

令和 4 年 8 月 30 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06685

研究課題名(和文) 神経分化に關与するユビキチンリガーゼRNF182のmTORC1シグナル調節機構

研究課題名(英文) Regulatory mechanism of mTORC1 signaling by ubiquitin ligase RNF182 involved in neural differentiation

研究代表者

金子 雅幸 (Kaneko, Masayuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：10322827

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々はリソソームに局在する膜貫通型ユビキチンリガーゼRNF182の神経分化への關与とその機構を明らかにすることにした。RNF182はリソソームタンパク質LAPTM4Aをユビキチン化することでリソソーム膜上で安定化し、LAPTM4Aと結合するアミノ酸トランスポーターLAT1をリソソーム膜上で安定化することが判明した。さらに、RNF182はmTORC1シグナルを増強し、細胞増殖を促進させ、神経分化・成熟に關与することが明らかとなった。また、RNF182はリソソームストレスによって発現誘導されることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リソソーム膜に局在するアミノ酸トランスポーターは、栄養素・エネルギー状態のセンサーmTORC1の活性化に關与することが報告されており、RNF182はLAPTM4Aのユビキチン化を介したアミノ酸トランスポーターのリソソームへの局在化によりmTORC1シグナルの調節に働くと考えられる。リソソームストレスによる遺伝子誘導ではmTORC1がセンサーとなっており、RNF182はそのフィードバックに關与している可能性が示唆される。mTORC1はがんやオートファジーとの関連性が知られているが、今後は神経分化への關与について生体レベルでも明らかにしていきたい。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated the role of RNF182, which is a central nervous system-specific ubiquitin ligase localized in lysosomes, in neural differentiation. We found that RNF182 poly-ubiquitylates lysosomal-associated transmembrane protein LAPTM4A via K63-linked chains. LAPTM family reportedly participates in the recruitment of the large neutral amino acid transporter LAT1 to lysosomes, leading to leucine uptake into lysosomes and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) activation. We showed that the RNF182-mediated poly-ubiquitylation of LAPTM facilitated the interaction of LAPTM with LAT1 and the stabilization of LAT1 in lysosome membranes. In addition, we found that RNF182 expression was induced by the lysosome inhibitor chloroquine and the transcription factor TFEB, which is activated by lysosomal stress.

研究分野：薬理学、生化学

キーワード：ユビキチンリガーゼ mTORC1 RNF182 神経分化 リソソーム LAPTM4A LAT1 ユビキチン

1. 研究開始当初の背景

ユビキチン化反応は、三つの酵素を介するカスケード反応によって行われる。そのうちユビキチンリガーゼは、タンパク質の認識とユビキチン化を触媒する律速酵素であり、その数は 600 種を超えるとも言われている。一方、ユビキチン化はプロテアソームによるタンパク質の分解だけに限らず、形成するポリユビキチン鎖のパターンによりシグナル伝達やタンパク質の輸送など、基質タンパク質を巧みに調節していると考えられるが、まだその機構や生理的意義は不明なものが多い。特に膜貫通型ユビキチンリガーゼはオルガネラ膜上でユビキチン化を行うが、タンパク質分解ではなく、タンパク質の輸送やシグナル伝達に関わるものが報告されていたものの、解析されている遺伝子は少なかった。そこで研究代表者らは、膜貫通型ユビキチンリガーゼに注目し、バイオインフォマティクス的手法により新規遺伝子を含む 37 種の同定に成功した (*Sci Rep*, 6: 30955, 2016)。

研究代表者らは、その 37 種のうち中枢特異的に発現し、胎生期に発現が高い遺伝子として RNF182 に焦点を当てた。RNF182 は、胚性腫瘍細胞 P19 を用いた神経分化過程において、37 種の中で最も顕著に発現上昇した (図 1)。また、P19 細胞の RNF182 をノックアウトしたところ、神経への分化が抑制されたことから、RNF182 は神経分化に重要であることが示唆された

(図 1)。RNF182 はアルツハイマー病で発現が増加していること以外、その生理的役割は全く不明である。以上より、ユビキチンリガーゼ RNF182 がなぜ胎生期に発現が顕著に増加し、何をユビキチン化することで、神経分化に関与するのかという疑問が生じた。

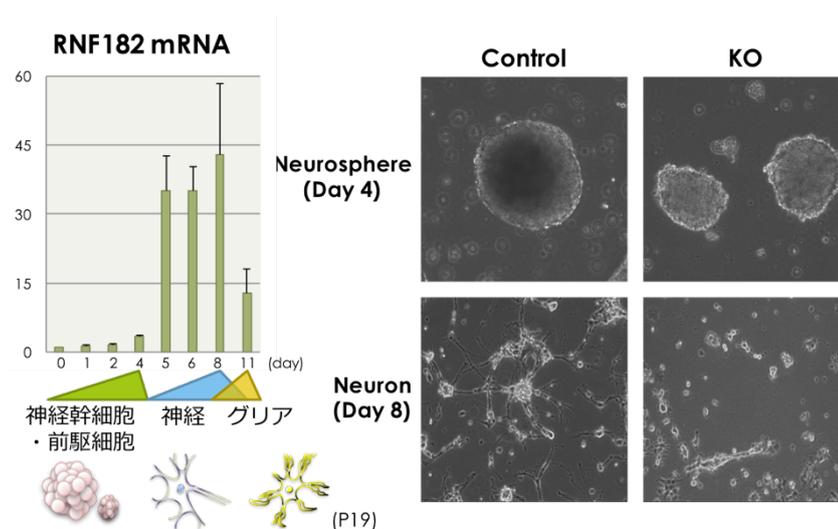


図 1. RNF182 神経分化時の発現増加とノックアウトによる神経分化への影響

2. 研究の目的

ユビキチンリガーゼの機能を明らかにするためには、その基質となる分子を同定することが重要である。そこで研究代表者らは、RNF182 のユビキチン化の標的タンパク質として、同じリソソームに局在するタンパク質 lysosomal-associated transmembrane protein (LAPTM) ファミリーを同定した。LAPTM ファミリーは、がん細胞で発現が増加しており、がんの増殖に寄与していることが示唆されているが、その機構はよく分かっていない。最近、LAPTM ファミリーは、アミノ酸トランスポーター large neutral amino acid transporter-1 (LAT1) を形質膜からリソソームにリクルートすることでロイシンをリソソームに取込み、栄養源を感知して細胞成長を制御するキナーゼ複合体 mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) の活性化に働くことが報告されていたが (*Nat Commun*, 6: 7250, 2015)、どのように LAPTM が制御されているかは不明であった。そこで、RNF182 の mTORC1 シグナルへの関与を調べたとこ

る、RNF182 が LAPTМ のユビキチン化を介して mTORC1 シグナルを促進する可能性を新たに見いだした (図 2)。

さらに研究代表者らは、RNF182 がリソソームの機能を阻害する薬物 (リソソームストレス) によって誘導されることを発見した。実は、リソソームストレスは mTORC1 の不活性化をもたらす、転写因子 TFEB が活性化されることで、リソソームやオートファジーに関連した遺伝子群を誘導することが知られている。すなわち本研究は、RNF182 は mTORC1 を調節するのみならず、逆に RNF182 は mTORC1 によって調節されており、mTORC1 シグナルのフィードバック機構のキー分子であるという新たなシグナル調節機構を提唱するものである (図 2)。

以上のこれまでの研究代表者の結果を踏まえて本研究では、RNF182 がユビキチンリガーゼとして mTORC1 シグナルを調節する機構を分子レベルから個体レベルまで明らかにすることを旨とする。

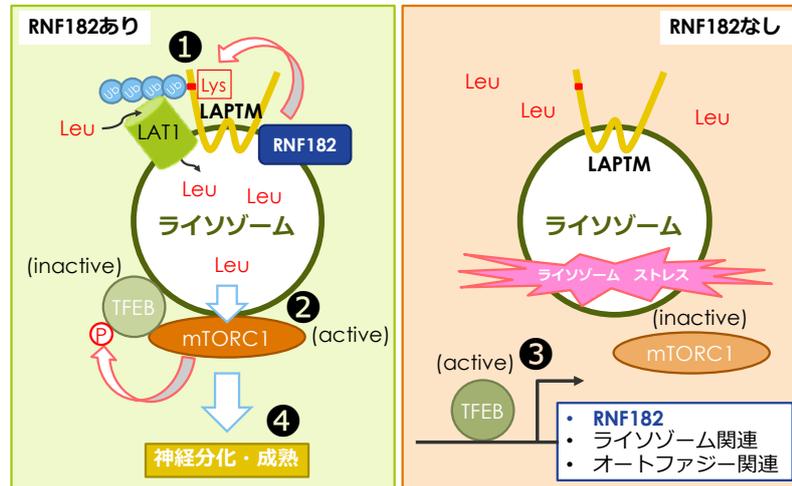


図 2. RNF182 の mTORC1 シグナル調節機構の仮説と明らかにする点

3. 研究の方法

(1) RNF182 による LAPTМ のユビキチン化部位の同定とユビキチン化の役割および mTORC1 シグナルへの関与 :

RNF182 は LAPTМ に対して、プロテアソーム分解を誘導するユビキチンの 48 番目のリジン残基 (K48) を介したユビキチン鎖ではなく、シグナル伝達に関与する 63 番目のリジン (K63) を介したユビキチン鎖を形成することを過剰発現系で見いだしている。そこで、内在性の RNF182 による LAPTМ タンパク質のユビキチン鎖様式を同定する。また、RNF182 は LAPTМ のユビキチン化を介してアミノ酸トランスポーター-LAT1 の結合を促進する可能性を予備的検討で見いだしている。そこで、LAPTМ のユビキチン化を受ける可能性があるリジン残基をアルギニンに置換した変異体を用いて、ユビキチン化部位を同定し、さらに LAT1 との結合、および LAT1 のリソソームへの移行に対する影響について解析する。

ノックダウンによる RNF182 の発現低下により、mTORC1 の活性化が抑制されることをこれまでの予備的検討で見いだしている。そこで、RNF182 の発現抑制および過剰発現による mTORC1 シグナルへの影響を詳細に解析する。また、mTORC1 の活性化は、LAT1 のリソソームへの移行に伴うロイシンのリソソームへの取込によるものと考えられている。そこで、ロイシン取込への RNF182 の関与についても解析する。

(2) RNF182 のリソソームストレス応答機構 :

RNF182 は、mTORC1 の活性低下を引き起こすリソソームストレス薬物 Chloroquine によって誘導されることを予備的検討で見いだしている。そこで、直接 mTORC1 を阻害する薬物 Torin1 によっても RNF182 の発現が誘導されるか検討する。また、リソソームストレスにおける遺伝子誘導は、mTORC1 の活性低下とその下流にある転写因子 TFEB の脱リン

酸化による核内移行によって起こる。そこで、TFEB の過剰発現および shRNA を用いた安定的ノックダウンによる RNF182 の発現への影響について解析する。

(3) RNF182 ノックアウトの神経分化への影響：

RNF182 のノックアウトマウスは CRISPR 法で作製済みである。胚性腫瘍細胞 P19 細胞のノックアウト細胞を用いた予備的検討では、RNF182 のノックアウトにより、神経分化が抑制されることを見いだしている。そこで、RNF182 ノックアウトマウスより単離した初代培養神経細胞を用いて神経細胞への分化の影響を検討する。さらに、この時の mTORC1 シグナルへの影響についても解析する。また、LAPTM ファミリーのノックアウトマウスも作製し、同様に検討する。さらに、RNF182 および LAPTM のノックアウトマウスを用いて、胎生期における神経の分化・成熟に及ぼす影響を個体レベルで明らかにする。また、mTORC1 の活性に関しても、ノックアウトの影響を検証する。

(4) RNF182 の GFP ノックインマウスの作出と RNF182 の脳内発現分布の解析：

ユビキチンリガーゼの抗体作製は特異的な抗体を得ることが難しく、新規遺伝子解析の障害となってきた。そこで蛍光タンパク質融合 RNF182 ノックインマウスを作製し、GFP 等の蛍光タンパク質により標識した RNF182 を用いて、胎生期から出生後まで主に神経系における発現分布を解析する。

4. 研究成果

(1) RNF182 による LAPTM のユビキチン化部位の同定とユビキチン化の役割および mTORC1 シグナルへの関与：

RNF182 はリソソームタンパク質 LAPTM をユビキチン化することで、アミノ酸トランスポーターLAT1 との結合を増強するが、そのユビキチン化部位として、LAPTM の細胞質側にある N 末端と C 末端の保存されたリジン残基が重要であることが判明した。

RNF182 による LAPTM のユビキチン化は LAPTM の分解を誘導せず、むしろ RNF182 存在下では LAPTM の分解が抑制されるが、そのユビキチン化部位を変異させた変異体では LAT1 のタンパク質の分解が促進した。それはリソソーム内への LAPTM の陥入が RNF182 によるユビキチン化によって抑制されている可能性が pH 感受性蛍光タンパク質を用いた結果により示された。また、LAT1 のタンパク質も LAPTM と同様の傾向を示すことから、LAPTM のユビキチン化によって LAT1 が形質膜からリソソーム膜に移行し、リソソーム膜上で安定化されることで、Leu のリソソームからの放出が促進され、Leu によって活性が制御される mTORC1 が活性化されている可能性が示唆された。そこで、RNF182 を過剰発現した細胞を作成したところ、mTORC1 シグナルが増強し、細胞増殖も増加していることが示された。

RNF182 のユビキチン化基質である LAPTM4A が、アミノ酸トランスポーターLAT1 以外にどのようなトランスポーターを輸送するか明らかにするため、近位ビオチン標識法により LAPTM4A の近傍タンパク質を同定した。その結果、LAT1 以外にもアミノ酸トランスポーターや浸透圧調節に働くトランスポーターを同定した。それらに関して、RNF182 とその近縁遺伝子 RNF183 によって分解が促進されるか検討したところ、RNF183 のみが LAPTM4A の結合タンパク質の分解を促進した。このことから、RNF182 は LAPTM4A のユビキチン化により、LAPTM4A と結合するトランスポーターを安定化するのに対し、RNF183 はトランスポーターの分解を促進することが示唆された。RNF182 と RNF182 は

LAPTM4A を介して、トランスポーターの局在と分解を調節していると考えられる。

(2) **RNF182 のリソソームストレス応答機構：**

RNF182 が転写因子 TFEB の過剰発現によって誘導された。また、RNF182 のプロモーター領域を用いたレポーターアッセイにより、リソソームストレスと TFEB の過剰発現によって RNF182 の転写が誘導されることがわかった。

RNF182 はリソソームの pH を上昇させるクロロキンやバフィロマイシンによって発現が誘導されるが、それ以外の機序で mTORC1 の活性を阻害する薬物を用いて RNF182 の誘導を検討した。その結果、いずれの薬物でも RNF182 の発現は誘導されなかった。また、リソソームストレス応答転写因子 TFEB とそのファミリーである TFE3 の miR をテトラサイクリンによって誘導する細胞を作成し、リソソームストレスに対する RNF182 の遺伝子誘導を解析した。その結果、TFEB と TFE3 のノックダウンによる発現抑制は RNF182 の発現誘導には影響しなかった。以上のことから、RNF182 の発現誘導は、従来の mTORC1 や TFEB/TFE3 を介さない機構によって誘導されている可能性が示唆された。

(3) **RNF182 ノックアウトの神経分化への影響：**

RNF182 のノックアウトマウスを作成したが、正常に誕生し、その後も明らかな異常は認められなかった。さらに、LAPTM4A とのダブルノックアウトマウスも作成したが、やはり異常は認められていない。今後は、RNF182 のノックインマウスを作成して、RNF182 の発現部位を明らかにして、その領域を重点的に解析する必要がある。

(4) **RNF182 の GFP ノックインマウスの作出と RNF182 の脳内発現分布の解析：**

RNF182 の生理的基質を同定するため、ビオチンリガーゼ (BioID2) を RNF182 遺伝子にゲノム編集によりノックインすることにした。tdTomato と BioID-3×FLAG-RNF182 との間を T2A 配列でタンデムにつなぐことで、tdTomato と BioID-3×FLAG-RNF182 を別々に発現させるドナーベクターを構築した。この方法により組織抽出物から直接 RNF182 の近傍タンパク質を pull down し、質量分析を行うだけでなく、tdTomato の蛍光を用いて BioID-3×FLAG-RNF182 を発現した細胞をセルソーターで分離することができる。

本研究を通して、RNF182 が LAPTM4A のユビキチン化を介してアミノ酸トランスポーターをリソソーム膜上に局在・安定化させ、リソソームからのアミノ酸輸送を調節する機構が新たに提唱された。今後は mTORC1 の活性化機構と神経分化への関係について解明が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Okamoto Takumi, Imaizumi Kazunori, Kaneko Masayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 The Role of Tissue-Specific Ubiquitin Ligases, RNF183, RNF186, RNF182 and RNF152, in Disease and Biological Function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3921
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21113921	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 Taguchi Kei, Kaneko Masayuki, Motoike Serika, Harada Kana, Hide Izumi, Tanaka Shigeru, Sakai Norio	4. 巻 534
2. 論文標題 Role of the E3 ubiquitin ligase HRD1 in the regulation of serotonin transporter function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 583 ~ 589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.11.036	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 Sekine Shin-ichiro, Kaneko Masayuki, Tanaka Masaki et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Functional evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPS cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5698
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-42115-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 Osaki Yosuke, Matsuhisa Koji, Che Wang, Kaneko Masayuki, Asada Rie, Masaki Takao, Imaizumi Kazunori, Saito Atsushi	4. 巻 514
2. 論文標題 Calnexin promotes the folding of mutant iduronate 2-sulfatase related to mucopolysaccharidosis type II	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 217 ~ 223
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.04.115	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 Maeoka Yujiro, Okamoto Takumi, Wu Yan, Saito Atsushi, Asada Rie, Matsuhisa Koji, Terao Miho, Takada Shuji, Masaki Takao, Imaizumi Kazunori, Kaneko Masayuki	4. 巻 514
2. 論文標題 Renal medullary tonicity regulates RNF183 expression in the collecting ducts via NFAT5	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 436 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.168	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 Wu Yan, Kimura Yuka, Okamoto Takumi, Matsuhisa Koji, Asada Rie, Saito Atsushi, Sakaue Fumika, Imaizumi Kazunori, Kaneko Masayuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Inflammatory bowel disease-associated ubiquitin ligase RNF183 promotes lysosomal degradation of DR5 and TRAIL-induced caspase activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56748-6	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

1. 著者名 Okamoto Takumi, Wu Yan, Matsuhisa Koji, Saito Atsushi, Sakaue Fumika, Imaizumi Kazunori, Kaneko Masayuki	4. 巻 521
2. 論文標題 Hypertonicity-responsive ubiquitin ligase RNF183 promotes Na, K-ATPase lysosomal degradation through ubiquitination of its 1 subunit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1030 ~ 1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.001	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 Matsuhisa Koji, Saito Atsushi, Cai Longjie, Kaneko Masayuki, Okamoto Takumi, Sakaue Fumika, Asada Rie, Urano Fumihiko, Yanagida Kanta, Okochi Masayasu, Kudo Yukitsuka, Matsumoto Masaki, Nakayama Keiichi I., Imaizumi Kazunori	4. 巻 34
2. 論文標題 Production of BBF2H7 derived small peptide fragments via endoplasmic reticulum stress dependent regulated intramembrane proteolysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 865 ~ 880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201901748R	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 Maeoka Yujiro, Wu Yan, Okamoto Takumi, Kanemoto Soshi, Guo Xiao Peng, Saito Atsushi, Asada Rie, Matsuhisa Koji, Masaki Takao, Imaizumi Kazunori, Kaneko Masayuki	4. 巻 294
2. 論文標題 NFAT5 up-regulates expression of the kidney-specific ubiquitin ligase gene Rnf183 under hypertonic conditions in inner-medullary collecting duct cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.002896	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 Osaki Yosuke, Saito Atsushi, Kanemoto Soshi, Kaneko Masayuki, Matsuhisa Koji, Asada Rie, Masaki Takao, Orii Kenji, Fukao Toshiyuki, Tomatsu Shunji, Imaizumi Kazunori	4. 巻 9
2. 論文標題 Shutdown of ER-associated degradation pathway rescues functions of mutant iduronate 2-sulfatase linked to mucopolysaccharidosis type II	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-018-0871-8	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 該当する

1. 著者名 Ohtake Yosuke, Matsuhisa Koji, Kaneko Masayuki, Kanemoto Soshi, Asada Rie, Imaizumi Kazunori, Saito Atsushi	4. 巻 375
2. 論文標題 Axonal Activation of the Unfolded Protein Response Promotes Axonal Regeneration Following Peripheral Nerve Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 34 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.02.003	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38件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 今泉和則、齋藤敦、上川泰直、松久幸司、金子雅幸
2. 発表標題 核膜ストレスと細胞老化、癌化の制御
3. 学会等名 2020年度 新学術領域「オルガネラゾーン」Zoom班会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上川泰直、齋藤敦、松久幸司、金子雅幸、今泉和則
2. 発表標題 小胞体膜貫通型転写因子OASISによる核膜ストレス応答機構解明
3. 学会等名 新学術領域研究 第3回オルガネラ・ゾーン若手の会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子雅幸、岡元拓海、今泉和則
2. 発表標題 高浸透圧により誘導されるユビキチンリガーゼRNF183はNKCC1をライソソームで分解する
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子雅幸
2. 発表標題 NFAT5によって誘導されるユビキチンリガーゼRNF183は浸透圧調節に働くトランスポーターの分解を促進する
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 岡元拓海、呉艶、今泉和則、金子雅幸
2. 発表標題 腎特異的ユビキチンリガーゼRNF183はNKCC1をユビキチン化することで分解を促進する
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 金子雅幸、岡元拓海、今泉和則
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF183は高浸透圧環境下でNKCC1のライソゾームにおける分解を促進する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡元 拓海、今泉 和則、金子 雅幸
2. 発表標題 高浸透圧条件下での腎特異的ユビキチンリガーゼRNF183とオートファジーの関連性の解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡元拓海、呉艶、今泉和則、金子雅幸
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF183によりユビキチン化されたNa, K-ATPaseは細胞膜からライソゾームへ移行する
3. 学会等名 第60回日本生化学会 中国・四国支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松久幸司、金子雅幸、齋藤敦、今泉和則
2. 発表標題 小胞体膜貫通型転写因子OASISによる核膜ストレス応答機構の解析
3. 学会等名 新学術領域「オルガネラ・ゾーン」班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雅幸、今泉和則
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF182によるトランスポーターのライソゾームにおける分解選別機構
3. 学会等名 新学術領域「オルガネラ・ゾーン」班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雅幸
2. 発表標題 膜貫通型ユビキチンリガーゼの同定と生理機能の解析
3. 学会等名 国立成育医療研究センター研究所 システム発生・再生医学研究部（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雅幸、前岡侑二郎、岡元拓海、今泉和則
2. 発表標題 腎集合管に発現するユビキチンリガーゼRNF183の高浸透圧に対する誘導機構
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松久幸司、金子雅幸、齋藤敦、浅田梨絵、今泉和則
2. 発表標題 アストロサイトにおける核膜ストレスに対する小胞体膜タンパク質OASISの役割
3. 学会等名 第56回広島神経医科学研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuhisa K, Saito A, Asada R, Kaneko M, Imaizumi K.
2. 発表標題 The roles of ER-resident transmembrane transcription factor OASIS in cellular senescence of astrocytes
3. 学会等名 NEURO2019 (第42回日本神経科学大会、第62回日本神経化学会大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雅幸、今泉和則
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF182はLAPTMのユビキチン化を介してトランスポーターをライソゾーム膜上に局在させる
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 松久幸司、金子雅幸、齋藤敦、今泉和則
2. 発表標題 小胞体膜貫通型転写因子OASISの核膜ストレス応答への関与
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 岡元拓海、呉艶、今泉和則、金子雅幸
2. 発表標題 高浸透圧ストレスにより誘導されるユビキチンリガーゼRNF183の生理機能解析
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 金子雅幸、今泉和則
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF182 によるトランスポーターのライソゾームにおける分解選別機構
3. 学会等名 第14回小胞体ストレス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今泉和則、齋藤敦、松久幸司、金子雅幸
2. 発表標題 膜貫通型転写因子OASISによる核膜ストレス応答の制御機構
3. 学会等名 第20回ORIGIN神経科学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 呉艶、岡元拓海、今泉和則、金子雅幸
2. 発表標題 炎症性腸疾患に関連するユビキチンリガーゼRNF183はリソゾームでのDR5の分解およびTRAILが誘導されたカスパーゼの活性化を促進する
3. 学会等名 第136回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡元拓海、呉艶、今泉和則、金子雅幸
2. 発表標題 高浸透圧によって誘導されるユビキチンリガーゼRNF183の機能解析
3. 学会等名 第2回オルガネラ・ゾーン若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松久幸司、齋藤敦、金子雅幸、今泉和則
2. 発表標題 核膜ストレス応答に対する小胞体膜貫通型転写因子OASISの関与
3. 学会等名 第2回オルガネラ・ゾーン若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松久幸司、齋藤敦、金子雅幸、今泉和則
2. 発表標題 核膜ストレス応答に対する小胞体膜貫通型転写因子OASISの関与
3. 学会等名 第3回オルガネラ・ゾーン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雅幸、今泉和則
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF182はライソゾームにおけるトランスポーターの分解を調節する
3. 学会等名 第3回オルガネラ・ゾーン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wu Y, Okamoto T, Imaizumi K, Kaneko M.
2. 発表標題 Inflammatory bowel disease-associated ubiquitin ligase RNF183 promotes lysosomal degradation of DR5 and TRAIL-induced caspase activation
3. 学会等名 ASCB EMBO2019 meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雅幸、岡元拓海、前岡侑二郎、今泉和則
2. 発表標題 近位ピオチン標識法を用いたRNF183の基質同定と浸透圧調節機構
3. 学会等名 新学術領域研究「ケモユビキチン」第3回領域班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雅幸、岡元拓海、今泉和則
2. 発表標題 浸透圧ストレスによって誘導されるユビキチンリガーゼRNF183はNa, K-ATPaseとNKCC1のライソゾームでの分解を促進する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村由香, 呉艶, 岡本拓海, 今泉和則, 金子雅幸
2. 発表標題 デキストラン硫酸ナトリウム誘導性大腸炎におけるユビキチンリガーゼRNF183の発現増加と基質DR5の同定
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雅幸
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF182によるライソゾーム膜上でのタンパク質分解調節機構
3. 学会等名 第2回ユビキチン研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雅幸, 今泉和則
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF182によるライソゾーム膜上でのタンパク質分解調節機構
3. 学会等名 第13回小胞体ストレス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前岡侑二郎, 吳艶, 今泉和則, 金子雅幸
2. 発表標題 腎特異的に発現するユビキチンリガーゼRNF183の高浸透圧における誘導機構
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 金子雅幸
2. 発表標題 ライソゾームに局在するユビキチンリガーゼの役割
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 金子雅幸, 郭曉鵬, 今泉和則
2. 発表標題 ライソゾームに局在するRNF182はmTORC1シグナルの増強を介して神経分化に関与する
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子雅幸, 前岡侑二郎, 呉艶, 岡元拓海, 今泉和則
2. 発表標題 ライソゾームに局在するユビキチンリガーゼの生理機能
3. 学会等名 第19回ORIGIN神経科学研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaneko M, Kanemoto S, Guo X, Imaizumi K.
2. 発表標題 Lysosomal ubiquitin ligase RNF182 regulates mTORC1 signaling and neuronal differentiation
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wu Y, Imaizumi K, Kaneko M.
2. 発表標題 Suppression of expression of ubiquitin ligase RNF183 ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 呉艶, 岡元拓海, 今泉和則, 金子雅幸
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF183ノックアウトマウスにおいてデキストラン硫酸ナトリウムによる大腸炎が緩和する
3. 学会等名 第133 回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 呉艶, 今泉和則, 金子雅幸
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRNF183の発現増加は大腸炎に関与する
3. 学会等名 第59回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	高田 修治 (Takada Shuji) (20382856)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・システム発生・再生医学研究部・部長 (82612)	

	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 協力者	岡元 拓海 (Okamoto Takumi) (40826351)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・特任助教 (17301)	
研究 協力者	寺尾 美穂 (Terao Miho) (10792880)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・システム発生・再生医学研究部・研究員 (82612)	

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