

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 直鎖状ユビキチン鎖を生成する LUBAC リガーゼの統括的研究

京都大学・大学院医学研究科・教授 **いわい かずひろ**
岩井 一宏

研究課題番号：17H06174 研究者番号：60252459

研究分野：医化学一般

キーワード：ユビキチン、炎症制御、B細胞リンパ腫、LUBAC リガーゼ、ミオパチー

【研究の背景・目的】

ユビキチン修飾系はタンパク質分解系の一部として発見された経緯もあり、ユビキチン=分解として研究が進捗してきた。しかし、研究代表者らが発見した直鎖状ユビキチン鎖、同ユビキチン鎖を選択的に生成する LUBAC ユビキチンリガーゼ (3種のサブユニットから構成される) は分解ではなく、刺激依存的な NF- κ B 活性化、プログラム細胞死抑制などの刺激伝達に寄与する可逆的な翻訳後修飾系として世界的に認知されている。

さらに、LUBAC の機構亢進、低下がガン、自己炎症性疾患と免疫不全の合併疾患の発症に関与することも報告され、直鎖状ユビキチン鎖は臨床的にも注目を集めている。研究代表者は直鎖状ユビキチン鎖、LUBAC の発見、命名者であり、サブユニットのコンディショナルノックアウト、トランスジェニックマウスを作出しているメリットを活かし、本研究ではその普遍化と疾患研究への展開の基礎を築くことを目指す。具体的には、機能解析を中核におきつつ、LUBAC リガーゼ複合体の構造、活性調節の解析に加え、創薬研究も展開し、直鎖状ユビキチン鎖の統括的理解と LUBAC の新機能の解析を進める。

【研究の方法】

構造生物学、生化学、マウス遺伝学などの多彩な研究手法を用いて、主に以下の4点から研究を推進する。

1. LUBAC ユビキチンリガーゼの活性調節と機能発現機構の解析
2. 直鎖状ユビキチン鎖による新規炎症、免疫調節機構の検索
3. LUBAC サブユニット欠損マウスを用いた新規バイオロジーの開拓
4. LUBAC 活性化による発ガンイニシエーション機構と LUBAC 阻害剤の開発

具体的な研究計画は図1に示したとおりである。

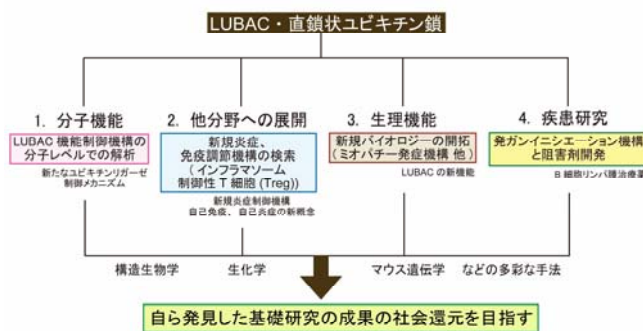


図1 研究の推進方法と目標

【期待される成果と意義】

本研究により以下の4点の成果が期待される。

1. ユビキチンリガーゼの活性制御機構の解明
2. LUBAC 異常による疾患発症メカニズムの解明
3. LUBAC、オートファジー協調的なインフラマソーム制御の解明
4. 制御性 T 細胞の機能発現における LUBAC の役割の解明

さらに、以下の2点への進展も期待される

1. 抗がん剤治療薬としての LUBAC 制御薬の開発
2. 自己免疫疾患、自己炎症性疾患研究の新展開

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Iwai, K., Fujita, H., and Sasaki, Y. Linear ubiquitin chains: NF- κ B signalling, cell death, and beyond. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 15(8):503-508, 2014.
2. Tokunaga, F., Nakagawa, T., Nakahara, M., Saeki, Y., Taniguchi, M., Sataka, S.-I., Tanaka, K., Nakano, H., and Iwai, K. SHARPIN is a component of the NF- κ B activating linear ubiquitin chain assembly complex. *Nature* 471:633-636, 2011.

【研究期間と研究経費】

平成29年度-33年度 157,100千円

【ホームページ等】

<http://mcp.med.kyoto-u.ac.jp/>
kiwai@mcp.med.kyoto-u.ac.jp