

令和 3 年 5 月 6 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06967

研究課題名(和文)直鎖状ユビキチン鎖を介した生体防御応答の制御とその破綻に伴う疾患発症

研究課題名(英文) Regulation of biological defense responses via linear ubiquitin chains and its contribution to disease onset

研究代表者

及川 大輔(Oikawa, Daisuke)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：20455330

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)：近年、NF- κ Bを含む生体防御応答の新たな制御因子として、LUBACにより産生される直鎖状ユビキチン鎖が注目を集めている。本研究において申請者は、LUBACに対する特異的阻害剤を同定し、その作用機序の詳細を明らかにすると共に、B細胞リンパ腫の増殖や、乾癬病態を抑制することなどを示した。また、T細胞における抗原受容体(TCR)刺激に伴うNF- κ B活性化への直鎖状ユビキチン鎖の寄与を明らかにした他、NDP52によるユビキチン結合能依存的なNF- κ B活性やTNF- α 誘導性アポトーシスの制御、直鎖状ユビキチン鎖と協調したサルモネラ菌の分解(xenophagy)の制御を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞内で直鎖状ユビキチン鎖を産生する唯一のユビキチンリガーゼであるLUBACの機能破綻は、様々な疾患の発症と密接に関連する事が数多く報告されている。特に、ABC-DLBCL(活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)は薬の効きにくい悪性リンパ腫であることが知られ、また、乾癬に対しても未だ有効な治療法は確立されておらず、現在、新たな視点に基づいた創薬ターゲットの創出が急務とされている。本研究において申請者が同定した新規LUBAC阻害剤(HOIPIN)は、B細胞リンパ腫や乾癬の病態を抑制する事から、今後、これら疾患に対する新たな治療薬シーズとしての医療応用を期待したい。

研究成果の概要(英文)：Recently, linear ubiquitin chains produced by LUBAC have been attracting attention as a new regulator of defense responses, including NF- κ B. In this study, the applicant identified a specific inhibitor of LUBAC, clarified the details of its molecular basis, and showed that it inhibits the growth of a specific type of B-cell lymphoma and the pathogenesis of psoriasis. We have also demonstrated that linear ubiquitin chains contribute to NF- κ B activation by TCR stimulation in T cells, that NDP52 regulates NF- κ B activity and TNF- α -induced apoptosis in a ubiquitin-binding capacity-dependent manner, and that NDP52 cooperates with linear ubiquitin chains in the regulation of Salmonella degradation (xenophagy).

研究分野：病態医化学

キーワード：直鎖状ユビキチン鎖 炎症性疾患

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

タンパク質のユビキチン化は、当初、プロテアソーム分解へ導かれる翻訳後修飾として同定されたが、現在では、エンドサイトーシス、シグナル伝達、DNA 修復など、非常に多彩な細胞機能制御に関連することが明らかになっている。申請者の所属研究室では、HOIL-1L、HOIP、SHARPIN のサブユニットからなるユビキチンリガーゼ複合体 (LUBAC) が、ユビキチンの N 末端を介して「直鎖状ユビキチン鎖」というユニークなタイプのユビキチン鎖を生成することを世界に先駆けて見出し⁽¹⁾、生体防御応答において中枢的な役割を果たす NF- κ B シグナルを制御すること、さらに、慢性皮膚炎を含む各種免疫疾患と密接に関連することを報告してきた^(2, 3)。

さらに近年、申請者は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因遺伝子として知られる OPTN が、ALS 型変異の一つである E478 を含むユビキチン結合領域 (UBAN ドメイン) を介して直鎖状ユビキチン鎖と結合すること、また、この結合が、神経炎症や細胞死の抑制に重要なことを明らかにした⁽⁴⁾。

このように、申請者を含むこれまでの研究から、NF- κ B や細胞死を中心とした生体防御応答において、直鎖状ユビキチン鎖が重要な機能を担うこと、さらには、その破綻が様々な疾患の発症、促進要因となることが示され始めている。しかしながら、その分子機構については不明な点が多く、その全容を解明し、疾患発症との分子連関を明らかにすることが急務である。また、LUBAC は創薬標的として高く注目されているものの、これまで創薬シーズとして有効な LUBAC 阻害剤は見出されておらず、新規抗がん剤や抗炎症・自己免疫抑制剤の開発のための阻害剤探索が焦眉となっている。

2. 研究の目的

これを受け本研究では、申請者が見出している新規関連因子の機能解析を通じて、直鎖状ユビキチン鎖を介した新たな生体防御応答の分子基盤を明らかにする。また、独自に取得している新規阻害剤の作用機序を解明し、病態抑制効果を明らかにすることで、新たな治療薬シーズとしての可能性を探究する。

3. 研究の方法

(1) 直鎖状ユビキチン鎖阻害剤の作用機序ネットワークと病態抑制効果

本項目では、申請者が独自に取得している直鎖状ユビキチン鎖阻害剤の候補化合物を用いて、作用機序の解明と各種病態モデルに対する抑制効果を検証する。まずは、培養細胞レベルでの直鎖状ユビキチン鎖の新生抑制を確認すると共に、NF- κ B シグナルや細胞死への影響、及びその分子機序を、広い範囲の免疫刺激に対する応答性と合わせて明らかにする。次に、B 細胞リンパ腫に対する抑制効果の検証として、広い範囲の ABC 及び GCB-DLBCL 細胞株に対する増殖抑制能力を精査すると共に、培養細胞レベルや生化学的な解析を進め、化合物添加に伴う NF- κ B 活性の変動や、細胞死 (アポトーシス及びネクローシス) の誘導などについて解析する。同様に、自己免疫性皮膚炎の一つである乾癬モデルマウスを用いて、病態の抑制効果を検証する。皮膚組織の観察や、各種免疫細胞の集積を免疫染色などにより評価するほか、qPCR により炎症誘導性因子の発現レベルを精査する。

(2) 直鎖状ユビキチン鎖による免疫機能制御の分子基盤解明

免疫機能の制御を担う CBM (CARD11-BCL10-MALT1) 複合体は、直鎖状ユビキチン化されることが知られるが、炎症性サイトカインや TCR (T 細胞受容体) 刺激などの種類に応じて、その必要性や修飾パターンが異なる。さらに、アポトーシスやネクローシスなど、影響を受ける細胞死シグナルもそれぞれ異なる。本項では、それらパターンの網羅的な評価と分子機構の解明のため、各種 KO 細胞を用いて、NF- κ B や細胞死シグナルに関する解析を進める。

(3) 直鎖状ユビキチン鎖結合性因子 NDP52 による生体防御応答の制御

申請者がこれまで研究を進めてきた OPTN は、ALS の原因遺伝子の一つとして知られるが、それら神経変性疾患の発症機序を考える上で、NDP52 と協調した Mitophagy レセプターとしての機能が注目されている。それに加えて申請者は、NDP52 が ZF ドメインを介して直鎖状ユビキチン鎖を含む各種ユビキチン鎖と結合し、NF- κ B 経路や細胞死を制御すること、さらに、NDP52 が直鎖状ユビキチン鎖と協調して選択的オートファジーの一つである xenophagy を制御する可能性を見出している。その具体的な分子機序を明らかにするため、CRISPR/Cas9 法にて構築した KO 細胞を用いて、NF- κ B やアポトーシスにおける各種シグナルを詳細に解析する。また、ユビキチン結合能への依存性を試験管内反応系を含めた各種解析により精査する他、Mitophagy レセプターとしての機能性を背景に、既に関連性が報告される Mitophagy や Xenophagy を含む各種 autophagy と、NDP52 あるいは直鎖状ユビキチン鎖との分子連関を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 本研究において申請者は、25 万化合物ライブラリーから直鎖状ユビキチン産生阻害活性を持つ化合物を HTRF 法によって探索し、候補化合物を同定した。この化合物を HOIPIN-1 (HOIP

inhibitor-1)と命名しさらに解析を進め、培養細胞において LUBAC 依存的な直鎖状ユビキチン鎖の産生や NF- κ B 活性化を容量依存的に抑制することを確認した⁽⁵⁾。また、当該化合物をベースにした合成展開により、高い阻害効率を備えた化合物 (HOIPIN-8) を見出した⁽⁶⁾。

さらに、これら HOIPINs が LUBAC の活性中心である HOIP サブユニットにマイケル反応により結合し、LUBAC のユビキチンリガーゼ活性を抑制すること、良好な膜透過性を持つが細胞毒性は低いこと、細胞レベルで炎症性サイトカインや病原体分子パターン (PAMPs) によって LUBAC を經由する NF- κ B や IFN- β 活性化を抑制すること、TNF- α によって誘導される外因性アポトーシスを増強することを見出した。さらに、予後不良型の ABC-DLBCL (活性化 B 細胞様びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫) 細胞の増殖を選択的に抑制し、イミキモド添加によるマウス乾癬モデルにおいて、表皮の肥厚を抑制し、病変組織における各種サイトカイン (IL-17、22、23) の誘導を抑制するなど、病態抑制効果を示した⁽⁷⁾。

(2) 本研究において申請者は、T 細胞における抗原受容体 (TCR) 刺激に伴う NF- κ B 活性化への直鎖状ユビキチン鎖の寄与について解析を進めた。その結果、TNF- α 刺激とは異なり、ヒト T 細胞株 (Jurkat 細胞) を TCR 刺激すると、NEMO への直鎖状ユビキチン鎖の付加はほとんど起こらず、CBM 複合体に MALT1、CARMA1、BCL10 の順に直鎖状ユビキチン鎖が付加されることを見出した。MALT1 への直鎖状ユビキチン鎖の付加や IKK 活性化は、OTULIN の単独欠損によって亢進するものの、CYLD の単独欠損は大きな影響を与えなかった。また、数理シミュレーション解析から、TCR 刺激に伴う NF- κ B 活性化は、TNF- α 刺激に伴う NEMO への直鎖状ユビキチン鎖の付加を介した経路に比べて、より迅速に引き起こされることが示唆された⁽⁸⁾。

(3) 本研究において申請者は、OPTN とともに選択的オートファジーのアダプターとして知られる NDP52 が、ユビキチン結合能依存的に NF- κ B 活性化を抑制すること、NDP52-KO 細胞では NF- κ B 活性化や TNF- α 誘導性のアポトーシスが亢進する一方、サルモネラ菌の分解 (xenophagy) が減弱することを見出した。HOIPINs は NF- κ B 活性や xenophagy 活性を抑制するものの、アポトーシスは亢進させたことから、NDP52 は、LUBAC による直鎖状ユビキチン修飾を介した炎症・免疫シグナル制御に関与する新規因子である可能性が高いと考えられた⁽⁹⁾。

<引用文献>

1. Kirisako T, Kamei K, Murata S, Kato M, Fukumoto H, Kanie M, Sano S, Tokunaga F, Tanaka K, Iwai K. A ubiquitin ligase complex assembles linear polyubiquitin chains. *EMBO J.* 25:4877-87, 2006.
2. Tokunaga F, Sakata S, Saeki Y, Satomi Y, Kirisako T, Kamei K, Nakagawa T, Kato M, Murata S, Yamaoka S, Yamamoto M, Akira S, Takao T, Tanaka K, Iwai K. Involvement of linear polyubiquitylation of NEMO in NF- κ B activation. *Nat Cell Biol.* 11:123-132, 2009.
3. Tokunaga F, Nakagawa T, Nakahara M, Saeki Y, Taniguchi M, Sakata S, Tanaka K, Nakano H, Iwai K. SHARPIN is a component of the NF- κ B-activating linear ubiquitin chain assembly complex. *Nature.* 471:633-636, 2011.
4. 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, Tokunaga F. Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Commun.* 7:12547, 2016. ⁺equally contributed.
5. Katsuya K, Hori Y, Oikawa D, Yamamoto T, Umetani K, Urashima T, Kinoshita T, Ayukawa K, Tokunaga F, Tamaru M. High-Throughput Screening for Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex (LUBAC) Selective Inhibitors Using Homogenous Time-Resolved Fluorescence (HTRF)-Based Assay System. *SLAS Discov.* 23:1018-1029, 2018.
6. Katsuya K⁺, Oikawa D⁺, Iio K, Obika S, Hori Y, Urashima T, Ayukawa K, Tokunaga F. Small-molecule inhibitors of linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC), HOIPINs, suppress NF- κ B signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 509:700-706, 2019. ⁺equally contributed.
7. 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. Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses. *Commun Biol.* 3:163, 2020.
8. Oikawa D, Hatanaka N, Suzuki T, Tokunaga F. Cellular and Mathematical Analyses of LUBAC Involvement in T Cell Receptor-Mediated NF- κ B Activation Pathway. *Front Immunol.* 11:601926, 2020.
9. Miyashita H⁺, Oikawa D⁺, Terawaki S, Kabata D, Shintani A, Tokunaga F. Crosstalk Between NDP52 and LUBAC in Innate Immune Responses, Cell Death, and Xenophagy. *Front Immunol.* 12:635475, 2021. ⁺equally contributed.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Iwasaki Naruhito, Terawaki Seigo, Shimizu Kouhei, Oikawa Daisuke, Sakamoto Hirokazu, Sunami Kishiko, Tokunaga Fuminori	4. 巻 -
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 -
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 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 -
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 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 -
2. 論文標題 6His 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 -
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 -

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 -
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 Hiroataka, Sawasaki Tatsuya	4. 巻 524
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 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 Oikawa Daisuke, Sato Yusuke, Ohtake Fumiaki, Komakura Keidai, Hanada Kazuki, Sugawara Koji, Terawaki Seigo, Mizukami Yukari, Phuong Hoang T., Iio Kiyosei, Obika Shingo, Fukushi Masaya, Irie Takashi, Tsuruta Daisuke, Sakamoto Shinji, Tanaka Keiji, Saeki Yasushi, Fukai Shuya, Tokunaga Fuminori	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 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
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 及川 大輔、伊東 秀文、徳永 文稔	4. 巻 92
2. 論文標題 直鎖状ユビ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 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 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 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 the Science of Drug Discovery	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, 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 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 -
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 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件)

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 Oikawa D, Tokunaga F.
2. 発表標題 Molecular bases for HOIPiNs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses.
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 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 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 徳永文稔、伊東秀文、及川大輔
2. 発表標題 Involvement of atypical linear ubiquitin as a scaffold for inflammatory signaling and proteinopathy
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 Takahashi H, Nagao K, Iwasaki M, Sato Y, Oikawa D, Tokunaga F, Sawasaki T.
2. 発表標題 Comprehensive identification and functional analysis of novel decoder molecules for linear polyubiquitin chain using a wheat cell-free system.
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 Oikawa D, Katsuya K, Hanada K, Sugawara K, Tsuruta D, Sakamoto S, Tokunga F.
2. 発表標題 Screening and characterization of novel LUBAC inhibitors, HOIPINs.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory meeting: Ubiquitins, Autophagy & Disease. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川大輔
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン鎖を足場とした免疫シグナル制御に関する数理モデル解析
3. 学会等名 日本応用数理学会2019年度年会（招待講演）
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 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 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91回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川大輔
2. 発表標題 "まっすぐ" なユビキチン鎖を狙った創薬アプローチ
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019（招待講演）
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、福士雅也、入江崇、堀居拓郎、畑田出穂、坂口剛正、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 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 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 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会
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- κ 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 後藤栄治、濱田大輔、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 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
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
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
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
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
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤栄治、浜田大輔、及川大輔、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シグナルの数理モデル解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Oikawa D, Katsuya K, Hanada K, Sakamoto S, Tokunaga F.
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 Komakura K, Goto E, Oikawa D, Abe T, Tokunaga F.
2. 発表標題 OTUD1, an OUT family deubiquitinase, involved in innate immune response
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 Takahashi H, Yamanaka S, Sato Y, Oikawa D, Fukai S, Tokunaga F, Sawasaki T.
2. 発表標題 Subquinocin, a small molecule inhibitor for USPs, promotes NF-kB 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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>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/</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	徳永 文稔 (Tokunaga Fuminori) (00212069)	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授 (24402)	

6. 研究組織（つづき）

	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
連携研究者	寺脇 正剛 (Terawaki Seigo) (60437217)	大阪市立大学・大学院医学研究科・助教 (24402)	

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