

編集後記

「ケモユビキチン」のニュースレター第5号が完成しました。新型コロナウイルスの終息に伴い、2年間延期されていた国際シンポジウムを開催することができましたので、本号は国際シンポジウムに関連した話題が中心となっています。また、研究成果に加えて、令和4年度文化功労者として顕彰されました吉田稔先生の受賞コメントも頂戴しております。ニュースレターの作成にご協力をいただきました皆様、ありがとうございます。最終号の表紙には、ユビキチンとそれを認識する人工抗体の複合体結晶構造を飾りました。ケモユビキチンの領域内共同研究による成果を象徴しているのではないのでしょうか。

さて、話は大きく変わりますが…

「火の鳥」は日本を代表する漫画家・手塚治虫が手がけたシリーズとして、1954年に連載が始まった作品です。70年近く経った今でも、中高年なら男女問わず記憶に残っている方も多いと思います。複数の時代を跨いで現れる火の鳥と、各時代のキャラクターとのドラマが描かれており、各時代の登場人物は、火の鳥の血を飲むことで得られる永遠の生命に翻弄されていきます。生命の本質と人間の煩悩を、大きなスケール（古代から未来という時間軸と地球や宇宙を含めた舞台）で描いた長編作です。当たり前ですが、時代と共に膨大な数の新しい漫画が描かれ、その人気も時代と共に変化していきます。本号を手にとった学生のみなさんの中には「火の鳥」を読んだことのない方もおられるかもしれません。時間のあるときにぜひ読んでみてはどうでしょうか。面白いと思うかどうかは別としても、70年前に考えられたとは思えない構想と壮大な世界観に驚くはずですよ。

また、教科書に書かれている一文がどのような実験から証明されたのか、オリジナルの論文を読んでみるのもいいかもしれません。（70年前ではないにしろ）当時の背景のみならず、研究者の地道な苦労・斬新なアイデア・ユニークな実験手法など、驚くことも多くあると思います。

ケモユビキチンのニュースレターは本号をもって終了となります。ケモユビキチンの最新の話題を取り上げ、今まさにユビキチン研究やケミカルバイオロジー研究を展開している先生方に、ホットな話題を提供したつもりです。数十年後、ケモユビキチンはどのような世界観で受け入れられているのでしょうか。

（山野）

2018-2022年度 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究

ケモテクノロジーが拓く ユビキチンニューフロンティア ニュースレター

第5号 2023年9月発行

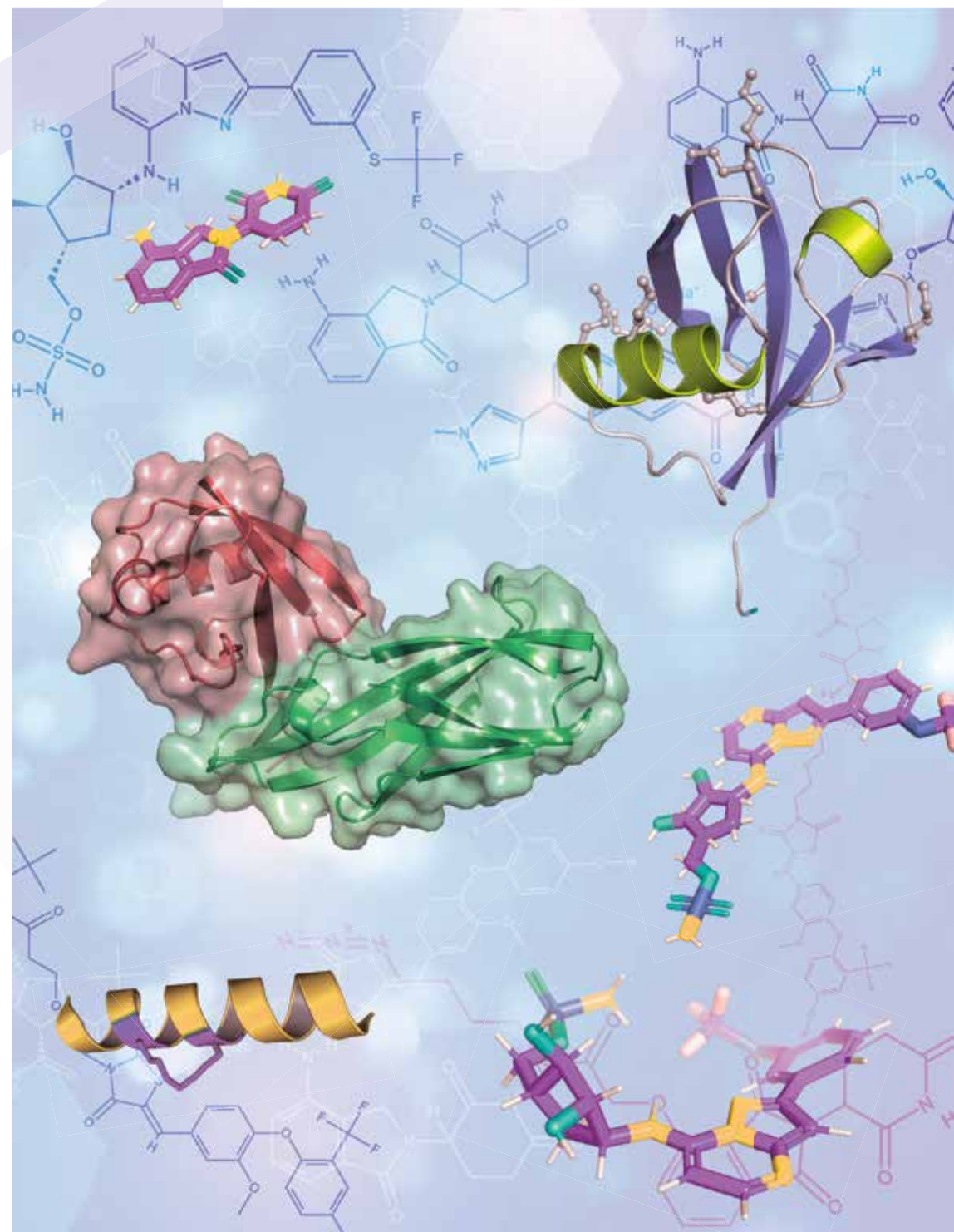
編集人	山野 晃史(東京医科歯科大学)
発行人	佐伯 泰(東京大学)
発行所	新学術領域「ケモユビキチン」領域事務局 東京大学大学院薬学系研究科 蛋白質代謝学教室 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
TEL	03-5841-4800
E-MAIL	ubiquitin@mol.f.u-tokyo.ac.jp
印刷所	株式会社トライス
領域ホームページ	http://www.ubiquitin.jp/

Ubiquitin new frontier driven by Chemo-technologies Newsletter

2018-2022年度 文部科学省
科学研究費補助金 新学術領域研究
ケモテクノロジーが拓く
ユビキチンニューフロンティア

5

September 2023



Ubiquitin new frontier driven by Chemo-technologies Newsletter

2018-2022年度 文部科学省
科学研究費補助金 新学術領域研究
ケモテクノロジーが拓く
ユビキチンニューフロンティア

September 2023

5

02 代表挨拶

佐伯 泰

研究成果

03 分解誘導薬によるタンパク質分解における 分岐型ユビキチン鎖の役割

秋月 慶乃

04 合成分子でタンパク質の蛍光を制御する 化学遺伝学センサーの開発

寺井 琢也

ケモユビキチン国際シンポジウム

07 Alessio Ciulli教授のご紹介と来日中のご様子

石田 祐

08 Ivan Đikić先生を京都へお招きして

九野 宗大

10 Daniel Finley博士について

濱崎 純

11 Yen Hsueh-Chi Sherry曰くURGENTとIMPORTANT

山野 晃史

14 Komander博士を招待して

大竹 史明

16 ケモユビキチン主催国際シンポジウムに参加して

森戸 大介、寺井 琢也

MEETING REPORTS

22 井の中の蛙、EMBO Workshopにて大海に臨む 柿原 慧遵

24 第95回日本生化学会大会シンポジウム 「ユビキチンワールドを制御する脱ユビキチン化 酵素の疾患、創薬における重要性」に参加して 及川 大輔、沖米田 司

25 第95回生化学会大会シンポジウム 「ユビキチン・プロテアソーム研究の ニューフロンティア」に参加して 中永 早映

26 日本分子生物学会「タンパク質寿命制御による プロテオームリモデリングと生体制御」に参加して 吉田雪子、小林妙子

29 受賞コメント 文化功労者に選出されて 吉田 稔

30 活動報告

33 編集後記

仙台育英学園高等学校 医療系高大連携講座「細胞がストレスに適応する仕組みを解明して新しい薬を創る」

日時：2022年12月10日

世話人：松沢 厚（東北大）

JST さくらサイエンス・ハイスchoolプログラム (SSHP) 高校生向けセミナー「ユビキチン生物学」及び研究室見学

日時：2023年1月21日

世話人：池田 史代（大阪大）

サイエンスカフェ（大阪大学総合学術博物館・豊中市中央公民館主催）「細胞の中のごみ処理システム」一般向けセミナー

日時：2023年1月28日

世話人：池田 史代（大阪大）

浜松医科大学大学院講義「ユビキチン・プロテアソーム研究の最前線～相分離からタンパク質分解誘導剤まで～」(オンライン)

日時：2023年2月17日

世話人：佐伯 泰（都医学研）

代表挨拶

みなさまお元気のことと思います。平成30年度に発足した本新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」は、本年3月をもって5年間の研究期間を終了しました。本新学術領域では、ユビキチン・プロテアソーム研究の国内リーダーと低分子化合物・ペプチド工学を専門とする有機化学者を結集し、ユビキチンにフォーカスしたケモテクノロジーを共に開発することで、次世代型ユビキチン研究を推進することを目指してきましたが、発足時当初の予想を超えて、領域班員の異分野連携が進み、これまでに140件を超える領域内共同研究が実施されるとともに400報以上の論文発表がございました。プロテインノックダウンやユビキチン化学合成、人工抗体など、5年前は聞きなれなかったワードも今ではすっかりと定着し、これらのケモテクノロジーを用いた新しいケモユビキチン研究も多々展開されたと思います。また、昨年12月には本領域主催の国際シンポジウム“Ubiquitin New Frontier”を東京大学伊藤謝恩ホールで開催することができました。大規模なユビキチン国際会議の日本での開催は約10年ぶりで、コロナ禍による2度の延期の末の開催となりましたが、海外の著名研究者も喜んで来てくださり、領域班員だけでなく大学院生や若手研究者との国際交流が実現しました。会議の様子は本文をご覧くださいと思いますが、世界的なユビキチン研究の新しい潮流を感じて頂けると思います。さて、本新学術領域の今後のオフィシャルな活動としては事後評価を残すのみとなりましたが、来年初にケモユビキチン研究会を開催予定です。こちらは、本年度に発足した学術変革領域研究(A)「タンパク質寿命が制御するシン・バイオロジー」(領域代表：村田茂穂先生)の領域班会議との合同会議となります。この「タンパク質寿命」領域は、本新学術領域の直接の後継領域ではございませんが、本領域で開拓されたケモユビキチン研究も勿論含まれておりますので、ぜひ注目していただきたいと思います。私はこの5年間、領域代表者としてオリジナリティを追求したケモユビキチン研究の実現のため日々邁進してまいりました。この4月に東京大学医科学研究所の方に異動しましたが、新しい研究室においてもケモユビキチン研究を追求したいと思います。本新学術領域に参画された皆様それぞれのご研究がさらに発展することを祈り、最後の挨拶とさせていただきます。班員の先生方、関係者の皆様方、誠にありがとうございました。

東京大学
佐伯 泰



分解誘導薬によるタンパク質分解における分岐型ユビキチン鎖の役割

秋月 慶乃（星薬科大学 先端生命科学研究所）

発表論文：

cIAP1-based degraders induce degradation via branched ubiquitin architectures

Akizuki Y, Morita M, Mori Y, Kaiho-Soma A, Dixit S, Endo A, Shimogawa M, Hayashi G, Naito M, Okamoto A, Tanaka K, Saeki Y, Ohtake F.

Nature Chemical Biology 19, 311-322 (2023)



背景

近年、化合物によって疾患原因タンパク質のユビキチン化を誘導して、分解を引き起こす標的タンパク質分解誘導法が注目されている。従来阻害できなかった標的に対して分解によって機能阻害が可能になるため、創薬標的を拡大するコンセプトとして期待されている。

ユビキチンは7つのリシン残基またはN末端を介した連結型の違いによって多様な機能を発揮することが知られており、「ユビキチンコード」と呼ばれている。主要なユビキチン鎖のうち、K11鎖、K48鎖はプロテアソーム依存性の分解を誘導し、K63鎖、M1鎖はプロテアソーム非依存性な様々なシグナル伝達に関わることが知られているが、標的タンパク質分解において形成されるユビキチンコードは詳しくわかっていない。

そこで本研究は、分解誘導薬の標的タンパク質としてcIAP1に焦点を当て、標的タンパク質分解誘導法における新たな分解メカニズムの解明を目的とした。cIAP1はRING型E3ユビキチンリガーゼ

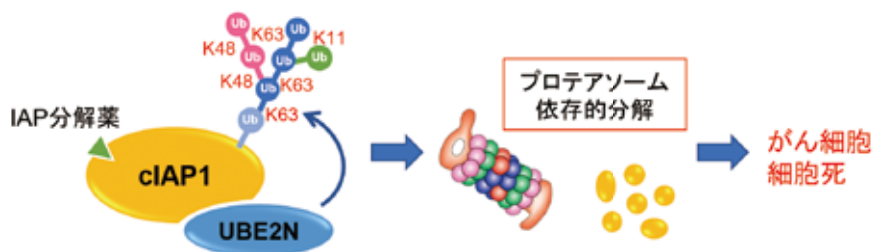
で、炎症シグナル伝達を仲介する。IAP阻害薬（IAP分解薬）はcIAP1に結合することで、自己ユビキチン化を誘導し分解を引き起こす。cIAP1が分解すると炎症シグナルが正常に伝達されず細胞死が起きる。私たちはcIAP1の分解に関わるユビキチンコードと、その形成に関わる補助因子の解明を目指した。

結果

IAP分解薬であるLCL-161依存的にcIAP1に付加されるユビキチンコードを調べるため、質量分析によるユビキチン鎖の定量を行った。その結果、LCL-161依存性にプロテアソーム依存性なK48鎖とK11鎖の増加だけでなく、一般的にプロテアソーム非依存性だとされているK63鎖も増加した。そこで、K63鎖が分解に関与している可能性を考え、cIAP1と相互作用しシグナル伝達を担うことが知られているK63鎖特異的E2、UBE2N（UBC13）に着目した。UBE2Nノックダウン細胞を用いた結果、薬剤依存性なcIAP1の分解は遅延し、細胞死も抑制さ

れた。プロテアソーム非依存性なK63鎖がプロテアソーム依存性な分解を制御することを疑問に思い、複数のユビキチン鎖の関与を疑った。そこで、UbiCRestという特異的脱ユビキチン化酵素（DUB）を用いた方法でユビキチン鎖の高次構造を解析した。その結果、LCL-161依存性に増加したcIAP1に付加されたユビキチン鎖はK48鎖特異的DUB（OTUB1*）処理によって高分子側のユビキチン鎖が減少し、K63鎖特異的DUB（AMSH*）によってほとんどのユビキチン鎖が切断され、消失した。そこで質量分析によりユビキチン鎖の定量を行った。その結果、K63鎖はK48鎖切断による変化はなかった。一方、K48鎖とK11鎖はK63鎖切断によってユビキチン鎖は減少した。これらの結果から、LCL-161依存性にcIAP1に付加されるユビキチン鎖はK63鎖からK48鎖とK11鎖が分岐しているK63/K48/K11分岐型ユビキチン鎖であることが示唆された。そこで、分岐の連結型を証明するために、化学合成ユビキチンを用いた（計画班岡本先生との共同研究）。化学合成ユビキチンを標準品としてミドルダウン質量分析を行った結果、分岐点の存在を示すことができ、cIAP1によって生成される分岐鎖は少なくともK48/K63分岐とK11/K48分岐を含むことが示された。

次に、分岐鎖形成のメカニズムを明らかにするため、UBE2Nとともに働くE2酵素であるUBE2Dに着目した。UBE2Dは多くの基質をモノユビキチン化する因子



cIAP1はIAP分解薬依存性にUBE2NによってK63鎖が伸長される。その鎖を根本とし、K48鎖とK11鎖が付加することで分岐型ユビキチン鎖が形成される。

であり、形成するユビキチン鎖は非特異的であることが知られている。そこでUBE2DとUBE2Nをそれぞれノックダウンした結果、UBE2Dノックダウンでは修飾のないcIAP1が蓄積し、UBE2Nノックダウンではモノおよびジユビキチン化したcIAP1が蓄積した。この結果から、cIAP1はUBE2Dによって一つ目のユビキチンが付加されることが明らかとなった。そこで、UBE2DとUBE2Nによる段階的な反応を検証するため、in vitroで分岐型ユビキチン鎖形成の再構成を試みた。その結果、3段階の酵素反応によって細胞内と同様の分岐型ユビキチン鎖を再構成することに成功した。

最後に、IAPファミリータンパク質を利用したPROTACであるSNIPERについて検討を行った。エストロゲン受容体を分解誘導するSNIPER(ER)-87を用いた結果、cIAP1の自己分解と同様のユビキチン鎖が形成されることが示唆された。また、UBE2Nノックダウン細胞にてプロテオーム解析を行った結果、RNF181や

DZIP3などのE3リガーゼが蓄積した。この結果から、UBE2Nは薬剤非依存的な内因性のタンパク質分解も制御することが明らかとなった。

以上の結果より、IAP分解薬依存的なcIAP1の分解においてUBE2NによるK63鎖を足場とするK63/K48/K11分岐型ユビキチン鎖が形成され、分解シグナルとなることが明らかとなった。すなわち本研究は、分解誘導薬によるタンパク質分解に必要な新たな補助因子とユビキチンコードを見出した。

今後の展望

標的タンパク質分解は新たな創薬モダリティとして注目されていますが、この技術の高度化に分解誘導の詳細なメカニズム解明は必須の課題です。PROTACに利用されるE3として主要であるCRL2^{VHL}やCRL4^{CRBN}はK48鎖形成によってタンパク質分解を制御することが知られています。一方本研究では、cIAP1はUBE2Nの働きによって形成したK63鎖

を根本とする3種類のユビキチン鎖を含んだユビキチンコードが分解を制御することを明らかにしました。今後はこのユビキチンコードがどのように分解を促進させるのか、分岐鎖の役割などについてより詳しく解析したいと考えています。

感想

今回自身のテーマが論文としてまとまり、大きな達成感を味わうことができました。これまで勉強の対象であった“論文”に名前が第一著者として掲載される喜びも感じることができました。このモチベーションを次の成果に結びつけられるよう、より一層精進してまいります。この研究を通して、ユビキチンコードの違いで細胞応答が異なるというように、細胞内における分子レベルでの精密なルールに興味を持ちました。今後はユビキチンコードの多様性がどのように細胞にとって必要なのかという観点からも研究を行いたいと考えています。

合成分子でタンパク質の蛍光を制御する 化学遺伝学センサーの開発

今井 渉世 (東京大学大学院理学系研究科化学専攻 修士課程 1 年)

寺井 琢也 (東京大学大学院理学系研究科化学専攻 准教授)

発表論文：

Chemigenetic indicators based on synthetic chelators and green fluorescent protein
Wenchao Zhu, Shiori Takeuchi, Shosei Imai, Tohru Terada, Takumi Ueda, Yusuke Nasu, Takuya Terai*, Robert E. Campbell*

Nature Chemical Biology, 19, 38-44 (2023)



背景

カルシウムイオン (Ca^{2+}) やナトリウムイオン (Na^{+}) などの金属イオンは細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たしている。例えば本新学術領域の主題であるユビキチン化においても、種々のE3リガーゼが Ca^{2+} によって活性化されることが知られている。これまで、細胞内の金属イオンの時空間分布を可視化する蛍光センサー (指示薬、プローブ、ともいう) が数多く開発されてきたが、さらに高性能な、あるいは従来にない性質を持つ蛍光センサー群を開発することはケミカルバイオロジー分野において大きな研究課題となっている。そこで我々は本研究で、従来のセンサーとは異なる新たな分子設計の確立に取り組んだ。

既存のセンサーは主に、タンパク質に基づくものと合成低分子から成るものの2種類に分けられる。前者は、遺伝的にコードされており生物学的な適合性が高いため、細胞や組織での局在化や、指向性進化法等のタンパク質工学による改良が容易であるなどのメリットを持つ。しかしながら、標的イオンへの結合部位は天然のタンパク質に由来するため、センサーの標的が制限されるという問題点がある。一方、後者は結合部位を自由に設計できるため検出対象の制限がないが、生体内での局在化等が困難という欠点があった。最近ではタンパク質と合成分子を融合させた化学遺伝学 (chemigenetic, ケミジェネティック) センサーもいくつか報告

されているが、それらは低分子センサーをタンパク質に固定するものや蛍光低分子をタンパク質に結合させる設計であり、蛍光タンパク質を用いた化学遺伝学センサーの報告はなかった。

我々は今回、標的結合部位が合成低分子で蛍光部位が蛍光タンパク質から成る、新たな化学遺伝学センサーの構造を考案し、 Ca^{2+} と Na^{+} に対するセンサー開発を通してその可能性を実証した。この設計ではタンパク質と合成低分子が互いの欠点を補いあうため、局在化や指向性進化法の使用が可能であり、センサーの

検出対象も広がることが期待される。

結果

提案する分子設計の実証のため、最初に緑色蛍光タンパク質の円順列置換体 (cpGFP) と Ca^{2+} 選択的な低分子キレーターであるBAPTAを、クロロアルカンを持つリガンドと共有結合するHaloTagタンパク質を介して組合わせた Ca^{2+} センサーの開発に取り組んだ。HaloTagによってBAPTAがcpGFPの発色団付近に固定され、 Ca^{2+} の結合による発色団付近の環境変化から蛍光強度の変化が生ま

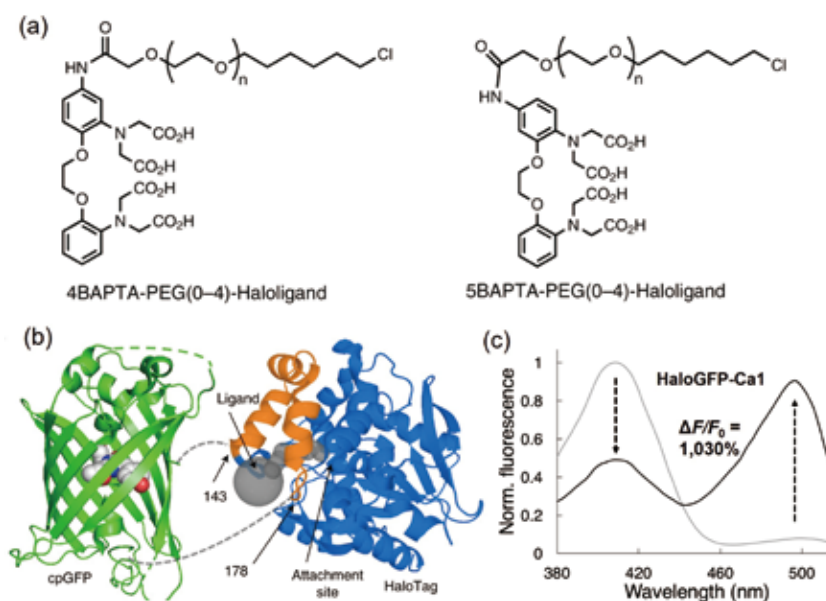


図1. Ca^{2+} センサーの開発

(a) 開発に用いたBAPTAリガンドの構造。

(b) cpGFPのHaloTagへの挿入 (オレンジ色の領域内の32か所でcpGFPとHaloTagを連結した。グレーは低分子リガンドを表す。)

(c) HaloGFP-Ca1の励起スペクトル (グレー: Ca^{2+} 非結合状態、黒: Ca^{2+} 結合状態)。

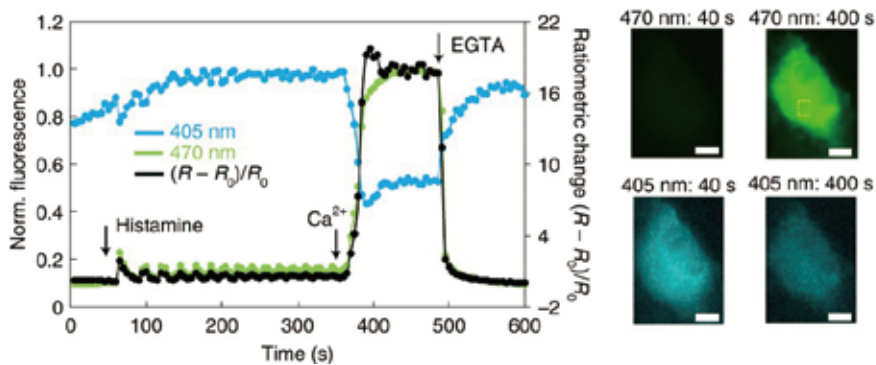


図2. HeLa 細胞での Ca^{2+} イメージング (励起波長 405 nm と 470 nm、さらにレシオ値をプロット)。

れることを期待した。

まず、発色団とキレーターの位置関係を最適化すべく、HaloTagの中にcpGFPを挿入したキメラタンパク質を32種類作成した。挿入箇所は、HaloTagのリガンド結合位置に近かつ溶媒へ露出している範囲から選んだ。続いて、長さや位置関係の異なるHaloTagリンカーを付したBAPTAを計10種類合成して32個のタンパク質を標識し、合計320通りの組み合わせを生成した (図1a,b)。これらすべてに関して Ca^{2+} 有無での蛍光強度を測定し、その変化 ($\Delta F/F_0$) が145%と最も大きかった組み合わせをHaloGFP-Ca0.1と名付けた。

続いて、本デザインの特徴である指向性進化法によるHaloGFP-Ca0.1の性能の向上を試みた。まずは、HaloTagとGFPの接合領域に存在している15個の嵩高い残基をより小さな残基に置き換えることで、両ドメインの相互作用の最適化を図った。この過程では5つの変異が導入され、 $\Delta F/F_0$ も530%へと増大した。続いて、変異誘発PCR法により遺伝子全長にランダムな変異を導入し、同様の手順でのスクリーニングを6回繰り返すことで、 $\Delta F/F_0 = 1,030\%$ の変異体が見いだされ、これをHaloGFP-Ca1と名付けた (図1c)。

HaloGFP-Ca1の生体での有用性を確かめるため、HeLa細胞と初代培養神経細胞中で Ca^{2+} イメージングを行った。具体的には、センサータンパク質を発現

している細胞に対しBAPTAリガンドを添加して細胞内で複合体を作らせた後、ヒスタミン、 Ca^{2+} 、EGTAの刺激を順に加え、期待通りの蛍光変化が得られることを確認した (図2)。

続いて本デザインの利点である標的汎用性を示すため、 Na^+ センサーについても開発を行った。BAPTAの代わりに Na^+ のキレーターであるクラウンエーテルを用い、HaloGFP-Ca1 開発と同様の手順でcpGFPをHaloTagに挿入してプロトタイプを作成した (図3a)。その結果、HaloGFP-Ca1 と同一の挿入箇所、2つの励起波長での蛍光強度の比の変化 ($\Delta R/R_0$) が68%の組み合わせが見つかり、これに対してランダム変異の導入を通じた性能の向上を試みた。最終的に、11の変異が導入された286%の $\Delta R/R_0$ を持つHaloGFP-Na0.5の開発に成功した (図3b)。この結果により、低分子キレーターと蛍光タンパク質を組み合わせる設計が Ca^{2+} に限らず応用可能であることが示された。

今後の展望

本研究で我々はHaloGFP-Ca1とHaloGFP-Na0.5を開発し、HaloTagと蛍光タンパク質に低分子の標的認識部位を組合わせた新たな化学遺伝学センサーの有効性と汎用性を示した。今後の方向として、2つのセンサーの改良はもちろんだが、このデザインの特徴を活かして他のイオン選択的なキレーターを用いた蛍光

センサーの標的拡大が挙げられる。また、蛍光タンパク質部分に関しても、赤色ないし近赤外領域での蛍光を示すタンパク質に置き換えることでバリエーションを増やすことも挙げられる。長波長センサーの開発により、複数のセンサーを用いた同時イメージングが可能になるうえ、生体浸透性が高いなど実際の応用場面での有用性も高まるだろう。

同時に、センサーの作用機序についても研究を続ける必要がある。本研究ではAlhpaFold2モデルに基づくMDシミュレーションによる考察を行ったが、正確な立体構造については情報が得られていない。メカニズムの解明は、センサー開発の基盤となるだけでなく、低分子とタンパク質の相互作用という観点でも新しい知見を与えてくれると考えられる。

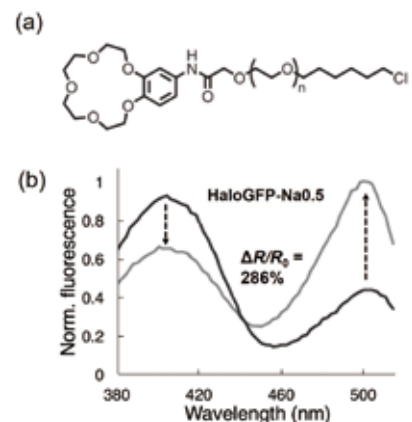


図3. Na^+ センサーの開発
(a) 開発に用いたリガンドの構造。
(b) HaloGFP-Na0.5の励起スペクトル(グレー: Na^+ 非結合状態、黒: Na^+ 結合状態)。

Alessio Ciulli教授のご紹介と来日中のご様子

石田 祐 (エーザイ株式会社 DHBL Cell Lineage & Differentiation ドメイン 主任研究員)

令和4年12月初旬にダンディー大学のAlessio Ciulli教授が来日され新学術領域研究ケモユビキチン主催国際会議で講演されたのはご記憶に新しいかと思います。学会中のご様子に関しては他の先生からご報告があるとのことですので、私からは先生の人となりと弊社研究所を訪問された際の様子などに関して簡単にご紹介できればと思います。

Ciulli教授はイタリア南部のご出身で、ゲイツ財団の奨学生として英国ケンブリッジ大学に留学し学位取得後、数年のポストドクの後にもそのままケンブリッジ大学でPIとして独立した経歴をお持ちです。その後ダンディー大学へ構造生物学の教授として移動され、特にPROTAC領域で多くの実績をあげられていることは皆様もご存じのことかと思います。この先生の知見を最大限活用し創薬研究へと活かすため、弊社は2019年7月よりCiulli教授のグループと共同研究を開始しましたが、幸運にも私が担当研究員としてダンディー大学に派遣されることとなり、3年ほど先生と一緒に仕事をさせて頂きました。先生の講演などを聞いたことがある方であればお分かりいただけるかと思いますが、非常に明るく気さくな方で普段はラボで学生と陽気に話す光景が良く見られました。一方サイエンスに関しては厳しく、ポ

ジティブなデータが出たとしてもその実験系の意義やデータの確からしさ、考えうる可能性の検証などに関し徹底的に議論している様子は印象的です。また非常にエネルギッシュで、多忙なスケジュールの中でも少しでも時間があれば、遅い時間でもラボメンバーとディスカッションをよく行っていたのを記憶しています。一方プライベートに関しては、ビリヤードやテニス、サイクリングなどがお好きで、何度か先生と二人でサイクリングに出かけたのは良い思い出になっています。

私の赴任期間は終了しましたが弊社との共同研究は現在も継続しておりますので、今回の来日に合わせ弊社筑波研究所に先生をお招きし講演をお願いしました。コロナ感染が再び拡大していたこともありハイブリット型の開催となりましたが、多くの研究員が参加し盛況となりホットしたのは正直な気持ちです（申し訳ありませんが、写真に残しておらず会場の様子をご紹介出来ません）。ご講演ではCiulli研におけるPROTACの歴史やこれまでにCiulli研で開発されたPROTACだけではなく、論文化されていない新たな知見に関する内容など多岐にわたり示唆に富んだ非常に興味深い講演でした。非常にホットな内容であったことから、多くの



スコットランドでサイクリング中のCiulli教授と筆者
(2022年3月26日撮影)



居酒屋で弊社研究員と記念撮影

質問があり予定していたスケジュールを変更しなければならぬほどの盛り上がりを見せ、うれしい反面ホストとしての力量不足を実感させられました。その後には弊社の研究員とラウンドテーブルディスカッションを行い、先生からProtein degrader領域における様々な示唆や助言を頂きました。3時間ほどの短い滞在でしたが、先生の持つ知識や経験を得るだけでなく、Protein degrader研究に向けた熱いパッションを感じることが出来、とても良い刺激になったと研究員からフィードバックを受けています。

研究所訪問の終了後は先生のたつての希望もあり、美味しい和食と日本酒で知られた居酒屋にお連れし先生を囲んでささやかな懇親会を行いました。最初にも述べましたが、先生はイタリア南部のご出身ということもあり魚介類が大好きで生魚にも抵抗が無いことから和食は好物とのこと。またパンデミック前の2019年に来日された際、日本酒がとても気に入られたようで、今回の来日ではとても楽しみにされていました。当日は様々な和食を中心とする創作料理に舌鼓を打たれ、食べるたびに「こんなうまいものを食べたらずきたくなくなる」としきりにつぶやきながら奥様にメッセージを送っていたのがとても印象的です。ま



酒盗を初めて食べるCiulli教授

た写真にある大吟醸も大変気に入られて、クリスマス用に日本酒を是非買って帰りたいとおっしゃられていました。折角の機会なので先生には日本酒のアテについていた酒盗（カツオなどの内臓の塩辛）も試してもらいましたが、さすがにこれはお口に合わなかったようです（笑）。

先生は今回の訪問で日本の研究レベルの高さにとても感銘を受けておられ、特にシンポジウムではとても良い刺激を受けたとおっしゃられていました。和食や日本酒の大ファンですので、また近いうちに来日して頂けるのではないかと確信しています。

Ivan Đikić先生を京都へお招きして

九野 宗大（京都大学 大学院医学研究科 細胞機能制御学 岩井研究室 助教）



ケモユビキチン国際シンポジウム後に、京都へIvan Đikić教授をお招きし、セミナーを開催、その後夕食や翌日京都観光を楽しんでいただいた。Ivan先生はInstitute of Biochemistry II, Goethe University Frankfurt of Directorをお務めで、ユビキチン、オートファジー研究で世界の先端を走るトップランナーの一人である。岩井一宏先生とは、LUBACの研究をきっかけに知り合わせ、5年前にも京都大学でセミナーをしていただくなど友好関係を築かれている。私も当時医学部6年生の学生としてセミナーを

聴講し、バクテリアオートファジーとセリンユビキチン化の話を読まれたと記憶している。

セミナーの冒頭でも触れられたが、Ivan先生はもともとEGFRなどの受容体型チロシンキナーゼがユビキチンによる目印を受け、エンドサイトーシスされる機構を研究していたことをきっかけに、ユビキチン研究に参画された。現在は、ユビキチン・オートファジーの関係する多様な過程に興味を移され、細胞死、細菌感染とそれに対する細胞応答、がんなど幅広く研究を展開されている。



今回は、「ER remodelling via Ubiquitin-dependent ER-phagy」というテーマで、Ivan先生の研究室から2015年にER-phagyレセプターとして報告があったFAM134B (*Nature* 522, 354-358 (2015)) について、未発表データを含む最新の知見をご発表いただいた。ER-phagyは、ERストレスなどで傷害を受けたERを選択的にオートファジーすることでERの恒常性を維持する機構である。FAM134Bに変異をもつ患者さんが遺伝性のニューロパチーを発症 (*Nature Genetics* 41, 1179-1181 (2009)) することから、FAM134Bを介したER-phagyが生体内で重要な役割を果たしていることが分かる。Ivan先生のグループは、ARL6IP1というER局在タンパク質を欠損したマウスや変異した患者さんが、FAM134B変異患者さんと類似した表現系を示すのにも関わらず、ARL6IP1にはLIR motifが存在せず、ER-phagyレセプターとして機能しないことに着目し、これら2つがどのように機能的に関係しているかに興味を持ち研究を開始された。ER-phagyの進行にはER-phagyレセプターの多量体化が関与することが知られている。そこで、FAM134Bにsplit GFPを連結させたコンストラクトを作成し、クラスター化したFAM134BをGFP nanobodyを用いて免疫沈降により濃縮、そして質量分析により結合タンパク質を同定すると、そこにARL6IP1が含まれており、ARL6IP1がER-phagyに関与する可能性が示唆された。次に、FAM134BとARL6IP1にsplit GFPを連結させ、同様のストラテジーで2つのタンパク質がクラスター化したERに含まれるタンパク質の解析を進められた。一連の解析では、一時結構な困難が伴ったと仰っていたが、最終的にFAM134Bをユビキチン化する酵素を同定し、従来見られるユビキチンのデコーダー分子を伴わず、ユビキチン同士が会合することによってER-phagyレセプターのクラスター

グが誘導され、ER膜が外側に突出する駆動力になることを実験、および計算モデリングを駆使した綺麗な動画を使って示された。また、多くの質問が出て活発に議論がなされ、当該分野で解決していない内容についても説明いただいた。

セミナー後は、Ivan先生、岩井先生、深井周也先生の会食にご一緒させていただいた。会食は大変和やかに進み、研究の話やドイツの大学の様子などのお話を伺うことができた。

翌日は私と岩井研・講師の佐々木克博先生の2人で、Ivan先生を嵐山に案内した。前日の深夜にFIFAワールドカップカタール2022の日本対クロアチア戦が行われ、クロアチア出身のIvan先生は試合を観戦、その後の韓国対ブラジル戦まで観戦し、明朝5時ごろに就寝されたと伺ったのでお疲れの様子かと思いきや、嵐山の猿山を軽快に登頂し、私たちを驚かせた。また嵐山の竹林や渡月橋などを満喫された。海外のトップ研究者のお人柄を近くで拝見する機会はなかなか得られないので、私にとって非常に貴重な体験となった。また、2023年の4月からポスドクとしてニューヨーク大で働く旨をお伝えすると、力強いメッセージをいただき、今後研究を進めていく上で大きな励みとなった。私も科学を語り合える良き友人に海外で巡り会えると良いなと感じたIvan先生の訪問でした。ありがとうございました。



Daniel Finley博士について

濱崎 純 (東京大学大学院 薬学系研究科 蛋白質代謝学教室 講師)



今回ケモユビキチン国際会議のために来日したHarvard medical schoolのDaniel Finley博士 (以下Dan) について紹介したい。Danはユビキチン・プロテアソーム研究の黎明期から現在に至るまで常に領域を先導し続けてきた。酵母での研究を長く主戦場としてきたが、最近は哺乳類細胞を対象に新たな視点からタンパク質分解の生理的重要性を示している。研究面については優れた総説や原著論文を紹介を譲り、本稿ではDanの人物像や考え方に迫ることで本領域の源流の息づかいに触れるとともに、次代を担う若手に勇気を与えることができると考え、お馴染みの逸話や本領域の印象について聞いた。

Q: 出身は？

Dan: 1956年生まれ、ミネソタ州で育ち、大都市ではあったが落ち着いた街でホッケーやチェスを好んだ。

Q: 休日の楽しみは？

Dan: ボストンから1時間ほどのケープコッドにセカンドハウスがあり、毎週末に出かけている。5月下旬から9月にかけては海水浴に最高で、オフシーズンはカヤックやハイキングをしたり、家の外で池に立ち寄る様々な渡り鳥の生態を観察したりしている。

Q: 今回の来日で印象に残ったことは？

Dan: アメリカではあり得ないことだが、日本のユビキチンコミュニティは仲が良さそうだと感じた。これは大きなメリットだろう。昔から日米におけるこの差を感じていたが、今もそうなのかと改めて感じた。アメリカには学術変革のような助成金はないことから、おそらくこの助成システムが役に立ったのだろう。日常生活としては、東京には海外の主要都市に比べきちんとしたコーヒーハウスが少なかったのが残念だ。

Q: どのような学生でしたか？

Dan: 優秀な生徒だったが、もっと勤勉にできたと思う。

小学校は退屈でよくサボっていたが母は好きにさせてくれた。目標も野心もなく、生物学に身を投じると決めるまでにしばらく建築の学校に通ったこともある。

Q: 学生やポストドク時代はどれくらい働きましたか？

Dan: 我々はよく働いたが、記録的というほどではなかった。深夜1時くらいまで実験をした後、夕食のためボストンのチャイナタウンに向かうのが日課でした。夜の2時以降はお酒を提供するのは違法だったので、チャイナタウンでは「ハウススペシャルティー」という名前でティーポットに入ったビールを出してくれたのです (笑)。

Q: どのようにユビキチン領域に入ったのですか？

Dan: 大学院でMITに進んだのですが、その理由は利根川進博士の研究室に入って当時ホットだったVDJ組み換えの研究をするためでした。しかし、彼の研究室に入ることができず困りましたが、今にして思うとラッキーなことでした。そこでクロマチンのユビキチン化を研究していたAlex Varshavsky博士の研究室に入ることにしたのです。私はユビキチンには興味を持ちましたが、クロマチンには興味がなかったためts85という哺乳類の温度感受性変異細胞株を研究することにしたところ、この細胞がE1変異株であることが判明しユビキチン経路全体を停止させることができたのです。このプロジェクトは、ユビキチン経路が生物学的に重要であり、最も選択的なタンパク質分解を担うことを示す最初の証拠となったのです。

Q: 挫折をどうやって乗り越えてきましたか？

Dan: ts85細胞の研究を始めた当初、細胞抽出物を用いたin vitroユビキチン化は誰もやったことがなく、条件をいくら振っても上手くいきませんでした。それに打ちのめされ、しばらく休暇をとりました。研究室に戻って想像しうる限りのあらゆる条件をテストし努力を重ねた結果、温度感受性を示す温度帯が非常に狭いことに気づき、す



2004 FASEB meetingでの田中先生とDan
いい研究者は人を惹きつける魅力があるのだ

すべての実験に同じ温度計を使うように気をつけました。
すると、全てが時計じかけのように上手くいったのです。

Q: 田中啓二先生との思い出は？

Dan: 私とkeijiは同じ頃にこの分野に入って、当時はこの分野はあまりに小さく、論文でしか仲間を見つけられなかったような時代でした。しかし、そのような状況でも、ケンブリッジの私とボストンのkeijiはほんの数マイル離れただけの場所でお互いに研究をしていたのです。Keijiとの印象的な思い出として、アメリカでもshiitake mushroomsとして珍重されていた椎茸は日本でも高級なのを尋ねたところ、keijiはしばらく考えてから「椎茸はキノコのBBRCだ」と答えたんだ（笑）。

Q: 今回のケモユビキチン国際会議の感想は？

Dan: とてもエキサイティングだった。海外の他の講演者もみんな同じような感想を持ったと思う。日本にはユビ

キチンのコミュニティが成熟しており、それぞれの研究者はこの複雑な分野を正確に把握し、この分野の前進のために何が必要か考え高いレベルで活動し正しい研究をしている。また、彼らの基礎科学に対する熱意が好きだ。日本のユビキチン・プロテアソーム研究は他の多くの国よりも世代を超えて何十年もその勢いを持続してきた。今も昔もgoodだ。アメリカの仕事は非常にレベルが高いが、疾患に特化したものにしなければいけないというプレッシャーがどんどん強くなっている。

Q: 若手に対して一言

Dan: シンポジウムでどこを見てもエネルギーがあり素晴らしい学生に出会えた。学術研究はこれまでも現在も常に困難な道ですが、科学の知識の進歩に貢献することは大変名誉なことです。

終わりに

人懐っこく底抜けに明るい笑顔がトレードマークのDanも今では67歳とのことで、20年前に初めて対面して以来、相変わらず元気だなというのが今回の印象である。今回の来日ではDanは赤血球分化過程での大規模なプロテオームリモデリングについて発表を行い、選択的分解の代名詞であるユビキチン-プロテアソームにおける新たな視点を提供した。まだまだ時代を牽引する勢いを感じたが、夜の食事会での（威厳も何もない）爆速トークの方が衰え知らずで、昼も夜も全力で無邪気に楽しむ姿勢は本当にいい研究者の共通点ではないか改めて思った。

Yen Hsueh-Chi Sherry曰く URGENTとIMPORTANT

山野 晃史（東京医科歯科大学 難治疾患研究所 機能分子病態学分野 准教授）



ケモユビキチン国際シンポジウム10日前の11月23日は、
勤労感謝の日にも関わらず、午後1時半に間に合うように羽

田空港に向かっていました。日本航空JL096便で松山（台北）から来日のYen Hsueh-Chi Sherry博士（以降は親し



写真1, 2: Sherryさんに講演していただいた第3回若手研究者企画難研セミナーの様子

みを込めてSherryさんと呼ぶことにします)を出迎えるためです。事前にzoomで挨拶は済ませてありましたが、画面上の2Dと空港のゲートから出てくる3Dを即座に同一人物かを判断できるか、正直不安でした。入国審査や検疫に多少の時間がかかることは承知していたものの、Sherryさんがゲートから出てきたのは午後2時半だったと記憶しています。ゲートから姿が見えた瞬間に本人であることが100%確証できたので、まずは安堵が広がりました。フランクな雰囲気と聞き取りやすい綺麗な英語だったので、3年ぶりに対面で海外研究者と話をしてもそのブランクを感じることはほとんどありませんでした。東京駅近くのホテルまでは電車で移動しましたが、カバンから無造作にSUICAが出てきた時は驚きました。

本稿ではケモユビキチン国際シンポジウムの招待講演者であるSherryさんの紹介記事を書かせていただきます。Sherryさんは現在、台湾の中央研究院(Academia Sinica; 台湾の最高学術研究機関)でラボを構えるPIであり、ユビキチン依存的なタンパク質分解やタンパク質の品質管理機構の分野でアジアを代表する女性研究者です。Sherryさんは1990年代に国立台湾大学で学生時代を過ごした後、渡米、2003年にニューヨーク大学で学位を取得しました。その後、ハーバード大学のStephen J. Elledgeラボでポスドクとして経験を積み、2010年には現所属の中央研究院でPIになりました。彼女はC-end ruleの発見者として有名(Mol Cell 2018)ですが、その発見以前からも彼女の業績は目を見張るものがあります。分裂酵母のINT6の機

能解析でPNAS 2000とCell 2003、GPSアッセイによるタンパク質安定性の網羅的解析でScience 2008、Cullin-RINGの分解基質の網羅的同定でCell 2011、セレノシステインを含むタンパク質の品質管理でScience 2015などなど。ここまで立て続けに論文を発表すれば、幸運だけでは説明できず、一流研究者としての何かが備わっているであろうと考えて間違いありません。ぜひ、PIとしてのラボ運営の仕方や研究者として真髓を聞き出してみたいと思いました。まず、Sherryさんになぜアメリカで博士課程と取得しようと思ったのかを聞いたところ、意外な答えが返ってきました。どうやら彼女はニューヨークでアートを学びたかったらしいのです。本人曰く、音楽やアートが非常に得意で、サイエンスもそのような芸術の表現方法の一つだと語ってくれました。

翌24日に東京医科歯科大学で開催したSherryさんのセミナー(第3回若手研究者企画難研セミナー)は、東京大学と順天堂大学からも希望者に出席いただき、盛況であったと思います(写真1, 2)。コロナ感染の影響で様々な制約(例えば会議室の収容人数の50%のみ入場可能、参加者の着席位置とその後の健康状態の管理など)の中で、現地開催を決定しました。事前にタンパク質分解に馴染みのない方も大勢参加するかもしれないと伝えていたため、タンパク質の合成・分解の機構やユビキチン化反応のカスケードも詳細かつ丁寧に説明していただきました。タンパク質を「Protein」というロゴで表記し、いろんなフォントでその種類を表現する方法は、いかにもアートのつかメッセー



写真3：セミナー後の懇親会で記念撮影

性が強く、面白い表現だと思いました。90分というセミナー時間を軽くオーバーして活発な質疑応答が続いたことは、セミナー主催者として非常に嬉しく思うところでした。セミナー後は、我々のラボメンバーに加えて、難治研の瀬川先生と宮田先生にも参加していただき、Sherryさんと懇親会を行いました(写真3)。Sherryさんには食べているお肉がすべて牛タンだということは伏せたまま、堪能していただきました。翌日からは関西エリアを小旅行ということで、12月3日の国際シンポジウムまで暫しの別れとなりました。

ここでSherryさんと会話をした内容から印象に残ったものを抜粋して以下に記したいと思います。

1 「URGENT」と「IMPORTANT」を意識すること

Sherryさんと会話する中で何度か話題に出てきた内容です。研究人生は短く、すべて達成するのは無理だから「URGENT」かつ「IMPORTANT」な事項を優先して実行しなさいということでした。

2 常に大きな疑問をもつこと

彼女の根幹には「生命がタンパク質を分解しなければならない根本的な理由」がクエスチョンとして存在することがわかりました。どうしても目の前にある問題の解決を意識しすぎて、根底にある大きな疑問を見失ってしまいがちです。

3 日本人はもっと英語の勉強を!!

Sherryさんは日本人の英語能力が低いことを危惧していました。Ivan Dikicは「日本人の英語レベルは昔に比べて上がっている」と称賛していましたが、Sherryさんはそうではないようです。もちろん、日本人が英語が苦手なことは今に始まったことではないし、それは日本語の万能の裏返し(つまり、英語をカタカナとして日本語変換できることや、ほとんどの英語で書かれた書物は日本語訳が存在すること)と

思います。同時翻訳アプリの性能が格段に進歩し、数年後には翻訳アプリで、対面の会話も可能になるかもしれません。ただ、対面でのコミュニケーションはコンマ秒でのレスポンスが必要であるため、翻訳アプリが微妙なニュアンスの違いを違和感なく表現し、Heart to Heartの隙間を埋めるかというところではないと思うので、英会話能力は今後も間違いなく必要であろうと思います。

1週間ぶりにケモビキチン国際シンポジウムで再会したときは、スマホで撮った写真を見せながら、関西旅行を楽しんだことを教えてくれました。紅葉の真只中ということもあり、日本の四季に感動されたようでした(写真4)。国際シンポジウムでも、その後の都医学研サテライトシンポジウムでも、研究に関することもそうでないこともSherryさんとたくさん話をすることができました。

佐伯さんからsherryさんのホスト役を務めてほしいと依頼されたときは矢庭に快諾というわけではありませんでした。学生時代に海外招聘研究者のホストを何度もさせられた経験から、来日スケジュールの調整からセミナーの準備など面倒な作業が山積みであることは容易に想像できたためです。しかし今となっては佐伯さんに感謝しています。世界の第一線で活躍している研究者と密な時間を共有できたこと、学生時代とは違って英語でそれなりにコミュニケーションとれるようになったので、彼女から吸収できることがたくさんありました。コロナ下で海外学会にも数年間参加できずにいたので、久しぶりに海外研究者と対面で議論できたことは、今後の研究にプラスになることは間違いのないと思います。



写真4：
紅葉の真只中の
Sherryさん

Komander博士を招待して



大竹 史明 (星薬科大学 先端生命科学研究所 特任准教授)

Komander博士の紹介

David Komander博士といえば、ユビキチンコード分野で間違いなく世界のトップランナーである。パーキンソン病原因遺伝子であるParkin・PINK1の構造生物学的なメカニズムの解明、鎖特異的なユビキチンリガーゼ (E3) や脱ユビキチン化酵素 (DUB) の発見、様々なK63鎖・M1鎖デコーダーの構造的基盤の発見など枚挙に暇ない。またKomander博士は新たな実験手法の開発でもユビキチン研究に多大な貢献をしてきた。鎖特異的なDUBを用いることで基質に付加したユビキチン鎖の連結型を解析するUbi-CRest、Ub鎖のミドルダウン質量分析法で分岐鎖を検出するUbi-Clipping、Ub鎖特異性を有する各種E3によるユビキチン鎖解析法の開発などである。このような偉大な研究者であるKomander博士を招待する機会をいただけたことに感謝したい。

Komander博士との出会い

Komander博士との出会いは2017年にクロアチアで開催されたEMBO meetingである。私はユビキチン分野の大きな国際学会としては初めてShort talkに選ばれ、緊張して発表したのだが、その直後のポスター会場で話しかけ

ていただいた。(Davidと呼んでよいと言われたので以下Davidと記す。) Davidは気さくな人柄で、とてもフレンドリーに話していただいた。Davidと私はユビキチン鎖の長さや分岐を測定する方法について議論した。Davidは分岐鎖の新たな測定法について (その後2019年にNatureにpublishされるのだが) とても楽しそうに話してくれ、Super exciting!と連呼していたのが印象的だった。研究を愛していることが伝わって私もとても楽しかった。

ケモユビキチンシンポジウムでの交流

その後の国際学会でも何度かお会いしたが、その後コロナ禍となり、今回のケモユビキチンシンポジウムでようやく招待することができた。講演では座長を務めさせていただき、新たなユビキチンコードとして脚光を浴びているエステル結合ユビキチン鎖をはじめ、独自のアイデアでの発表を拝聴した。国内外の研究者から多くの質問が出るなど、内容の濃い講演となった。夕方に行われたポスターセッションと懇親会では、私の研究室の秋月慶乃さんを交えてとてもフレンドリーに話してくださったので (写真1)、研究者を目指す若手の学生にとっても大いに刺激になったものと感謝している。

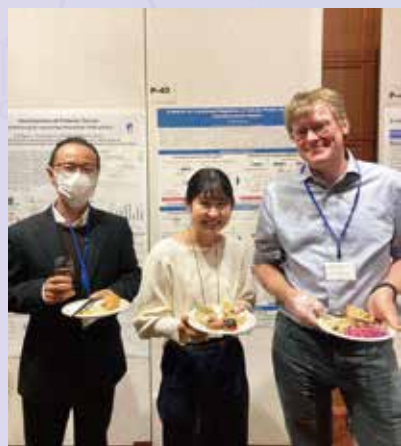


写真1: ポスター会場にて。
右からKomander博士、秋月慶乃さん、筆者。



写真2: 雷門前で。(右からKomander博士、遠藤彬則さん、Finley博士、Walters博士、大竹、柴田佑里さん)



写真3: 仲見世通りにて。

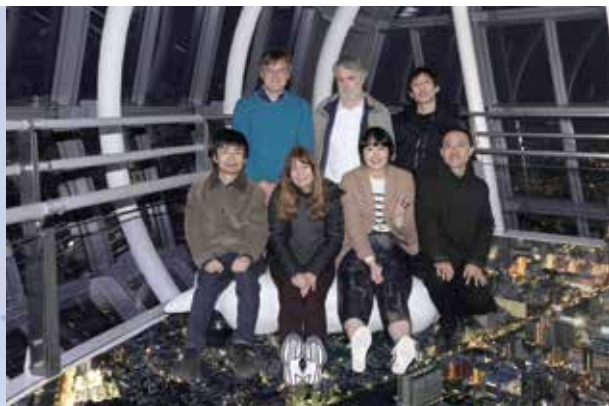


写真4:スカイツリー展望台。

エクスカーショ@浅草

シンポジウムの翌日はエクスカーショを企画したところ、Davidに加え、Kylie Walters博士、Dan Finley博士が参加してくださり、日本側からは柴田佑里さん（Komander研）、遠藤彬則さん、富田拓哉さん（佐伯研）の総勢7名で浅草を観光した。

雷門の前で集合写真をとった後（写真2）、仲見世通りを食べ歩きした。Davidはイチゴ大福（写真3）、Danはイチゴ串ともみじ饅頭、Kylieは御守りを買ってはしゃぐ姿が可愛らしかった。

浅草から隅田川を渡ってスカイツリーを見物した。映え写



写真5: Walters博士とランチで盛り上がった。

真もとることができ先生方もご満悦だった（写真4）。ソラマチ最上階での和食も堪能していただけたようだった。David, Dan, Kylieに喜んでもらえて私としても大満足、多大なサポートをしていただいた遠藤さん、富田さん、柴田さんにも感謝したい。

国際会議を終えて

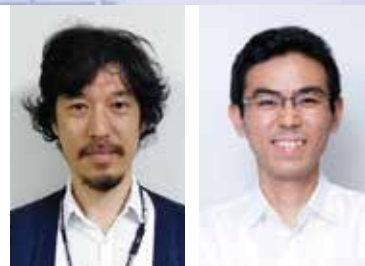
今回のシンポジウムでは世界的な研究者の方々と交流することができた。また大学院生・学生に世界の一流を知ってもらう機会になったことも特筆したい。私の研究室ではJournal Clubの課題論文として招待演者の先生方の最新論文を指定し、予習はばっちりの状態であった。論文の内容を質問して話しかけてみて!と話していたのだが、実際に彼らはKylieと仲良くなってランチをご一緒したり（写真5）、PROTAC研究の第一人者であるAlessio Ciulli博士と会場で仲良くなって写真を撮ったり（写真6）、私が思っていた以上に積極的に交流してモチベーションを高めたようだった。Kylieからは双方の学生同士でのオンラインミーティングも提案していただいた。このような貴重な機会を作っていただけた本領域に心より感謝したい。



写真6: Ciulli博士と会場で。後段のCiulli先生から時計回りに、本田陸斗君、森友紀さん、秋月慶乃さん、千葉峻太郎君、森田真衣さん。

ケモユビキチン主催 国際シンポジウムに参加して

森戸 大介 (昭和大学 医学部生化学講座 講師)
寺井 琢也 (東京大学大学院理学系研究科化学専攻 准教授)



2022年12月3日から4日の2日間の日程で、東京大学本郷キャンパス内の伊藤国際学術研究センターにて、新学術領域ケモユビキチンが主催する国際シンポジウム「Ubiquitin New Frontier -from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation-」が開催されました。本シンポジウムでは、国内外より招聘されたユビキチン研究の世界的リーダー 11名から世界最新の研究動向が紹介されるとともに、領域班員を中心に日本発のユビキチンの新しいバイオロジー研究や化学ツールなどが発表されました。口頭発表31題、ポスター発表55題、両日合わせて180名の参加者が集まり、休憩時間も含めてコロナ渦で途絶えていた face to faceの交流や熱い議論が交わされていました。以下に、当日の様子を報告致します。尚、本活動報告は昭和大学の森戸と東京大学の寺井が分担して執筆しています。

セッション1は“The ubiquitin code”と題して、直鎖状ユビキチン鎖を生成するLUBACについて3演題と、分岐型ユビキチン鎖について1演題という構成でした。ユビキチンシグナルに関しては（言うまでもなく）K48鎖、K63鎖、モノユビキチン化などの解析が先行していますが、近年、理解が進んだ／でいるのがM1鎖（直鎖）、分岐鎖など新たなユビキチンコードの領域で、本セッションにもそれが反映されていました。

このセッションの座長は深井周也先生（京大・理）で、演者の最初はオーガナイザーの岩井一宏先生（京大・医）でした。岩井先生が発見・命名されたLUBAC複合体の自己ユビキチン化制御やノックアウトマウスの表現型（皮膚のほか腸など）について話されました。ここは熾烈な競争のあった領域で、ライバルのIvan Dikic先生（独・ゲーテ





大)、池田史代先生(阪大・生命)、及川大輔先生(大阪公立大・医・ライバル?)などが質問されていました。二人目はDavid Komander先生(豪・WEHI)で、M1鎖の脱ユビキチン化や、LUBAC結合因子の同定について話されました。結合因子の方は日本人ポスドクのYuri Shibata先生が進められていて、この結合因子が糖結合性を示すというのが一つのポイントだったと思います。三人目は大竹史明先生(星薬科大・先端生命研)で、つい先日Nat Chem Biolに発表された内容(Akizuki et al., 2022)ともう一つ、脱ユビキチン化による分岐鎖構成のシフト(と、基質分解の促進)について話されました。いずれも2019年末に星薬科に移られてからのお仕事の様です(立派です)。最後は池田史代先生で、バキュロウイルスの系で精製したLUBAC複合体から新たな活性を見出したというお話でした。機能はこれからということですが、鎖長の調整など幾つか面白い可能性を提示されていました。

休憩を挟んでセッション2、“PQC and physiology (Part1)”に移りました。PQCはProtein Quality Controlの略です。PQCについては初日のPart1と二日目にPart2があり、合わせて7演題の構成です。内容はほぼ重なっておらず、分野の広がりを感じます。加えて、グローバルな分解メカニズムへのアプローチが増えてきたという印象も持ちました。ユビキチン研究の初期にN末端則やUFD経路な

どが見出されていますが、細胞内タンパク質分解の全体を規定するメカニズムについては今もほとんど分かっていません。質量分析技術やスクリーニング系の向上を受けてこの領域への活発なチャレンジが始まっていると感じました。

このセッションの座長はオーガナイザーの一人、村田茂穂先生(東大・薬)で、最初の演者はDaniel Finley先生(米・ハーバード大)でした。赤血球分化時のプロテオームリモデリングについての話題で、リボソームや微小管の大規模分解について話されました。水晶体リモデリングについて昨年Natureに発表された森下英晃先生(順天堂大・医)が会場におられて、質問されていました。二人目は稲田利文先生(東大・医科研)で、稲田先生が開拓して来られたリボソーム品質管理(RQC)の話題でした。リボソームのcollision(衝突。憶えました)から始まる一連のイベントのうち、リボソームのユビキチン化と脱ユビキチン化の平衡でこのシステムの正確性が担保される現象(proofreading)について今回、強調されていました。最後は領域代表・オーガナイザーの佐伯泰先生(都医学研)で、ユビキチン化基質とプロテアソームの液-液相分離や、シャトルタンパク質の基質選択性などについて話されました。初期には、ユビキチン化さえ起これば後は自動的に分解まで進むというのが主流の理解だったと思いますが、その後の進展により、細胞内ではユビキチン化と分解の間に多数の因子・経路が介在していることが明確になってきました。



ここで昼食休憩と、その間にポスターフラッシュトークがありました。フラッシュトークについては紙幅の都合で割愛せざるを得ないのですが、ただ、この日の夜のポスターセッションは非常に盛況で、外国人招待演者の先生方を始めとして雑談もそこそこにポスターを回りながら、時間いっぱいまで議論されていました。

さて昼食後の**セッション3**では、“Disease and therapeutic strategy”と題して5つの演題があり、座長は川原裕之先生（都立大・理）がされました。ここは病態関連因子のはたらきに着目した比較的クラシックかつシンブルな話題が多かった気がします。演者はまずIvan Dikic先生からで、感染性ウイルス・細菌が宿主の感染防御を回避する際のユビキチン系の関わりについて話されました。コロナウイルスの脱ユビキチン化酵素PLproCOV2によるゼノファジーの回避や、レジオネラ菌のセリンユビキチンリガーゼSidEによるミトコンドリア断片化などの話が主でした。続いて山野晃史先生（東京医科歯科大・難治疾患研）で、オートファジー受容体OPTNに対する中和抗体（モノボディ）の細胞発現系を用いて、マイトファジーにおけるTBK1活性化のメカニズムを探る話などでした。モノボディは林剛介先生（名大・工）が作製されていて、本領域ではよく目にするツールとなりました。3人目は福嶋俊明先生（東工大・科学技術創生研究院）で、クッシング病責任脱

ユビキチン化酵素USP8とUSP48の分子内活性制御について話されました。その次が筆者（森戸）で、もやもや病責任遺伝子ミスレリン（ユビキチンリガーゼ）の変異に起因する細胞毒性について話しました。そして最後が沖米田司先生（関学大・理工）で、嚢胞性繊維症原因遺伝子産物CFTR Δ F508の分解抑制薬の開発について話されました。作用点の異なる低分子薬候補を複数取得されていますが、うち一つは形質膜での分解抑制を狙っていて、個性的です。

セッション5では“Molecular Mechanism”をテーマとして4名の先生から講演がありました。まずNational Cancer Institute（米国）のKylie Walters先生が、“Interactions and Targeting of Proteasome Substrate Receptors hRpn10 and hRpn13”というタイトルで、プロテアソームのregulatory particle (RP)の一部であるhRpn10および13についてお話されました。hRpn10のC末端側の天然変性領域 (IDR) とE3リガーゼであるE6APとの結合や、hRpn13と結合する低分子の探索、新たな疾患治療への可能性などを精緻な構造を基に説明され、プロテアソーム構成タンパク質の構造と機能の奥深さを実感しました。また、最近流行しているAlphaFold2がタンパク質間相互作用の予測にも有用であることも述べられていました。続いてGöttingen大学（ドイツ）の坂田絵理先生が“Structural basis for regulation of the

AAA+ ATPases in protein quality control”というタイトルで、タンパク質の品質管理に関わるp97タンパク質の構造変化をクライオ電顕で解析された成果についてご発表されました。ATP加水分解によって生じるリン酸がどのようにタンパク質から出ていくのか、またそれが全体の構造変化にどう関わるのかなど、興味深く拝聴しました。また坂田先生は日本で学位を取得された後に海外でご活躍されていますが、そのきっかけが学生時代に参加した国際会議だった事を説明され、今の若い人たちにも是非積極的に海外に挑戦して欲しいというメッセージも述べられていました。3番目の講演者の深井周也先生(京都大学)は“Structure-guided design of peptide derivatives that inhibit the Ufd1-Npl4 cofactor complex of p97”というタイトルで、p97タンパク質のコファクターであるUfd1とNpl4との間の相互作用を阻害するペプチドの分子設計やその活性増強に向けた試みなどをお話されました。タンパク質の立体構造に基づいて合理的に設計されたペプチドが実際に基質タンパク質の分解を抑制するデータもあり、今後の応用が期待されます。最後は本シンポジウム全体のオーガナイザーの1人である東京大学の村田茂穂先生

が“Molecular mechanisms that respond to proteasome dysfunction”というタイトルで、プロテアソーム阻害への生体側の抵抗機構としてタンパク質へのO-GlcNAc修飾を同定された成果や、E3リガーゼRNF181が新生プロテアソームの構築に重要な機能をはたしている事などを発表されました。O-GlcNAc修飾がどのようにプロテアソーム活性と結びつくのかは未だ不明との事でしたが、創薬上の観点から非常に有意義な成果であると感じました。

セッション6では“Chemo-tech for ubiquitin research”をテーマとして4名の先生から講演がありました。まず東京大学の岡本晃充先生が、“Chemically functionalized Ub”というタイトルで、ユビキチンオリゴマーの酵素的化学合成とその化学修飾についてお話されました。光分解性保護基NVOCとE2の鎖選択性を巧みに活用する事で目的のオリゴマーを正確に作り分けられる事、さらにジアジリン基を導入するユビキチンを合成すると結合タンパク質の光クロスリンクができる事などをご紹介され、正に本新学術領域に相応しいご研究だと感銘を受けま





した。有機化学のみによる分岐ユビキチンオリゴマー合成も可能ではあるものの、本手法の方が労力が少ないため学生さんがハッピーだとユーモアを交えて語られていたことも印象的でした。続いて京都大学の川口祥正先生が“Attenuated cationic lytic peptides for intracellular delivery”という演題でタンパク質の新たな細胞内導入法についてお話されました。川口先生らは既に、溶血ペプチド内に適切にグルタミン酸残基を導入する事で細胞質への外来タンパク質導入が可能になる事を報告されていますが、本発表ではペプチドの多量体化と抗体認識能の付与によってその性能を大きく改善した成果についてご紹介されました。先生ご自身も触れられていたように、ユビキチンが登場しない唯一のご発表だったかと思いますが、実は抗体に標識した蛍光色素が液液相分離 (LLPS) を誘起する事で膜透過に一役買っていた、というのは非常に興味深い知見だと感じました。3番目のご講演では林剛介先生 (名古屋大) が“Monobodies for ubiquitin and proteasome research”というタイトルで、進化分子工学による低分子量抗体モノボディーの探索と応用についてお話されました。具体的にはmRNAディスプレイ法を使ってユビキチンおよびRad23Bに結合するモノボディーを人工ライブラリから高速にスクリーニングし、それらがユビキチン鎖のWestern blotや組織染色、更にRad23Bが関係する細胞内のプロテアソーム液滴の制御に利用できることをご紹介されました。モノボディーを始めとする単一ドメインの抗体様分子は最近様々な用途で活用されており、本講演に対する活発な質疑からも生物系研究者の関心の高さが窺い知れました。本セッション最後のご発表は筑波大学の宮前友策先生によるもので、“A method for conditional regulation of cellular protein stability using liberation-prone degron”というタイトルで新しい分解タ

グ (degron) の開発に関するお話がありました。従来の分解タグは化合物添加によってタンパク質が安定化される現象を利用したものですが、この場合、最終的なタンパク質にタグが残ってしまう点などが課題となります。宮前先生はこれに対し、分解タグと目的タンパク質との間にユビキチンを挿入し、脱ユビキチン化酵素で両者の間を不可逆的に切断させるという斬新なアイデアで研究を進められ、優れたシステムの開発に成功されました。脱ユビキチン化酵素との反応がユビキチンC末端の一部のペプチドのみで十分起こるという知見は興味深く、今後の発展が期待されると感じました。

セッション7では“PQC and physiology (Part 2)”をテーマとして4名の先生から講演がありました。まずAcademia Sinica (台湾) のHsueh-Chi Sherry Yen先生が、“C-degron pathway for protein degradation”というタイトルで、異常タンパク質除去におけるタンパク質C末端の重要性についてお話されました。ランダムなペプチドライブラリーを用いた評価から、GGなど特定の配列 (=C-デグロン) をC末端に持つタンパク質がユビキチン化分解を受けやすい事が分かった上、こうした配列は生物種を越えてプロテオーム上で避けられている事も明らかとなりました。興味深い事に、翻訳時のリードスルーやフレームシフトでもC-デグロン配列が現れやすく、タンパク質品質管理においてC末端配列が果たす役割の大きさが窺い知れました。続いてHeidelberg大学のClaudio Joazeiro先生から“Evolution of mechanisms for sensing and responding to ribosome stalling and collision”というタイトルで、リボソームの停滞と衝突により生じる翻訳異常を回避する細胞内の分子機構についてお話がありました。特に哺乳類においてもバクテリアにおいても共通して、



mRNAの分解とリボソームサブユニットの開裂、あるいは新生鎖C末端へのアラニンの付加が起こるという知見は進化的な観点から非常に興味深く感じました。20種類のアミノ酸の中からなぜアラニンが選ばれたのか、という点は前の発表のC-デグロンとも結びつくかもしれません。3番目の発表は大阪公立大の及川大輔先生で“The inhibition of linear ubiquitination mitigates amyotrophic lateral sclerosis-associated TDP-43 aggregation”という題目でした。神経変性疾患であるALSにおいては神経細胞の細胞質にTDP-43タンパク質が凝集沈着する事が知られており、そこにはLUBACにより作られる直鎖状ユビキチンがK48やK63鎖と共に付加されています。及川先生らは今回、LUBAC阻害剤であるHOIPIN-8で細胞を処理するとTDP-43の凝集が抑制されることを発見しました。LUBAC阻害剤がALS治療に役立つ可能性があり、今後の成果が待たれます。本セッションの最後では理研の吉田稔先生が“Identification of a quality control system to cope with aberrant proteins produced by missplicing”と題してご講演されました。吉田先生らは以前、spliceostatin A (SSA)という化合物がmRNAスプライシングを阻害して異常タンパク質であるp27*などを産生する事を報告しています。今回はSSAによる異常タンパク質の産生を網羅的に解析した結果、イントロンを含むスプライシング異常タンパク質は概ね負電荷に富む短いタンパク質で凝集しやすく、ユビキチンを含む凝集体が細胞内で増大する事が分かりました。またこうした異常タンパク質ストレスがJNKのリン酸化を介してmTORC1経路を抑制し、タンパク質の翻訳を負に制御する事も明らかとなりました。SSAのようなスプライシング調節化合物は抗がん剤としての応用も期待されることから、本研究のようなメカニズム

研究は医薬学上も重要な意味を持つと思われます。

なおセッション4および8については予定執筆者の体調不良により、原稿掲載できませんでした。執筆者一同お詫び申し上げます。

新型コロナウイルスの感染拡大防止のため、2年に渡って延期されていた国際シンポジウムが進学術領域の最終年度にようやく開催されました。参加者の多くは久しぶりの国際会議であったと思います。得たもの、感じたものは多かったのではないのでしょうか。盛況であった本国際会議の様子をなるべく読者に伝えるよう、たくさんの写真を添付いたしました。会議中の写真撮影を担当していただいた東大・村田班の研究室のみなさま（特に濱崎さん）、ありがとうございました。



会議中にも何度か言及されていた25年前の会議のプログラムが残っていました。筆者（森戸）が初めて参加した国際会議です（1998年、語学を落としたままロスタイム＝学部5年目を戦っていたころ）。

井の中の蛙、EMBO Workshopにて 大海に臨む

柿原 慧遵

(東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター 駒田研究室 学振特別研究員)



この度、本領域からご支援をいただき、2022年9月9日から13日にCroatia共和国Cavtatで開催されたEMBO Workshop “Ubiquitin and ubiquitin-like proteins in health and disease”に参加してきました。この参加を通して、大変多くの刺激を受けたので、この場を借りて若手研究者、特に学生の皆様に私の体験を共有できればと思います。最新の研究内容というよりも私の個人的な感想が中心になってしまうことをご容赦ください。

EMBO Workshopは、欧州分生生物学機構によって運営される比較的規模の小さな、しかし専門性の高い学術会議です。私の記憶では2年に1度開催されるはずですが、昨年度はコロナ禍の影響で延期され、今年度の開催となりました。会場となったCavtatは、アドリア海に面したクロアチアのリゾート地です。車で30分ほどの場所には、ユネスコ世界遺産にも登録されているDubrovnik



David Komanderとの記念写真

旧市街もあり、街は観光客で賑わっていました。とにかく海鮮料理が有名らしく、朝食のベーコン以外で肉料理はほとんど見ませんでした。期間中の天気也非常に良く、綺麗な景色に囲まれて、学会期間中は会場全体が終始のんびりとした雰囲気にも包まれていたように感じます。また、発表自体も皆さん時折ユーモアを交えながら和やかなムードで行われていました。学会初日、世界中の著名なユビキチン研究者が大集合する様子を目の当たりにし、まるでユビキチン業界のオールスターゲームを見に来たような気分でした。しかし、そんな夢見心地も束の間、すぐに我に返り、「今回、自分は観客ではなくプレイヤー側だぞ。」と改めて自分を鼓舞し、以降の学会企画に参加しました。

さて、先ほどのんびりした雰囲気の学会だったと書きましたが、私自身は武者震いが止まらず、常にのんびりとは対照的な緊張状態にありました。と言うのも、今回



Dubrovnikの
旧市街



Huib Ovaa研究室の皆さんとのディナー

の学会では、最新の研究成果を学ぶことに加え、多くの研究者に自分の売り込みをするという大きな目標があったからです。結局、私のなりふり構わず突進していく性格のおかげか、ポスター発表時にはディナー会場から Yogesh Kulathu (Dundee, UK) を引っ張ってきたり、David Komander (WEHI, Australia) にねちっこく話しかけたりと何とか自分の売り込みができたように思います。また、エクスカーションの際には、Huib Ovaa研究室 (Leiden, Netherlands) の皆さんと夕食を共にすることができ、拙い英語を使いながらも欧州と日本の研究生生活の違いなど様々な意見交換ができました。実は、学会期間の最初の方は会場の隅で一人静かにしている時間も長く暗雲が立ち込めていましたが、勇気を出して色々と行動した結果、大変楽しく有意義な時間を過ごすことが

できました。

今回、私が感じたことは、まさに「井の中の蛙、大海を知らず」です。結局、今回のような体験は実際に現地に行かないと感ずることができないと思います。さらに、学会期間中に自分の殻に籠らず、色々試して積極的に行動することが非常に重要だったと感じています。このおかげで、様々な研究者との交流を通じて開けた世界、つまり大海に臨むことができました。これからは、この大海に実際に飛び込み、様々な荒波に揉まれて一人前の研究者になるべく精進していきたいと考えています。したがって、学生の皆様には、1. 井戸の外に広く開けた世界が待っているということ 2. 井戸から出るか出ないかは自分次第だということを私の体験を通してお伝えできれば幸いです。出たところで何があっても一体何を感じるかは直感的なものがありますので、ぜひ実際に体験していただければと思います。最近は渡航に関する様々な規制が撤廃されていますので、ぜひ一度海外まで足を伸ばしてみてもはいかがでしょうか。

最後になりますが、この度、支援していただいた新学術領域「ケモユビキチン」、学会期間中様々な助言を下さった岩井先生、そして特に仲良くしてくれたHuib Ovaa研究室の皆様に深く感謝し、参加報告とさせていただきます。もうひと回り成長してからもう一度参加したいと思います。ありがとうございました。



名物?のタコのハンバーガー



名物?のコウイカのリゾット

第95回日本生化学会大会シンポジウム 「ユビキチンワールドを制御する脱ユビキチン 化酵素の疾患、創薬における重要性」 に参加して

及川 大輔 (大阪公立大学大学院医学研究科 医化学 准教授)
沖米田 司 (関西学院大学 生命環境学部 生命医科学科 教授)



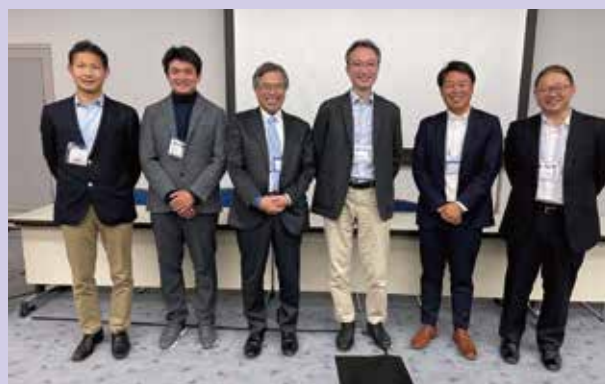
2022年11月9日(水)-11日(金)、名古屋国際会議場にて第95回日本生化学会大会が開催され、第2日目の夕刻、16:40より「ユビキチンワールドを制御する脱ユビキチン化酵素の疾患、創薬における重要性」と題して、徳永文穂先生(大阪公立大学)と沖米田司(関西学院大学)のオーガナイズの下、シンポジウムが開催されました。残念ながら予定演者の浅野孝基先生(広島大学)が諸事情によりご参加出来ませんでした。4名の先生をお招きして、活発な議論が繰り広げられました。

徳永先生の脱ユビキチン化酵素(DUB)と疾患、DUBTACを含めた創薬的アプローチについての包括的なイントロの後、最初の演者として及川大輔(大阪公立大学)が登壇し「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」として、炎症シグナル制御性の新規DUBとしてのOTUD1の同定、KEAP1との結合性や活性酸素種(ROS)、及びROS誘導性細胞死の制御、さらに動物個体レベルでのOTUD1の生理機能について、複数の炎症性疾患モデルを例に紹介させて頂きました。炎症とROSシグナルに対する制御機構の違いや、複数の細胞死経路への寄与の違いなど、各分野の第一線の先生方から様々なご質問を頂き、まだまだやるべき事が満載と痛感しました。

次に、愛媛大学の高橋宏隆先生が「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」と題して、抗ウイルス応答の基幹因子MDA5を標的にした、近接依存性ピオチン化酵素(AirID)を用いた網羅的相互作用因子の探索事例を紹介され、その中から新規DUBに

フォーカスし機能解析を進められておられました。因子名は未公開でしたが、いずれもウイルス応答経路を強烈に制御(因子によって正の制御、負の制御など様々)しており、今後の研究の発展性が感じられました。質疑は、実際にAirIDによる相互作用因子探索を進める上でのコツや、MDA5上での複数のDUB同士の相互作用・機能制御の可能性にまで及び、DUB活性に依存しないMDA5活性制御を含め幅広い議論が展開されました。

福嶋先生(東京工業大学)は「クッシング病を引き起こすUSP8の過剰活性化機構」と題して、USP8の異常活性化により発症するクッシング病に関して、最近論文発表された研究内容を主に紹介されました。USP8を含め様々なDUBの活性制御機構を紹介され、DUBが関わる疾患についても紹介されました。また、USP8自己不活性化機構を利用したUSP8阻害剤の設計戦略についても紹介されました。USP8活性制御に関わる分子内相互作用を定量した分子内FRETは素晴らしく、我々が注目



しているDUBでも同様の評価を行いたいと思いました。最後に、沖米田司（関西学院大学）は「DUBを標的とした嚢胞性線維症の治療戦略」と題して、嚢胞性線維症（CF）原因タンパク質 CFTR 変異体に作用する DUB について紹介させて頂きました。最近、CFTR 安定化を行うDUBTAC が発表されましたが、その治療効果は非常に微弱です。本発表では、CFTR DUBTAC に最適なDUBの同定を目指して、CFTR 安定化と治療剤の増強効果に最適なDUB の探索結果を紹介しました。特に、特定の DUB による形質膜での CFTR 脱ユビキチン化が CF 治療戦略に重要であることを紹介しました。我々は DUB リガンドとして低分子化合物を探索しておりますが、発表後に、領域代表の佐伯先生から「抗体を使った

DUBTACも良いかもね」と貴重なコメント頂きました。今後、領域内共同研究で、抗体を利用したCFTR DUBTAC研究まで発展出来ればと思いました。

本シンポジウムは夕刻に設定されておりましたが、遅い時間にも関わらず多くの先生方、特に各分野の第一線の先生方にご参加頂き、活発な議論が繰り広げられました。次の日に開催されたシンポジウム「ユビキチン・プロテアソーム研究のニューフロンティア」での村田茂穂先生（東京大学）のClosing Remarksにもありましたが、ユビキチン、そして脱ユビキチン化酵素（DUB）、まだまだ面白い事、やるべき事が満載で、新規創薬アプローチの開発を含め多くの種が芽吹き始めた非常にホットな領域であることを感じるシンポジウムでした。

第95回生化学会大会シンポジウム 「ユビキチン・プロテアソーム研究の ニューフロンティア」に参加して

中永 早映（東京都立大学大学院 理学研究科 生命科学専攻）



2022年11月11日、午前9時。第95回生化学会大会の会場である名古屋国際会議場は、数多くの研究者で賑わっていました。本学会は、修士課程2年生の私にとっては初めての遠征でありました。連泊の疲れをも快く感じつつ、学会最終日の興奮を胸にシンポジウム「ユビキチン・プロテアソーム研究のニューフロンティア」を聴講いたしました。

格調高い会場に並んだ数百人分の座席は、私が到着した開催前の時点でその半分以上が埋まっており、シンポジウムが始まったときにはそのほとんどに先生方、学生の方々が着席されました。私がこれまで聴講したケモユビキチン領域班会議はオンライン開催であったため、ここ

までの熱量を肌で感じることは新鮮な経験でした。

佐伯泰先生（東京都医学研）のイントロダクションにより幕を開けた本シンポジウムは、ユビキチン-プロテアソーム系が生物に及ぼす影響の多様さ、そして研究技術や医学分野への応用可能性を総括するものでありました。恥ずかしながら私は、ユビキチン研究の裾野の広さを今まで知っているようで知らなかったと言わざるを得ません。特にシンポジウムの前半は、最新のユビキチン研究について幅広くご講演いただきました。本シンポジウムオーガナイザーの佐伯泰先生、村田茂穂先生（東大薬学部）のご発表からは、これまでなんとなく想像していた



本シンポジウムご講演の先生方：(左より) 出水先生、稲田先生、林先生、佐伯先生、村田先生、大竹先生、川原先生

液滴の中で、確かに働くプロテアソーム系の登場人物たちを具体的に想像することができました。続いて稲田利文先生（東大医科研）がご紹介されたE3が関わる衝突リボソーム乖離反応では、多彩なE3の新機能がこれからも研究されていくことにワクワクしました。川原裕之先生（都立大理学部）が発表されたRab分子種の分解については、恐れ多くも私も研究チームに参加しており、熱く議論が交わされたことに興奮を覚えました。大竹史明先

生（星薬科大先端生命研）からは分岐ユビキチン鎖の新たな側面をご紹介いただき、タンパク質分解にとどまらないユビキチン化の魅力を強く感じました。

シンポジウム後半は、ユビキチン化の応用についてのご講演が続きました。林剛介先生（名古屋大工学研究科）のご発表ではプロテアソーム系因子を標的とした人工抗体の作製という夢のあるお話に、会場全体が沸き上がったようでした。シンポジウムの最後を飾った出水庸介先生（国立医薬品食品衛生研）は「プロテアソーム系のハッキング」であるPROTACについて講演され、ユビキチン研究が医薬品開発にもつ社会的な意義についても思いを馳せることができました。

シンポジウム全体を通して盛んな質疑応答も続き、これが対面シンポジウムの空気なのかと圧倒されました。また、最後まで会場に多くの研究者が集っていたことから、ユビキチン研究に高まっている関心を反映していたように思います。このように熱い交流機会に立ち会ったことで、私も先生方の熱意に感染したようです。次回東京で開催されるケモユビキチン主催国際シンポジウムでも頑張るぞと、意気込みを新たにしました。

日本分子生物学会 「タンパク質寿命制御によるプロテオーム リモデリングと生体制御」に参加して

吉田 雪子（公益財団法人 東京都医学総合研究所 蛋白質代謝研究室・室長）

小林 妙子（京都大学大学院生命科学研究所 准教授）



2022年11月30日より12月2日までの三日間、第45回日本分子生物学会年会（日本物理学会共催）が幕張メッセにおいて行われました。ポストコロナのオンサイ

ト学会（但しシンポジウムとワークショップはハイブリッド）を盛り上げようと様々な企画（SNSの活用、サイエンスピッチ、ヒーロー / ヒロインに会える、自撮り



写真1

ができる出張証明看板、バンド演奏(逆襲の助教)や地酒販売など)があり運営側の工夫がそこかしこに感じられました。一方、学会推奨のpowerpointによるキャプション(字幕)には躊躇された方も多かったかもしれません。

さて、村田先生、佐伯先生がオーガナイズされたケモユビキチン主催のワークショップ「タンパク質寿命制御によるプロテオームリモデリングと生体制御」は、12月1日の午前に開催されました。朝一番のセッションでしたが、かなりの盛況でありました(写真1)。最初に、村田茂穂先生が、ストレス、分化、老化などの様々な生命イベントにおけるプロテオームのリモデリングをタンパク質分解から議論するというワークショップの趣旨を紹介された後、講演されました。ヒト線維芽細胞は継代老化によりプロテアソーム活性の低下がみられること、核内に液滴の性質を持つ新規プロテアソームfoci (SANPs: senescence-associated nuclear proteasome foci) が形成されることを報告されました。プロテアソーム自体はSANPs内でactiveであり、ミトコンドリアによる

ROSの産生を制御する役割を持つことが示唆され、この液滴は加齢に伴うミトコンドリアストレス応答に寄与する可能性を示されました。次の演者は富山大学の甲斐田研究室の大学院生の栗田桜子さんで、細胞周期の進行を遅くする低分子化合物CGK733の作用メカニズムについて発表されました。CGK733処理によりユビキチン・プロテアソーム系によるサイクリン分解の昂進を見出し、これが20Sプロテアソーム活性の上昇では無く、Rad23Bとプロテアソームとの結合の促進による作用であることを示されました。彼女は初めての学会発表(さらに英語で緊張している)との事でしたが、若手をサポートしたいという聴衆の気持ちも感じられる温かい雰囲気の中で、立派に発表されました(写真2)。次に、吉田雪子先生(東京都医学総合研究所)は、糖鎖修飾を介したタンパク質分解制御について話されました。細胞質でN型糖鎖を外す酵素NGLY1の欠損細胞ではプロテアソーム活性の低下が生じ、プロテアソーム転写因子であるNRF1がユビキチン化を受け細胞質に蓄積しますが、このユビキチン化はSCFFBS2によるものであり、NRF1のN型糖鎖修飾部位近傍のSer/ThrとGlcNAc修飾部位の両方でユビキチン化が起こることを話されました。次にドイツ、ゲッティンゲン大学で独立された坂田絵里先生が話されました(写真3)。AAA ATPaseである26Sプロテアソームとp97のATP加水分解における立体構造変化を3Åの解像度のCryoEMの画像で綺麗に示されました。まずは26Sプロテアソームにおける19S制御サブユニットのコンフォメーション変化を様々なATPアナログを使って示され、3つの異なるヌクレオチド結合ポケットへの結合とそれに伴う構造変化を示されました。次にp97のATP結合ドメインであるD1ドメインのR359,



写真2



写真3



写真4



写真5

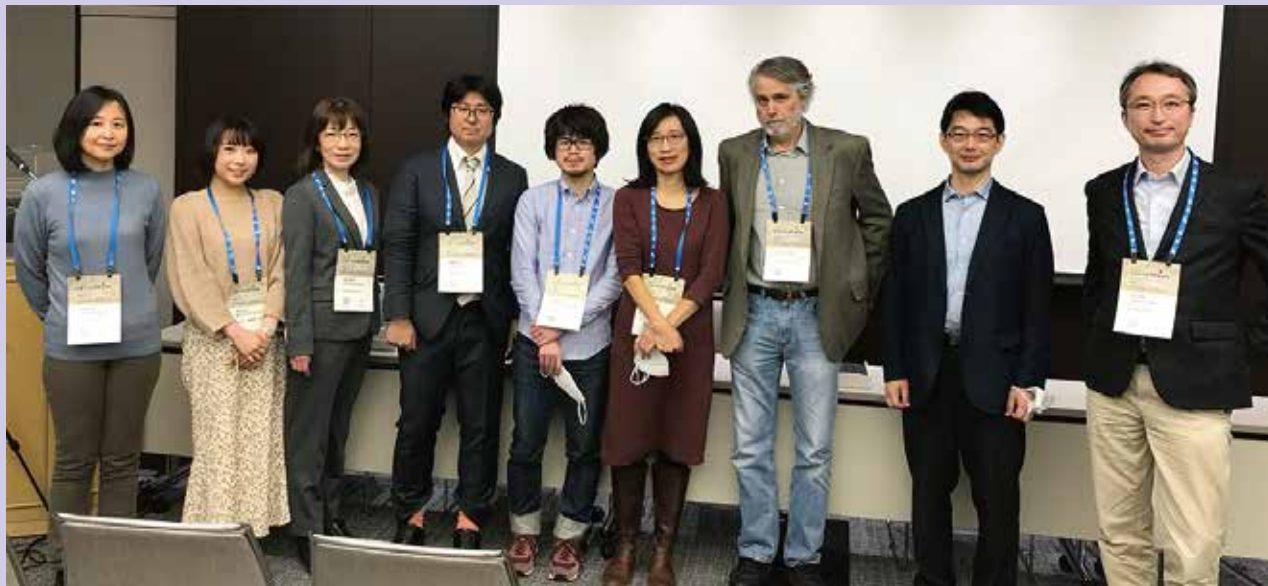


写真6

F360の動きをsimulationを含めて解析され、F360がN末端ドメインの機能に重要である事を示されました。複合体の立体構造が動いている様子を動画で見せて下さいました。

Daniel Finley先生 (Harvard Medical School) は、本セッションのテーマ「プロテオームリモデリングと生体制御」にぴったりの講演でした (写真4)。赤芽球から成分の98%がグロビンである赤血球に分化する際のプロテオームリモデリングに着目し、E2/E3ハイブリッドタイプの酵素UBE2OのmRNAレベルが非常に高いことから、UBE2Oがタンパク質合成の場であるリソソームをユビキチン化し、プロテアソーム分解を誘導することを紹介されました。さらに、UBE2HというE2酵素がGID複合体のE3と共にP-bodyやstress granuleなどのmRNAの制御を行うmembrane-less organelleを取り込み、RNAを消滅させる事を話されました。昨夜にポストドクからもらったばかりのデータだと話されるトークも軽快で、プレゼンテーションも学ぶ点が多かったです。6番目の講演者でありケモユビキチン計画班員の伊藤巧水先生 (東京医科大) は、サリドマイドを結合したビーズを用いたセレブロンを発見を導入に、サリドマイド誘導体であるレナリドミド、ポマリドミド、CC-885などの化合物による標的分子違いとその治療作用についてお話されました (写真5)。7番目の講演者坂巻純一先生 (東京

大学) は、世界ではじめて脂質にユビキチン化が起こることについてそのきっかけとなるデータから、脂質であるホフファチジルエタノールアミンのユビキチン化を行う酵素とはずす酵素的同定、そして脂質のユビキチン化を検出するリポソームアッセイ系などを詳細に話されました。脂質にはATG8やユビキチンのみならず、NEDD8やISG15による修飾もあるとのこと、これからの発展が期待されます。最後の講演者小林妙子先生 (京都大学) は、成体神経幹細胞の90%以上が休眠状態であり、休眠神経幹細胞においてはリソソーム活性が高く、これはリソソーム生合成に重要な転写因子TFEBの活性化によるものであることを示されました。免疫染色で使えるリソソーム活性プローブを紹介され、神経幹細胞にプローブを発現させたマウスで年齢と疾患依存的なリソソーム活性の変化について話されました。

8人の演者がそれぞれ独自のツールを用いたオリジナリティの高い研究を行っており、従来のタンパク質分解研究の延長ではなく、多角的な視点から生体内の巧妙な制御機構を解析されておられました (写真6)。新しいタンパク質分解研究の潮流を会場で共感できたように思います。オンサイトの活気を感じつつ、あっという間の二時間半でした。

文化功労者に選出されて

吉田 稔 (理化学研究所 理事、東京大学 特別教授)

令和4年度の文化功労者として顕彰されましたことを謹んでご報告いたします。また、後日天皇皇后両陛下への拝謁式にも参加することができました。初めて「化学生物学」が文化功労者の対象分野となり、私とその栄誉を受けることになるとは全く想像したこともなく、にわかには信じることができませんでした。おそらく、幾つかの奇跡的な偶然が重なった結果ではないかと思います。これまで苦楽をともにしてきた研究室員の皆さま、さまざまなアドバイスや協力を惜しみなく与えて下さった共同研究者の皆さまに深く感謝申し上げます。

私の本来の研究分野は応用微生物学で、大学院で選んだテーマが新規の抗がん抗生物質の探索でした。放線菌から単離した白血病細胞分化誘導物質は、トリコスタチンA (TSA) という既知物質でした。既知のものは研究対象としないという不文律に反して、私はその面白い生物活性に惹かれて作用機序研究を進め、世界初の特異的ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であることを明らかにしました。以来、生理活性物質の分子標的を特定し、その作用機序を解明する研究の虜になり、ひたすら標的を追い求め、タンパク質核外輸送因子、スプライシング因子等、創薬にも重要な分子の新たな機能解明に成功しました。その際、いわゆ

るケミカルバイオロジー研究に必要な化合物の蛍光プローブ、標的釣り上げ用プローブなどの活用とともに、遺伝学的に標的を追い詰めるケミカルゲノミクス法の開発にも注力してきました。そうした努力が報われ、「化学生物学」が1つの文化と認められたことは、本当に嬉しいことです。

私自身の研究は、ユビキチンとの関連はあまり深くありませんが、私の妻が若い頃、糖鎖の新しい機能を探る際に、私は糖鎖をビーズに固定化したプローブを用いて細胞内の糖鎖結合タンパク質を探すケミカルバイオロジー法を提案したところ、糖鎖を認識してタンパク質をユビキチン化する一群の酵素の発見につながりました。幸いにもNatureに掲載されたこの研究をきっかけに、妻は糖鎖とユビキチンの関係を探る研究に没頭しています。

その妻と顕彰式に参加したところ(写真)、同じく文化功労者に選出された松任谷由実(ユーミン)さんと待合室で同席となり、30分以上親しく3人でお話する機会が得られたことは、望外の喜びでした。若い頃、ユーミンの音楽を聴きながら実験をした思い出がよみがえり、現在もユーミンの曲と共に新しい気持ちで研究と研究所運営に取り組んでいます。



学会活動報告

第16回日本ケミカルバイオロジー学会年会

日時：2022年5月30日（月）～6月1日（水）
会場：富山国際会議場
オーガナイザー：石川 稔（東北大）
講演者：石川 稔（東北大）、大竹 史明（星薬科大）、伊藤 拓水（東京医科大）、林 剛介（名古屋大）

第74回日本細胞生物学会大会

日時：2022年6月28日（火）～30日（木）
会場：タワーホール船堀
オーガナイザー：佐伯 泰（都医学研）
講演者：村田 茂穂（東京大）、佐伯 泰（都医学研）、山野 晃史（東京医科歯科大）、石川 稔（東北大）、及川 大輔（大阪公立大）

第27回病態プロテアーゼ学会

日時：2022年8月19日（金）～20日（土）
会場：愛媛大学城北キャンパス
オーガナイザー：高橋 宏隆（愛媛大）
講演者：深井 周也（京都大）、及川 大輔（大阪公立大）、福嶋 俊明（東工大）

XI-ZOMES

日時：2022年8月31日（水）～9月3日（土）
会場：Magdeburg, Germany
講演者：佐伯 泰（都医学研）

EMBO Workshop “Ubiquitin and ubiquitin-like proteins in health and disease”

日時：2022年9月9日（金）～13日（火）
会場：Cavtat, Croatia
講演者：岩井 一宏（京都大）

第95回日本生化学会大会

日時：2022年11月9日（水）～11日（金）
会場：名古屋国際会議場
11月10日（木）9：00～11：00 第9会場（222）
オーガナイザー：西山 敦哉（東京大）
有田 恭平（横浜市立大）
11月10日（木）16：40～18：40 第4会場（234）
オーガナイザー：徳永 文稔（大阪市立大）、
沖米田 司（関西学院大）
講演者：沖米田 司（関西学院大）、及川 大輔（大阪公立大）、福嶋 俊明（東工大）、高橋 宏隆（愛媛大）

11月11日（金）9：00～11：00 第3会場（国際会議場）
オーガナイザー：佐伯 泰（都医学研）、村田 茂穂（東京大）
講演者：佐伯 泰（都医学研）、村田 茂穂（東京大）、稲田 利文（東京大）、川原 裕之（東京都立大）、大竹 史明（星薬科大）、林 剛介（名古屋大）、出水 庸介（国立衛研）

The 26th JFCR-ISCC Symposium

日時：2022年12月7日（水）～8日（木）
会場：科学未来館
オーガナイザー：内藤 幹彦（東京大）

第45回日本分子生物学会年会

日時：2022年11月30日（水）～12月2日（金）
会場：幕張メッセ
オーガナイザー：村田 茂穂（東京大）、佐伯 泰（都医学研）

新学術領域研究ケモユビキチン主催 国際シンポジウム

“Ubiquitin New Frontier ~from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation”

日時：2022年12月3日（土）～12月4日（日）
会場：伊藤国際学術研究センター伊藤ホール（東京大学本郷キャンパス）

第23回都医学研国際シンポジウム

“New Frontiers in Ubiquitin Proteasome System”

日時：2022年12月6日（火）
会場：東京都医学総合研究所 2階講堂
講演者：海外スピーカー 7名と川原 裕之（東京都立大）、都医学研と都内大学の若手研究者

日本農芸化学会2023年度大会シンポジウム

日時：2023年3月15日（水）
会場：Zoomウェビナー
オーガナイザー：宮前 友策（筑波大）、高岡 洋輔（東北大）
講演者：石川 稔（東北大）、大竹 史明（星薬科大）、林 剛介（名古屋大）、高岡 洋輔（東北大）、宮前 友策（筑波大）

アウトリーチ活動

すずかけサイエンスデイ2022（東京工業大学）研究室公開「私たちの細胞の中の情報伝達や物質輸送のしくみを語る」高校生、大学生向け

日時：2022年5月14日～15日

世話人：福嶋 俊明（東工大）

名古屋大学大学院工学研究科 生命分子工学特論Ⅱ「細胞内タンパク質分解の仕組みと疾患」

日時：2022年6月17日

世話人：佐伯 泰（都医学研）

Targeted Protein Degradation and Drug Discovery. Merck APAC Webinar (Online)

日時：2022年6月21日

世話人：内藤 幹彦（東京大）

Targeted Protein Degradation and Drug Discovery. UTokyo Global Unit Courses (GUC) Nanoscience (Online)

日時：2022年6月28日

世話人：内藤 幹彦（東京大）

タンパク質分解の創薬 東京薬科大学 生命科学部 公開講義

日時：2022年7月5日

世話人：石川 稔（東北大）

第24回インターフェックス ジャパン「新しい創薬モダリティとしてのタンパク質分解技術」

日時：2022年7月13日

世話人：内藤 幹彦（東京大）

ゲノム創薬・創発フォーラム 第10回シンポジウム「タンパク質分解技術と創薬」（ハイブリッド開催）

日時：2022年7月13日

世話人：内藤 幹彦（東京大）

東京都医学総合研究所第40回サイエンスカフェ「細胞の中をのぞいてみよう！働くタンパク質」（オンライン）

日時：2022年8月6日

世話人：佐伯 泰（都医学研）

藤田医科大学オープンキャンパス（研究室紹介）

日時：2022年8月13日

世話人：上田 洋司（藤田医科大）

2022年度 文部科学省 学術変革領域研究、先端モデル動物支援プラットフォーム、若手支援技術講習会「タンパク質分解技術と創薬」

日時：2022年9月1日

世話人：内藤 幹彦（東京大）

味の素株式会社 バイオファイン研究所 講演会「タンパク質分解技術と創薬」

日時：2022年9月13日

世話人：内藤 幹彦（東京大）

JBIC研究会、タンパク質分解誘導薬・基礎から創薬応用「選択的なタンパク質分解技術と創薬」

日時：2022年9月28日

世話人：内藤 幹彦（東京大）

遺伝学談話会 兼 高知工科大学「理工学のフロンティア」エピジェネティックな情報はどのように複製されるのか

日時：2022年10月14日

世話人：西山 敦哉（東京大）

「MOEを活用したPROTACの合理的設計」MOEフォーラム2022（オンライン）

日時：2022年10月14日

世話人：出水 庸介（国立衛研）

スーパーサイエンスハイスクール（SSH）事業・出前講義

愛媛県立松山南高等学校理数科1年を対象に「基礎から分かるウイルス感染症と、愛媛大学プロテオサイエンスセンターにおける取り組み」

日時：2022年11月24日

世話人：高橋 宏隆（愛媛大）