【基盤研究（S）】

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	京都大学・医学研究科・教授 岩井　一宏（いわい　かずひろ）　研究者番号:60252459
研究課題情報	課題番号：22H04988　研究期間：2022年度～2026年度 キーワード：ユビキチン、炎症、自己免疫疾患、がん

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

ユビキチンはタンパク質を分解することで私達の身体が種々の機能の調節に重要な役割を果たしていることが明らかになり、2004年にその発見者にノーベル賞が授与されている。しかし、研究代表者が発見した直鎖状ユビキチン鎖はタンパク質分解には関わっておらず、炎症反応の制御に関わっている。代表者は直鎖状ユビキチン鎖はLUBACと呼ばれる酵素によって特異的に生成されること、遺伝子の変異でLUBACの機能が低下や亢進することで疾患が発症することを示してきた。さらに、代表者は変異がなくてもLUBACの機能が亢進することでがんや自己免疫疾患などの発症、病態形成に関わる可能性を見出している。この研究はそれらを解明してそれらの疾患の新たな治療法の開発に繋げたいと考えて着手したものである。

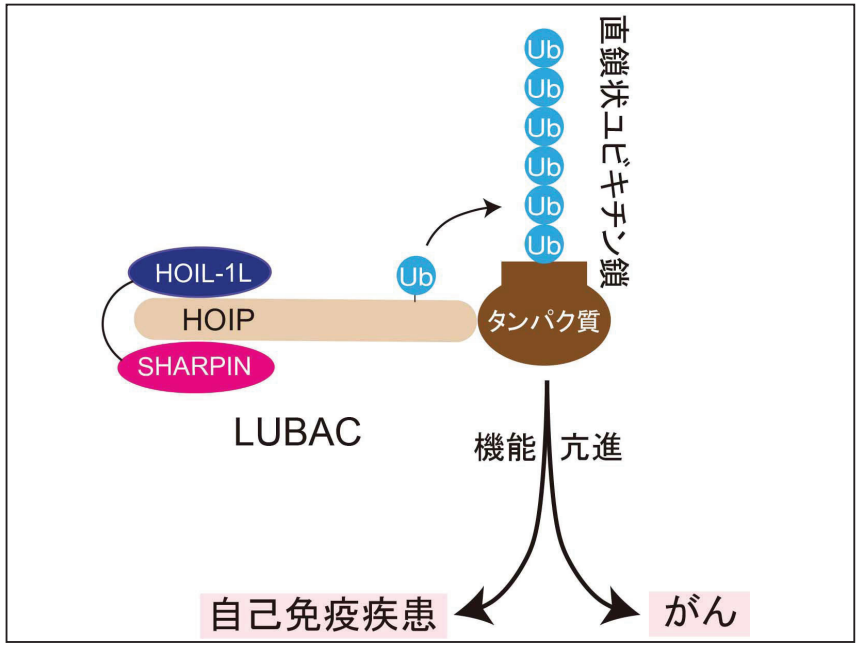

図1　LUBACが特異的に生成する直鎖状ユビキチン鎖の自己免疫疾患、がんにおける役割の解析

●直鎖状ユビキチン鎖の自己免疫疾患発症における役割

直鎖状ユビキチン鎖を選択的に認識してその機能を抑制するタンパク質であるABIN1の機能低下が、代表的な全身性の自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスの発症に関わることが判明している。免疫系には種々の細胞があるので、どの細胞での直鎖状ユビキチン鎖の機能亢進が全身性エリテマトーデスの発症に寄与するかを検索する。また、自己免疫疾患の新規治療法の開発を目指して直鎖状ユビキチン鎖の機能抑制剤の開発にも挑戦する。

●直鎖状ユビキチン鎖のがんの腫瘍形成に果たす役割の解析

研究代表者はある種のがん細胞では、LUBACの機能を喪失させるとマウスにがん細胞が生着せず、腫瘍を形成しないことを観察している。そこで、本研究では直鎖状ユビキチン鎖ががんの腫瘍形成に果たす役割の解明を目指す。

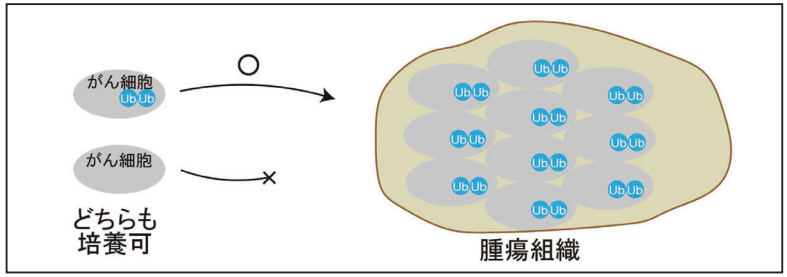

図2　直鎖状ユビキチン鎖を生成できるがん細胞は腫瘍を作ることができる

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●LUBACが生成する直鎖状ユビキチン鎖の自己免疫疾患、がんなどの発症、病態形成における役割の解明

自己免疫疾患は免疫系の細胞が自分の身体の構成成分を認識して攻撃してしまうことで生じる疾患である。直鎖状ユビキチン鎖は免疫系の種々の細胞の機能に関わっており、どの細胞で直鎖状ユビキチン鎖の機能が亢進することが自己免疫疾患の発症に関わるのかを解明する。

一方、がんが形成する腫瘍組織にも炎症を惹起する免疫系の細胞が浸潤している。研究代表者らはがん細胞で直鎖状ユビキチン鎖を生成できなくすると、腫瘍を形成できないことを観察している。直鎖状ユビキチン鎖は色々な刺激で誘導される細胞死を抑制することができるので、がん細胞は直鎖状ユビキチン鎖を生成することで、腫瘍組織に浸潤する免疫系の細胞からの攻撃を免れることができると考えられるのでそれを証明する。

これらを証明できれば、直鎖状ユビキチン鎖の機能抑制が、がんや自己免疫疾患の新たな治療法の開発のターゲットとなることを示すことができるので精力的に研究を推進する。

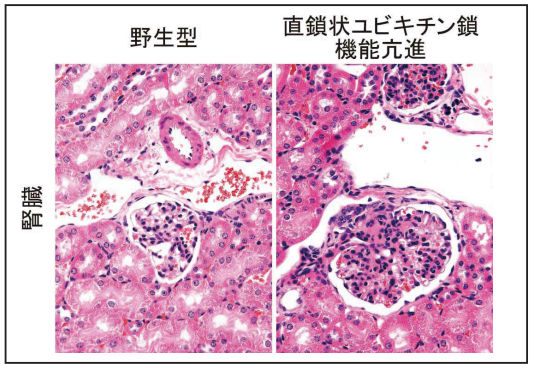

図3　全身性エリテマトーデス様腎障害

図4　マウスに移植したがん細胞の腫瘍形成

ホームページ等	https://www.mcp-kyoto-u.jp/