

令和 7 年 6 月 12 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02418

研究課題名（和文）多様な補因子によるp97の基質特異性制御機構の解明

研究課題名（英文）Regulation of substrate specificity of p97 by cofactors

研究代表者

佐藤 裕介（Sato, Yusuke）

鳥取大学・工学研究科・准教授

研究者番号：50568061

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：細胞内で分解処理が必要なタンパク質には「ユビキチン鎖」という分子の目印が付加される。ユビキチン鎖が付いたタンパク質はp97という酵素によって解きほぐされた後、「プロテアソーム」と呼ばれる分解酵素複合体によって分解される。本研究では、p97の活性を高める3つの補因子（FAF1、FAF2、UBXD7）を発見した。クライオ電子顕微鏡による構造解析では補因子の構造は観察できなかったが、AIによる構造予測や生化学実験により、これら補因子がp97の活性を高める仕組みの一端を明らかにした。本成果は2025年度中に論文投稿を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞が健康を保つためには、不要なタンパク質を適切なタイミングで分解することが大切で、これがうまくいかないとアルツハイマー病やがんなどの様々な病気の原因となる。そのため、タンパク質分解がどのようにコントロールされているかを調べることは、病気の原因や新しい治療法を考えるうえで重要である。本研究では、タンパク質分解の最初の過程で、タンパク質をほどこ役割をもつp97という分子に注目し、AIを使った構造予測や実験を通じて、p97の働きを助ける分子がどのように作用するかを明らかにした。この成果は、細胞の中でタンパク質分解がどう制御されているかの理解や、関連する病気の原因解明に役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Proteins that require degradation in the cell are marked with a molecular tag called a “ubiquitin chain”. Proteins modified by ubiquitin chains are first unfolded by enzymes called p97, and then degraded by a proteolytic enzyme complex known as the proteasome. In this study, we identified three adaptors, FAF1, FAF2, and UBXD7, that enhance the activity of p97. Although the structures of these cofactors could not be observed by cryo-electron microscopy, AI-based structure prediction and biochemical experiments revealed part of the mechanism by which these adaptors enhance p97 activity. The results of this study are scheduled to be submitted for publication within fiscal year 2025.

研究分野：構造生物学

キーワード：ユビキチン タンパク質分解 タンパク質複合体 クライオ電子顕微鏡 ATPase 構造予測 AlphaFold

1. 研究開始当初の背景

全ての真核生物の細胞に豊富に存在する p97 (酵母では Cdc48 と呼ばれる) は、リング構造を持つ ATPase である。多様な補因子と共にはたらき主にユビキチン (Ub) 鎖修飾を受けた基質をリングの孔へ通すことで、膜からの抽出やアンフォールディングを行い、プロテアソーム分解へと導く機能を持つ (図 1)。アルツハイマー病などの神経変性疾患の発症要因の一つとして神経細胞へのアミロイド線維の蓄積があるが、p97 は細胞内の繊維タンパク質分解にも関わっている。このため、p97 の異常は筋や骨に加えて、中枢神経系への凝集体の蓄積を引き起こし、神経変性疾患の原因となる。一方、p97 は異常タンパク質だけでなく、様々なタンパク質を適切なタイミングで分解へ導くことで、小胞体関連分解 (ERAD)、オートファジー、膜融合、細胞死、DNA 損傷修復、免疫応答、細胞周期など多岐にわたる細胞機能を制御する多様な役割を持つ。

p97 が多様な役割を持つ理由の一つに、p97 が 30 種類以上の補因子のはたらきにより、活性の制御や、基質特異性の制御を受けている事が挙げられる。p97 の各補因子はいずれも p97 と結合することで、p97 の活性や局在などを制御する。補因子のうち最もよく研究されている UFD1-NPL4 ヘテロ二量体 (UN) は、Ub がその K48 で連結された K48 結合型 Ub 鎖 (K48 鎖) で修飾された基質を標的として機能し、ERAD をはじめとした様々な細胞機能を制御する (Bodnar and Rapoport, Cell, 2017) (図 1)。

一方、別の補因子である UBXD7 は、K11 と K48 で枝分かれしたユビキチン鎖 (K11/K48 分岐鎖) による修飾を受けたヒストンを分解へ導く事で、一部の遺伝子の転写を活性化し、M 期から G1 期への移行を促す事が報告されている (Yau et al., Cell, 2017, Oh et al., Nature, 2020)。また、FAF1 は UN とともに働き K48 鎖修飾を受けた基質を分解へ導く事で、DNA 複製や修復を制御する (Boom et al., Mol Cell, 2016, Sonnevile et al., Nat. Cell. Biol. 2017)。

この他にも多様な補因子が、p97 の標的や活性を制御すると報告されている (Stach et al., Biochem J. 2017, Haakonsen and Rape, Trends Cell Biol, 2019)。しかし、生化学的な実験で p97 の活性亢進が確認された補因子は UN のみであり、ほとんどの補因子による p97 の基質特異性決定機構や、p97 による細胞機能制御機構は、依然として多くが未解明である。生化学的解析により多様な補因子による p97 の基質特異性決定機構を明らかにすることは、p97 による細胞機能制御機構の本質的な解明には必要不可欠である。また、UN についてはクライオ電子顕微鏡単粒子解析により、p97 との複合体が基質をアンフォールディングしている状態の立体構造も解析されておりその作用機構も解明されつつあるが (Twomey, et al., Science, 2019)、UN は他の補因子と類似性が極めて低く、他の補因子についても立体構造情報が求められている。

また、がん細胞では代謝が活発に促進しているため、タンパク質分解を行うプロテアソームが特に高活性となっていることが知られており、プロテアソームの阻害剤ボルテゾミブは抗がん剤としても認可されている。p97 はプロテアソームの上流で機能し、同様にタンパク質分解を制御していることから、抗がん剤の標的としても注目を集めている。

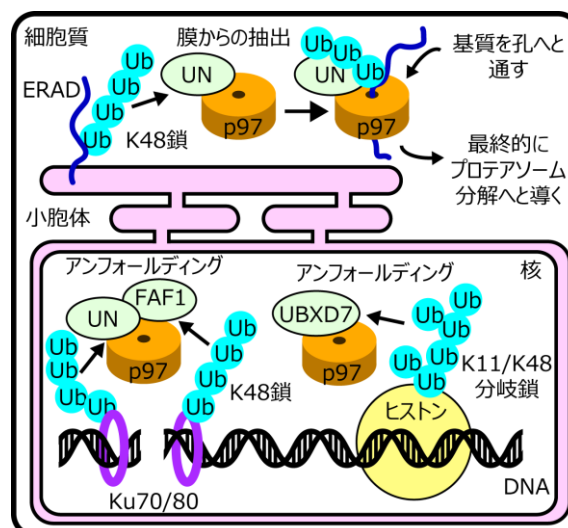


図 1. p97 と補因子による細胞機能制御モデル
p97 の機能は実際にはより多岐に渡る

2. 研究の目的

(1) 近年、多様な補因子による p97 制御の重要性は数多く報告されているが、ほとんどの補因子は生化学的にその p97 の活性亢進が測定されていない。そこで本研究では、K48 鎖修飾を受けた基質を調整し、この基質に対する p97 のアンフォールディング活性を網羅的に解析することで、p97 の活性を亢進する補因子を探索した。

(2) p97 の活性を亢進することが確かめられた補因子については、どのような機構で補因子の活性を亢進しているのかを解析するため、クライオ電子顕微鏡による構造解析を行った。

(3) AlphaFold3 による構造予測を用いて、補因子による p97 の活性化機構を解析した。

(4) p97 の阻害剤は抗がん剤として機能することが期待されている。p97 の補因子 UN 複合体の解離を促進することで、p97 の活性を阻害する、新規ペプチドを開発した。

本課題の成果は今後の p97 の機能解析に貢献する他、細胞内のユビキチン鎖シグナルの機能の理解へも繋がる。さらに、p97 とその補因子はがんや神経変性疾患などの疾病に関与するが、p97 の機能は多岐に渡るため疾患の発症機構は多くが未解明である。本課題は p97 やその補因子の変異を原因とする疾患の発症機構の理解という点でも重要である。

3. 研究の方法

(1) ユビキチン鎖修飾基質の調製と、p97 活性測定の実験系の確立

p97 による基質のアンフォールディングアッセイでは、既報に従い、N 末端にユビキチンを融合させた緑色蛍光タンパク質 Eos (Ub-Eos) に、酵素反応により K48 鎖を伸長させた K48 鎖-Eos を基質とする (Bodnar, et al., Cell, 2017)。Eos は 390 nm の光を照射する事で内部が切断され、赤色蛍光へと変換される (光変換, 図 2)。光変換前の Eos は非常に安定なタンパク質であるため、アンフォールディングを受けると速やかにリフォールディングするが、光変換後の Eos は内部で切断を受けているために、リフォールディングする事ができない。したがって、光変換後の Eos の蛍光消失を観察する事で、p97-補因子複合体によるアンフォールディング活性を効率的に測定する事ができる。

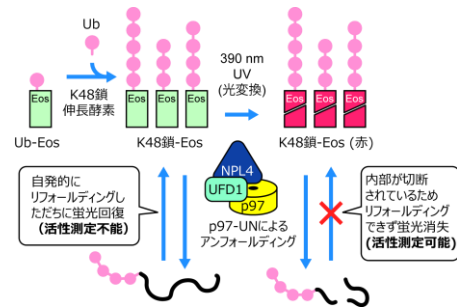


図 2. mEos を基質とするアンフォールディング活性測定原理

(2) 補因子の p97 活性に与える影響の網羅的な解析

p97 には 40 種類近くの補因子が存在するが、これらが p97 の活性にどのような影響を及ぼすのかを解析するため、市販のヒト cDNA ライブラリ (Human Brain, Whole QUICK-Clone cDNA (Clontech)) から PCR で網羅的にクローニングを行い、pET28a-SUMO ベクターに導入した。得られたプラスミドを用いて、大腸菌の発現系を用いて、0.1 mM IPTG による発現誘導をかけた。ソニケーション処理により細胞を破砕し、Ni-NTA (Qiagen) 樹脂による His タグアフィニティー精製と、Resource Q (Cytiva) カラムによる陰イオン交換を行った。

精製した補因子については、p97 または p97-UN と共に、K48 鎖-Eos を用いたアンフォールディングアッセイを行った。

(3) クライオ電子顕微鏡単粒子解析による p97-補因子複合体の構造解析

p97-UN の活性を亢進する事が確かめられた補因子のうち、もっとも効果の高かった FAF1 による p97-UN の活性亢進のメカニズムを解明するため、ここまでに調製した p97、UN、FAF1、K48 鎖-Eos を混ぜ合わせ、ゲルろ過 Superose 6 (Cytiva) により複合体として精製した。また、酵母では Ubx5 (酵母の UBXD7 ホモログ) が、Cdc48 (酵母の p97 ホモログ)-UN を最も効果的に活性化する事が確かめられたため、同様に Cdc48、UN、FAF1、K48 鎖-Eos を混ぜ合わせ、ゲルろ過 Superose 6 により複合体として精製した。得られた複合体を、2.5 g/L まで濃縮し、液体窒素で凍結保存した。得られたサンプルは、理研生命機能科学研究センターの山形敦史上級研究員との共同研究として、Vitrobot によるグリッド調製と、200kV クライオ電子顕微鏡 Tecnai Arctica での撮影を行った。

(4) AlphaFold3 による補因子と結合するタンパク質の予測

補因子による p97-UN の活性亢進のメカニズムを解明するため、AlphaFold Server (<https://alphafoldserver.com/>) から新規に開発された構造予測 AI AlphaFold 3 を利用し、FAF1、FAF2、UBXD7 がいずれのタンパク質と相互作用することで、p97-UN を活性化するのかを予測した。予測結果を確かめるために、点変異体を構築し、p97-UN のアンフォールディング活性を測定することで、予測の信頼性を確かめた。

(5) UFD1-NPL4 複合体の阻害ペプチドによる p97 阻害

プロテアソーム分解経路は、特にがん細胞で増強しているため、プロテアソーム活性の阻害はがん治療に効果があることがわかっており、実際にプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブは世界市場 2390 万米ドル (2024 年) と報告されている需要の高い抗がん剤として認可されている。プロテアソーム分解経路において、プロテアソーム分解の上流に位置する p97 についても、同様に抗がん剤の標的として注目が集まっている。これまでの研究により、UFD1-NPL4 の結合を阻害することで、p97-UN の複合体形成およびアンフォールディング活性が阻害されることがわかってきたため UFD1 の NPL4 binding motif (NBM) を改変し、強く NPL4 と結合するペプチドを合成し、この改変ペプチドを NPL4 と結合させることで UFD1-NPL4 の結合を阻害し、p97 による基質のアンフォールディングを阻害できるか解析した。

4. 研究成果

(1) ユビキチン鎖修飾基質の調製と、p97 活性測定の実験系の確立

ユビキチンを、K48 鎖伸長酵素 (E1, gp78RING-E2G2) を用いて Ub-Eos に付加した後、Ni-NTA 樹脂による精製、および、ゲルろ過精製することで、Ub-Eos よりも高分子量側に、K48 鎖-Eos を純度高く精製することができた (図 3)。さらに、得られた K48 鎖-Eos に対し、ブラックライト TATTU U3 による 395 nm の紫外線の照射を氷上で 1 時間行うことで、Eos を赤色に変換し、アンフォールディングアッセイのための基質を調製した。

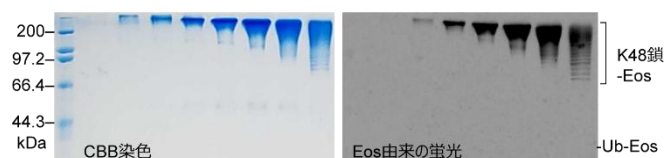


図 3 K48 鎖-Eos のゲルろ過精製結果

得られた基質 (10 nM) に対し、精製した p97 (200 nM) および UN (100 nM) を、2 mM ATP 存在下 (ATP(+)) および非存在下 (ATP(-)) で 37 °C で反応させ、Eos 由来の赤色蛍光を Nivo F マイクロプレートリーダー (PerkinElmer) を用いて 30 秒ごとに測定した。その結果、ATP (+) のみで顕著な赤色蛍光の減弱を観察することができ、p97 活性測定の実験系確立に成功した (図 4)。

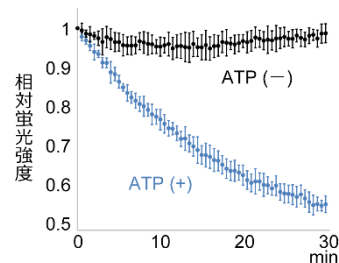


図 4 p97-UN によるアンフォールディング測定結果

(2) 補因子の p97 活性に与える影響の網羅的な解析

p97 によるアンフォールディング活性測定の実験系の確立に成功したので、これを利用して補因子が p97 のアンフォールディング活性に与える影響を解析した。補因子は 40 種類近く存在すると報告されているが、純度高く精製できたのは、p97 結合ドメインとして UB_X ドメインを持つものがほとんどであったので、UB_X ドメインを持つものに絞って網羅的な解析を行った。まず、p97 に様々な補因子を加えた上で、K48 鎖-Eos のアンフォールディングの速度を解析した。図 5 は、p97-UN を加えた場合の活性を 1 とした相対活性を示した結果だが、p97 に各補因子を加えた結果、すでに p97 の活性向上する事が報告されている UN 以外については、有意に p97 の活性を向上させるものは見いだせなかった (図 5 左)。

つづいて、各補因子が p97-UN の活性に影響を与えるのかを調べるため、p97-UN に様々な補因子を加えた上で、K48 鎖-Eos のアンフォールディングの速度を解析した。その結果、YOD1 は有意に p97-UN の活性を減弱させた一方、UBXD7, FAF1, FAF2 は有意に p97-UN の活性を亢進することが明らかとなった。

YOD1 については、ユビキチン鎖切断酵素であるため、K48 鎖-Eos からユビキチン鎖を除去してしまうために、p97-UN の活性を減弱させると考えられる。これを確かめるために、YOD1 の活性中心である Cys160 を Ala に置換した変異体 YOD1 (YOD1*)を用いて測定を行ったところ、p97-UN の活性には影響を及ぼさなくなり、YOD1 は K48 鎖を切断するために、p97-UN の活性を減弱することが確かめられた。

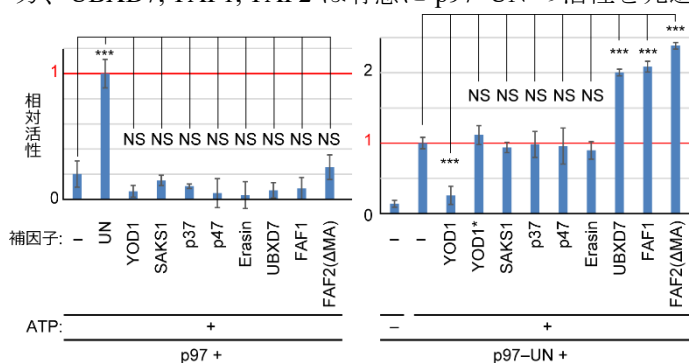


図 5 補因子が p97 の活性に与える影響の解析

UBXD7, FAF1, FAF2 については、p97-UN の活性を亢進したが、その機構は不明であった。そこで、まずはどのドメインが p97-UN の活性に関わるのかを解析するために、末端から切り詰め、活性亢進に必要なドメインを探索した。FAF2 については FAF1 のホモログであるため、活性化に必要なドメインは FAF1 と同様であると考えられたため、切り詰め実験は UBXD7 と FAF1 のみを行った (図 6)。FAF1, UBXD7 とともに、p97 との結合領域である UB_X ドメインを欠損させると活性亢進はまったく起こらなくなるが (ΔUB_X)、ユビキチン結合領域である UBA ドメインを欠損させても活性亢進が起こることが明らかとなった (ΔUBA)。さらに N 末端側から切り詰めていくと、UBXD7 は UAS ドメインまで切り詰めると完全に活性亢進が起こらなくなったのに対し、FAF1 では活性亢進が認められた (ΔUBA-UAS)。したがって、UBXD7 は UAS ドメインが、FAF1 は UAS ドメインと UB_X ドメインの間に存在するヘリックス領域 (471-564 残基の領域) が p97-UN の活性亢進に必要であることがわかった。さらに詳細な活性化領域を明らかにするため、ヘリックス領域を N 末端から 20 残基程度ずつ切り詰め、活性測定を行った。その結果、FAF1 の 504-650 残基の領域では活性亢進が起こったが、524-650 残基の領域では活性亢進が完全に起こらなくなった。すなわち、FAF1 のヘリックスのうち、504-524 残基の領域に p97-UN の活性亢進に必要な配列が存在することが示唆された。

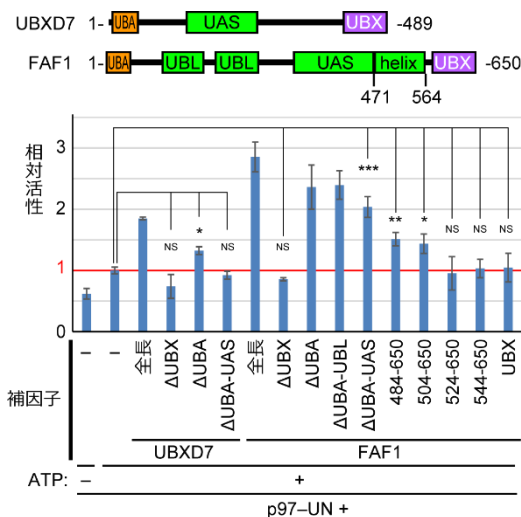


図 6 UBXD7, FAF1 の切り詰め解析

(3) クライオ電子顕微鏡単粒子解析による p97-補因子複合体の構造解析

補因子の網羅的な解析と UBXD7, FAF1 の切り詰め実験から、UB_X ドメインに加えて、UBXD7 は UAS ドメインが、FAF1 は 504-524 残基の領域が、p97-UN の活性亢進に必要であることが明らかとなった。しかし、これらの領域がどのような機構で p97-UN を活性化するのは不明である。そこで、この活性化機構を解明するために、基質として K48 鎖-Eos を用いて、p97-UN-FAF1-基質複合体をゲルろ過 Superose6 で精製し (図 7)、クライオ電子顕微鏡単粒子解析により電子密

度マップを計算した (図 8)。ゲルろ過や SDS-PAGE の結果からは、基質や各種補因子の存在は確認できたが、電子密度マップからは補因子に対応するマップは極めて弱く、UN や FAF1 がどのように p97 の活性に関わっているのかは解明出来なかった。一方、p97 の孔にはアンフォールディングされている最中の基質が観察できたため、試料調製時に反応の進行が進みすぎた事が考えられた。また、同様の手法で、Cdc48-UN-Ubx5-基質を調製し、クライオ電子顕微鏡単粒子解析を行ったが、同様に補因子に対応するマップは観察できなかった。今後、補因子の機能を観察するためには、反応の進行を抑えるような制御が必要だと考えられる。

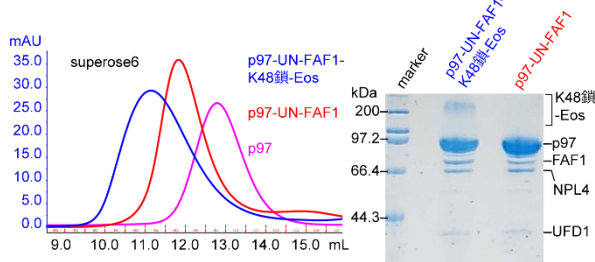


図 7 p97-UN-FAF1-基質複合体の精製

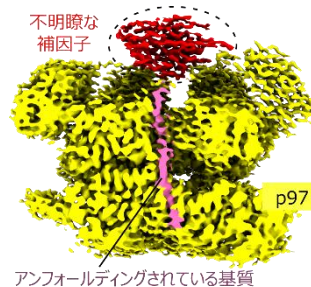


図 8 p97-UN-FAF1-基質複合体の電子密度マップ

(4) AlphaFold3 による補因子と結合するタンパク質の予測

クライオ電子顕微鏡単粒子解析では、UBXD7 や FAF1 がどのように p97-UN の活性を亢進するのか不明であった。そこで、AlphaFold3 による構造予測によって、UBXD7 や FAF1 がどのような相互作用で p97-UN の活性亢進に関わるのかを解析することにした。UBXD7 や FAF1 が p97-UN の活性を亢進する際、相互作用する対象としては、p97、UFD1、NPL4、K48 鎖-Eos が考えられる。これらに対する UBXD7 と FAF1 の結合を網羅的に AlphaFold3 による構造予測を行った結果、p97-UN の活性亢進に必要な UBXD7 の UAS ドメインと、FAF1 の 504-524 残基の領域はどちらも UFD1 の 1-195 残基の領域に存在する UT3 ドメインと相互作用する事が予測された (図 9)。これは、UFD1-UT3 との相互作用が p97-UN の活性亢進に必要であることを示唆している。UBXD7 と FAF1 は、それぞれ UFD1 UT3 の G90 と Y162 の近傍に結合しており、その結合位置が異なることが明らかとなった。UFD1 の G90E は UBXD7 による活性亢進を、UFD1 の A140R、Y162A 変異は FAF1 による活性亢進を、それぞれ阻害しており、予測結果と一致した結果が得られた。また、UBXD7 や FAF1 の、UFD1 との結合に関与すると予測された残基に変異を導入した場合も、活性亢進の効果は大幅に減弱した。以上より、AlphaFold3 で予測された構造は信頼性が高く、これらの相互作用が p97-UN の活性亢進に必要であることが明らかとなった。本成果は、2025 年度中の論文投稿を目指し、現在論文を執筆中である。

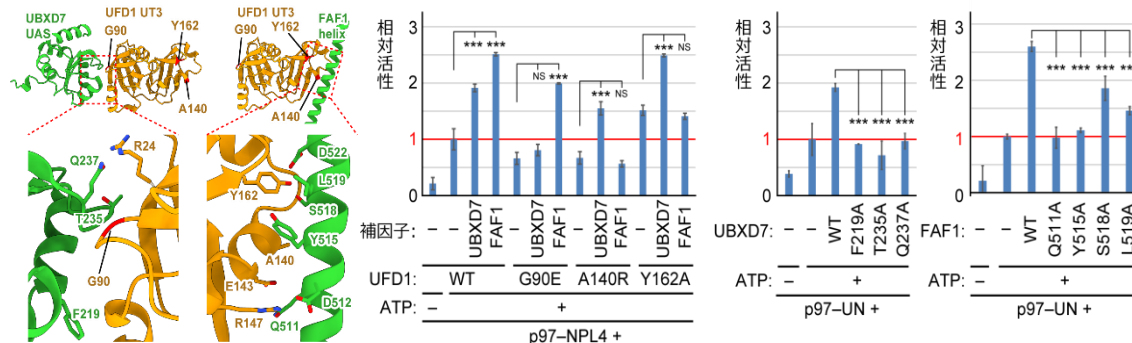


図 9 AlphaFold3 による FAF1/UBXD7 と UFD1 との相互作用予測結果および変異体解析結果

(5) UFD1-NPL4 複合体の阻害ペプチドによる p97 阻害

UFD1-NPL4 の結合を阻害するため、UFD1 の NPL4 結合に必要な 258-272 残基の領域に変異を導入したペプチドを静岡大学の鳴海哲夫教授に合成していただき、京都大学の深井周也准教授に合成したペプチドと NPL4 との解離定数を測定していただいた。結合が増強された F263W、G266[D-Ala]、F263W/G266[D-Ala]変異を持つペプチドを NPL4 と事前に反応させ (プレインキュベーション)、その後 UFD1 を加えて p97-UN のアンフォールディング活性の阻害率を測定したところ、結合親和性の増強に応じて p97-UN の活性を阻害し、阻害ペプチドの開発に成功した (図 10)。一方、UFD1 と NPL4 を結合させた後にペプチドを加えると (ポストインキュベーション)、阻害効果は限定的である事もわかった。これはペプチドが NPL4 に結合することで UFD1-NPL4 の形成を阻害し、p97-UN の活性を阻害するためだと考えられる、本成果は、*J Met Chem* 誌に受理された¹。

<引用文献>

- Okatsu, K. *et al.* Adaptor-Specific Peptide Inhibitors of the Ubiquitin-Chain-Dependent Unfolding Activity of the Human p97(VCP)-UFD1-NPL4 Complex. *J Med Chem* (2025). <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c00201>

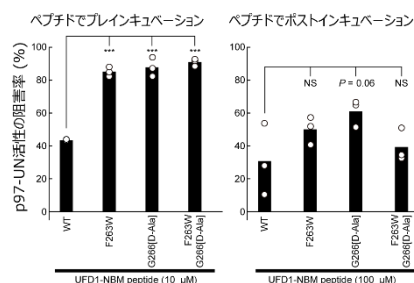


図 10 p97-UN の阻害効果解析

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 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Saito Rie, Tada Yui, Oikawa Daisuke, Sato Yusuke, Seto Makiko, Satoh Akira, Kume Kodai, Ueki Nozomi, Nakashima Masahiro, Hayashi Shintaro, Toyoshima Yasuko, Tokunaga Fuminori, Kawakami Hideshi, Kakita Akiyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Spinocerebellar ataxia type 17-digenic TBP/STUB1 disease: neuropathologic features of an autopsied patient	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 177
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40478-022-01486-6	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 -

1. 著者名 Nakazawa Seshiru, Mamiya Ryo, Kawabata-Iwakawa Reika, Oikawa Daisuke, Kaira Kyoichi, Tokunaga Fuminori, Nobusawa Sumihito, Sato Yusuke, Sasaki Atsushi, Yajima Toshiki, Shirabe Ken	4. 巻 24
2. 論文標題 Identification and molecular analysis of RNF31 Q622H germline polymorphism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 394
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2022.13514	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 Sato Yusuke, Terawaki Seigo, Oikawa Daisuke, Shimizu Kouhei, Okina Yoshinori, Ito Hidefumi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 10
2. 論文標題 Involvement of heterologous ubiquitination including linear ubiquitination in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 1089213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmolb.2023.1089213	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 Sato Yusuke	4. 巻 172
2. 論文標題 Structural basis for the linkage specificity of ubiquitin-binding domain and deubiquitinase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	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） 10.1093/jb/mvac031	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 佐藤 裕介	4. 巻 94
2. 論文標題 ユビキチンコードの構造生物学	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 67 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2022.940067	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 Li Yanjun, Okatsu Kei, Fukai Shuya, Sato Yusuke	4. 巻 120
2. 論文標題 Structural basis for specific recognition of K6-linked polyubiquitin chains by the TAB2 NZF domain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 3355 ~ 3362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2021.06.037	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 Suzuki Takumi, Utsugi Yuki, Yamanaka Satoshi, Takahashi Hirota, Sato Yusuke, Sawasaki Tatsuya, Miyamae Yusaku	4. 巻 4
2. 論文標題 A strategy for orthogonal deubiquitination using a bump-and-hole approach	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 RSC Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 879 ~ 883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d3cb00095h	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 Furuhata Takafumi, Choi Bumkyu, Uno Taiki, Shinohara Ryota, Sato Yusuke, Okatsu Kei, Fukai Shuya, Okamoto Akimitsu	4. 巻 OAP
2. 論文標題 Chemical Diversification of Enzymatically Assembled Polyubiquitin Chains to Decipher the Ubiquitin Codes Programmed on the Branch Structure	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 OAP
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.4c11279	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 Morita Mai, Takao Miyu, Tokuhisa Honoka, Chiba Ryotaro, Tomomatsu Shota, Akizuki Yoshino, Tomita Takuya, Endo Akinori, Saeki Yasushi, Sato Yusuke, Ohtake Fumiaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Combinatorial ubiquitin code degrades deubiquitylation-protected substrates	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-025-57873-9	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 Men Yusen, Hirayama Shoshiro, Ao Shinpei, Sakurai Yasuyuki, Shibata Yuri, Lo Megan, Sato Yusuke, Murata Shigeo	4. 巻 224
2. 論文標題 ESCRT-I and PTPN23 mediate microautophagy of ubiquitylated tau aggregates	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202406120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202406120	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 Okatsu Kei, Kawaguchi Takaya, Watanabe Kohei, Taguchi Yoshinori, Takeuchi Reon, Okamoto Akinori, Iwasa Yasuyuki, Tomita Takuya, Saeki Yasushi, Sato Yusuke, Narumi Tetsuo, Fukai Shuya	4. 巻 OAP
2. 論文標題 Adaptor-Specific Peptide Inhibitors of the Ubiquitin-Chain-Dependent Unfolding Activity of the Human p97(VCP)-UFD1-NPL4 Complex	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 OAP
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.5c00201	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15件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 佐藤裕介、安本菜那子、日野智也、永野 真吾
2. 発表標題 FAF1 およびUBXD7 のp97 活性化ドメインの同定
3. 学会等名 第23回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤裕介、安本菜那子、日野智也、永野 真吾
2. 発表標題 UBXタンパク質のp97活性亢進ドメインの同定
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusuke Sato
2. 発表標題 Identification of the VCP activation domain of FAF1 and UBXD7
3. 学会等名 International Symposium on Multifaceted Protein Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Rikuto Ochiai, Nanako Yasumoto, Tomoya Hino, Shingo Nagano, Atsushi Yamagata, Yusuke Sato
2. 発表標題 Toward elucidation of the mechanism of enhancement of VCP unfoldase activity by Ubx5
3. 学会等名 第97回日本生化学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宮内駿希、安本菜那子、日野智也、永野真吾、佐藤裕介
2. 発表標題 Analysis of the VCP activation mechanism by the long helix domain of FAF1
3. 学会等名 第97回日本生化学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 佐藤 裕介
2. 発表標題 FAF1 およびUBXD7 のp97 活性化ドメインの同定
3. 学会等名 第23回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤裕介、尾勝圭、深井周也
2. 発表標題 ミトコンドリアにおけるユビキチンコード形成と分解の構造基盤
3. 学会等名 第63回日本生化学会 中国・四国支部例会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤裕介、金澤豪、瓜島絢、角田海斗、日野智也、永野真吾
2. 発表標題 RAD23B UBA2ドメインによるK48結合型ユビキチン鎖特異的認識機構
3. 学会等名 グリーン・サステナブル・ケミストリー研究センター創立10周年記念シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤裕介、金澤豪、瓜島絢、角田海斗、日野智也、永野真吾
2. 発表標題 RAD23B UBA2ドメインによるK48結合型ユビキチン鎖特異的認識機構
3. 学会等名 第27回日本病態プロテアーゼ学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤裕介、瓜島絢、角田海斗、日野智也、永野真吾
2. 発表標題 RAD23AによるK48鎖特異的認識機構の構造基盤
3. 学会等名 第48回生体分子科学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤裕介
2. 発表標題 ユビキチンシグナルの構造生物学 奨励賞受賞記念講演
3. 学会等名 第94回日本生化学大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤裕介、瓜島絢、日野智也、永野真吾
2. 発表標題 RAD23A UBAドメインによるK48結合型ユビキチン鎖特異的認識機構の構造基盤
3. 学会等名 第94回日本生化学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤裕介、瓜島絢、日野智也、永野真吾
2. 発表標題 RAD23A-UBA2によるK48鎖特異的認識機構の構造基盤
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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