

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02619

研究課題名(和文)炎症・免疫シグナル制御に関与する2種の新規ユビキチンリガーゼの解析

研究課題名(英文) Study on two ubiquitin ligases involved in inflammation and immune signal regulation

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)：本研究で我々は、直鎖状ユビキチン鎖を生成するLUBACユビキチンリガーゼ(E3)と会合し、付加的に複雑なユビキチン鎖生成に関わる2種の新規RING型E3を見出した。そのうちLUBAC-associated protein 1(LAP1)はLUBAC機能を抑制し、細胞死応答に影響を与えるが、LAP2はLys63鎖生成を介してNF- κ Bシグナルをさらに亢進させることを突き止めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近、ユビキチン鎖は均一の連結鎖で構成されるのではなく、分岐鎖や混合鎖など複数の連結鎖からなる複雑な形態を呈することで、多彩な細胞機能を微調節することが明らかになってきた。本研究で我々は、直鎖状ユビキチン鎖生成を介して炎症や免疫制御に重要なNF- κ Bシグナル経路を活性化するLUBACユビキチンリガーゼ(E3)と共役する2種の新規E3(LAP1とLAP2)を見出し、炎症・細胞死への影響を解明した。LUBACとLAP1、LAP2との相互作用は、炎症や細胞死を制御しており、神経変性疾患におけるユビキチン陽性封入体の経時的な凝集、タンパク質分解に対する抵抗性、炎症の遷延、細胞死に関わる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we identified two novel RING-type ubiquitin ligases (E3s), which bind and modulate LUBAC, a sole E3 to generate Met1-linked linear ubiquitin chain and activate NF- κ B signaling. Among them, LUBAC-associated protein 1 (LAP1) suppressed LUBAC function and affected the cell death response, whereas LAP2 was found to further enhance NF- κ B signal via K63 ubiquitination activity.

研究分野：医化学

キーワード：タンパク質 酵素 細胞 炎症 ユビキチン

1. 研究開始当初の背景

ユビキチン修飾は、約 600 種存在するユビキチンリガーゼ (E3) が ATP 依存的に基質タンパク質にユビキチンを付加する翻訳後修飾で、ほとんどの場合はユビキチンが数珠状に連結したポリユビキチン鎖が付加される (図 1)。ユビキチンには 7 つの Lys 残基があり、従来、そのいずれかを介してポリユビキチン鎖が生成されると考えられてきたが、我々はユビキチンの N 末端 Met1 を介する新規「直鎖状ユビキチン鎖」を生成する唯一の E3 酵素 (LUBAC) を発見した (図 2)。LUBAC は、HOIL-1L、HOIP、SHARPIN のサブユニットからなり、HOIP が E3 の活性中心を担う。当初、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に導く標識として発見されたが、多様なポリユビキチン鎖生成を介して DNA 修復、細胞内膜輸送、シグナル伝達など多彩な細胞機能制御に関与することが明らかになった。我々は、**LUBAC を介した直鎖状ユビキチン鎖生成が NF- κ B シグナル活性化に必須である**ことを示してきた。

NF- κ B は炎症・免疫系のマスタースイッチと呼ばれる転写因子で、炎症や自然・獲得免疫など生体防御応答に関連する遺伝子発現制御を司る。したがって、NF- κ B 経路の破綻は、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、生活習慣病など多くの慢性炎症を根源とする疾患を引き起こす。NF- κ B 経路の制御には、LUBAC による直鎖状ユビキチン鎖生成以外にも、K11、K48、K63 ユビキチン鎖など様々なユビキチン鎖が関与することが明らかになっている。さらに、**直鎖と K63 ユビキチンの混成鎖が NF- κ B 経路を活性化することが示され、LUBAC と他の E3 が協働して一つの基質にポリユビキチン鎖を付加することが示唆されたが、研究開始当初、LUBAC と協働する E3 の正体は不明であった。そこで本研究で我々は、LUBAC と協働して生体防御シグナル応答の調節に関わる新規 E3 酵素を同定し、その細胞機能や個体レベルでの生理機能、及び疾患発症との関連を明らかにすることを思い立った。**

2. 研究の目的

本研究は、我々が独創的に見出した **LUBAC と相互作用し、生体防御応答に関わる新規 E3 酵素の細胞・生理機能や疾患発症との関連を明らかにする**ことを目的とした。研究開始時に我々は、タンパク質アレイと生化学的手法によって **LUBAC に結合性を有し、NF- κ B 活性をそれぞれ負と正に制御する新規 RING 型 E3 酵素 (LAP1 と LAP2)**を見出していたので、これら新規 E3 と LUBAC との相互作用がもたらす細胞機構と疾患との関連に焦点を当て、細胞・個体レベルで詳細に解析することを目指した。

3. 研究の方法

(1) LUBAC 活性と拮抗する LAP1 の生理機能解析

- ① LAP1 と LUBAC との結合様式を明らかにするために、過剰発現系で LAP1 と HOIP との相互結合領域を免疫共沈降法にて同定する。また、結合するユビキチン鎖の特異性を解析する。
- ② LAP1 の LUBAC 活性制御に必要なドメインを NF- κ B ルシフェラーゼレポーターアッセイによって解析する。
- ③ LAP1 が LUBAC と共存下で生成するユビキチン鎖を生化学的に解析する。

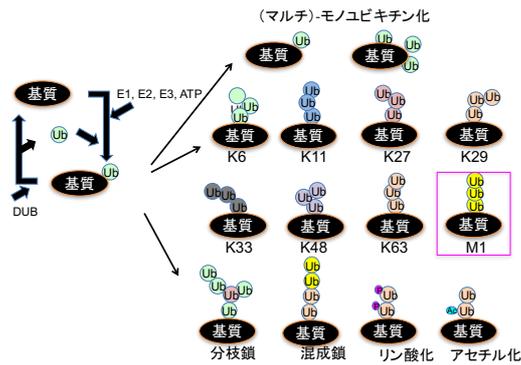


図1 ユビキチン修飾系の最新モデル。ユビキチン修飾は、ユビキチンが1分子結合する(マルチ)モノユビキチン化、8通りのポリユビキチン鎖に加え、分枝鎖や混成鎖及びユビキチンのリン酸化やアセチル化など複雑な構造を作ることが明らかになった。我々は、ユビキチンのN末端で連結した直鎖状ユビキチン鎖(M1)を見出した。

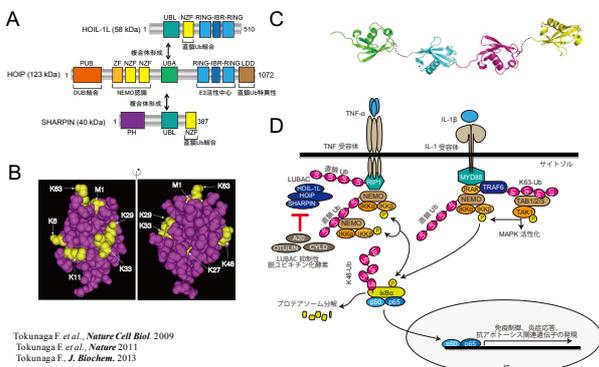


図2 直鎖状ユビキチン鎖によるNF- κ Bシグナル制御。(A) LUBACユビキチンリガーゼ複合体を構成するサブユニットのドメイン構造。(B)ユビキチンの立体構造。ポリユビキチン鎖を生成可能な残基を黄色で示した。(C)直鎖状ユビキチン鎖の立体構造。(D)炎症性サイトカイン刺激に伴うNF- κ B活性化経路における直鎖状ユビキチン鎖の役割。

- ④ 免疫・炎症シグナル制御における LAP1 の標的分子を同定するため、ユビキチン結合モチーフ (TUBE) を連結した LAP1 を安定発現する細胞を構築し、免疫沈降-質量分析法にて基質タンパク質候補を同定する。同定した標的分子について、細胞レベルで相互作用やユビキチン化の解析を行う。
- ⑤ LAP1-KO マウスの病理解析を行う。

(2) LUBAC活性を協調的に増強するLAP2の生理機能解析

- ① LAP2 が用いる E2 を同定し、LAP2 単独または LUBAC と共存下で生成するユビキチン鎖を生化学的に解析する。また、LUBAC と LAP2 共存下で、LUBAC の標的となるタンパク質のユビキチン化を LAP1 の場合と同様に解析する。
- ② LAP2 についても TUBE を連結し、免疫沈降-質量分析法にて、基質候補を網羅的に同定する。有力な標的分子については細胞レベルで相互作用やユビキチン化を解析する。
- ③ LAP2-KO マウスの病理解析を行う。また、LAP2-KO マウス由来の各種細胞を用いて、各種 PAMPs 刺激に伴う自然免疫応答や細胞死への影響を解析する。

4. 研究成果

(1) LAP1 による LUBAC 制御の分子メカニズムの解明

まず、LAP1 が LUBAC を介した NF- κ B の活性化に対してどのような影響を及ぼすかレポーターアッセイにて検証したところ、LAP1 の過剰発現に伴い NF- κ B の活性化が顕著に抑制されることが明らかとなった。一方、E3 活性欠失変異体は NF- κ B 抑制能が有意に減弱した。さらに、LAP1 を過剰発現させた HEK293 細胞では TNF- α 刺激により誘導される NF- κ B シグナリングや NF- κ B 標的遺伝子の発現が顕著に減弱した。また、LAP1 は TNF- α 刺激に伴って、内在性レベルで LUBAC と相互作用した。これらの結果は、LAP1 は TNF- α や LUBAC 依存的な NF- κ B 活性化の負に制御することを示している。

次に、LAP1 が LUBAC と相互作用し、LUBAC のプロテアソーム分解を誘導する可能性を考慮し、LAP1 過剰発現に伴う LUBAC の発現量変化や *LAP1* 欠損細胞における LUBAC 構成因子のタンパク質半減期をウェスタンブロット法にて解析したが、現在までに LAP1 の E3 活性依存的な LUBAC の分解誘導を支持する決定的な証拠は得られなかった。また、LAP1 が相互作用することで LUBAC の複合体としての統合性に影響を及ぼしているか検証するため、ゲルろ過クロマトグラフィーを用いて複合体の分子量を解析したが、LAP1 の過剰発現に伴う LUBAC 複合体(約 600kDa)の分子量に顕著な変化も認められなかった。

そこで、LAP1 の生体防御応答における生理機能を明らかにするため、*LAP1* 欠損細胞及び *LAP1* 欠損マウスを作製した。その結果、TNF- α 刺激に伴う NF- κ B シグナリングや NF- κ B 標的遺伝子の発現は、いずれの *LAP1* 欠損細胞においても亢進が認められ、LAP1 が生理的に NF- κ B 経路を負に制御する機能が再確認された。次に、*LAP1* 欠損 MEF を用いて細胞死制御における LAP1 の役割を解析した。その結果、*LAP1* 欠損 MEF は TNF 受容体を介して誘導される外因性アポトーシスに対して耐性を示すことが明らかとなった。一方、*LAP1* 欠損 MEF は炎症誘導性の細胞死であるネクロトーシスに対して高感受性を示すことが判明した。これらの結果は、LAP1 はアポトーシスに対しては促進的で、ネクロトーシスに対しては抑制的に機能することを示唆する。

(2) LAP2 と LUBAC の生体防御応答における機能解析

我々は生化学的手法により、LUBAC 画分に共存する新規 RING 型 E3 として LAP2 を同定した。LAP2 は、RNA に結合するタンパク質として同定された E3 で、中央部の Lys に富む領域(K-rich region)が RNA に結合する。その後、長鎖非コード RNA に結合し、標的タンパク質をユビキチン依存性分解に導くことや、乳癌細胞でエストロゲン受容体のコアクチベーターとして働くことが報告されているが、詳細は不明であった。我々は、LAP2 が E3 活性依存的に LUBAC による NF- κ B 活性化を亢進すること、この際に LUBAC のサブユニットのユビキチン化を亢進することを見出した。さらに我々は、伊川正人教授(阪大)との共同研究として、LAP2 の完全 KO マウス、コンディショナル KO マウス、E3 活性を喪失させた LAP2 のノックインマウスを作製した。これらの解析の結果、LAP2 の完全 KO マウスは胎生致死であるが、E3 活性を喪失させた LAP2 のノックインマウスは誕生することから、LAP2 は E3 活性非依存的に発生段階で重要な役割を果たすことを見出している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 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.	4. 巻 3
2. 論文標題 Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun. Biol.	6. 最初と最後の頁 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0882-8	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 Nakayama Yoshiaki, Tsuji Kazumi, Ayaki Takashi, Mori Megumi, Tokunaga Fuminori, Ito Hidefumi	4. 巻 79
2. 論文標題 Linear Polyubiquitin Chain Modification of TDP-43-Positive Neuronal Cytoplasmic Inclusions in Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 256 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlz135	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 Yamanaka Satoshi, Sato Yusuke, Oikawa Daisuke, Goto Eiji, Fukai Shuya, Tokunaga Fuminori, Takahashi Hirotaka, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 524
2. 論文標題 Subquinoxin, a small molecule inhibitor of CYLD and USP-family deubiquitinating enzymes, promotes NF- B signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.049	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 Uematsu Atsushi, Kido Kohki, Takahashi Hirotaka, Takahashi Chikako, Yanagihara Yuta, Saeki Noritaka, Yoshida Shuhei, Maekawa Masashi, Honda Mamoru, Kai Tsutomu, Shimizu Kouhei, Higashiyama Shigeki, Imai Yuuki, Tokunaga Fuminori, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 294
2. 論文標題 The E3 ubiquitin ligase MIB2 enhances inflammation by degrading the deubiquitinating enzyme CYLD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 14135 ~ 14148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010119	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 徳永 文稔	4. 巻 56
2. 論文標題 創薬を見据えた直鎖状コピキチン鎖生成酵素(LUBAC)阻害剤開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 26～30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.56.1_26	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 及川 大輔、伊東 秀文、徳永 文稔	4. 巻 92
2. 論文標題 直鎖状コピキチン鎖の神経変性疾患への関与とLUBAC阻害剤の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 28～34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920028	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 高橋 宏隆、山中 聡士、徳永 文稔、澤崎 達也	4. 巻 92
2. 論文標題 ヒト脱コピキチン化酵素タンパク質アレイの開発とその応用例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 64～74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920064	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 Nakayama Yoshiaki, Sakamoto Shinji, Tsuji Kazumi, Ayaki Takashi, Tokunaga Fuminori, Ito Hidefumi	4. 巻 703
2. 論文標題 Identification of linear polyubiquitin chain immunoreactivity in tau pathology of Alzheimer's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 53～57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.03.017	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 Katsuya Ken, Oikawa Daisuke, Iio Kiyosei, Obika Shingo, Hori Yuji, Urashima Toshiki, Ayukawa Kumiko, Tokunaga Fuminori	4. 巻 509
2. 論文標題 Small-molecule inhibitors of linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC), HOIPINs, suppress NF- B signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 700 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.12.164	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 Kato Kazuki, Nishimasu Hiroshi, Oikawa Daisuke, Hirano Seiichi, Hirano Hisato, Kasuya Go, Ishitani Ryuichiro, Tokunaga Fuminori, Nureki Osamu	4. 巻 9
2. 論文標題 Structural insights into cGAMP degradation by Ecto-nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06922-7	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 Oikawa Daisuke, Shiota Masayuki, Goto Eiji, Komakura Keidai, Wanibuchi Hideki, Tokunaga Fuminori	4. 巻 37
2. 論文標題 Generation of Rat Monoclonal Antibodies Against a Deubiquitinase, Ovarian Tumor Domain-Containing Protein 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 180 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2018.0023	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 Katsuya Ken, Hori Yuji, Oikawa Daisuke, Yamamoto Tomohisa, Umetani Kayo, Urashima Toshiki, Kinoshita Tomomi, Ayukawa Kumiko, Tokunaga Fuminori, Tamaru Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 High-Throughput Screening for Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex (LUBAC) Selective Inhibitors Using Homogenous Time-Resolved Fluorescence (HTRF)-Based Assay System	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SLAS DISCOVERY: Advancing Life Sciences R&D	6. 最初と最後の頁 1018 ~ 1029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2472555218793066	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 Oikawa Daisuke, Shiota Masayuki, Tokunaga Fuminori, Wanibuchi Hideki	4. 巻 37
2. 論文標題 Generation of Rat Monoclonal Antibodies Specific for DZIP3	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 153 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2018.0005	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 Hattori Mai, Ishikawa Osamu, Oikawa Daisuke, Amano Hiroo, Yasuda Masahito, Kaira Kyoichi, Ishida-Yamamoto Akemi, Nakano Hajime, Sawamura Daisuke, Terawaki Shin-ichi, Wakamatsu Kaori, Tokunaga Fuminori, Shimizu Akira	4. 巻 91
2. 論文標題 In-frame Val 216 -Ser 217 deletion of KIT in mild piebaldism causes aberrant secretion and SCF response	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 35 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2018.03.012	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 Kuriyama Yuko, Hattori Mai, Mitsui Takeki, Nakano Hajime, Oikawa Daisuke, Tokunaga Fuminori, Ishikawa Osamu, Shimizu Akira	4. 巻 45
2. 論文標題 Generalized verrucosis caused by various human papillomaviruses in a patient with GATA2 deficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e108 ~ e109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14149	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 Oikawa Daisuke, Sato Yusuke, Ito Hidefumi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 21
2. 論文標題 Linear Ubiquitin Code: Its Writer, Erasers, Decoders, Inhibitors, and Implications in Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3381 ~ 3381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093381	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 Kuriyama Yuko, Shimizu Akira, Kanai Saki, Oikawa Daisuke, Tokunaga Fuminori, Tsukagoshi Hiroyuki, Ishikawa Osamu	4. 巻 84
2. 論文標題 The synchronized gene expression of retrotransposons and type I interferon in dermatomyositis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Academy of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaad.2020.05.051	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 Takahashi Hirotaka, Yamanaka Satoshi, Kuwada Shohei, Higaki Kana, Kido Kohki, Sato Yusuke, Fukai Shuya, Tokunaga Fuminori, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 8
2. 論文標題 A Human DUB Protein Array for Clarification of Linkage Specificity of Polyubiquitin Chain and Application to Evaluation of Its Inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 152 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8060152	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 Oikawa Daisuke, Hatanaka Naoya, Suzuki Takashi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 11
2. 論文標題 Cellular and Mathematical Analyses of LUBAC Involvement in T Cell Receptor-Mediated NF- B Activation Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 601926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.601926	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 Yamanaka Satoshi, Sato Yusuke, Oikawa Daisuke, Goto Eiji, Fukai Shuya, Tokunaga Fuminori, Takahashi Hirotaka, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 536
2. 論文標題 Subquinocin, a small molecule inhibitor of CYLD and USP-family deubiquitinating enzymes, promotes NF- B signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 115 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.045	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 Nakabayashi Osamu, Takahashi Hirotaka, Moriwaki Kenta, Komazawa-Sakon Sachiko, Ohtake Fumiaki, Murai Shin, Tsuchiya Yuichi, Koyahara Yuki, Saeki Yasushi, Yoshida Yukiko, Yamazaki Soh, Tokunaga Fuminori, Sawasaki Tatsuya, Nakano Hiroyasu	4. 巻 4
2. 論文標題 MIND bomb 2 prevents RIPK1 kinase activity-dependent and -independent apoptosis through ubiquitylation of cFLIPL	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01603-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 6.Dat NQ, Thuy LTT, Hieu VN, Hai H, Hoang DV, Thi Thanh Hai N, Thuy TTV, Komiya T, Rombouts K, Dong MP, Hanh NV, Hoang TH, Sato-Matsubara M, Daikoku A, Kadono C, Oikawa D, Yoshizato K, Tokunaga F, Pinzani M, Kawada N	4. 巻 73
2. 論文標題 Hexa Histidine-Tagged Recombinant Human Cytoglobin Deactivates Hepatic Stellate Cells and Inhibits Liver Fibrosis by Scavenging Reactive Oxygen Species	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 2527 ~ 2545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31752	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 Iwasaki Naruhito, Terawaki Seigo, Shimizu Kouhei, Oikawa Daisuke, Sakamoto Hirokazu, Sunami Kishiko, Tokunaga Fuminori	4. 巻 16
2. 論文標題 Th2 cells and macrophages cooperatively induce allergic inflammation through histamine signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0248158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0248158	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 Iwasaki Naruhito, Terawaki Seigo, Shimizu Kouhei, Oikawa Daisuke, Sakamoto Hirokazu, Sunami Kishiko, Tokunaga Fuminori	4. 巻 70
2. 論文標題 Th2 cell-derived histamine is involved in nasal Th2 infiltration in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflammation Research	6. 最初と最後の頁 539 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00011-021-01458-x	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 Miyashita Hirohisa, Oikawa Daisuke, Terawaki Seigo, Kabata Daijiro, Shintani Ayumi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 12
2. 論文標題 Crosstalk Between NDP52 and LUBAC in Innate Immune Responses, Cell Death, and Xenophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 635475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.635475	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 Shimizu Kouhei, Gi Min, Suzuki Shugo, North Brian J., Watahiki Asami, Fukumoto Satoshi, Asara John M., Tokunaga Fuminori, Wei Wenyi, Inuzuka Hiroyuki	4. 巻 37
2. 論文標題 Interplay between protein acetylation and ubiquitination controls MCL1 protein stability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109988 ~ 109988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109988	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 該当する

[学会発表] 計44件(うち招待講演 11件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 及川大輔、駒倉啓大、福士雅也、入江崇、堀居拓郎、畑田出穂、阪口剛正、徳永文稔
2. 発表標題 LRBA DUF1088ドメインの自然免疫制御における重要性
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋宏隆、及川大輔、長尾和哉、岩崎誠、今井祐記、徳永文稔、澤崎達也
2. 発表標題 直鎖状ポリユビキチン鎖結合タンパク質ZnUBPファミリーのNF- κ B抑制機構の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 駒倉啓大、及川大輔、徳永文稔
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素OTUD1によるNF- κ B経路とインターフェロン産生経路の相反的制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永文稔
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン鎖生成を介した炎症シグナル発信と疾患・創薬
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩田正之、田中昌子、鰐淵英機、徳永文稔
2. 発表標題 Hsp72によるがん細胞遊走制御
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川大輔、畑中尚也、鈴木貴、徳永文稔
2. 発表標題 LUBACによるT細胞受容体シグナル制御に関する細胞・生化学及び数理モデル解析
3. 学会等名 第14回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川 大輔, 駒倉 啓大, 阿部 貴則, 飯尾 清誠, 小比賀 真吾, 勝矢 健, 花田 和希, 坂本 信二, 徳永 文稔
2. 発表標題 Stress Signaling Modules: ストレスの受容と細胞応答の選択性 LUBACシグナルソームによる自然免疫応答の選択的制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 駒倉啓大、徳永文稔
2. 発表標題 自然免疫制御に関わる新規脱ユビキチン化酵素OTUD1の同定と生理機能解析
3. 学会等名 第24回日本病態プロテアーゼ学会学術集
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oikawa D, Katsuya K, Hanada K, Sugawara K, Tsuruta D, Sakamoto S, Tokunaga F
2. 発表標題 Screening and characterization of novel LUBAC inhibitors, HOIPINs
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Ubiquitin, Autophagy & Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川大輔、花田和希、菅原弘二、寺脇正剛、水上裕加里、鶴田大輔、坂本信二、徳永文稔
2. 発表標題 新規LUBAC阻害剤、HOIPIN-1の作用機序と病態抑制効果
3. 学会等名 第65回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤栄治、浜田大輔、及川大輔、鈴木貴、徳永文稔
2. 発表標題 T細胞受容体を介したNF- Bシグナル制御の数理シミュレーション
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 及川大輔、駒倉啓大、徳永文稔
2. 発表標題 オートファジーアダプターNDP52による新規NF- B・細胞死制御機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 及川大輔、花田和希、勝矢健、菅原弘二、水上裕加里、鶴田大輔、坂本信二、徳永文稔
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン鎖生成酵素(LUBAC)に対する新規阻害剤の開発と炎症病態抑制
3. 学会等名 第13回臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩田正之、田中昌子、鰐淵英機、徳永文稔
2. 発表標題 HSP72複合体の単離による血中微量タンパク質の同定
3. 学会等名 第13回臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 駒倉啓大、後藤栄治、及川大輔、阿部貴則、徳永文稔
2. 発表標題 自然免疫制御に関わる新規脱ユビキチン化酵素 (OTUD1) の同定と生理機能解析
3. 学会等名 第 13 回臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤栄治、浜田大輔、及川大輔、鈴木貴、徳永文稔
2. 発表標題 TCRシグナルにおける直鎖状ユビキチン化の数理モデル解析
3. 学会等名 第 41 回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 及川大輔、花田和希、勝矢健、菅原弘二、水上裕加里、鶴田大輔、坂本信二、徳永文稔
2. 発表標題 新規LUBAC阻害剤の探索と機能評価
3. 学会等名 第 41 回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 駒倉啓大、後藤栄治、及川大輔、阿部貴則、徳永文稔
2. 発表標題 OTUD1は自然免疫制御に関わる脱ユビキチン化酵素である
3. 学会等名 第 41 回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部貴則、及川大輔、寺脇正剛、後藤栄治、高橋宏隆、大竹史明、川原裕之、堀居拓郎、畑田出穂、佐伯泰、田中啓二、澤崎達也、徳永文稔
2. 発表標題 自然免疫制御に関わる新規RING型E3(RNF126)の同定と機能解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋宏隆、山中聡士、栗田翔平、後藤栄治、今井賢一郎、富井健太郎、佐藤裕介、深井周也、徳永文稔、澤崎達也
2. 発表標題 コムギ無細胞系を用いて作製した脱ユビキチン化酵素(DUB)プロテインアレイによるポリユビキチン鎖基質特異性とDUB阻害剤の選択性評価
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fuminori Tokunaga
2. 発表標題 Cellular mechanism of LUBAC-mediated NF- κ B activation pathway
3. 学会等名 1st International Symposium on Interdisciplinary Approaches to Integrative Understanding of Biological Signaling Networks (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuya Nagano, Hirota Takahashi, Fuminori Tokunaga, Tatsuya Sawasaki
2. 発表標題 Screening and analysis of novel linear polyubiquitin chain binding proteins based on wheat cell-free 20K-HUPA
3. 学会等名 1st International Symposium on Interdisciplinary Approaches to Integrative Understanding of Biological Signaling Networks (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hiroataka Takahashi, Satoshi Yamanaka, Yusuke Sato, Daisuke Oikawa, Shuya Fukai, Fuminori Tokunaga, Tatsuya Sawasaki
2 . 発表標題 Subquinoxin, a small molecule inhibitor for USPs, promotes NF- κ B signal by stabilization of M1-linked polyubiquitin
3 . 学会等名 1st International Symposium on Interdisciplinary Approaches to Integrative Understanding of Biological Signaling Networks (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Daisuke Oikawa, Ken Katsuya, Kazuya Hanada, Shinji Sakamoto, Fuminori Tokunaga
2 . 発表標題 Identification and characterization of small-molecule LUBAC inhibitors, HOIPINs
3 . 学会等名 1st International Symposium on Interdisciplinary Approaches to Integrative Understanding of Biological Signaling Networks (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Keidai Komakura, Eiji Goto, Daisuke Oikawa, Takanori Abe, Fuminori Tokunaga
2 . 発表標題 OTUD1, and OTU family deubiquitinase, is involved in innate immune responses
3 . 学会等名 1st International Symposium on Interdisciplinary Approaches to Integrative Understanding of Biological Signaling Networks (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 馬場遥香, 浄弘裕紀子, 堀田純子, 徳永文稔, 瀬戸俊之
2 . 発表標題 大阪市立大学医学部1年生に対する臨床遺伝教育の試み
3 . 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 宮下裕久, 及川大輔, 寺脇正剛, 徳永文稔
2. 発表標題 NDP52のコピキチン結合性を介した炎症応答・細胞死制御とLUBAC阻害剤の影響
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会,
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳永文稔, 及川大輔, 畑中尚也, 鈴木貴
2. 発表標題 非定型型直鎖状コピキチン鎖を足場とするNF- κ B活性化の細胞機能と数理モデル
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会, (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋宏隆, 山中聡士, 桑田翔平, 檜垣佳奈, 佐藤裕介, 深井周也, 徳永文稔, 澤崎達也
2. 発表標題 ヒトDUBアレイ技術を用いたUSP特異的阻害剤の開発
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 及川大輔, 徳永文稔
2. 発表標題 HOIPINsによるLUBAC活性抑制と自然免疫応答制御の分子基盤
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tokunaga F, Oikawa D, Hatanaka N, Suzuki T
2. 発表標題 Mathematical Model of Linear Ubiquitination-mediated NF- B Activation Pathway
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program “Establishing International Research Network of Mathematical Oncology” (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋宏隆, 長尾和哉, 岩崎誠, 佐藤裕介, 及川大輔, 徳永文稔, 澤崎達也
2. 発表標題 コムギ無細胞系を用いた直鎖状ユビキチン鎖の新規デコーダー分子の網羅的探索と機能解析
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 徳永文稔, 伊東秀文, 及川大輔
2. 発表標題 非定型型直鎖状ユビキチン鎖を足場とした炎症シグナル発信とプロテノパチー
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬場遥香, 浄弘裕紀子, 堀田純子, 徳永文稔, 瀬戸俊之
2. 発表標題 完全web形式での医学部1年生に対する遺伝カウンセリングロールプレイ
3. 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗山裕子、清水晶、金井早紀、及川大輔、徳永文稔、石川治、茂木精一郎
2. 発表標題 全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、自己免疫水泡症における協調したレトロトランスポゾンと Ⅱ型IFN経路の特徴
3. 学会等名 第68回北関東医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tran Thi Thuy Linh、清水康平、及川大輔、高橋宏隆、澤崎達也、徳永文稔
2. 発表標題 A novel LUBAC-associated protein plays important roles in inflammatory response through regulation of programmed cell death
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水康平、魏民、鈴木周五、徳永文稔、犬塚博之、Wenyi Wei
2. 発表標題 p300-mediated acetylation promotes MCL1 stabilization and tumorigenesis
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Oikawa D, Gi M, Kosako H, Shimizu K, Shiota M, Takahashi H, Sawasaki T, Tokunaga F
2. 発表標題 Identification of OTUD1 deubiquitinase as a regulator for innate immune responses, cell death, and inflammatory bowel disease
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang Q, Terawaki S, Tokunaga F
2. 発表標題 HOIPIN-8, a chemical inhibitor for linear ubiquitination, suppresses ALS-related TDP-43 aggregation and inflammatory responses in neuronal cells
3. 学会等名 第15回日本臨床ストレス応答学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺脇正剛, 張強, 及川大輔, 林邦忠, 布村一人, 駒川晋輔, 白杵克之助, 徳永文稔
2. 発表標題 LUBACユビキチンリガーゼと直鎖状ユビキチン鎖が筋萎縮性側索硬化症関連タンパク質TDP-43の細胞質内凝集形成を促進する
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 岩崎誠, 長尾和哉, 及川大輔, 小迫英尊, 徳永文稔, 高橋宏隆, 澤崎達也
2. 発表標題 直鎖状ポリユビキチン鎖デコーダーZnUBPのNF- κ Bシグナル制御機構の解明
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 檜垣佳奈, 山中聡士, 佐藤裕介, 高谷大輔, 本間光貴, 徳永文稔, 高橋宏隆, 澤崎達也
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP15を特異的に阻害する低分子化合物の開発
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 Tran Thi Thuy Linh, 及川大輔, 高橋宏隆, 澤崎達也, 徳永文稔
2. 発表標題 A novel LUBAC-associated protein regulates NF- B activation, apoptosis and necroptosis pathway
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 Tokunaga F, Terawaki S, Oikawa D, Shimizu K
2. 発表標題 Cellular functions regulated by complex-type ubiquitination including linear polyubiquitin chain
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪市立大学大学院医学研究科分子病態学HP http://osaka-cu-1seika.umin.jp 大阪市立大学大学院医学研究科分子病態学 http://osaka-cu-1seika.umin.jp
--

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

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
---------	---------