

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	17H06174	研究期間	平成29(2017)年度 ～令和3(2021)年度
研究課題	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	研究代表者 (所属・職) (令和4年3月現在)	岩井 一宏 (京都大学・大学院医学研究科・教授)

【令和2(2020)年度 研究進捗評価結果】

評価		評価基準
○	A+	当初目標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	当初目標に向けて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-	当初目標に向けて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が、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、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
(意見等)		
本研究は、直鎖状ユビキチン鎖を生成するユビキチンリガーゼ複合体 LUBAC の機能と調節機構に関する研究である。		
これまでに、LUBAC の3つのサブユニットのうち、SHARPIN、HOIL-1L に共通する LUBAC Tethering Motif (LTM) ドメインがダイマーを形成することにより LUBAC を安定化させること、HOIL-1L が全サブユニットの直鎖状ユビキチン化を介して LUBAC の活性を抑制することが示された。また、HOIL-1L のリガーゼ (E3) 活性欠失がサルモネラ感染や自己炎症性皮膚炎を治癒可能であることから、LUBAC の賦活は免疫不全・自己炎症の抑制に、LUBAC の抑制はリンパ腫の治療に有効であることが示唆されている。これらの研究成果はトップレベルの学術誌において公表されており、更なる発展も期待されることから、期待以上の研究の進展があったものと判断する。		

【令和4(2022)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待どおりの成果があった。
A	本研究は当初の研究計画に掲げた4つの方向から進めるという研究内容を進め、それぞれで一定の成果が得られている。
	具体的に得られた本研究の成果として、LUBAC の活性調節と機能発現機構の解析については、LUBAC 複合体の構造解析、HOIL-1L や直鎖状ユビキチン鎖結合分子 ABIN1 の機能の解明等の成果を得ており、直鎖状ユビキチン鎖による炎症免疫調節機構の検索及びノックアウトマウスを用いた新規バイオロジーの開拓については、LUBAC のサブユニットの遺伝子改変マウスの病態解析等から一定の成果を得ている。また、発がんイニシエーション機構と阻害剤の開発については、LUBAC の複合体形成阻害ペプチド及び LUBAC 阻害化合物が B 細胞リンパ腫の増殖を抑制する等の結果を得ている。
	直鎖状ユビキチン鎖の発見から継続して、分子機構の解明から臨床応用まで幅広い範囲において研究成果を得ており、本研究分野の進展に大きく貢献したと評価できる。