

科学研究費助成事業（基盤研究（S））中間評価

課題番号	22H04988	研究期間	令和4(2022)年度～ 令和8(2026)年度
研究課題名	直鎖状ユビキチン鎖を生成する LUBAC リガーゼの統合的機能解析	研究代表者 (所属・職) (令和6年3月現在)	岩井 一宏 (京都大学・医学研究科・教授)

【令和6(2024)年度 中間評価結果】

評価		評価基準
	A+	想定を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A	順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要であるが、概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれる
	B	研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
<p>(研究の概要)</p> <p>直鎖状ユビキチン鎖 (M1-Ub 鎖) は刺激依存的な NF-κB 活性化、細胞死抑制に寄与する新規シグナル伝達系であり、研究代表者らはその発見者として世界的に認知されている。本研究では、M1-Ub 鎖を生成する LUBAC リガーゼの新機能を解明することを目指す。具体的には、1. インターフェロン (IFN) γ 刺激伝達、IFNα 発現誘導への M1-Ub への寄与と、それらのがん治療への応用や自己免疫疾患における役割、2. M1-Ub 鎖による感染症制御、3. HOIL-1L サブユニットのグリコーゲン代謝への寄与などの研究を推進する。</p>		
<p>(意見等)</p> <p>全く新しい直鎖状ユビキチン鎖を結合する仕組み (リガーゼは新規酵素 LUBAC) を発見し、この仕組みがタンパク分解ではなく炎症を制御する仕組みとして機能していることを世界で初めて見いだした。研究では分子機構を in vitro、in vivo 両面から解析した優れた研究成果を上げつつある。ユビキチン化システムは NF-κB の活性化やプログラム細胞死の制御に関わっていることが明らかであったが、本研究では遺伝子改変マウスの解析から、この新しいタンパク質修飾系が自己免疫疾患に関わることを実証した。さらに、これまでに感染やグリコーゲン代謝、がんに関わるまさにユビキタスな機能を持つことを解明しつつあり、全ての分子機構が明らかになってはいないが、独創的な研究として研究期間後半の研究成果も期待できる。本システムの破綻は、様々な疾患の原因になっている可能性を実証しつつあり、将来的に他分野への研究の広がりが期待できる。研究チームには若手研究者も複数含まれており、研究者の育成面を考慮したチーム構成も評価できる。</p>		