

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06873

研究課題名(和文) LUBACを足場とした新たな細胞制御機構とその破綻に伴う疾患発症

研究課題名(英文) Study on the Novel Cellular Regulatory Mechanism with LUBAC as a Scaffold and Its Application to Disease Therapy

研究代表者

及川 大輔(Oikawa, Daisuke)

大阪公立大学・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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、NF-κBシグナルや細胞死の新たな制御因子として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によるNF-κB活性化に拮抗的に作用する脱ユビキチン化酵素(DUB)としてOTUD1を見出した。OTUD1-KO細胞では、NF-κB活性化やRIPK1非依存性アポトーシス(RIA)に加え、活性酸素(ROS)誘導性の細胞死(Oxeiptosis)も亢進し、これらの制御破綻が炎症性腸疾患(IBD)の発症に寄与する可能性を示した。

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。本研究で新たな関連因子として見出したOTUD1は、炎症応答に加え各種細胞死を抑制することから、本研究で見出した炎症性腸疾患(IBD)以外にも、様々な疾患と関連することが想定される。今後、これらの可能性についても検討し、疾患に対する新たな創薬標的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 have attracted attention as new regulators of NF-κB signaling and cell death. In this study, we identified OTUD1 as a deubiquitinating enzyme (DUB) that antagonizes NF-κB activation by LUBAC, and found that in OTUD1-KO cells, NF-κB activation, RIPK1-independent apoptosis (RIA), and reactive oxygen species (ROS)-induced cell death (Oxeiptosis) were enhanced. These dysregulations may contribute to the development of inflammatory bowel disease (IBD).

研究分野：病態医化学

キーワード：ユビキチン修飾 炎症応答 細胞死 活性酸素 炎症性腸疾患 (IBD)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (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 (EMBO J. 2006)、炎症応答において中枢的な役割を果たす NF-κB 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 (図 1: Nat Cell Biol. 2009; Nature. 2011)。

2016 年に申請者は、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 (Nature Commun. 2016)。一方で、LUBAC に対する特異的阻害剤の開発を進め、HOIPIN-1 や HOIPIN-8 などの強力な新規化合物を見出してきた (SLAS Discov. 2018; BBRC. 2019)。また、これらの化合物は、LUBAC 活性の阻害を通じて NF-κB シグナルや IFN-β シグナル、細胞死などを LUBAC 依存的に制御する他、B 細胞リンパ腫の増殖を抑制し、乾癬に対しても病態抑制効果を示すなど、広い疾患に対して有用性を示すことを明らかにした (Commun Biol. 2020)。

これらと並行して、申請者は、独自に LUBAC 関連因子の探索を行った。申請者グループでは、全 93 種のヒト脱ユビキチン化酵素 (DUB) cDNA からなるライブラリーを構築しており、

これを利用して LUBAC による NF-κB 活性化に拮抗的に作用する DUB を探索したところ、A20 や OTULIN などの既知因子に加え、OTUD1 を新たに同定した (図 2)。

OTUD1 は K63 型ユビキチン鎖を切断し、IFN-β シグナルや YAP 経路を制御することが報告されている (Nat Commun. 2018; J Immunol. 2020)。しかしながら、NF-κB 活性を含む炎症応答や細胞死 (アポトーシス、ネクロプトーシス) との関連性はこれまで示されておらず、本研究のオリジナルな点である。これら経路は、ガン腫瘍の形成と密接に関連することが知られる一方、過去のコホート研究 (J Autoimmun. 2018; Oncol Lett. 2019) では、OTUD1 が自己免疫疾患や各種固形癌の発症と関連することが報告されている。本研究では、OTUD1 とガン腫瘍形成制御の具体的な作用点を解き明かすことで、新規創薬ターゲットの創出に繋がり、基礎・臨床医学的にも大きな研究意義を持つと考える。

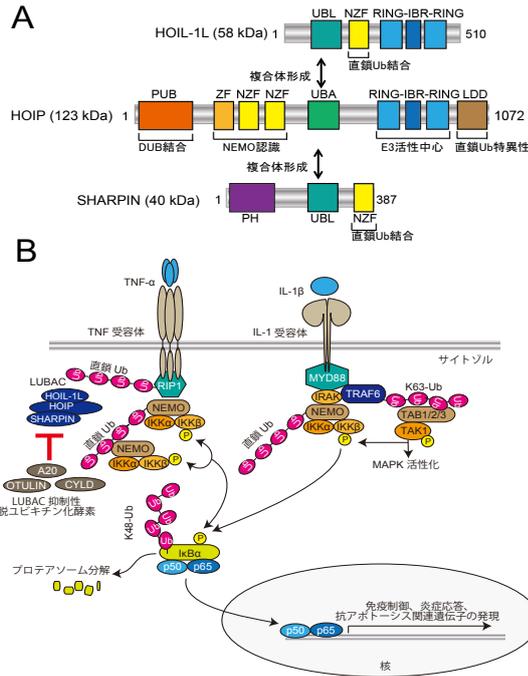


図1 直鎖状ユビキチン鎖によるNF-κBシグナル制御。
(A) LUBACユビキチンリガーゼ複合体を構成するサブユニットのドメイン構造。
(B) 炎症性サイトカイン刺激に伴うNF-κB活性化と直鎖状ユビキチン鎖の役割。

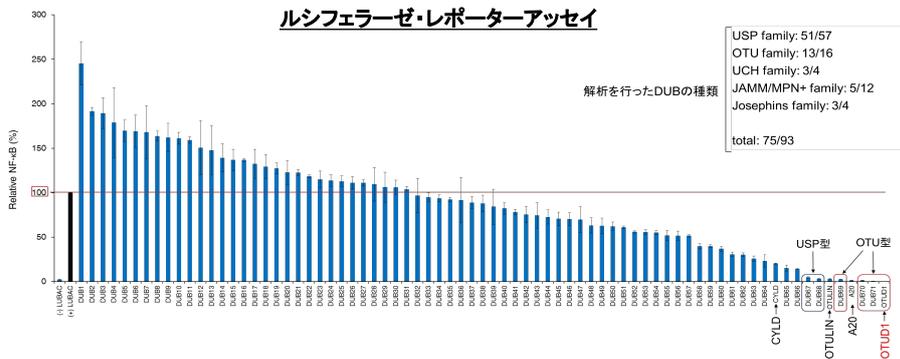


図2 LUBACによるNF-κBの活性化を制御する脱ユビキチン化酵素の網羅的探索

2. 研究の目的

そこで本研究では、申請者が独自に見出した OTUD1 が、LUBAC と協調して NF- κ B シグナルや細胞死をどのように制御するのか、その分子基盤を明らかにする。また、その破綻がどのような疾患の発症に繋がるか、種々の疾患モデル動物等を用いて精査する。

3. 研究の方法

申請者の予備実験から、OTUD1 が LUBAC による NF- κ B 活性化に拮抗的に作用すること、また、細胞死 (アポトーシス、ネクロプトーシス) を抑制することを見出している。本研究では、これらの制御を担う分子機序の解明を、特にユビキチン修飾反応に着目して進める。詳細なシグナル解析の結果から、OTUD1 は TNF 受容体複合体直下で作用している可能性が高く、complex-I 解析や、関連因子のユビキチン修飾などの解析を、*Outd1*-KO 細胞などを用いて進める。

また、*Outd1*-KO マウスを用いた解析も進める。既に構築済みの *Outd1*-KO マウスは、正常に発生し、メンデル則に従って繁殖し、外見上大きな特徴は示さない。本項目では、OTUD1 遺伝子の変異が各種固形癌の発症と関連する報告を参考に、まずは、当該マウスを用いた Xenograft により腫瘍形成能を評価する他、化合物誘発性の固形癌モデル、敗血症モデルや大腸炎モデルを用いて検証する。また、OTUD1 は自己免疫疾患への関与や LUBAC と協調した作用を示すことから、B 細胞リンパ腫や乾癬モデルを用いた解析も進める。

4. 研究成果

本研究において申請者は、LUBAC による NF- κ B 活性化に拮抗的に作用する脱ユビキチン化酵素 (DUB) として OTUD1 を見出した。OTUD1 は、炎症性サイトカイン TNF 受容体直下で形成される complex-I に LUBAC と共にリクルートされ K63 ユビキチン鎖を分解し、炎症応答や細胞死を抑制した。実際、*Outd1*-KO 細胞では、complex-I 形成や RIPK1 の K63 ユビキチン化が亢進し、各種刺激に対する NF- κ B 活性化が更新していた。さらに、OTUD1 は酸化ストレス応答の制御因子として知られる KEAP1 と結合し、KEAP1 の K63 ユビキチン鎖を切断する可能性を見出した。実際、*Outd1*-KO 細胞では、各種刺激に伴う活性酸素 (ROS) の産生が亢進し、これらは ROS スカベンジャーの添加によりキャンセルされた。

これらと一致して、*Outd1*-KO マウスは、LPS 誘導性の急性肝炎モデル・敗血症モデルに脆弱性を示し、肝組織での細胞死や肝障害マーカーも高値を示した。さらに *Outd1*-KO マウスは、デキストラン硫酸ナトリウム塩 (DSS) 誘導性の炎症性腸疾患 (IBD) モデルにも脆弱性を示した。細胞死や ROS 産生の更新と共に各種炎症マーカーが高値を示したことから、OTUD1 が炎症、酸化ストレス応答、活性酸素に関連した細胞死経路を制御し、その破綻が急性肝炎や炎症性腸疾患を含む様々な炎症性疾患と密接に関連すると考えられた。これらの結果を纏め、複数の筆頭著者論文 (Cell Death Dis. 2022; Antioxidants. 2023) を発表した。

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。本研究で新たな関連因子として見出した OTUD1 は、炎症応答に加え各種細胞死を抑制することから、本研究で見出した急性肝炎・敗血症や炎症性腸疾患 (IBD) 以外にも、様々な疾患と関連することが想定される。今後、これらの可能性についても検討し、疾患に対する新たな創薬標的としての医療応用を期待したい。

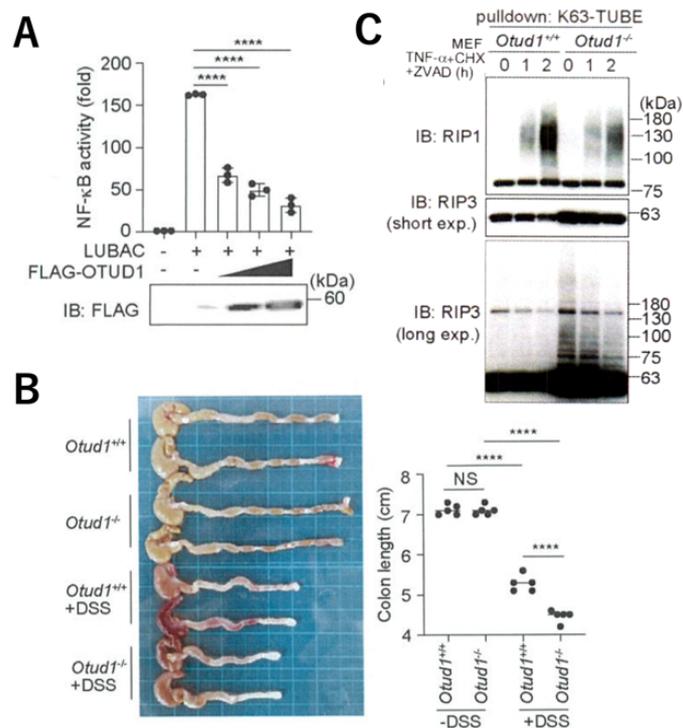


図3 OTUD1によるユビキチン修飾の制御

A. OTUD1過剰発現によるNF- κ B活性の抑制

B. *Outd1*-KOマウスのDSS誘導性大腸炎に対する脆弱性

C. *Outd1*-KO細胞でのユビキチン修飾の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Hoang Dinh Viet, Thuy Le Thi Thanh, Hai Hoang, Hieu Vu Ngoc, Kimura Kenjiro, Oikawa Daisuke, Ikura Yoshihiro, Dat Ninh Quoc, Hoang Truong Huu, Sato-Matsubara Misako, Dong Minh Phuong, Hanh Ngo Vinh, Uchida-Kobayashi Sawako, Tokunaga Fuminori, Kubo Shoji, Ohtani Naoko, Yoshizato Katsutoshi, Kawada Norifumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Cytoglobin attenuates pancreatic cancer growth via scavenging reactive oxygen species	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncogenesis	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/s41389-022-00389-4	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 Yoshizato Katsutoshi, Taira Toshio, Sato-Matsubara Misako, Sekiguchi Shizuko, Yabunaka Yoriko, Kira Yukimi, Ohashi Tetsu, Daikoku Atsuko, Ofusa Ken, Kadono Chiho, Oikawa Daisuke, Matsubara Tsutomu, Nakagama Yu, Kido Yasutoshi, Tokunaga Fuminori, Ikeda Kazuo, Kaneko Akira, Kawada Norifumi	4. 巻 172
2. 論文標題 Cloaking the ACE2 receptor with salivary cationic proteins inhibits SARS-CoV-2 entry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 205 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac054	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 Hara Y, Ando F, Oikawa D, Ichimura K, Yanagawa H, Sakamaki Y, Nanamatsu A, Fujiki T, Mori S, Suzuki S, Yui N, Mandai S, Susa K, Mori T, Sohara E, Rai T, Takahashi M, Sasaki S, Kagechika H, Tokunaga F, Uchida S.	4. 巻 119
2. 論文標題 LRBA is essential for urinary concentration and body water homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	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) 10.1073/pnas.2202125119	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, Gi Min, Kosako Hidetaka, Shimizu Kouhei, Takahashi Hirotaka, Shiota Masayuki, Hosomi Shuhei, Komakura Keidai, Wanibuchi Hideki, Tsuruta Daisuke, Sawasaki Tatsuya, Tokunaga Fuminori	4. 巻 13
2. 論文標題 OTUD1 deubiquitinase regulates NF- B- and KEAP1-mediated inflammatory responses and reactive oxygen species-associated cell death pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	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/s41419-022-05145-5	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 Zhang Qiang, Terawaki Seigo, Oikawa Daisuke, Okina Yoshinori, Usuki Yoshinosuke, Ito Hidefumi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 11
2. 論文標題 Suppression of Linear Ubiquitination Ameliorates Cytoplasmic Aggregation of Truncated TDP-43	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2398 ~ 2398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11152398	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 <i>RNF31</i> Q622H germline polymorphism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	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) 10.3892/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 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 -
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 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 -
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 Oikawa Daisuke, Shimizu Kouhei, Tokunaga Fuminori	4. 巻 12
2. 論文標題 Pleiotropic Roles of a KEAP1-Associated Deubiquitinase, OTUD1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 350 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox12020350	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 N, Terawaki S, Shimizu K, Oikawa D, Sakamoto H, Sunami K, Tokunaga F.	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 N, Terawaki S, Shimizu K, Oikawa D, Sakamoto H, Sunami K, Tokunaga F.	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 Inflamm Res.	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 H, Oikawa D, Terawaki S, Kabata D, Shintani A, Tokunaga F.	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 Front Immunol.	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 Y, Shimizu A, Kanai S, Oikawa D, Motegi SI, Tokunaga F, Ishikawa O.	4. 巻 11
2. 論文標題 Coordination of retrotransposons and type I interferon with distinct interferon pathways in dermatomyositis, systemic lupus erythematosus and autoimmune blistering disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 23146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02522-6	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 Hieu VN, Thuy LTT, Hai H, Dat NQ, Hoang DV, Hanh NV, Phuong DM, Hoang TH, Sawai H, Shiro Y, Sato-Matsubara M, Oikawa D, Tokunaga F, Yoshizato K, Kawada N.	4. 巻 52
2. 論文標題 Capacity of extracellular globins to reduce liver fibrosis via scavenging reactive oxygen species and promoting MMP-1 secretion.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Biol.	6. 最初と最後の頁 102286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2022.102286	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20件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 原悠、安藤史顕、及川大輔、市村浩一郎、藤木珠美、萬代新太郎、森崇寧、須佐紘一郎、蘇原映誠、頼建光、徳永文稔、内田信一
2. 発表標題 LRBA は尿濃縮と体液恒常性維持に必須の分子である
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 及川大輔、張強、寺脇正剛、翁良、臼杵克之助、徳永文稔
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン鎖生成酵素を標的とした阻害剤開発と疾患治療薬としての基礎検討
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022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標的としたTDP-43凝集体抑制手法の開発
3. 学会等名 第15回小胞体ストレス応答研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 及川大輔、魏民、清水康平、小迫英尊、塩田正之、高橋宏隆、澤崎達也、徳永文稔
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素 OTUD1による炎症・細胞死制御と病態
3. 学会等名 第27回 日本病態プロテアーゼ学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋宏隆、檜垣佳奈、山中聡士、佐藤裕介、平野港、好井健太郎、高谷大輔、本間光貴、及川大輔、徳永文稔、澤崎達也
2. 発表標題 タンパク質アレイ技術を基盤とした脱ユビキチン化酵素の機能解析
3. 学会等名 第27回 日本病態プロテアーゼ学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hara Y, Ando F, Oikawa D, Ichimura K, Fujiki T, Mandai S, Mori T, Susa K, Sohara E, Rai T, Tokunaga F, Uchida S.
2. 発表標題 LRBA is essential for urinary concentration and body water homeostasis
3. 学会等名 ASN kidney week 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林祐斗、森島良貴、辻尚樹、福田亮介、及川大輔、徳永文稔、沖米田司
2. 発表標題 形質膜におけるCFTR脱コピキチン化の促進はCF治療剤の効果を増強する
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 名古屋国際会場
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂口詩穂、高橋宏隆、西耕平、小迫 英尊、及川大輔、徳永文稔、澤崎達也
2. 発表標題 ウイルスRNA受容体MDA5を介したIFNシグナルを制御する脱コピキチン化酵素の同定と機能解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 及川大輔、魏民、清水康平、小迫英尊、塩田正之、高橋宏隆、澤崎達也、徳永文稔
2. 発表標題 OTUD1-KEAP1による炎症、酸化ストレス、細胞死制御と炎症性疾患抑制
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋宏隆、坂口詩穂、西野耕平、小迫英尊、及川大輔、徳永文稔、澤崎達也
2. 発表標題 細胞内ウイルス受容体MDA5を制御するDUBの探索と機能解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhang Q, Terawaki S, Oikawa D, Okina Y, Usuki Y, Tokunaga F.
2. 発表標題 The inhibition of LUBAC mitigates amyotrophic lateral sclerosis-associated TDP-43 aggregation
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水康平、魏民、Tran Thi Thuy Linh、及川大輔、小迫英尊、高橋宏隆、澤崎達也、徳永文稔
2. 発表標題 新規LUBAC結合タンパク質による細胞死制御機構の解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 及川大輔
2. 発表標題 直鎖状ユビキチン修飾を介した炎症・免疫応答制御機構の研究
3. 学会等名 第67回日本生化学会近畿支部例会（招待講演）
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 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 寺脇正剛、張強、及川大輔、林邦忠、布村一人、駒川晋輔、臼杵克之助、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-κB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 清水康平、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-κB 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〕

大阪公立大学大学院医学研究科医化学
<https://www.omu.ac.jp/med/medbiochem/>

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