永文稔、T細胞受容体(TCR)を介した NF- κ B 活性化機構における LUBAC の関与、BMB2015、2015 年
- 28 阿部貴則、及川大輔、高橋宏隆、澤崎達也、徳永文稔、直鎖状ユビキチン鎖生成酵素(LUBAC)の新規調節因子の同定と免疫・炎症制御、BMB2015、2015 年
- 29 及川大輔、中澤世識、石井亮平、綾木孝、石谷隆一郎、伊藤秀文、濡木理、徳永文稔、Optineurin 遺伝子変異に伴う ALS 発症における直鎖状ポリユビキチン鎖の寄与、第 10 回臨床ストレス応答学会、2015 年
- 30 及川大輔、石井亮平、中澤世識、石谷隆一郎、濡木理、徳永文稔、Optineurin による直鎖状ユビキチン鎖結合を介した NF- κ B とアポトーシス制御、第 67 回日本細胞生物学会、2015 年
- 31 Tokunaga F.、Linear ubiquitin-biding by optineurin regulates NF- κ B activation and apoptosis. 、15th International TNF Conference、2015 年

〔図書〕(計1件)

- ① Tokunaga F.、Springer、Ubiquitination-mediated NF- κ B regulation in inflammatory response. In: *Protein modifications in pathogenic dysregulation of signaling* (Inoue J and Takekawa M, eds.) Tokyo、2015、pp. 177-196

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://osaka-cu-lseika.umin.jp/>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/bunshi-pathobiochemistry.shtml>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳永 文稔(TOKUNAGA Fuminori)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号:00212069

(2) 研究分担者

該当無し

(3) 連携研究者

澤崎 達也(SAWASAKI Tatsuya)

愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授

研究者番号:50314969

(4) 研究協力者

該当無し