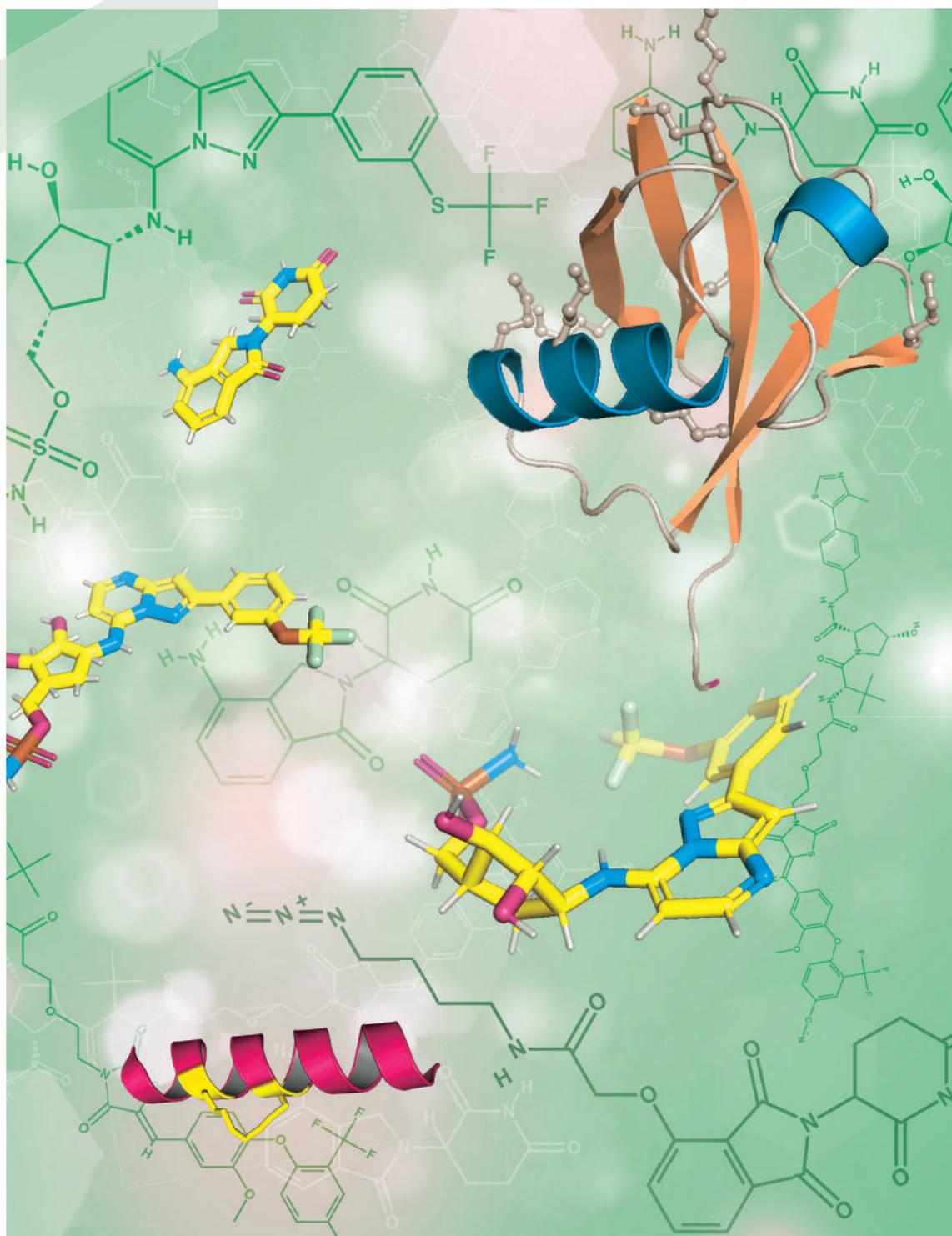


Ubiquitin new frontier driven by Chemo-technologies Newsletter

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



2

June 2020

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

June 2020

2

02 領域代表挨拶 佐伯 泰

03 公募班の追加班員紹介 西山 敦哉

就任挨拶

04 東北大学教授に就任 石川 稔

05 京都大学教授に就任 深井 周也

07 星薬科大学准教授に就任 大竹 史明

研究成果

08 Npl4のユビキチン鎖およびUfd1との相互作用の構造基盤
佐藤 裕介、深井 周也

10 異常な翻訳停滞の強制終了を試験管内で再現
～リボソームのユビキチン化による新生ペプチド鎖の
運命決定機構～
松尾 芳隆

11 LUBAC阻害剤、HOIPINsによる
自然免疫応答制御の分子機序と疾患応用
及川 大輔

13 細胞記憶継承をDNA複製と協調するメカニズムの解明
～DNAメチル化酵素をDNA複製部位に
正確に配置する新たな仕組み～
西山 敦哉

14 サリドマイド催奇形性の分子メカニズムを解明
伊藤 拓水

15 ストレスとユビキチン鎖依存的なプロテアソームの
液-液相分離
佐伯 泰

Meeting Reports

19 日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会
「新学術領域研究ケモユビキチン共催ミニシンポジウム」
に参加して
三澤 隆史

20 新学術領域「ケモユビキチン」第2回班会議に参加して
上田 洋司

22 第19回日本蛋白質科学会年会・
第71回日本細胞生物学会大会合同年次大会に参加して
安田 さや香

24 EMBO Conferenceに参加して

藤田 宏明、尾勝 圭、濱崎 純

27 日本癌学会「Cancer chemistry for drugging
undruggable targets」に参加して
築茂 由則

28 化学フェスタ2019報告

岡本 晃充

29 日本分子生物学会「化合物を用いた
プロテインノックダウン技術の開発と応用」に参加して
大岡 伸通

31 ASCB|EMBO 2019 meetingに参加して

福島 俊明

33 ASCB|EMBO 2019参加報告

ここが私のアナザースカイ ～メリーランド～

山野 晃史

34 新学術領域「ケモユビキチン」第3回班会議に参加して

林 剛介、折井 みなみ

海外派遣記

37 Max Plank Institute 佐藤 裕介

39 スクリプス研究所 横尾 英知

受賞コメント

41 2019年度柿内三郎記念賞を受賞 村田 茂穂

42 2019年度武田医学賞と上原賞をダブル受賞 岩井 一宏

42 永田和宏先生が瑞宝中綬章を受章

42 一條秀憲先生が紫綬褒章を受章

43 活動報告

46 関連ミーティング・シンポジウム情報

46 ケモユビキチン国際会議延期のお知らせ

47 編集後記

代表挨拶

早いもので新学術領域研究ケモユビキチンも3年目に突入いたしました。昨年度は4月に公募班が加わり本領域の研究活動が本格的に始動しまして、2回の領域班会議、次世代研究者による戦略会議等を開催いたしました。また、本ニュースレターでも紹介記事がございますように、日本ケミカルバイオロジー学会や日本化学会、日本細胞生物学会、日本蛋白質科学会、日本癌学会、日本分子生物学会等の年会において、本領域の共催シンポジウムを開催し、ケミカルバイオロジーと融合したユビキチン研究が少しずつ浸透してきたかと思われまふ。オーガナイザーならびに講演頂いた班員の皆様には深く感謝申し上げます。国際活動としては、3名の若手研究者がクライオ電子顕微鏡解析法の習得や機能性ペプチド開発等で短期海外留学を実施、その他、5名の国際学会参加を支援して参りました。研究成果としまして、この4月までに80報を超える論文発表があり、所謂トップジャーナルにも多数掲載されております。喜ばしいことに、そのほとんどが領域内共同研究によるものであり、この新学術領域も大変良いスタートを切ったのではないかと考えております。

さて、細胞内の液-液相分離が大きく注目されておりますが、本年、私たちのグループはプロテアソームが高浸透圧ストレスに応答して分解のための液滴を形成することをNature誌に報告いたしました。この液滴にはプロテアソームだけではなく、ユビキチン化タンパク質やRAD23、p97などが高度に集積しておりますが、これらの分子は液滴内で自由に動いており、液滴を出入りすることも可能であります。そして目的(この場合はユビキチン化基質の分解)を果たすと徐々に分散します。まるで、本新学術領域で行われているグループ研究のようです。面白い研究テーマに多様なバックグラウンドをもつ研究者が集い、ダイナミックに連携しながら研究を大きくしていきます。現在、領域内では100に近い数の共同研究が実施されておりますが、是非とも周りの研究者を巻き込みながら研究を大きく育てていただき、革新的なユビキチン研究、画期的な化学ツールの創出を目指していただきたいと思いますと考えております。

最後に、目下、新型コロナウイルスの感染拡大という数か月前には想像もしなかった災厄に見舞われております。この状況を鑑み、今秋開催予定であった領域主催の国際会議は止む無く延期することとなりました。併せて、当面の領域班会議につきましても開催方法を現在検討中でございます。班員の先生方におかれましては、外出自粛やテレワークなどの慣れない生活によりご心労のこととお察し申し上げます。未だ終息への道筋は見えませんが、ご自身やご家族の健康にご留意いただき、どうぞご自愛くださいますようお願い申し上げます。



東京都医学総合研究所
佐伯 泰



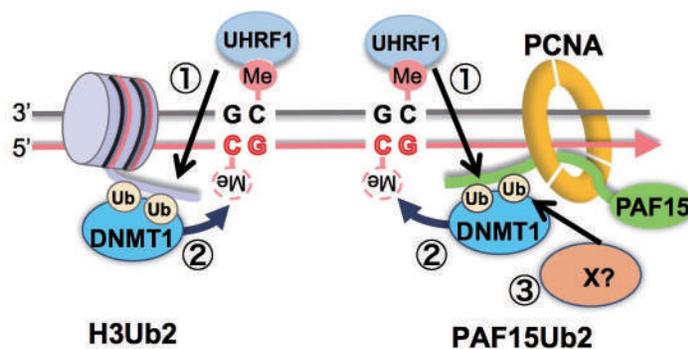
ケモテクノロジーで探る DNA メチル化部位 特異的なユビキチンシグナル機能とその制御

DNAメチル化は様々な生命現象に重要な役割を果たすエピジェネティクス修飾であり、その脱制御はがんをはじめとする様々な疾患を引き起こすことが知られています。ゲノム上のDNAメチル化模様はDNA複製時に正確に娘染色体に継承される必要があります。これは片鎖メチル化DNA特異的結合タンパク質UHRF1と片鎖メチル化DNAの両鎖メチル化DNAへの変換を司るDNAメチル化酵素DNMT1を中核とするDNAメチル化維持機構によって制御されていますが、その分子機構はまだ完全には理解されていません。

私たちはDNAメチル化継承において、UHRF1がE3ユビキチンリガーゼとして働くことで生成されるヒストンH3のマルチプルモノユビキチン化がDNAメチル化酵素DNMT1によって認識されることが重要であることを明らかにしてきました。さらに、新たなDNMT1結合タンパク質としてPCNA結合タンパク質の一つ

であるPAF15を同定し、PAF15がヒストンH3同様なマルチプルモノユビキチン化を受けること、そしてマルチプルモノユビキチン化PAF15がS期前期における維持DNAメチル化に重要な役割を果たしていることを見出しています。

本研究計画では維持DNAメチル化の過程で重要な2つの分子間結合、即ち(1)E3ユビキチンリガーゼUHRF1によるPHDドメインを介した基質タンパク質N末配列との相互作用、(2)DNMT1によるマルチプルモノユビキチンの認識と結合、をケモテクノロジーにより操作することをめざします。これまでの解析によって得られた知見をベースとして、複合体形成を阻害する活性を持つステーブルペプチドや小分子化合物の取得に取り組みます。また並行して、PAF15タンパク質のユビキチン化制御を制御する脱ユビキチン化酵素やデコーダータンパク質についても解析を進める予定です。



本研究の概要

I. ケモテクノロジーによる操作

- ①UHRF1による基質N末配列の結合
- ②DNMT1によるマルチプルモノUb認識

II. 新たなユビキチンコードの解析

- ③マルチプル、シングルモノUbPAF15のデコーダー同定

関連する代表的な論文

1. Ishiyama S, [Nishiyama A](#), Saeki Y, Moritsugu K, Morimoto D, Yamaguchi L, Arai N, Matsumura R, Kawakami T, Mishima Y, Hojo H, Shimamura S, Ishikawa F, Tajima S, Tanaka K, Ariyoshi M, Shirakawa M, Ikeguchi M, Kidera A, *Suetake I, *Arita K, *Nakanishi M. (2017) Structure of the Dnmt1 Reader Module Complexed with a Unique Two-Mono-Ubiquitin Mark on Histone H3 Reveals the Basis for DNA Methylation Maintenance. *Mol Cell*. 68 (2):350-360. doi:10.1016/j.molcel.2017.09.037.
2. Yamaguchi L, *[Nishiyama A](#), Misaki T, Johmura Y, Ueda J, Arita K, Nagao K, Obuse C, *Nakanishi M. (2017) Usp7-dependent histone H3 deubiquitylation regulates maintenance of DNA methylation. *Sci Rep*. 7(1):55. doi: 10.1038/s41598-017-00136-5.
3. Misaki T, Yamaguchi L, Sun J, Orii M, *[Nishiyama A](#), *Nakanishi M. (2016) The replication foci targeting sequence (RFTS) of DNMT1 functions as a potent histone H3 binding domain regulated by autoinhibition. *Biochem Biophys Res Commun*. 470(3):741-747. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.029.
4. [Nishiyama A](#), Yamaguchi L, *Nakanishi M. (2016) Regulation of maintenance DNA methylation via histone ubiquitylation. *J. Biochem*. 159(1):9-15. doi: 10.1093/jb/mvv113.
5. *[Nishiyama A](#), Yamaguchi L, Sharif J, Johmura Y, Kawamura T, Nakanishi K, Shimamura S, Arita K, Kodama T, Ishikawa F, Koseki H, *Nakanishi M. (2013) Uhrf1-dependent H3K23 ubiquitylation couples maintenance DNA methylation and replication. *Nature*. 502(7470):249-253. doi: 10.1038/nature12488.

東北大学 大学院生命科学研究科 活性分子動態分野の教授に就任

石川 稔



2019年4月に、東京大学 定量生命科学研究科から異動し、東北大学 大学院生命科学研究科 活性分子動態分野の教授を拝命いたしました。このような機会を得ることができたのは、ユビキチン研究を先導して下さった先生方のお陰であり、心よりお礼申し上げます。

前職での東京大学では、PROTACs/SNIPERs と呼ばれる分子、すなわち、標的タンパク質をユビキチン-プロテアソーム系に誘導する低分子の創製研究を行なっていました。私が東京大学の橋本祐一教授の研究室に着任した直後に、本研究を始めることになりましたが、それまでは製薬企業で化学を担当しており、生物実験を自身で行った経験はありませんでした。有機合成に加えて、周囲の方々にご指導頂きながら生物実験をやりきった経験は、感慨深いものになりました。また当初は、注目度が必ずしも高くなかった PROTACs 研究でしたが、2015 年以降に爆発的に広がりを見せ、今では国内外で、多くの研究者が同コンセプトの研究を進めています。渦中にて私達は、PROTACs の低分子で初めて成功したこと、難病である神経変性疾患の原因タンパク質に対する有効性も示したことなどで本手法の発展に寄与できたものと自負しています。一方、アイデアが他グループによって先に報告されてしまうことも多く、研究スピードの大切さや比類ないアイデアの重要性を日々学んでおります。



配属学生の実験開始記念



着任当初の実験室

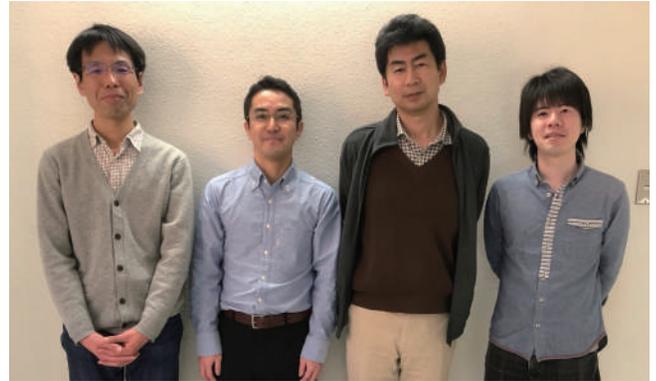
本新学術領域研究がスタートして以降、橋本教授のご退官準備期間になり、また東北大学に異動後も一人でラボの立ち上げを開始した経緯もあり、本領域研究への貢献が足りずに、領域研究の先生方、また特に内藤先生はじめ計画班の先生方に大変申し訳なく思っています。一方で、実験室立ち上げの資金面で大変お世話になり、感謝の言葉がございません。お陰様で研究機器が揃い、学生も配属され、研究を開始することができました。加えて、2019年9月から友重秀介助教をお迎えし、2020年4月からは独立助教の佐藤伸一先生が、本研究室を兼担してくれることになりました。二人は、神経変性疾患原因タンパク質の分解誘導、ユビキチンリガーゼ cIAP1 リガンドの構造活性相関を行なった橋本研究室の PROTACs 研究のキーパーソンですので、両先生と再び一緒に研究することにより、再スタートを加速できると楽しみにしています。これからも PROTACs 研究を継続し、特に、その問題点の克服や難病に対する医薬応用を目指していく所存です。これからの後半戦で領域に貢献させて頂きたく、先生方におかれましては、ご指導のほどをよろしくお願い申し上げます。また最後に、共同研究を遂行して下さいの内藤先生、出水先生、一條先生、深井先生、佐伯先生、土屋先生をはじめ先生方に感謝申し上げます。

京都大学大学院理学研究科化学専攻の教授に着任

深井 周也

お世話になっております。計画研究「ケモテクノロジーの分子基盤を創出するユビキチン構造生物学」の研究代表者の深井です。2020年3月1日付で京都大学大学院理学研究科化学専攻の教授に着任しました。ニューズレター担当の山野先生より就任あいさつの記事の依頼を受けて筆を執った次第です。

私がユビキチンの研究を始めたきっかけは、東工大で助手をしていた時に下の階の研究室にいらした駒田雅之先生との共同研究でした。ユビキチン化されたEGF受容体を認識するHrs-STAM複合体 (ESCRT-0) の構造解析がメインの提案でしたが、一筋縄ではいかず、オマケで提案されたのが、ユビキチン化EGF受容体からユビキチンを除去する役割を担う二種類の脱ユビキチン化酵素のうちの一つであるAMSHの構造解析でした。駒田先生からは、「EGF受容体には、付加されたユビキチンにさらにユビキチンが付加されて数珠つなぎになったユビキチン鎖も付いているけれども、繋がり方に違いがあるらしい。プロテアソームによるタンパク質分解のシグナルはLys48結合型のユビキチン鎖で、エンドサイトーシスのシグナルはLys63結合型のユビキチン鎖であり、AMSHはLys63結合型を選択的に切断するらしい(けれども本当かなあ?)」と説明を受けました。ユビキチンに関して殆ど知識のない私でしたが、「複数種類のユビキチン鎖があるとすれば、そこには多様なメッセージがあり、それらを読み取る分子が山ほど見つかるのでは?」という期待を持ちました。一方で、「ユビキチン鎖って結晶化できるほどたくさん作れるの?」という素朴な疑問も浮かびました。この時、偶然にも、筑波で開催されたタンパク3000プロジェクトのシンポジウムで、京大・工の白川昌宏先生がユビキチン鎖のNMR測定を含む研究成果を発表され、それを聞いて早速にコンタクトをとりました。ユビキチン鎖合成に必要なE2 (Ubc13-Mms2複合体) の発現系は自前で用意しましたが、E1の発現系は、当時、大阪市大・医の教授をされていた岩井先生に供与していただく必要があり、岩井先生にもコンタクトをとりました。それ以来、ずっとお世話になっています。E1の発現には昆虫細胞の発現系が必要でしたが、膜タンパク質の発現のために立ち上げていた昆虫細胞の発現系が偶然に役立ちました(当時は、昆虫細胞の発現系を利用している構造解析の研究室は非常に少数でした)。この直後に、私は東大に異動することになり、東工大に残ったM1の吉川さんがE1とE2、ユビキチンを調製・反応させてLys63結合型ジユビキチ



新しい研究室のスタッフ。
左から、藤橋助教、私、竹田准教授、尾勝研究員

ンを合成し、一方で、東大に委託の形で来たD1の佐藤君(現・鳥取大・工・講師)がAMSHの触媒領域の同定と結晶化を行うことで、AMSHホモログのAMSH-LPとLys63結合型ジユビキチンの複合体の結晶構造を決定できました。

このように、私の研究人生で大きな転機となったAMSHによるK63鎖の認識機構の解明には、いくつかの偶然が関係していました。翻って、今回の異動ですが、東京大学の定量生命科学研究所(旧分子細胞生物学研究所)という生物学を基礎とする環境から京都大学の化学専攻という純粋化学を基礎とする環境への異動の背景には、ユビキチンの研究領域が、最近までの医学生物学分野での発展の後に、化学分野との融合によって新たな展開を見せていることが少なからず影響したと思っています。応募に当たっても、化学分野の先生方と出会って知ったことや感じたことが大いに参考になりました。この新学術領域が採択されたことは、これまでの実績と研究内容の重要性や革新性を考えると、必然であると言っても過言ではないですが、このタイミングで立ち上がったことは偶然であり、幸運であったと感じています。領域長の佐伯先生を初めとして、この領域の立ち上げに関わった全ての先生方に感謝いたします。

さて、これからの研究ですが、少し抽象的な話をしたいと思います。私自身、生体高分子の立体構造解析が好きで、その研究を二十年近く行ってきたわけですが、大学院生の頃から、何か心に引っかかる感覚がありました。その感覚の原因を知るヒントを、本研究領域のアドバイザーである田中先生が、2006年に日本細胞生物学会の会報「細胞生物」に寄稿された記事「細胞生物学

異聞「見えるもの」と「見えざるもの」に述べられています。この記事の中で、田中先生は次のように論じています。「...『百聞は一見に如かず』という格言を英訳すれば『Seeing is believing』ということになるが、この格言が“観察の科学” 万能主義を標榜しているとすると、個人的には少なからず違和感を持つと言わざるを得ない。細胞生物学の神髄が『見えること』即ち『観察すること』にあることは、否定しない。しかしながら敢えて言えば、私は「見えざるもの」の解釈を目指すことに生命科学の神髄があるのではないかと考えている。(中略) ノーベル賞の歴史を繙いてみると、二十～三十代のしなやかな若い時代の研究によって、この至上の褒賞を得ている場合が多いと言う話は、巷間に喧伝されている。歳月を重ね「見えるもの」を如何に膨大に蓄積しようとも褒賞に値する発見に繋がらないことを暗示している。誇張して言えば、「見えざるもの」への飽くなき挑戦から新しい仮説を提唱し、後に「見えるもの」の解析によって証明されるという逆プロセスを経ない限り大きな感動は得られないのではないかとされる。」そして、最後に、「「見えるもの」だけが至高であるとする科学よりも「見えざるもの」に挑む精神をも培うことが、独創的な研究を創生することにおいて必要ではあるまいか？」と締めくくっています。

この「見えざるもの」を感じて、それを「見えるもの」にしていく体験の不足が、心に引っかかっている感覚であり、ひたすら立体構造を追うだけでは、この物足りなさを埋めることはできない



セットアップ中の研究室。残されていた機器や什器などを整理中です。機器の移設に必要なスペースができて始めたところです。



北部構内にある理学研究科6号館の4階に研究室があります。

のだと思っています。「見えざるもの」を感じる力は、一部の天賦の才に恵まれた者のみを感じられることであるのか、あるいは、日々の鍛錬によっても養われていくものであるのかはわかりませんが、環境が大きく変わった今、自分自身が「見えざるもの」に挑む精神を培う努力を続けると共に、教育者として、次の世代を担う研究者の卵にも伝えていくことが必要なのではないかと考えています。そこに、新たな偶然の出会いと飛躍があることを期待しつつ、筆を擱くことにします。

星薬科大学 先端生命科学研究所 特任准教授に着任

大竹 史明



このたび星薬科大学・先端生命科学研究所の特任准教授として異動いたしました。(公財)東京都医学総合研究所蛋白質代謝研究室の田中啓二理事長、佐伯泰副参事研究員、土屋光博士、遠藤彬則博士をはじめとする先生方、また京都大学の岩井一宏教授をはじめとする本領域の先生方に多大な御指導をいただき、心より感謝申し上げます。

星薬科大学は1911年に設立された薬科大学です(ちなみに創立者の星一先生は小説家・SF作家として有名な星新一さんの父にあたる方です)。東京都品川区、交通の便の良い閑静な住宅街に位置し、6年制の薬学科と創薬研究開発に関する人材を育成する創薬科学科の2学科からなります。私の所属する先端生命科学研究所は2014年に設立され、研究的に独立した特任教員を配し、先端的領域の研究・教育を目指しています。

研究テーマとしては、ユビキチンコードの解明と創薬応用への展開を進めてまいります。ユビキチン修飾系は極めて広範な生命現象に関与することが明らかとなり、創薬の分子

基盤としての重要性も高まりつつあります。ユビキチン修飾の機能的多様性は、ユビキチン鎖の構造多様性が基盤となることから「ユビキチンコード」と称されるに至り、研究が加速しています。私は国立医薬品食品衛生研究所に在職中、修飾分子であるユビキチン自身が化学修飾を受ける可能性を証明するため、田中先生・佐伯先生と共同研究させて頂いたことが転機となりました。その結果新たなユビキチンコードであるアセチル化ユビキチンや分岐型ユビキチン鎖を見出しました。その後田中先生の研究室に移籍し、分岐型ユビキチン鎖によるプロテアソーム依存性分解の制御機構の一つを示しました。今後の目標としては、ユビキチンコードのさらなる複雑性・多様性を明らかにすること、ユビキチンコードに立脚して標的分解などの創薬応用にむけた分子基盤を解明することを目指します。本領域では質量分析計とケミカルツールを用いたユビキチンコードの解明に取り組み、領域に少しでも貢献できればと思っております。



「近代日本の名建築」にも指定されている本学の本館

Npl4 のユビキチン鎖および Ufd1 との相互作用の構造基盤

佐藤 裕介（鳥取大学 講師）、深井 周也（京都大学 教授）



発表論文：

Structural insights into ubiquitin recognition and Ufd1 interaction of Npl4

Yusuke Sato, Hikaru Tsuchiya, Atsushi Yamagata, Kei Okatsu, Keiji Tanaka, Yasushi Saeki, Shuya Fukai

Nature Communications 10, 5708 (2019)

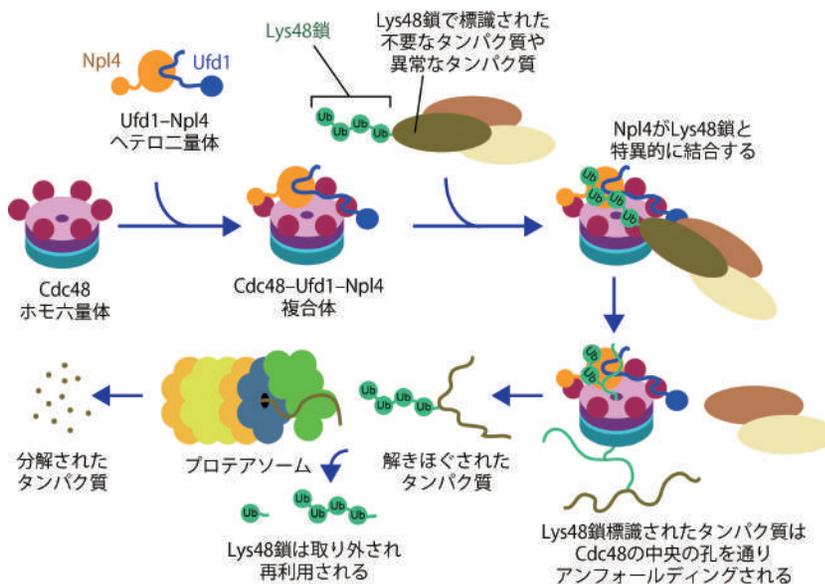
背景

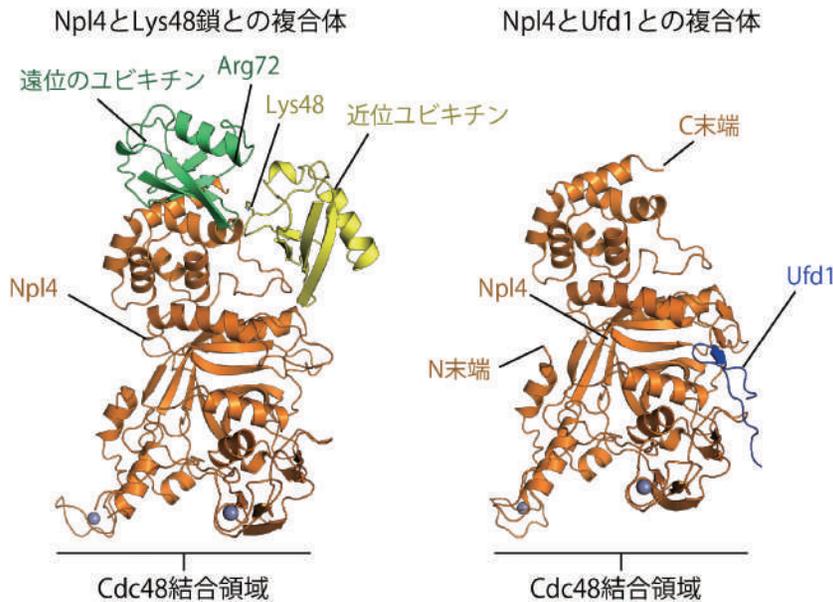
Lys48でつながったユビキチン鎖（Lys48鎖）は、不要なタンパク質や異常タンパク質がプロテアソームによって分解・除去される目印として働くことがよく知られている。しかし、プロテアソームはディスオーダー領域の少ないタンパク質や膜タンパク質、複合体のサブユニットを直接分解することはできず、プロテアソームによる分解の前にAAAファミリーに属するATPase Cdc48（ヒトではp97と呼ばれる）がLys48鎖で標識されたタンパク質をアンフォールディングする必要がある。Cdc48は様々な補因子を使い分けることで多様な細胞機能を制御するが、Ufd1-Npl4ヘテロダイマーがCdc48によるLys48鎖特異的なアンフォールディングには必要である。Ufd1はCdc48とNpl4と

同時に結合することで複合体の安定化に働き、Npl4がLys48鎖を認識することでCdc48はLys48鎖で標識されたタンパク質をアンフォールディングする（下図）。Cdc48、Ufd1、Npl4がどのように組み合わさって複合体を形成するのかを知ることは、この複合体の形成機構と機能を理解する上で非常に重要であるが、Ufd1とNpl4がどのように結合するのかは不明であった。また、酵母Npl4は、ヒトNpl4においてユビキチン鎖の認識を担っているC末端のNZFドメインを欠いているにも関わらず、Lys48鎖特異的な結合能を有しているため、ヒトNpl4とはユビキチン鎖の認識機構が異なることがわかってきたが、どのようにLys48鎖を特異的に認識するのかも未解明であった。

結果

本研究では、酵母Npl4とLys48結合型ジユビキチンとの複合体の結晶構造を決定し、酵母Npl4によるLys48鎖特異的な認識機構を明らかにした（次ページの図左）。得られた結晶構造ではLys48鎖のリンク部分の電子密度はディスオーダーしていたが、遠位のユビキチンのC末端付近（Arg72）と近位のユビキチンのLys48は近傍に存在しており、たしかにNpl4とLys48鎖との複合体の結晶であると考えられた。Npl4はLys48鎖の隣り合う2つのユビキチンを同時に認識していたが、遠位のユビキチンとの相互作用領域に点変異を導入するとLys48鎖に対する解離定数が最大で30倍程度増加したのに加えて、Lys63鎖、Met1鎖に対する結合も減弱し、遠位のユビキチンの認識はユビキチン鎖全般の結合に重要であることが明らかとなった。一方、近位のユビキチンとの相互作用領域に対する変位はLys63鎖やMet1鎖に対する結合には殆ど影響せず、Lys48鎖に対する結合のみを最大で3倍程度減少させる事から、近位のユビキチンの認識はLys48鎖特異的な認識に影響を及ぼしていることが明らかになった。さらに、Cdc48-Ufd1-Npl4複合体とLys48鎖修飾を受けた基質を反応させ、Cdc48のATPase活性を測定したところ、Npl4の遠位と近位のユビキチン認識の双方が、Cdc48のATPase活性を亢進した。





次に、Ufd1とNpl4との複合体の結晶構造を決定し、酵母Npl4とUfd1の相互作用様式を明らかにした。今回構造決定に用いたUfd1のNBM (Npl4 binding motif) は20残基に満たない非常に短い領域で、Npl4のMPNDメイン表面の溝にはまり込むように結合することが明らかになった (上図右)。このMPNDメインは酵素活性を持たないが、脱ユビキチン化酵素JAMMファミリーのMPNDメインと同一のフォールドをもち、Ufd1と結合する溝はJAMMファミリーがユビキチンと結合する溝と相同の領域である。このため、構造決定前はNpl4のMPNDメインの溝がユビキチン鎖の認識をしていると予想していたため、この溝にUfd1が結合するというのは予想外の発見であった。また、Ufd1とNpl4の結合は解離定数が約90 nMと非常に強く、Ufd1とNpl4の結合を

ブルダウンアッセイ上で完全に阻害するには、相互作用に関わる三箇所の残基に変異を導入する必要があった。この三重変異を導入してUfd1とNpl4の結合を阻害すると、Cdc48はUfd1とNpl4にそれぞれ独立に相互作用するにも関わらず、Cdc48-Ufd1-Npl4複合体はほぼ解離することが確認された。この結果は、複合体全体の安定化にUfd1とNpl4との結合が必要であることを示唆している。

本研究成果を投稿する少し前に、ハーバード大のRapoportのグループは、Cdc48-Ufd1-Npl4複合体がLys48鎖をアンフォールディングしている状態の構造をクライオ電子顕微鏡単粒子解析で決定し、その成果をScience誌に報告した (Twomey, et al., 2019)。その構造では、本研究で見られた2つのユビキチン他に、3つ目のユビキチンがアンフォール

ディングされた状態でNpl4のMPNDメインに結合し、そこからCdc48の孔に入り込んでいく様子が観察されている。本研究の結晶構造と比べると、近位のユビキチンはCdc48の孔に向かって10 Åほど移動している。全てを考え合わせると、Npl4は最初に本研究で見られた2つのユビキチン結合領域にLys48鎖が結合した後、3つ目のユビキチンがアンフォールディングされて孔へと引き込まれる際には、近位のユビキチンが孔の方向へと位置が移動すると予想される。

今後の展望

プロテアソーム分解系はがんや神経変性疾患と密接に関わっており、プロテアソーム阻害剤はすでに抗がん剤 (ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イクサゾミブ) として市販されている。プロテアソームの前段階で機能するp97は、プロテアソーム分解系の新たな創薬標的として注目されているが、様々な補因子を付け替えることでプロテアソーム分解系以外でも重要な役割を担っているため、p97に対する直接の阻害剤の副次的な効果が、深刻な副作用を引き起こす可能性を拭いきれない。一方、Ufd1とNpl4の結合を阻害する化合物でp97の機能を抑制できれば、プロテアソーム分解系に特異的な効果が期待できる。本研究で得られたUfd1-Npl4複合体の立体構造は、抗がん剤開発の基盤となり得るものであり、本研究領域でも、その開発に向けた研究に着手している。

異常な翻訳停滞の強制終了を試験管内で再現 ～リボソームのユビキチン化による新生ペプチド鎖の運命決定機構～

松尾 芳隆 (東北大学薬学研究科 助教)

発表論文:

RQT complex dissociates ribosomes collided on endogenous RQC substrate *SDD1*

Matsuo Y, Tesina P, Nakajima S, Mizuno M, Endo A, Buschauer R, Cheng J, Shounai O, Ikeuchi K, Saeki Y, Becker T, Beckmann R, Inada T.

Nature Structural & Molecular Biology 27, 323-332 (2020)

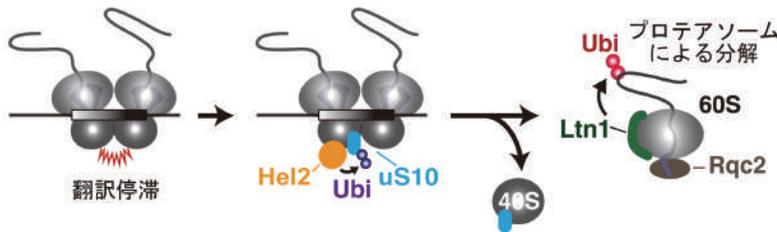


図1. 翻訳停滞に起因する品質管理機構

背景

遺伝子発現の異常は生命の根幹を揺るがす問題であり、多くの疾患の原因になっている。そのため、細胞は遺伝子発現の過程で生じた異常産物を認識・分解する様々な仕組みを備えている。

翻訳停滞に起因する品質管理機構は、翻訳伸長の停滞を異常と認識し、その産物を分解する機構である。翻訳停滞とは、翻訳の伸長速度が著しく低下した状態をさし、連続したレアコドンや、合成された新生ペプチド鎖中の塩基性アミノ酸とリボソームトンネル内の強い相互作用などによって生じる。この状況下では、一定の割合で翻訳の強制終了を意味するリボソームのサブユニット解離が起こり、途中で合成されたペプチド鎖はE3ユビキチンリガーゼであるLtn1によってユビキチン化され、プロテアソームによって分解される(図1)。

停滞したリボソームを認識し、終止コドン非依存に解離させる過程は、一連の反応を誘導するか否かを決定する重要なステップである。我々は品質管理機構を誘導させる最初のステップとして、E3ユビキ

チンリガーゼHel2によるリボソームタンパク質uS10のユビキチン化が必須であることや¹⁾、停滞したリボソームと後続のリボソームの衝突が異常な翻訳停滞の認識に重要であることを報告してきた(図1)²⁾。一方で、uS10のユビキチン化に依存したサブユニット解離の分子機構については不明なままであった。

結果

本研究では、翻訳停滞からリボソームのサブユニット解離までの一連の反応を試験管内で再構成することで翻訳停滞に起因する品質管理機構の詳細な分子機構の解明を目指した。

まず初めに、強い翻訳停滞を引き起こす内在性遺伝子の探索を試みた。我々の

これまでの結果から、2つの連続したCGAレアコдонは翻訳の伸長反応を著しく阻害することがわかっていたため¹⁾、“CGACAG”配列をもつ出芽酵母の遺伝子をリスト化し、品質管理機構の対象になりうるか調べた。その結果、強い翻訳停滞を引き起こし、品質管理機構の対象となる*SDD1*遺伝子の同定に成功した。

次に、無細胞タンパク質合成系を用いて、*SDD1* mRNA上での翻訳停滞の再構築を試みた。翻訳停滞の状態を安定に維持できる場合、後続のリボソームが先頭のリボソームに追いつき、リボソームの交通渋滞が形成されるはずである。実際に、我々の再構成系では、3つのリボソームが衝突して形成されるTrisome構造体が観察され、さらにその詳細な構造を、Cryo電子顕微鏡による単粒子解析によって明らかにすることができた(図2)。

また、面白いことに、Hel2によるuS10のユビキチン化は、Trisome構造体のみ特異的に観察された(図3)。つまり、Hel2は、翻訳停滞したリボソームと後続のリボソームの衝突によって形成されるTrisome構造体を、異常な翻訳停滞と認識していることがわかる。我々の先行研究

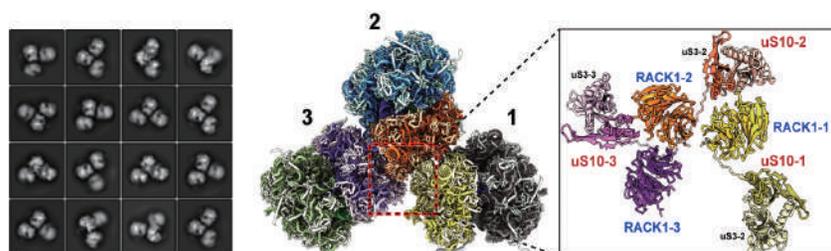


図2. Trisome構造体

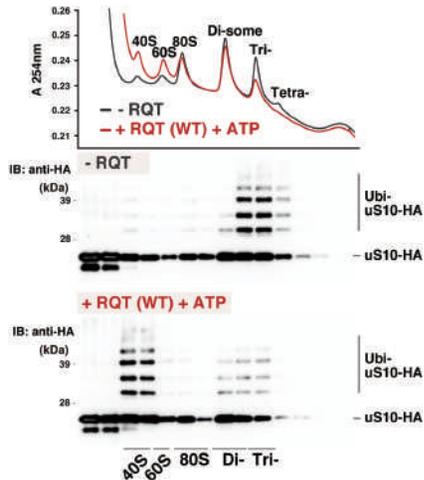


図3. RQT複合体によるサブユニット解離

では、Hel2によるユビキチン化に依存したリボソームのサブユニット解離に関する因子として、RQT複合体を同定している¹⁾。そこで、SDD1 mRNAを用いた無細胞タンパク質合成系で形成されるTrisome構造体に、精製したRQT複合体を添加し、サブユニット解離の有無を調べた。その結果、RQT複合体の添加によって、ユビキチン化されたTrisome構造体がサブユニットへ解離することが明らかになった(図3)。

今後の展望

これまで、リボソームの機能は、mRNAに示された遺伝情報をタンパク質へ変換するという機械的なものとして認識されていたが、本成果は、リボソーム自身の分子修飾によって翻訳が制御される一例を明確に示している。今後は、高速AFMを用いて、翻訳停滞からユビキチン化に依存したサブユニット解離までの一連の反応を可視化し、その動態に迫りたい。

参考文献

- 1) Matsuo, Y. *et al.*: *Nat Commun.* 159 : (2017)
- 2) Ikeuchi, K. *et al.*: *EMBO J.* 38 : (2019)

LUBAC 阻害剤、HOIPINs による自然免疫応答制御の分子機序と疾患応用

及川 大輔 (大阪市立大学大学院医学研究科分子病態学 講師)

発表論文:

Molecular bases for HOIPINs-mediated inhibition of LUBAC and innate immune responses

Daisuke Oikawa, Yusuke Sato, Fumiaki Ohtake, Keidai Komakura, Kazuki Hanada, Koji Sugawara, Seigo Terawaki, Yukari Mizukami, Hoang T. Phuong, Kiyosei Iio, Shingo Obika, Masaya Fukushi, Takashi Irie, Daisuke Tsuruta, Shinji Sakamoto, Keiji Tanaka Yasushi Saeki, Shuya Fukai, Fuminori Tokunaga

Communications Biology 3, 163 (2020)



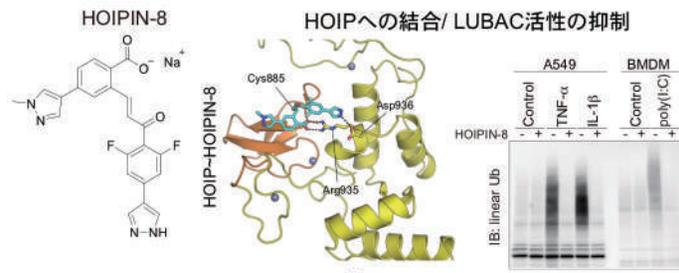
背景

ユビキチンのN末端を介した特殊な連結様式により形成される「直鎖状ユビキチン鎖」は、NF- κ Bなどの炎症シグナルや細胞死を制御するユニークかつ希少なユビキチンコードとして、近年、大きな注目を集めている。これまでに、直鎖状ユビキチン鎖を生成する唯一のユビキチンリガーゼとして、HOIL-1L、HOIP、SHARPINからなるLUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex) 複合体が同定されている。LUBACは、NF- κ Bシグナル経路の中心的酵素であるI κ Bキナーゼ (IKK) を制御するNEMOに直鎖状ユビキチン鎖を付加することで、古典的NF- κ B

経路の活性化を導き、炎症・免疫制御に関わる遺伝子の発現を調節する。また、その制御不全が皮膚炎やB細胞リンパ腫など、様々な疾患と関連することも知られている。

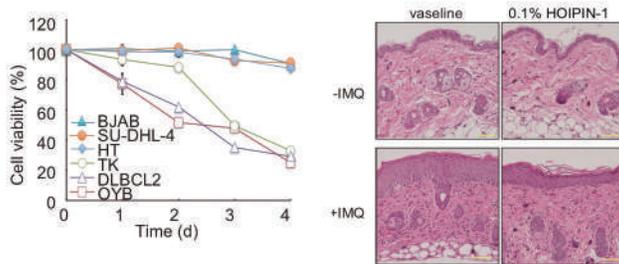
新規創薬ターゲットとしての可能性を背景に、我々は以前、LUBAC活性を阻害する新規化合物の探索を進めていた。petit-LUBACという直鎖状ユビキチンを生成する最小構造ユニットを用いたHTRF法による探索系を構築し、25万個の化合物ライブラリーから、阻害活性を持つ候補化合物としてHOIP inhibitor-1 (HOIPIN-1) と命名した sodium 2-[(1E)-3-(2-methoxyphenyl)-3-

oxoprop-1-en-1yl] benzonateを発見した (SLAS Discov. 2018)。次に、より強力な阻害活性を示す化合物を開発するため、HOIPIN-1をシード化合物として数十種類の誘導体を合成した。中でも、HOIPIN-8と命名した化合物は最も強い阻害活性を示し、HOIPIN-1に比べて約255倍 (IC₅₀=11nM) 強く *in vitro*での直鎖状ユビキチン鎖生成を阻害した。細胞レベルでもLUBAC発現に伴う細胞内直鎖状ユビキチン鎖量を低下させ、NF- κ B活性化をIC₅₀ = 0.42 μ Mで抑制した。さらにTNF- α やIL-1 β など炎症性サイトカイン刺激に伴うNF- κ B活性化や標的遺伝子発現を顕著に抑制する



NF- κ B、IFN- β シグナル活性の抑制/ 細胞死の誘導

B細胞リンパ腫(ABC-DLBCL)の増殖抑制、乾癬病態の抑制



など、既報のLUBAC阻害剤と比較しても、最も強力なLUBAC阻害剤としてHOIPIN-8を発見していた(BBRC. 2019)。

しかしながら、これらHOIPIN-1やHOIPIN-8がどのような分子機序によりLUBACの活性を抑制するのか、さらに、細胞内においてどのようなシグナル経路を制御し、具体的にどのような疾患に対して病態抑制効果を示すのかは不明であった。

結果

本論文において我々は、HOIPIN-1及びHOIPIN-8がLUBACの活性中心であるHOIPサブユニットのCys885にマイケル反応により選択的に結合し、ユビキチン転移反応(RING-HECT-ハイブリッド

反応)を抑制することを、結晶構造解析などから明確にした。HOIPINsは良好な膜透過性を持つ一方で、細胞毒性は非常に低く、既報のLUBAC阻害剤と比較しても最も毒性が低かった。

また、HOIPINsが、炎症性サイトカインのみならず、LPSやpoly I:Cなど各種病原体関連分子パターン(PAMPs)で惹起されるNF- κ B活性化やインターフェロン産生経路の活性化を、LUBAC依存的に抑制することを見出した。その際、HOIPINsはこれらの刺激による直鎖状ユビキチン鎖の産生のみを特異的に阻害し、K63型を含む他種のユビキチン鎖の動態には影響を与えなかった。加えて、HOIPINsがTNF- α によって誘導される外因性アポトーシスを特に強く増強することも明らかにした。

さらに、創薬シーズとしての検討もを行い、HOIPINsが予後不良型の悪性リンパ腫でNF- κ Bの過剰活性化の関与が知られる活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(ABC-DLBCL)に対して強力にアポトーシスを惹起させ、増殖を抑制することを見出した。また、炎症性皮膚疾患である乾癬のマウスモデル(イミキモド添加モデル)において表皮の肥厚を有意に抑制し、病変組織における各種炎症性サイトカイン(IL-17、22、23)の誘導を抑制することも明らかにした。

今後の展望

これらの結果から、HOIPINsが強力かつ特異性の高いLUBAC阻害剤であることを示すことが出来た。一方で、その詳細な分子機序の解明から、さらに高い阻害活性を目指した合成展開の可能性も見出しており、Rittingerらのグループが報告した化合物群(J Am Chem Soc. 2019)とのハイブリッド化を含め、今後、広く検討したい。

また、今回検討する事が出来なかった他疾患に対する影響も精査したい。まだ可能性の段階ではあるが、神経変性疾患で認められるタンパク質凝集体形成に対する、直鎖状ユビキチン鎖の新たな寄与も報告されている(EMBO J. 2019)。我々のグループでも、複数の神経変性疾患において直鎖状ユビキチン鎖陽性の凝集体を見出しており(Nat Commun. 2016; Neurosci Lett. 2019; J Neuropathol Exp Neurol. 2020)、今後、その生理的意義の解明に向けて、HOIPINsを利用したアプローチも展開していきたい。

細胞記憶継承を DNA 複製と協調するメカニズムの解明 ～DNA メチル化酵素を DNA 複製部位に正確に配置する新たな仕組み～

西山 敦哉 (東京大学医科学研究所 癌・細胞増殖部門癌防御シグナル分野 准教授)



発表論文：

Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure stable maintenance DNA methylation

Atsuya Nishiyama*, Christopher B. Mulholland, Sebastian Bultmann, Satomi Kori, Akinori Endo, Yasushi Saeki, Weihua Qin, Carina Trummer, Yoshie Chiba, Haruka Yokoyama, Soichiro Kumamoto, Toru Kawakami, Hironobu Hojo, Genta Nagae, Hiroyuki Aburatani, Keiji Tanaka, Kyohei Arita*, Heinrich Leonhardt*, Makoto Nakanishi*(*corresponding author)

Nature Communications 11, 1222 (2020)

背景

DNAのメチル化はヒストン修飾とともに古くから知られるエピジェネティック修飾で、遺伝子発現制御をはじめ様々な生命現象に重要な役割を果たします。DNAメチル化は遺伝子発現のオン、オフを決めることで、細胞の特性を決める細胞記憶として働きます。従って、細胞増殖に伴うメチル化パターンの正確な継承は、その細胞の特性を維持するために不可欠であり、DNAが複製される際には、DNAメチル化パターンも同時に正確に継承される必要があります。この仕組みの破綻は異常な発生・分化に加えて、細胞のがん化や染色体不安定化を引き起こす原因となると考えられています。このような背景のもとDNAメチル化継承の分子機構の全貌を明らかにすることは重要な課題となっています。

DNAメチル化継承にはDNAメチル化酵素DNMT1とUHRF1 (Ubiquitin-like containing PHD and Ring finger 1) の二つのタンパク質が重要な働きをしています。UHRF1は複製時に一時的に生じる片鎖メチル化DNAに特異的に結合するタンパク質で、DNMT1のDNAメチル化部位局在に不可欠な役割を果たします。これまでにUHRF1を介したヒストンH3のマルチプルモノユビキチン化が、DNMT1によるDNAメチル化継承に重要であることが分かっていたましたが、DNMT1を複製装置に局在させるメカニズムや、UHRF1がそれをどのように制御するのかは明らかではありませんでした。

結果

まず、私達はアフリカツメガエル卵抽出液由来の無細胞系から得たDNMT1複合体について、都医学研佐伯研究室との共同研究として質量分析による網羅的な解析を行いました。その結果、ユビキチンシグナル依存的にDNMT1と特異的に結合する因子としてPAF15を新たに発見しました。さらに、無細胞系を用いた詳細な解析の結果、PAF15がDNA複製時にPCNAを介して染色体に結合すること、UHRF1によってPAF15のN末端ドメインに保存された2つのリジン残基がモノユビキチン化を受けることが、PAF15とDNMT1の相互作用に不可欠であることが分かりました。

また、通常時は染色体上のDNMT1のほとんどはユビキチン化PAF15と結合していましたが、ヒストンH3のユビキチン化レベルの上昇やDNMT1とユビキチン化H3との相互作用がPAF15の機能阻害に伴い観察されました。このことは、PAF15のユビキチン化がDNMT1のDNAメチル化部位への局在を制御する主要経路であり、ヒストンH3のユビキチン化はバックアップシステムとして働いている可能性を示唆するものです。重要なことに、マウスES細胞において、PAF15のユビキチン化部位のアミノ酸に変異を導入したところ、ゲノム全体のDNAメチル化レベルが大きく低下し、PAF15がDNAメチル化維持を保証する因子であることが明らかとなりました。

さらに、UHRF1によるPAF15のユビキチン化の分子機構を解明するために、大型放射光施設Photon Factoryの強力なX線源を用いてPAF15とUHRF1の複合体構造をX線結晶構造解析法で決定しました。その結果、PAF15のN末端配列が、UHRF1のもつPHDドメインによって特異的に認識され、この相互作用がPAF15のユビキチン化に重要であることが分かりました。UHRF1のPHDドメインはヒストンH3のN末端配列も認識・結合することが知られており、UHRF1による基質認識に共通性があることが初めて明らかになりました。

今後の展望

DNAメチル化酵素は抗がん剤の作用点としても注目を集めており、本研究結果はDNAメチル化継承の新たなメカニズムを明らかとした学術的な意義に加えて、DNAメチル化酵素阻害剤の開発推進に大きく寄与する可能性を示しています。今後、PAF15を標的とする脱ユビキチン化酵素の探索、またDNMT1とユビキチン化PAF15/ヒストンH3の結合を阻害する小分子化合物のスクリーニングなどを行うことにより、さらなる研究の発展を図る予定です。また、PAF15は様々ながん細胞で高発現していることが報告されており、PAF15の高発現がDNAメチル化制御に与える影響を明らかにすることは今後の重要な課題と考えられます。

サリドマイド催奇形性の分子メカニズムを解明

伊藤 拓水 (東京医科大学 准教授)

発表論文:

p63 is a cereblon substrate involved in thalidomide teratogenicity

Tomoko Asatsuma-Okumura, Hideki Ando, Marco De Simone, Junichi Yamamoto, Tomomi Sato, Nobuyuki Shimizu, Kazuhide Asakawa, Yuki Yamaguchi, Takumi Ito, Luisa Guerrini, Hiroshi Handa

Nature Chemical Biology 15, 1077–1084 (2019)



背景

サリドマイドは、1950年代に旧西ドイツのグリュネンタール社により鎮静剤として開発されました。しかし、妊娠初期の女性が本薬剤を服用すると胎児の手足や耳などに奇形が生じたことから、世界的な薬害事件に発展し、1960年代前半には市場から撤退しました。しかしその後、サリドマイドは血液がんの一種である多発性骨髄腫などの難治性疾患に対して優れた治療効果を示すことが分かり、厳格な統制の下での投与が再び認可されるに至りました。サリドマイド催奇形性のメカニズムは長い間謎に包まれていましたが、我々の研究グループは独自技術を用いた薬剤標的因子の探索・同定に長年携わり、2010年にはサリドマイドの主要な細胞内標的因子がセレブロン(CRBN)というタンパク質であることを突き止めました(*Science* 2010 doi: 10.1126/science.1177319)。CRBNはDDB1, Cul4, そしてRoc1とCullin Ring Ligase 4 (CRL4) 複合体を形成し、自身は基質レセプターとして機能します。その後の研究から、サリドマイドおよび誘導体がセレブロンに結合すると、その構造に応じてCRBNの基質選択性が変化して、通常は分解されないタンパク質が分解されるようになることが明らかとなりました。一例としては最近、我々の研究グループは、米国セルジーン社(現在、プリストルマイヤーズスクイブ社に吸収)とCC-885という誘導体がCRBNに結合するとGSPT1というタンパク質の分

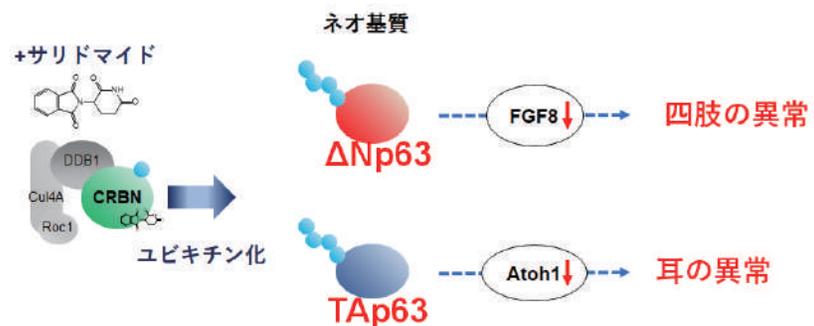


図1. サリドマイド催奇形性の分子機構. サリドマイドがユビキチンリガーゼ複合体として機能するCRBNに結合すると、新たにΔNp63, TAp63を認識できるようになり、それぞれ分解することで四肢の異常や耳の異常を引き起こす。

解が引き起こされ、このことがCC-885の急性白血病に対する治療効果に関わっていることを見出しました(*Nature* 2016 doi: 10.1038/nature18611)。その後も様々なネオ基質が発見されて来ていますが、サリドマイドの催奇形性に関わるセレブロンのネオ基質はほとんどわかっていませんでした。

結果

イタリア・ミラノ大学のLuisa Guerrini博士は長年にわたって手足や耳の発達を担うp63タンパク質の研究を行ってきました。Guerrini博士は元々p63がサリドマイド催奇形性の標的と考えていましたが、我々がCRBNを発見したことにより、p63とCRBNのサリドマイド催奇形性における関係を検証するために国際共同研究を開始しました。まずヒト培養細胞を用いた研究により、サリドマイド処理によりp63の分解が誘導されることや、この分解にはCRBNによるp63のユビキチ

ン化が関わっていることなどを明らかにしました。次に、p63が実際にサリドマイドの催奇形性に関与するかどうかについて、サリドマイド感受性動物であるゼブラフィッシュを用いた解析を実施しました。p63には大小2つの遺伝子産物(TAp63とΔNp63)が存在しますが、サリドマイドにより分解誘導を受けない点変異をもった変異体タンパク質をゼブラフィッシュに強制発現させたところ、TAp63変異体の発現はサリドマイド処理による耳の奇形を抑制し、ΔNp63変異体の発現はサリドマイド処理による胸びれ(手足に相当)の奇形を抑制するという結果が得られました。過去の研究結果から、TAp63は聴覚の形成に関わることが知られていましたが、本研究によりサリドマイドはTAp63の下流にある聴覚形成関連因子Atoh1の発現を抑制することが分かりました。一方、ΔNp63は手足・胸びれの形成に必要な増殖因子Fgf8の発現を制御することが知られ

ていました。本研究によりサリドマイドは Δ Np63 の下流にある Fgf8 の発現も抑制することが分かりました。以上の結果から、サリドマイド催奇形性として知られる手足や耳の奇形は、サリドマイドと結合したCRBNが TAp63 と Δ Np63 の分解を誘導することにより引き起こされるという結論が得られました (図1)。

今後の展望

本研究はサリドマイドの催奇形性に関

わるCRBNのネオ基質が p63 であることを明らかにしたものであり、いまだに謎の多いサリドマイドの分子機構解明を更に推し進めるものです。近年、サリドマイド骨格をもつ医薬品の研究開発が精力的に進められており、例えば抗がん剤レブラミドは年間 6000億円以上の売り上げ (世界全体) となっております。またサリドマイドとほかの疾患タンパク質に結合する薬剤を共有結合させることにより、疾患タンパク質の分解を達成する新技術であ

る Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) の開発も世界中で精力的に進められています。しかしこれまでは副作用に關与するネオ基質が不明だったこともあり、催奇形性と関係あるネオ基質の分解を起こさない安全な薬剤のスクリーニングは困難でした。本研究の成果を活用することで、p63 の分解を誘導しないサリドマイド系新薬の開発が今後期待されます。

ストレスとユビキチン鎖依存的なプロテアソームの液—液相分離

佐伯 泰 (東京都医学総合研究所 蛋白質代謝プロジェクト プロジェクトリーダー)

発表論文:

Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome

Sayaka Yasuda, Hikaru Tsuchiya, Ai Kaiho, Qiang Guo, Ken Ikeuchi, Akinori Endo, Naoko Arai, Fumiaki Ohtake, Shigeo Murata, Toshifumi Inada, Wolfgang Baumeister, Rubén Fernández-Busnadiego, Keiji Tanaka, Yasushi Saeki.

Nature 578, 296-300 (2020)



背景

近年、細胞内の液—液相分離が注目を集めている。液—液相分離とは2つの液体が混ざり合わずに互いに排除しあうことで2相に分離する物理化学的な現象で、例えば、サラダドレッシングが水と油の2相に分かれるような現象である。最近の研究により、細胞内でも特定のタンパク質や核酸が、ある条件のもとに他の成分と相分離して濃縮し、さまざまな液滴を形成することがわかってきた。「膜のないオルガネラ」として知られる核小体やストレス顆粒、PML核内ボディーなどが液—液相分離により生じること、最近では、ヘテロクロマチンやスーパーエンハンサー領域などにおいても特異的な液滴が形成し機能することがわかってきた。液

滴内では特定の分子が弱い多価の相互作用により流動性を保ったまま集積しており、また分子が比較的自由に出入りできることから、液滴がもつ機能の一つとして生化学反応の促進があげられる (Shin Y & Brangwynne CP. *Science* 357, eaaf4382, 2017)。これまで、ユビキチン依存的な液—液相分離は、オートファジーアダプターのp62において報告されているが、プロテアソーム経路では報告がなかった。

今回の論文は、高浸透圧ストレスにตอบสนองしてプロテアソームが核内で液滴を形成すること、プロテアソーム経路のユビキチンデコーダー RAD23Bとユビキチン鎖の液—液相分離がプロテアソームの液滴形成を誘導することを示したものである。

結果

① プロテアソーム液滴の発見

プロテアソームは基本的に膜結合ドメインを持たないため、細胞内を自由に動き回ることができる。実際、我々は蛍光相関分光法を用いた酵母での動態解析により、プロテアソームが細胞質と核質を比較的自由に拡散していることを報告している (*Nat Commun* 2014)。その後、ヒト細胞における動態解析を進めていたところ、偶然、高浸透圧ストレスにตอบสนองしてプロテアソームが核内に多数の顆粒を形成することを発見した (図1A)。この顆粒は刺激後わずか数秒のうちに生じ、数時間をかけて消失した。このプロテアソーム顆粒は、既知の核内ボディーとは一致しないが、ユビキチンを含んでおり、

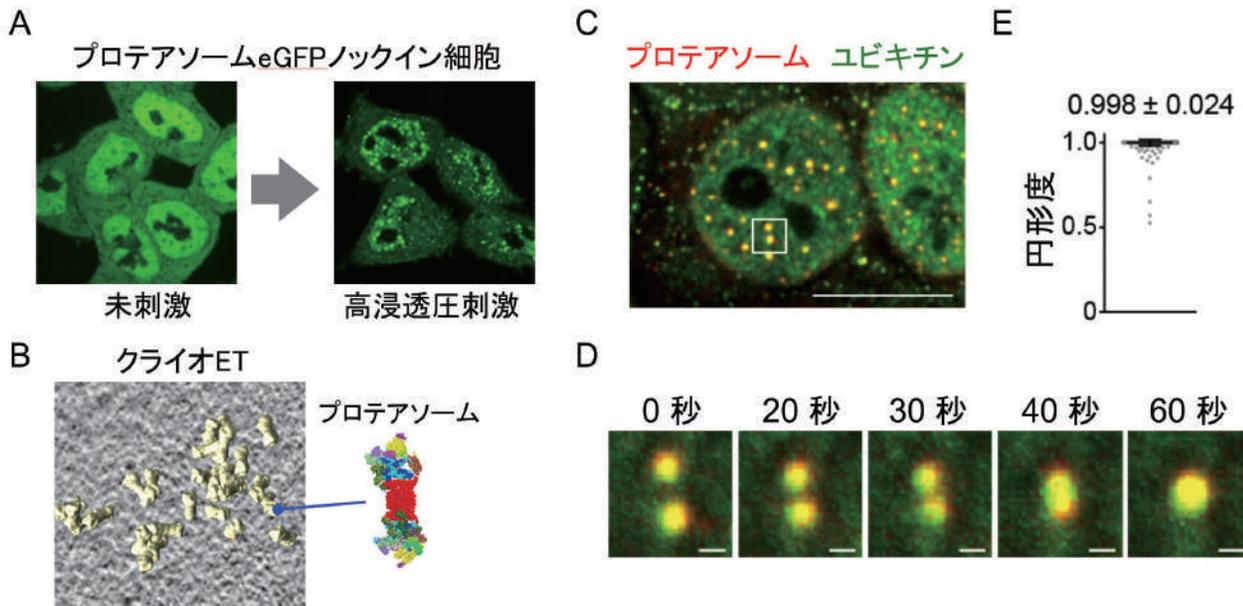


図1 高浸透圧ストレスによるプロテアソーム液滴の形成
 (A) プロテアソームeGFPノックイン細胞の蛍光顕微鏡画像。高浸透圧刺激により核内に多数の液滴を形成する。(B) プロテアソーム液滴のクライオ電子線トモグラフィー (クライオET) 解析。(C) プロテアソームFusionRedノックインeGFPユビキチン安定発現細胞の蛍光顕微鏡画像。高浸透圧刺激によりプロテアソームとユビキチンが液滴を形成する。スケールバーは10 μ m (D) タイムラプスイメージング解析による液滴融合の観察。スケールバーは0.5 μ m (E) プロテアソーム液滴の円形度。

特にプロテアソーム分解のシグナルとなるLys48結合型ユビキチン鎖とよく一致した。また、プロテアソーム阻害剤処理により顆粒のクリアランスが大きく遅延し、ユビキチン活性化酵素E1阻害剤処理では顆粒形成が完全に阻害されたため、このプロテアソーム顆粒は核内のユビキチン化タンパク質の分解の場であることが示唆された。

次いで、クライオ電子線トモグラフィーを用いたプロテアソームのin situ分子解析を実施したところ、数十分子の26Sプロテアソームがインタクトなまま集積している様子が観察された(図1B)。この集積の場には、タンパク質凝集体などの足場となる構造が観察されなかったため、液-液相分離により生じる構造体であることが想定された。そこで、液-液相分離の視点から解析を進めたところ、プロテアソーム顆粒はほぼ完全な球状構造をもち融合して大きくなること、流動性をもつこと、さらに液滴溶解剤である1, 6-ヘキサソジオール処理により数分で消失することがわかり、プロテアソーム顆粒

は新規の核内液滴であることがわかった(図1C-E)。

② リボソームのオーファンタンパク質が分解基質である

このプロテアソーム液滴は主に核質で観察されるが、それはなぜなのか? 分解されるユビキチン化基質に秘密があると考え、質量分析によるユビキトーム解析(ユビキチン化基質の網羅的同定解析)を実施したところ、リボソームタンパク質が多数同定された。リボソームタンパク質はプロテオーム解析では通常コンタミとされるため、以後の解析を進めるか悩んだが、よくよく電子顕微鏡画像を確認すると、高浸透圧刺激により核小体内のDFC(dense fibrillar component)構造が消失することに気がついた。DFCはrRNAとリボソームタンパク質が会合する場、つまりリボソームの生合成の場である。リボソームはヒト細胞では毎分7,500もの分子が作られているが、リボソーム前駆体に取り込まれなかったリボソームタンパク質(オーファンタンパク質)

は核質で速やかにユビキチン化されプロテアソームにより分解されることが知られている(Bonansack KE & Bonansack MT. EMBO J 38, e100278, 2019)。そこで、リボソームの生合成は高浸透圧ストレスに対して脆弱であるという仮説をたてて解析を続けたところ、高浸透圧ストレス刺激に反応してrRNAの転写が阻害されること、リボソームタンパク質のユビキチン化が強く誘導されることを見出した。次いでタイムラプスイメージング解析を行ったところ、リボソームタンパク質が高浸透圧刺激によりプロテアソーム液滴に局在化し、液滴内で分解されることがわかった。よって、高浸透圧ストレスにより核質に蓄積したリボソームのオーファンタンパク質がプロテアソーム液滴の主要な分解基質であることがわかった。

③ RAD23Bはプロテアソーム液滴の形成に必須である

では、プロテアソーム液滴はどのように制御されているのであろうか? 質量分析によりプロテアソーム液滴の構成因子を

探索したところ、ユビキチン依存的アンフォルダーゼp97やシャトル分子RAD23Bなどが同定された。これらの分子はプロテアソームのユビキチンデコーダーであり、高浸透圧刺激依存的にプロテアソーム液滴へ局在化することがわかった。p97はユビキチン化された基質タンパク質をタンパク質複合体から引き抜いたり解きほぐしたりしてプロテアソーム分解を補助するが、p97を阻害するとプロテアソーム液滴は顕著に肥大化したことから、液滴内のユビキチン化タンパク質の分解に重要であることがわかった。一方、RAD23BのsiRNAノックダウンあるいはノックアウト細胞では、プロテアソーム液滴の形成がほぼ完全に阻害された。ヒトには5つのシャトル分子が存在するが、siRNAノックダウン解析の結果、RAD23Bのみがプロテアソーム液滴形成能をもつことが確認された。次いで、RAD23Bノックアウト細胞でユビキチン液滴が形成しているか?について解析したところ、プロテアソームだけではなくユビキチンも液滴を形成しないことがわかった。これは全く想定外の結果であった。RAD23Bはユビキチン化タンパク質をプ

ロテアソームに運搬するシャトル分子なので、RAD23B非存在下でもユビキチン液滴自体は形成していると予想していたからである。この結果より、RAD23Bが「ユビキチン化タンパク質を集める機能」、つまり、「ユビキチン鎖を相分離させる機能」をもつ可能性が浮上した。

④ ポリユビキチン鎖とRAD23Bは共相分離する

RAD23BはN末端にプロテアソームと相互作用するユビキチン様 (UBL: Ubiquitin-like) ドメインを、分子中央とC末端側に2つのユビキチン結合 (UBA: Ubiquitin-Associated) ドメインをもつ (図2)。それぞれのUBAドメインはユビキチン単量体と1:1で弱く相互作用するが、ユビキチン鎖が形成するとアビティにより8-mer程度の長さまで指数的に結合力が增加することが知られている (Rassi et al. JMB 341, 1367-1379, 2004)。RAD23Bは2つのUBAドメインをもつため2価であり、最大2本のユビキチン鎖と相互作用できる。よってRAD23Bとポリユビキチン鎖は、いわゆる繰り返し配列の多価の相互作用

により液-液相分離する可能性がある。そこで蛍光標識したRAD23Bとユビキチン鎖を試験管内で混合してみると、予想通りRAD23Bとユビキチン鎖が共相分離して液滴を形成することが明らかとなった。この共相分離は当然UBAドメイン依存的であり、4つ以上の長さのポリユビキチン鎖が必要であった。3つ以下の長さのユビキチン鎖では高濃度にしても液滴は形成せず、長いポリユビキチン鎖では液滴サイズが大きくなった。

⑤ プロテアソーム液滴による効率的タンパク質分解のモデル

プロテアソーム液滴の形成とクリアランスについては以下のモデルが考えられる (図2)。まず、高浸透圧ストレスにより核内に大量に生じたユビキチン化基質がRAD23Bと相互作用することで液-液相分離が誘導され、ユビキチン化タンパク質が濃縮された液滴が形成する。なお、ユビキチン非存在下ではRAD23BのUBLドメインはUBAドメインと分子内相互作用することで不活化状態にあるが、ユビキチン鎖がUBAドメインと相互作用することで、構造が開きUBLドメインが自

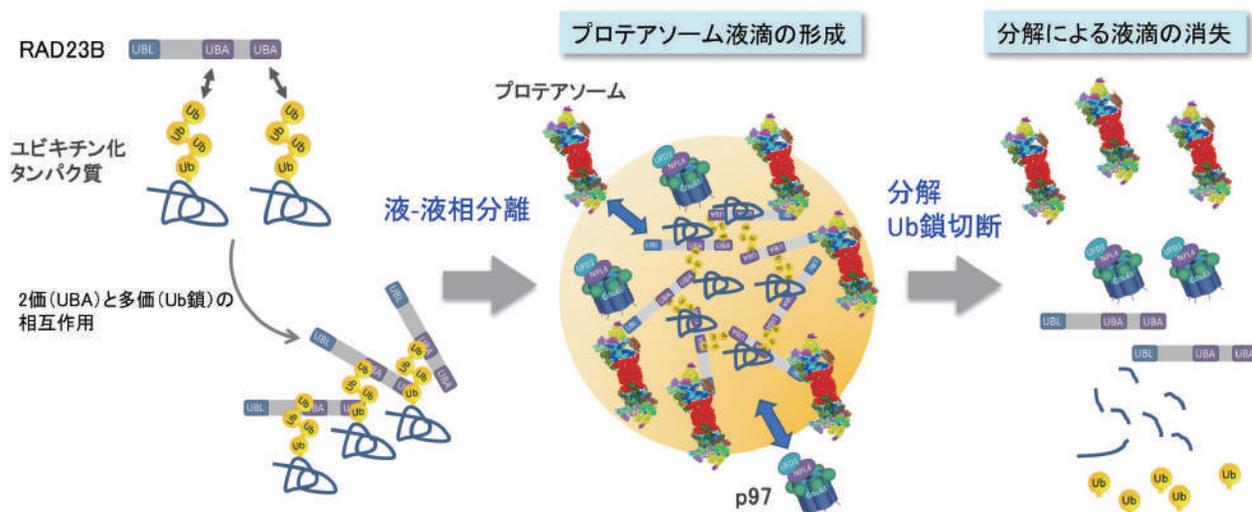


図2 プロテアソーム液滴の形成とクリアランス
高浸透圧ストレスにより生じたユビキチン化タンパク質とRAD23Bが多価の相互作用により液-液相分離し、そこにプロテアソームやp97が集積してプロテアソーム液滴が形成する。プロテアソームがユビキチン化基質を分解すると同時にユビキチン鎖もモノマーまで切断され、液滴が消失する。

由になる。UBLドメインはプロテアソームをリクルートすることで、液滴にプロテアソームを集積させる。最近、RAD23BのUBLドメインはプロテアソームを活性化させることが報告されており (Kim HT & Goldberg. PNAS 115, E11642-E11650, 2018)、プロテアソームを集積させるとともに活性化することで、効率良くユビキチン化タンパク質を分解させると考えられる。また、詳細な機構は不明だが、ユビキチン選択的アンフォルダーゼであるp97を集積させることで、プロテアソームによるタンパク質分解を促進させる。ユビキチン化基質が分解されると、ユビキチン鎖はユビキチン

単量体まで切断されるため、RAD23Bやp97、プロテアソームが解離し、プロテアソーム液滴が解消される。

今後の展望

プロテアソームの液-液相分離については解析が緒についたばかりであり、生物学的意義や形成機構の詳細には不明な点が多く起こされている。我々は、プロテアソームが高浸透圧ストレス以外の様々なストレスにより顆粒を形成することを見出しており、このストレスに応答した液滴形成は普遍的なタンパク質分解制御機構である可能性がある。今後、人為的にプロテアソーム液滴を誘導する実験

系、あるいはRAD23Bやプロテアソームをタイムリーに阻害する化学ツールを開発し、プロテアソーム液滴形成によるタンパク質分解制御機構の全容を解明したいと考えている。

最後に、このプロテアソーム液滴は7年前に発見したものであり、現象スタートの研究であったため論文に時間がかかったが、筆頭著者の安田さや香博士、土屋光博士、海保愛さんの努力が実り、また素晴らしい共同研究者（マックスプランク研究所のRubén博士、本領域の稲田先生、村田先生、大竹先生）に恵まれ、幸運にもNature誌に掲載されました。この場を借りて感謝申し上げます。

日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会 「新学術領域研究ケモユビキチン共催 ミニシンポジウム」に参加して

三澤 隆史 (国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 主任研究官)



2019年6月10~12日、名古屋にて日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会在開催され、第2日目、佐伯泰先生(都医学研)と石川稔先生(東北大)のオーガナイザーにより「新学術領域研究ケモユビキチン共催ミニシンポジウム」が開催された。

まず佐伯先生(都医学研)より、新学術領域「ケモユビキチンが拓くニューフロンティア」の全体像に関する説明のほか、最新鋭の高感度質量分析計Orbitrap Fusion Lumosによるタンパク質の網羅的変動解析、質量分析内で切断される新しい架橋剤DSSOを用いたタンパク質相互作用部位決定、インタクト質量分析解析などの最先端プロテオミクス法を用いたユビキチン研究に関する発表が行われた。

石川稔先生(東北大)は、従来の鍵と鍵穴創薬とは異なるタンパク質の機能に影響を与えないリガンドを利用したSNIPER化合物に関するご発表をされた。RAR, CRABP-I, CRABP-IIのリガンドであるall trans retinoic acidを組み込

んだSNIPERの開発研究に関する構造活性相関解析や、従来の創薬技術ではundruggableな標的であった凝集タンパク質を分解するSNIPERの開発に成功するなど、低分子を用いた創薬手法を拡大する非常に興味深いご講演であった。

藤田先生(京大医研)は、これまでのユビキチン鎖はユビキチンのリジン残基を介するものが知られているが、新規のユビキチン鎖結合様式としてユビキチンのN末端メチオニンの α アミノ基を介したユビキチン鎖を形成するLUBACの同定およびその機能を制御するステーブルペプチドに関する報告がされた。ユビキチン研究におけるステーブルペプチドの有用性を実証するご発表であり、「ケモ」の導入によりユビキチンコードを理解する本研究領域を象徴するご発表であると感じた。

沖米田先生(関西学大)は、嚢胞性線維症の原因となる塩素イオンチャンネルCFTRの遺伝子変異に着目し、その病因解明と治療薬開発研究に関する発表があった。変異型CFTRは細胞内における品質管理によってユビキチン化され分解されることで機能の低下を引き起こすことが知られている。現在治療薬として変異型CFTRの細胞膜上発現量を亢進する薬剤が上市されているが、細胞膜上に発現したCFTRも不安定であることが課題として挙げられている。このような問題点を解決すべく、CFTRのユビキチン化を促進するリガーゼRFFLを同定しCFTR-RFFLの相互作用を阻害する化合物の探索研究とその機能解析を紹介した。本研究は遺伝性疾患に対する治療薬となりうる変異型タンパク質のスタビライザーという新たな創薬手法として期待される。

伊藤先生(東京医大)は、サリドマイドの標的タンパク質として見出されたセレブロンとセレブロンが関与するユビキチン化に関するメカニズム解析に関する研究について発



表されました。セレブロンはDDB1、Cul4などとユビキチンリガーゼ複合体CRL4を形成しており、その中で基質認識を担うが、結合する化合物の性質に依存して基質認識が変換されるなど、非常に興味深い知見が得られている。サリドマイド類縁体による血液がんや催奇性に関わるネオ基質など膨大な実験データを基に説明されていた。

このように、日本のユビキチン研究をリードする5人の先

生にご講演いただき、小分子やペプチドなどの化学を利用したユビキチンの機能解析は生命現象の理解・様々な病態解明に繋がる。化学を専門にした参加者が多く参加するケミカルバイオロジー学会において、膨大な生物実験データを丁寧にわかりやすく説明していただき、ユビキチン研究に対する理解が深まったと感じている。本シンポジウムから新たなケモテクノロジーによるユビキチン研究の発展を期待したい。

新学術領域「ケモユビキチン」 第2回班会議に参加して



上田 洋司 (藤田医科大学 講師)

2019年6月22日、東京大学情報学環・福武ホールにて新学術「ケモユビキチン」第2回領域班会議が開催されました。

まず、領域代表の佐伯泰先生（東京都医学総合研究所）から新学術領域研究「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」の目指す方向性は、ユビキチン研究の飛躍的進展であり、具体的にはユビキチン化の制御機構、ユビキチンのハイジャック、新規デコーダー分子の解析研究などが展開され、領域内の活発な共同研究の推進を期待されることのご説明がありました。更に、佐伯先生から世界トップレベルの性能を保持するLC-MSであるFAIMS Proのセットアップが完了したことのご報告がありました。この最新型質量分析機により、①タンパク質の網羅的変動解析 (TMT-labeling MS3 analysisにより10種類の条件を相対定量可能)、②タンパク質間相互作用部位決定 (Cross-linking MS3 analysisによる新規ユビキチン結合ドメインの探索)、③ユビキチンコードの絶対定量 (Ub-AQUA/PRMにより、従来機の10倍高感度でユビキチンコード組成を分析)、④ユビキチンコードの直接解析 (Top-down MS analysisにより、リン酸化やアセチル化コ

ユビキチンなどの新規ユビキチンコードの発見) などが可能になるとの発表がありました。その後、学術調査官である吉田優先生（東京医科歯科大学）からも領域の説明があり、改めて領域内の共同研究を推奨されておりました。私も、これらの領域内のツールを共同研究により積極的に活用させて頂くことで微力ではございますが領域に貢献していきたいと強く感じました。

続いて公募班員の発表が行われました。最初の演題として、私（上田洋司・藤田医科大学）は、我々が見出した新規翻訳後修飾因子UBL3についての報告を行ないました。細胞外へ放出される小胞体であるエクソソームは、再び他の細胞へ取り込まれることにより、シグナルを伝播することから新たな細胞間コミュニケーション因子として知られています。しかし、エクソソームへの特定タンパク質の輸送機構は不明であり、一部はユビキチン化が関与することが知られていましたが、詳細な分子機構は不明でありました。UBL3の機能的特徴を活用することで、ユビキチン関連分子によるエクソソーム輸送への応用についての進捗状況の報告を行ないました。次に松沢厚先生（東北大学）は、近年着目されているプログ



ラム細胞死であるパータナトスにおいてユビキチン化修飾が重要であることを示され、そのユビキチン化認識を阻害する分子をスクリーニング中であるご報告されました。次に福島俊明先生（東京工業大学）は、治療薬の存在しないクッシング病に対して、その原因遺伝子であるUbiquitin-specific protease 8 (USP8) に着目した化合物スクリーニングについてご報告されました。沖米田司先生（関西学院大学）は、嚢胞性線維症の原因である塩素イオンチャネルCFTRに対するユビキチンリガーゼRFFLに関してご報告されました。特に、RFFLがE2選択的ユビキチン化を引き起こすことを示し、それを創薬開発へ繋げる研究は興味深く拝聴させて頂きました。畠山慎次先生（北海道大学）は、TRIM型ユビキチンリガーゼに関して数多くの研究成果があり、その研究を更に発展させるために、TUBE-E3法によるE3リガーゼ基質同定を行なう計画をご報告されました。一例として、すでにTRIM28の基質を同定済みであるご報告されました。川原裕之先生（首都大学東京）はプレエンブティブなタンパク質の品質管理機構におけるユビキチン化制御機構に関してご報告されました。及川大輔先生（大阪市立大学）は、直鎖状ユビキチン化に対する阻害剤だけでなく、脱ユビキチン化反応に対する阻害剤のスクリーニングに関してご報告されており、興味深いこと

に、乾癬モデル動物において効果のある化合物を既に得られているとのことでした。稲田利文先生（東北大学）はRibosome-associated Quality Control (RQC) に関してご報告されました。リボソームが停滞して衝突した状態で結合するE3ユビキチンリガーゼHel2の研究は興味深く、そして、Hel2のヒトホモログであるZnf598が自閉症に関与していることも興味深く拝聴しました。有田恭平先生（横浜市立大学）はマルチモノユビキチン化酵素であるUHRF1に関してご報告されました。「なぜ、UHRF1がモノユビキチン化のみを担うのか？」という点に着目し、NMR解析などの様々な手法によりUHRF1の反応機序を解明したご報告は興味深く拝聴しました。森戸大介先生（昭和大学）は、もやもや病の原因であるユビキチンリガーゼのミスチリンに関する研究をご報告されました。鳴海哲夫先生（静岡大学）は非水解性アルケン型ペプチドを利用したユビキチン鎖合成に関してご報告されました。アルケン型ペプチドの利用例として、アルツハイマー病の原因として知られている β アミロイドへの応用は興味深く、アルケン型ペプチドの利用により加水分解に強いユビキチン鎖が合成できるようになるとのご報告を興味深く拝聴しました。林剛介先生（名古屋大学）は、化学合成の利点と人工抗体を融合することで、K11やK29などのレアなユビキチン鎖を認識するアプタマーを合成するとのご報告を行われました。これらの技術の活用によりユビキチンコードの新たな機能が判明することが期待できると感じました。渡邊信元先生（理化学研究所）は、ユビキチンリガーゼである β -TrCPのリン酸化基質への結合に拮抗する化合物のスクリーニングについてご報告されました。岡田麻衣子先生（東京工科大学）は、個々のユビキチン鎖を認識するDNAアプタマーの探索についてご報告されました。DNAアプタマーは固有の構造を取ることから抗体にも代わる分子として、近年着目されています。この研究成果によって、個々のユビキチン鎖を認識するDNAアプタマーが合成できれば新たな検出ツールとしてだけでなく、様々な医療応用へも繋がる研究に思えました。有井潤先生（東京大学）は、ウイルス出芽におけるユビキチン化修飾の制御に関してご報告されました。伊藤幸裕先生（京都府立医科大学）は、ユビキチン反応におけるE1-2-3のステップをミミックすることで、ユビキチンと同じように導入されるケミカルプローブの開発に関してご報告されました。この研究成果はユビキチン化された標的タンパク質の動態を解析するにあたり有用なツールとなり得るため、興味深く拝

聴させて頂きました。水上進先生（東北大学）は、PROTACとPhotoスイッチの技術を融合させることにより、光を当てた箇所において分解を誘導するシステムについてご報告されました。ユビキチン化による分解は非常に速いことから、この技術の確立によって、様々な生命現象におけるユビキチネーションの時空間制御機構の解明が期待されます。北之園拓先生（東京大学）は、水中で機能する触媒開発についてご報告されました。ユビキチン鎖を認識する化合物としてUbistatin Aが知られていますが、小分子であるため非常に反応性が弱いとされています。そこで、北之園先生は高分子ポリマーを合成してユビキチン特異的に結合する分子の作製についてご報告されました。高岡洋輔先生（東北大学）は、ユビキチンコード解析のためのステーブルペプチドについてご報告されました。高橋宏隆先生（愛媛大学）は、コムギ無細胞タンパク質合成系によるDUB阻害剤スクリーニングについてご報告されました。

以上のように、まだスタートしたばかりの研究領域であるにも関わらず、ユビキチンによる様々な生命現象の解析、ユビキチン関連疾患に対する創薬スクリーニング、ユビキチンコードを検定する様々な分子ツールの開発が進捗しており、



ユビキチン研究の飛躍的進展が予見される会議となりました。これらの研究が共同研究として融合することで、個人単位の研究では見いだせない新しい研究成果が生まれることが期待できました。通常の学会ではなかなか一緒にする機会のない先生方のご発表ではありましたが、有機合成の分野などにおいて研究戦略をわかりやすく説明して頂き、非常に勉強になりました。「ユビキチン研究の飛躍的進展」のためには、新たな視点を積極的に取り入れていく必要があることを再認識致しました。今後も領域を超えた議論や情報共有を通じて、新しいユビキチンコードの理解に向けて挑戦出来ればと感じた次第です。

第19回日本蛋白質科学会年会・ 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会に参加して

安田 さや香（東京都医学総合研究所 ポスドク研究員）



日本細胞生物学会と日本蛋白質科学会による初の合同年次大会が開催された[第19回日本蛋白質科学会年会年会長：城宜嗣（兵庫県立大学大学院生命理学研究科）、第71回日本細胞生物学会大会年会長：遠藤斗志也（京都産業大学総合生命科学部）]。神戸国際会議場、神戸国際展示場を活用した規模の大きな学会となり、4つの合同企画シンポジウム、

12の共催シンポジウム、19のワークショップが開催され、盛会のうちに終了した。

新学術領域「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」では、佐伯泰先生がオーガナイザーとして、共催シンポジウムが開催された。シンポジウムのタイトルはNew frontier of ubiquitin research - from phase separation to



small-molecule degraders ユビキチン研究の新展開であり、ユビキチン鎖の相分離・相転移といったこれまで見過ごされてきた物理的性状、ユビキチン化基質の認識機構と局在制御、低分子化合物によるタンパク質分解誘導法開発など、新機軸のユビキチン研究に焦点をあてたシンポジウムとなった。

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

京都大学の森本大智先生は、ユビキチンの多重合体であるポリユビキチン鎖に着目し、凝集体形成の要因となり得るタンパク質物性について発表された。続いて筆者は、ポリユビキチン鎖とシャトル分子の液-液相分離によるプロテアソーム液滴形成のメカニズムについて、また東京大学の平山尚志郎先生は、核内ユビキチン化タンパク質の核外輸送のメカニズムに関して発表された。東京大学の佐藤裕先生は、複合体結晶構造を決定することで、ユビキチン鎖特異的認識メカニズムの詳細を明らかにし発表された。京都大学の伏屋康寛先生は、LUBAC ユビキチンリガーゼの詳細な制御機構について、また都医学研の遠藤彬則先生は、脱ユビキチン化酵素 USP8 の機能阻害による“エンドソームストレス”の誘導について発表された。さらに、東京大学の趙慶祐先生は、条件認識能を有し光照射で分解能を回復する PROTAC プローブの開発について、国立衛研の柴田識人先生は、SNIPER 及び DUB 阻害剤二つのアプローチによる発がん因子 BCR-ABL の分解誘導について発表された。最後に、東京医科大学の伊藤拓水先生は、サリドマイドの標的因子セレブロンを標的とする薬剤の分子機構について発表された。いずれの発表においても途切れることなく活発な質疑・討論が行われ、一時は立ち見も出るほどの活況を呈したシンポジウムとなった。本領域内の多様性に富む研究者らが集い連携している様子が体現・象徴されていたように思う。

若手奨励賞

大会二日目の夜には神戸ポートピアホテルで懇親会が行われた。ホテルの会場には数百人が集い、若手奨励賞の受賞発表や受賞者によるスピーチも行われ、晴れ晴れしい会となった。

細胞生物学会：若手最優秀発表賞

- ・篠田 (中野) 沙緒里さん (遠藤斗志也研究室) 「オートファゴソームの静電的成熟」
- ・金城智章さん (松田道行研究室) 「フェルスター共鳴エネルギー移動の原理に基づく二光子励起用光遺伝学ツールの開発」

蛋白質科学会：若手奨励賞優秀賞

- ・江原晴彦さん (関根俊一研究室) 「Structural basis of chromatin transcription by RNA polymerase II and elongation factors」
- ・妹尾暁暢さん (津本浩平研究室) 「低分子リガンドによる細胞接着蛋白質 P-カドヘリンの同種親和的二量体化阻害に対する分子機構解明」

細胞内の環境と現象を見据えた蛋白質科学

最終日である大会三日目も、朝から多くの参加者で賑わいを見せていた。メインホールでは、シンポジウム「蛋白質科学の新常識：ナノスケールから細胞まで」が東工大の田口英樹先生・東北大の稲葉謙次先生をオーガナイザーとして、東工大の田口英樹先生、東北大の稲田利文先生、東北大の稲葉謙次先生、東大の西澤知宏先生、金沢大の安藤敏夫先生、都医学研の田中啓二先生、6名の演者のもと開催された。立体構造決定、フォールディング解析など従来の蛋白質科学技術に、細胞内環境や生化学反応など動的な解釈を加えることで得られた、ハイインパクトな研究成果を多数ご紹介いただいた。

注目が集まる細胞内相分離

三日間の大会開催において最も注目を集めたのは、大会スケジュール最後にプログラムされた「相分離生物学」であった。相分離は Science 誌の「Breakthrough of the Year 2018」に選ばれ、Nature 誌などで総説が発表されるなど注





目を集めている。日本における相分離学の先駆者として知られる、筑波大学の白木賢太郎先生がオーガナイザーを務め、蛋白質科学と細胞生物学それぞれの立場から相分離学に携わる先生方が一堂に会するワークショップとなった。転写や翻訳の制御だけにとどまらず、相分離を利用した分子操作への展開まで、発表内容は多岐にわたり、会場は拡張に次ぐ拡張でもまだ立ち見ができるほど、熱気に包まれていた。特に、奈良医大の森英一朗先生や立命館大の吉澤拓也先生など、分野を牽引する海外のトップラボで研究成果を出された若手の先生方のご活躍が目立った。

最後に

プログラムの関係上聴講できなかったが、バイオイメージング分野の講演にも興味深いものが多くあった。新しい技術は、生きた細胞内でタンパク質のはたらく様子を1分子レベルで観察するミクロの世界から、マウスなど個体レベルで捉えるマクロの世界まで広がっており、注目を集める細胞内相分離の課題解決にも有用である。領域を横断した多様な取り組みにより、今後多くのブレイクスルーが生み出されることを期待している。

EMBO Conferenceに参加して

藤田 宏明 (京都大学 医学部細胞機能制御学 助教)

尾勝 圭 (京都大学大学院理学研究科 特定研究員)

濱崎 純 (東京大学大学院薬学系研究科 助教)



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」から支援をいただき、2019年9月13～17日にクロアチアCavtat-Dubrovnikで開催されたEMBO Conference (The ubiquitin system)に参加した。クロアチアはあまり日本人にとって馴染みのない国であるが、ヨーロッパ圏では人気の観光地らしく、確かに、地中海のカラッとした気候で過ごしやすく、綺麗な海、街並みに加え、海鮮物も美味しく、非常に素晴らしいロケーションだと感じた。

学会会場のホテルは空港から車で10分ほどの港町 (Cavtat:ツァブタット) にあり、この地域では一番大きいホテルで、プールや海水浴などの施設が充実していた。また自然に囲まれており、少し散歩すると綺麗な地中海を望むことができ、赤煉瓦で統一された綺麗な港町も近くにあるなど、非日常の中でサイエンスに集中できる環境であった。

学会はクロアチア出身であるIvan Dikic (Goethe University) の紹介に始まり、バクテリアのユビキチン修飾系のセッションからスタートした。もちろん、最初のスピー



学会会場の雰囲気

カーはIvan Dikicであり、ユビキチンのADP-リボシル化によるセリン残基ユビキチン化について最新の知見の話があった。特に、レジオネラ菌のE3 (SidE) の同一オペロン上に脱ユビキチン化酵素が存在していること、またその機能解析に加え、脱ユビキチン化酵素を不活化させたレジオネラ菌を細胞に感染させ、基質タンパク質を同定する話は面白かった。その後はビーチ近くのレストランでのwelcome partyが始まった。最高のロケーションでのこれからの4日間への期待に心躍らせる初日となった。(しかし、ここで出された料理はそれほどでもなかったのを記憶している。)

学会期間中のモーニング、ランチは非常に種類の多いビュッフェ形式で、テラスから地中海を望みながら食事をとることができた。またコーヒープレイクも地中海を望みながらコーヒー、小菓子をつまむことができ、リラックスしながらサイエンスに没頭できた。学会2日目のセッションはUbiquitin conjugation and UBL pathway → Protein disposal and cellular organizationと進んだ。膨大な内容になるので、筆者が感銘を受けたものだけ、かいつまんで記載したい(プログラムが必要な方は藤田までご連絡ください)。まずRaymond Deshaies (Caltech, Amgen) の発表で、大手製薬企業Amgenに移ったという話は聞いていたが、本気でPROTACを進めている印象を受けた。以前、Deshaiesらは、複合体を形成しているCRL1複合体プロテオームダイナミクスの絶対定量により、構成因子のストイキオメトリーやその知見から基質の分解過程を数理モデル化、シミュレーションを行っていた。本学会ではその知見を、CRL4 (PROTAC) に応用させていた。数理シミュレーションまでは出していなかったが、恐らくは、PROTAC使用した際の基質の分解をシミュレーションし、実際の薬効を予測できる

ようにするものと思われる。またPROTAC自体の開発でも、DNA-encoded化合物ライブラリー(化合物にDNAのタグが付いており、次世代シーケンサーで配列を読むことで化合物を特定できる)を用いて薬剤の開発をしていると言っていた。DNA-encoded化合物ライブラリーの特異な点はその多様性で、驚くべきことに約 10^{13} 個の化合物から構成されており、特定のタンパク質に結合する薬剤をスクリーニングするのでPROTACと相性がいいと思った。

夕方からはポスター発表が行われた。ポスター発表の時間は4時間とかなりたっぷりとりられていたが、多くの人に来ていただき、拙い英語ではあったが非常に楽しい時間であった。

3日目は、午前からはribosomes and protein quality controlのセッションが始まった。リボソーム翻訳産物の品質管理機構の解析のみならず、2日目にWade Harper (Harvard University) からリボソーム自身のタンパク質量の調節機構の話もあり、またDavid Sabatini (MIT) グループからribosomes特異的なオートファジーレセプターも近年報告されていたので(Harperの内容はリボソーム特異的オートファジーレセプターを否定する内容だったが)、流行りの分野だと感じた。また午後からは、エクスカッションが企画されており、クロアチアで最も有名な観光地であるDubrovnik (ドゥブロヴニク)へ出かけることとなった。ドゥブロヴニクへは海賊が乗るような雰囲気のある船で出向いた。ゆったりした船旅で、風が心地よく綺麗な眺めを見ながらのんびりした時間であった。到着したドゥブロヴニクは「魔女の宅急便」の街並みのモデルとなった都市として日本では有名らしいが、海外観光客には「ゲーム・オブ・スローンズ」のロケ地として有名ということだった。城壁に囲まれた都市はどこを見ても美しかった。また城壁を一周することもでき、物価こそ少し高いが、海産物が非常に美味しく人気の観光地というのも納得であった。

4日目のセッションはAging, disease and protein quality controlからsignaling and chromatin-related processesと進んだ。Michele Pagano (NYU) が既にCell紙に報告していたNrf2活性化がFbxo22によるBach1の分解を抑制することで肺がんの転移を促進する話や、Michael Rape (UC Berkeley) の細胞内のROSが少ないことを認識するシステム(ミトコンドリアの機能低下をモニターしている?)があるのでは?という提案は面白いと思った。その後、



港町の風景



絶品の料理



コーヒーブレイク

ポスター発表が3時間行われ、聞きに行った全てのポスターで親切に説明して頂き、非常に為になった。ポスターの後は、クラブでPARTYが開催された。日本の学会ではディスコのあるクラブでお酒を飲むことはまずないと思うので、新鮮であったし、ずっと踊り狂っている人もいたりとそのパワーに圧倒された。

5日目は午前のみでE3 ligases and Therapeuticsのセッションであった。このセッションではPROTACをはじめ人為的にubiquitin pathwayを操作しようという研究が多かった。中でも、オランダのHuib Ova (Leiden University) はユビキチンのバイオロジーと有機化学を融合させた研究を行っており、クリックケミストリーによるユビキチン鎖の合成をはじめ、ユビキチンをアルキル化することによって選択的なDUB阻害剤の開発など非常に多岐に渡る研究を行っており勉強になった。

また今回の会議全体を通じてcryo-EMを使った構造解析の存在感が際立っていた。従来の結晶構造解析によるスナップショット的解析では困難であった解析対象にCryo-EMを使うことで、分子複合体が働く過程の一部を見ることができ、CRLファミリーが基質をユビキチン化する際の構造 (Brenda Schulman, MPI Biochemistry) や、p97が基質をunfoldする際に、ユビキチンからunfoldしている構造の話

(Tom Rapoport, Harvard University) は面白かった。また、近年の解析技術の充実を反映し、ごく当然のように定量的・網羅的な質量分析解析が行われており、その後の研究の発展のためには、解析の切り口やツールをいかにユニークにできるかが問われている印象を受けた。主に生化学解析とケミストリーの融合技術が確実に浸透しており、AHAとクリックケミストリーを用いた新規合成タンパク質の測定は多くの発表で登場していた。一方で、ケミストリーと生物系研究者の技術融合はそこまで急速に進んでいない印象で、本「ケモユビキチン領域」の有機的連携の成功により、インパクトのある研究を世界に間違いなく発信できると確信した。

最後にポスター賞の発表や学会の締めくくりの言葉があり、皆が拍手で学会を終えた。学会自体は皆が立場を超えてサイエンスを楽しんでいる雰囲気、時には競争相手となってもお互いを尊重する空気が漂っており、非常に居心地の良い、素晴らしい学会だと思った。若い学生さんは、是非頑張るって研究し、成果をこういった場で発表するとモチベーションの一つになると思うので、海外学会に参加する機会が増えるといいと思う。

また最後に、素晴らしい機会を与えていただいた領域代表並びに計画班の先生方に感謝しております。



ドゥブロヴニクへの観光船



ドゥブロヴニクの町並みと城壁



Night Partyでの熱いdiscussion

日本癌学会「Cancer chemistry for drugging undruggable targets」に参加して

築茂 由則 (国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部 主任研究官)



2019年9月26~28日、京都にて第78回日本癌学会学術総会が開催され、第2日目、Alessio Ciulli先生 (Univ of Dundee) と内藤幹彦先生 (国立衛研) のオーガナイザーによりシンポジウム「Cancer chemistry for drugging undruggable targets」が開催された。

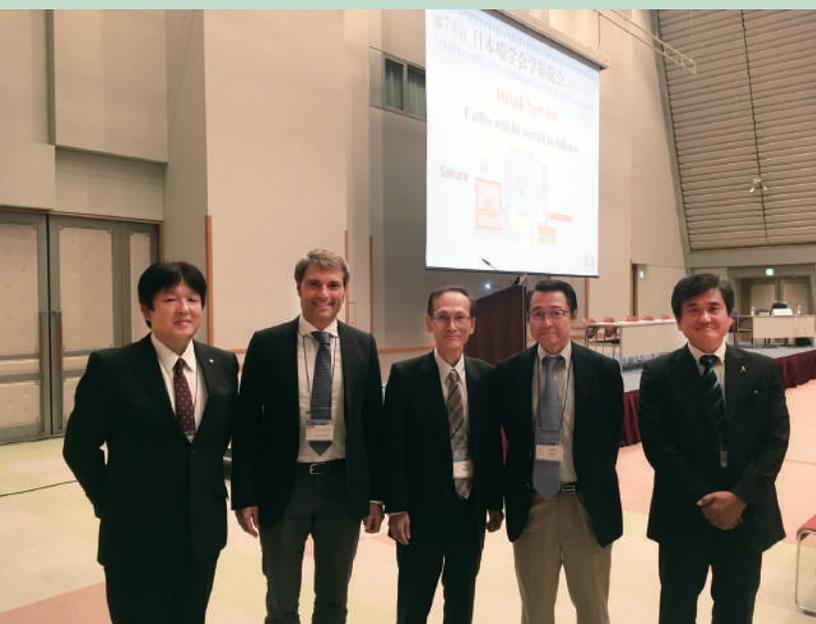
本シンポジウムは全て英語にて講演が行われた。

最初の演者である半田宏先生 (東京医大) は、「Cereblon Modulators」というタイトルでご講演され、サリドマイドやその誘導体が、Cullin Ring E3 ligase・セレブロン (CRBN) に結合することで従来の基質とは異なる新たな基質 (ネオ基質) を分解し抗腫瘍活性を発揮する、という半田先生のここ最近における代表的な成果についてご紹介いただいた。いずれの成果もエポックメイキングと言えるものばかりで圧倒されると同時に、半田先生の「サイエンスは個性とプライド」という信念を感じさせるご発表でした。

Alessio Ciulli先生は、「Structure-based PROTAC design to degrade undruggable cancer targets」というタイトルでご講演された。Ciulli先生はこれまでに、E3 ligaseの構造をベースに低分子リガンドの開発を進めてこられた。先駆的な研究となったVHL E3リガーゼの構造をベースに開発したPROTACの1つBET分解薬MZ1をはじめ、がんを発現する様々な標的を分解する新しいPROTACの開発についてもご紹介された。1例として、ヒト癌の20%ほどに変異が見られるBAF複合体に着目し、その分解薬ACBI1が形成する複合体構造と分解活性の相関、ならびにその抗腫瘍活性などが示された。PROTACによる標的タンパクの分解にはTernary complexの構造最適化が非常に重要であることをわかりやすくご発表いただきました。

内藤幹彦先生は、「Hijacking IAP ubiquitin ligases by SNIPERs to induce protein degradation」というタイトルで、ハイブリッド化合物タイプの分解誘導薬SNIPERについてご講演された。SNIPERは、分解したい標的タンパク質のリガンドとE3 ligase IAPのリガンドのハイブリッド化合物である。内藤先生はIAP結合化合物メチルベスタチンを発見したことを契機に上述したハイブリッド化合物タイプの分解誘導薬を着想され、これまでに開発されてきた様々なSNIPER (ER、TACC3、BCR-ABLなど多数) についてご発表された。さらにSNIPERの特徴として、抗アポトーシスタンパクであるIAPを同時に分解できることや、持続的な標的分解および細胞増殖阻害など、従来の低分子阻害剤と比較し大きな利点を有していることが述べられ、今後のタンパク分解医薬品開発への期待を感じさせるご講演でした。

小比賀聡先生 (大阪大) は、「Basic principles of oligonucleotide therapeutics and approaches for



cancer treatment」というタイトルで講演され、大きく4つのタイプ (siRNA、Antisense、Decoy、Aptamer) が知られる核酸医薬品の中でも特に力を注いでいるアンチセンスオリゴについてご紹介された。アンチセンスオリゴは、標的mRNAと配列特異的にハイブリダイズしてその発現を制御でき、低分子化合物に比べると阻害形式がシンプルでアプローチしやすい。その一方、安定性や標的特異性などの改善が課題となっていた。小比賀先生は、核酸の糖部分やリン酸部分の化学修飾により安定性が飛躍的に改善されることや標的mRNAの2次構造 (stemやloop構造) が抑制活性に大きく影響することなど核酸医薬の分子設計上のポイントについて詳しく解説されていた。また、最後にはアンチセンスオリゴを用いた癌治療への最新の成果についてもご紹介いただきました。

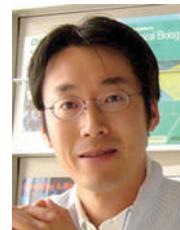
永瀬浩喜先生 (千葉県立がんセンター) は、「Drug discovery targeting genome DNA by using pyrrole-imidazole polyamide-drug conjugates」というタイトルで講演された。Pyrrole-imidazole polyamide (PIP)

は、DNA二本鎖に配列特異的に結合する低分子有機化合物で、DNA二重らせん構造の表面上の溝に入り込み可逆的に結合する性質を有する。永瀬先生は、変異KRASをはじめ、様々な変異がん遺伝子を標的とするPIPに薬剤をコンジュゲートしたPDC (PIP-drug-conjugate) の合成に成功し、細胞モデルやマウスモデルにて抗腫瘍効果があることを示された。また、PIPにSAHA (HDAC阻害剤) を結合したPIP-SAHAによる人為的遺伝子発現制御、テロメア特異的PIPを用いたがん細胞の検出、変異ミトコンドリアDNA特異的に結合するPIPを用いたミトコンドリア異常症の治療薬開発など非常に多岐にわたる応用例もご紹介いただきました。

今回の講演ではタンパク分解医薬品開発の第一人者である3人の先生に加え、核酸 (DNA、RNA) を標的とした治療薬開発をリードする2人の先生も参加されたことで、これまで以上に新たな創薬モダリティの波を感じる事ができた。こうした様々なモダリティが登場したことで、undruggableな分子を標的とした治療薬開発は今後もますます加速していくことが期待された。

化学フェスタ2019 報告

岡本 晃充 (東京大学先端科学技術研究センター 教授)



日本化学会秋季事業第9回化学フェスタ2019が2019年10月15日(火)～17日(木)の会期でタワーホール船堀にて開催され、その中のコラボレーション企画として、10月16日(水)の13時30分-16時45分に特別企画「ユビキチンは令和の新創薬ターゲット！」と銘打って、われわれの新学術領域研究「ケモユビキチン」から5名の講師を出して講演会を行いました。

ユビキチンは化学研究者の中では決してメジャーな分子

ではないことから、まず各演者がそれぞれの講演の冒頭でユビキチンについて紐解いたのちに、新機軸のユビキチン解析ツールを開発するためにはどのような化学が今必要なのかについて、ユビキチン研究の現況と合わせて議論しました。

演者は、都医学研・佐伯領域代表、大阪市立大学・及川先生、国立衛研・大岡先生、東北大学・石川先生、そして東京大学・岡本(筆者)が担当しました。化学フェスタ側から、門外漢の研究者でもとつきやすいタイトルをお願いしま



御講演の石川先生

すと依頼されていまして、各先生が工夫された演題を付けてられています。講演会は、まず、開会のあいさつとして佐伯領域代表から、ユビキチンのイロハについてご説明をいただきました。引き続き、佐伯領域代表によって、「ユビキチンによるタンパク質分解のしくみ: We will degrade you !」のタイトルで、プロテアソーム分解について丁寧に解説いただいた後、プロテアソーム阻害剤の可能性について熱く語っていただきました。続いて、及川先生が「“まっすぐ”なユビキチン鎖を狙った創薬アプローチ」というタイトルで、“まっすぐ”なユビキチン鎖であるM1鎖を合成するユビキチンリガーゼ複合体 (LUBAC) に対する低分子阻害剤について、豊かなアイデアを披露されました。また、大岡先生は、「新しい創薬パラダイム～狙ったタンパク質を特異的

に分解する低分子薬の開発～」のタイトルで、SNIPER分子の詳細なデザインを示して、海外の研究者との開発競争とそれらに対する新作のSNIPER分子の利点について大いに議論を展開されました。短い休憩をはさんだ後は、石川先生が、お子さんと一緒に考えたタイトル「ワルなタンパク質をぶっ壊す小柄な薬」のもと、凝集タンパク質のケミカルノックダウンの概念を説明された後に、変異ハンチンチンを例に研究の展開を説明されました。最後に、岡本が「タンパク質は化学合成で用意しませんか？」のタイトルで、研究室で開発された小型タンパク質の化学合成法について解説しました。座長については前半を岡本、後半を佐伯領域代表が勤めました。

化学フェスタでは、産学官の交流深耕と連携促進を目的としており、参加者の3分の1が化学メーカーの企業研究者です。次世代電池や膜分離技術など最新化学技術のセッションが多い中、バイオ関連のセッションは聴衆が少ないことがしばしばなのですが、このユビキチンのセッションは、多くの聴衆が集まり大いに議論することができました。このことについて、実行委員長から感謝の言葉をいただいております。化学の観点からのユビキチンの研究は今後ますます重要になっていく中で、産学の化学者が集まる本学会で啓蒙活動できたことは大変有意義であったと感じています。

日本分子生物学会 「化合物を用いたプロテインノックダウン 技術の開発と応用」に参加して

大岡 伸通 (国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部 室長)



2019年12月3～6日、福岡にて第42回日本分子生物学会年会が開催され、第3日目、佐伯泰先生(都医学研)と内藤幹彦先生(国立衛研)のオーガナイザーによりシンポジウム「化合物を用いたプロテインノックダウン技術の開発と応用」が開催されました。

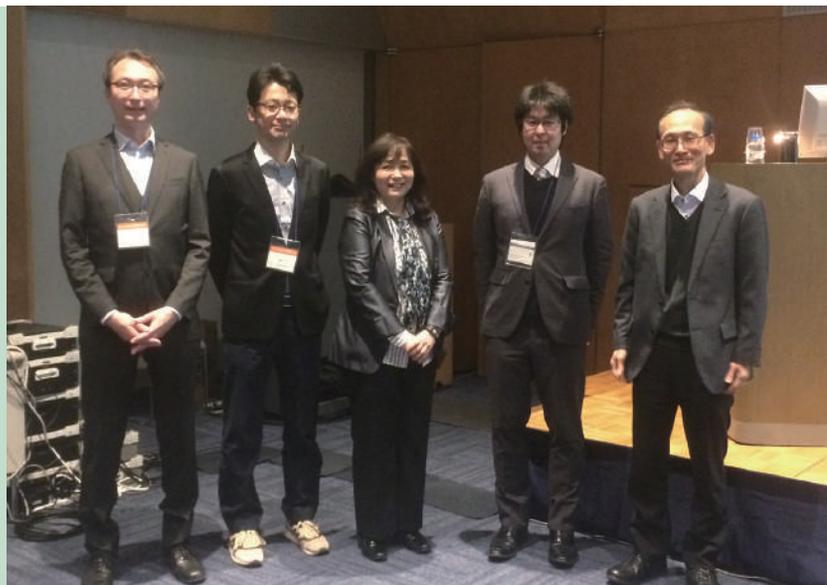
今回のシンポジウムでは、化合物により標的タンパク質を分解するプロテインノックダウン技術の開発やその分子生物学的な応用をテーマにして4名の演者(写真)が発表しました。まず内藤先生より、プロテインノックダウン技術の開発に関する歴史と4演題の概要について簡単にご説明があり、

続いて4演題の発表が行われました。

最初の演者の鐘巻将人先生（遺伝研）は、植物由来デグロンタグが付加した標的因子をオーキシン依存的に分解することを可能にするオーキシンドグロン（AID）の開発について発表されました。コンディショナルデグロンシステムであるAID技術では、遺伝学的にタグを付加した標的タンパク質をオーキシンにより非常に短時間で切れ味よく分解することが可能であること、ゲノム編集などにより長時間かけて標的タンパク質を消失させたときには見られないフェノタイプを解析することが可能であることを複数の実例を示して大変分かりやすくご講演されました。ケモテクノロジーを利用して生命現象を解明する本新学術領域テーマとも非常にマッチした発表内容でした。鐘巻先生はまた、マウスin vivoでも利用可能な改良型のAID技術についてもご紹介され、標的タンパク質分解誘導薬（PROTAC）開発への活用例についてもご説明されました。

内藤幹彦先生（国立衛研）は、キメラ化合物（SNIPERやPROTAC）によって標的タンパク質を分解するプロテインノックダウン技術についてご講演されました。まず、SNIPERやPROTACに関しての概説があり、内藤先生が開発されたSNIPERの開発経緯や、マウスin vivoでも薬理効果を発揮する改良型SNIPERの開発について、分子生物学的なデータを示して分かりやすくご講演されました。また、芳香族炭化水素受容体（AhR）を標的タンパク質分解のE3リガーゼとして利用した新しいキメラ化合物の開発についてもご発表され、創薬におけるSNIPERやPROTACの特徴やケミカルバイオロジーを利用したユビキチン研究への応用についてもご説明されました。

宮本悦子先生（東京理科大）は、ユビキチン化に依存しないケミカルプロテインノックダウン技術であるCANNDYについて、その開発経緯やPROTACとの違い、創薬技術としての将来性などについてご講演されました。宮本先生は、プロテアソーム阻害剤の結合親和性を保持して阻害活性をなくした化合物をプロテアソームタグとして活用することで、標的タンパク質を直接プロテアソーム分解へと導く化合物



の開発に成功したこと、マウスin vivoでも変異型KRASを特異的にノックダウンし薬理効果を発揮する化合物を既に開発したことなどについてご紹介されました。

伊藤拓水先生（東京医大）は、サリドマイドによる催奇形性の分子機構を中心に講演されました。まず、サリドマイド結合因子として同定したCRBNがE3リガーゼの基質レセプターとして機能することを世界に先駆けて発見された経緯や、サリドマイドやその誘導体によるCRBN E3モジュレーターとしての機能が薬理効果を発揮するためにも重要であることを明らかにしたセルジーン社との共同研究結果などについて、明瞭なデータを交えてご説明されました。さらに、サリドマイドによる催奇形性の原因として、サリドマイドの鏡像異性体の重要性や新しく同定したCRBNネオ基質などの最新の結果についてもご講演されました。伊藤先生ならではの現場目線での発表スタイルは非常に分かりやすく、大変聴き心地のよいご講演でした。

最後に総括として佐伯泰先生がご登壇され、プロテインノックダウン技術の創薬における国際的な盛り上がりや基礎研究におけるツールとしての重要性を述べられて、このシンポジウムを締めくくられました。また、2020年10月末に開催される本新学術領域主催の国際シンポジウム「Ubiquitin New Frontier 2020」についてのご紹介もありました。

ASCB|EMBO 2019 meetingに参加して

福嶋 俊明 (東京工業大学 科学技術創成研究院 助教)



2019年12月7日から11日までの期間に、米国ワシントンDC Walter E. Washington Convention Centerで開催されたASCB|EMBO 2019 meetingに参加した。今回は、同じ研究室に所属する修士2年生の内藤聡美さん、同じく修士2年の柿原慧遵(けいじゅん)君との3人旅で、3人それぞれがポスター発表を行った。学生2人は国際学会に参加するのが初めてだったので、発表資料の作成や英語での討論の模擬練習など、数ヶ月前から念入りに準備を進め、12月を迎えた。

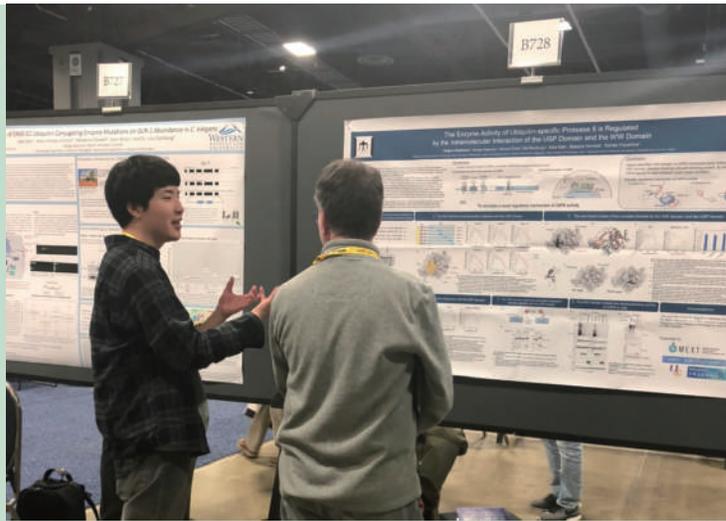
旅慣れない学生を引率しながら羽田発のJAL機に搭乗し、ニューヨークを経由してワシントンDCに入った。学生2人

は機中でも発表練習に余念がなかったが、到着間際に機内アナウンスで「街全体がクリスマスイルミネーションで彩られています。どうぞお楽しみください」と聞いた途端、興味津々といった表情を浮かべていた。国際学会で様々な経験を積むのみならず、海外の文化に触れること自体が若い学生にとって大きな刺激・人生経験になるのだと改めて感じた瞬間だった(写真は、経由地ニューヨークの空港で内藤さんが撮影したものです)。

さて、現地に到着し、体調を整え、いざASCB|EMBO meetingの会場に向かった。多種多様な細胞生物学研究の発表が組まれており、タブレット端末でプログラムをチェックしながら巨大な会場内を行き来した。学会全体としては、超解像顕微鏡、クライオ電子顕微鏡などの細胞/タンパク質イメージング技術の進化に目を見張るものがあった。企業ブースも顕微鏡メーカーが大半を占めていた。そのようなイメージデータやオミクスデータを機械学習に基づく手法で大規模解析する試みも多数紹介されていて、今後の展開が楽しみである。参加者の中で女性研究者の割合が高いことも印象的だった。加えて、様々なバックグラウンドの研究者や学生を対象としたキャリア講習会がたくさん企画されていたことも、大変印象的だった。

ユビキチン関連分野では、不良タンパク質が細胞外へ排出される分子機構に関して、「ERに局在する脱ユビキチン化酵素USP19がDNAJC5と協調してミスフォールドしたタンパク質を認識し、これらのエンドソームへの輸送ひいては細胞外への分泌を促す(Lee et al., NIDDK/NIH)」ことが報告されており、不良タンパク質の脱ユビキチン化の意義について発表者と議論を交わした。液-液相分離も絡めた研究として、「DNA修復に関わるヒストンのユビキチンリガーゼ





RNF168とユビキチン鎖が、液-液相分離を引き起こす (Murugesan et al., Max Planck Institute)、「酵母のユビキチン結合タンパク質Ede1 (ヒトEPS15のホモログ) は分子内の非構造領域を介して分子集合体を形成し、液-液相分離を引き起こす (Kozak et al., University of Genova)」などが紹介され、これらの液-液相分離で形成された「場」の細胞生物学的意義について議論した。また、柿原慧遵君は「脱ユビキチン化酵素USP8の自己阻害機構の分子基盤」を発表し (写真)、私は「USP8の遺伝子変異がクッシング病を引き起こす分子メカニズム」を発表した。他に、「ユビキチンリガーゼTRIM9とTRI67はフィロポディア形成や軸索誘導の制御に競合的に働く (Boyer et al., University of North Carolina)」なども興味深い研究であった。

オルガネラ間のコンタクトサイトの構成分子の同定と機能解析の研究は数年前から盛んになっているが、今回の学会でも様々な発表を聞き、分野の発展ぶりを知ることができた。具体的には、「エンドソーム-ミトコンドリア間のコンタクトがエンドサイトーシスの制御に重要である (Sato et al., 北海道大学)」、「ER-エンドソームコンタクトサイトに存在するTMEM16KはCI-MPRの逆行輸送に重要な役割を果たす (Petkovic et al., UCSF)」、「ER-リソソーム間のコンタクトによってmTORC1の活性が制御される (Lim et al., UC Berkeley)」などの発表があり、オルガネラコンタクトサイトが物質輸送やシグナル伝達のホットスポットであるという認識を強めた。私たちのグループの内藤聡美さんは、「プロテインキナーゼNr6が細胞膜近傍の局所で新規機構を介してAktシグナルを抑制する」ことを紹介したが、他のグループは「Akt活性化因子mTORC2はエンドソームで活性化している (Kim et al., Korea Basic Science Institute)」

と報告し、Akt活性の時空間的な制御について議論を交わすことができた。

学会期間、空き時間を工面し、近郊のBethesdaにあるNIHまで足を伸ばした。私たちのグループで博士号を取得し、東京都医学総合研究所・蛋白質代謝研究室を経て、約1年前からNIHの高浜洋介先生 (胸腺研究) のラボのポスドクとして研究をしているXuan Xieさんに会うためだ (写真)。NIH特有の少人数チームからなる研究室を見学させていただいた後、近くのビアバーで旧交を温めた。最初は、日本との研究環境の違い、特に、徹底した分業に驚いたというXieさん。現在はそのような研究スタイルにも慣れたとのこと。ますますの活躍を期待したい!

今回の学会参加を通じて、ユビキチン研究を含む細胞生物学研究の最新動向を知ることができ、また、関連分野の若い海外研究者と活発な議論をすることができて、刺激的な数日間であった。同行した内藤さんと柿原君も堂々と発表を行い、ひとまわり成長した様子だ。1-2年後、この学会でさらに面白い発表ができるよう明日からまた頑張ろうと思いつつ、帰国便に搭乗した。余談だが、学会期間中にバスケットボール ワシントン・ウィザーズの試合を観戦する機会があり、いま話題の日本人プレイヤー八村選手の奮闘ぶりを見た。時差ぼけと学会発表の疲労で少しぼんやりしながら、私のグループの学生も近い将来海外ラボで奮闘するのかなと、試合を見ながら夢想していた次第である。

今回の旅費の一部は、東京工業大学基礎研究機構大隅塾にサポートしていただきました。この場を借りて、感謝申し上げます。



ここが私のアナザースカイ ～メリーランド～

山野 晃史 (東京都医学総合研究所 主席研究員)



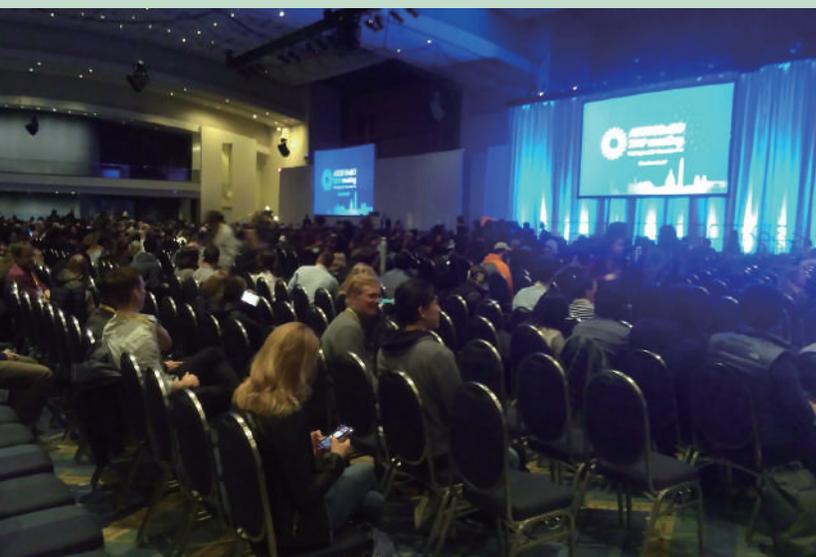
私も福嶋らと同様、2019年12月7-11日の日程でアメリカ・ワシントンDCで開催された2019 ASCB/EMBO meetingに参加したので、その報告をさせていただきます。最新の研究報告というより、個人的な感想ばかりとなりますが、ケモユビキチンの若手研究者の方に対して、より一層の国際交流や国際学会の参加を促す思いを強く抱いているので、ご了解いただければ幸いです。

ASCB meetingはアメリカ細胞生物学会によって運営され、年に1度米国のどこかで開催されます。最近EMBO (欧州分子生物学) とコラボして、ヨーロッパからの参加者を増やし、その規模を大きくしているようです。私は2011年から2014年までNIH (アメリカ・メリーランド州) に留学していたので、ワシントンDCでASCBが開催されるチャンス待ち望んでいました。会議が開催されたワシントン

DCのダウンタウンとメリーランド州ベセスダにあるNIHは地下鉄レッドラインを使うと30分程度で行き来できるからです。時差ボケに苦しみながらも、1) NIH日本人研究会でのセミナー、2) ASCB meetingで最新のミトコンドリア研究の情報収集、3) ASCB meetingでのポスター発表、4) メンターであったNIHのRichard Youle研でのセミナー、5) Youle研のポスドクと6時間ぶっ通しの研究討議、という多忙なスケジュールを遂行でき、非常に有意義な1週間となりました。さらにNIHではPIである高濱先生 (とポスドクのXieさん) とお会いし、ASCB meetingでは旧友のAlicia PickrellやShireen Sarrafと5年ぶりの再開を果たすことができました。

ASCB meetingに参加して改めて感じたことも以下に記したいと思います。ポスター会場が広いことは想像していましたが、企業ブースの占める割合が高いことに驚きました。ユビキチン研究をサポートする企業ブースもあり、実際、LifeSensors社はPROTAC開発の相談受付を行っていました。アカデミアのみならず、企業の参入や企業とのコラボを促進していることを実感しました。ポスター討論も活発で、ASCB meetingの中核はシンポジウムやワークショップではなく、ポスター討論にあるのではとってしまうほどでした。発表者は若手研究者が中心でありましたが、若手からシニアまで年齢層の垣根を超えて、時にはノートパソコンで動画を見せながら、自由な討論が行なわれていました。小さな子供もポスター会場を走り回り、企業ブースのグッズ収集を楽しんでいる、まさに「自由」。

最近、海外留学する若手研究者の減少のみならず、国際学会に参加する機会も少なくなっているとよく耳にします。もちろん、渡航費を含めて国際学会に参加する費用は多額と



ASCB meetingシンポジウムの開始直前の様子

なりますが、ぜひケモユビキチン領域のサポートで多くの若手研究者が海外の自由かつ活発な雰囲気を味わってもらえればと思います。最後に国際学会に参加して、最新の研究発

表を見たり聞いたりすることも重要ですが、その土地の文化に触れるという経験も大事なことだと思います。多くは語りませんが、写真を見ていただければわかると思います。



Fuddruckers (日本未上陸) のハンバーガー



Chipotle (日本未上陸) のメキシカン



Nando's (日本未上陸) のペリペリチキン

新学術領域「ケモユビキチン」 第3回班会議に参加して

林 剛介 (名古屋大学大学院工学研究科 准教授)
折井 みなみ (昭和大学医学部 ポスドク研究員)



2019年12月17日から19日まで、千葉県南房総市のホテル&リゾート南房総で開催された新学術領域「ケモユビキチン」第3回領域班会議に参加しました。本領域が生物と化学を融合させた複合領域ということもあり、「いかに専門性の異なる研究者が融合して新しい研究を生み出していくか」ということが大きな課題の一つですが、6月に東京で行われた第2回班会議の時に比べて融合度が増していると実感しました。これも化学者と生物学者がお互いに歩み寄ろうという意識が高まってきた結果だと考えられます。公募班員にとっては半年間という短い期間ではありましたが、先生方がそれぞれの専門性を活かした素晴らしい研究成果について発表がありました。ここではそのいくつかの研究をピックアップしてレポートさせていただきます。

高岡先生は、転写関連タンパク質のユビキチン化を調節す

る化合物に関する研究の進展およびステーブルペプチドを用いた標的蛋白阻害能の向上について発表されました。北之園先生は「ユビキチンを認識する合成高分子」という難易度の高いテーマに取り組まれており、様々な高分子がRAFT重合によって合成可能になりつつあることを示されました。水上先生も「タンパク質分解の光制御」という非常に挑戦性の高いテーマを着実に推進されており、独自の光スイッチ化合





物について報告されています。伊藤先生は、ハイレベルな有機合成化学を武器に「ユビキチン鎖に組み込まれ得る人工化合物」という挑戦性の高い研究を進められており、多段階の化学反応に取り組まれています。岡田先生はユビキチン鎖を特異的に認識するDNAアプタマーをアレイ化するための基盤の構築について報告されました。また鳴海先生は、オリジナル技術である「ペプチド結合等価体」をユビキチンへ組み込むことに成功されています。筆者(林)は、ソルターゼと呼ばれるペプチド連結酵素がユビキチンプロテオミクス解析に応用できる可能性を示しました。計画班の化学を専門とする先生方についても、岡本先生グループではライゲーションを用いたユビキチンの合成ルートが確立されており、吉田先生グループからは新たなUbTAC技術を確立すべく有機合成化学を用いた新たな活性化化合物の合成だけでなく、化合物アレイから重要な化合物が次々と見つかっています。内藤先生グループではオリジナルのSNIPER技術をより発展させた新たなケミカルプロテインノックダウン技術が誕生しつつあります。今後、本領域から生まれたユビキチン生物学を解析・制御するための新たなケモテクノロジーが学会発表や論文という形で報告され、ユビキチン生物学の発展に貢献していくことが期待されます。

佐伯先生は最近のhigh impactな研究成果の紹介と、特に

p97とコファクターについて話されました。稲田先生はリソソーム品質管理におけるHel2の役割について新たな知見と、加えて新生ポリペプチド鎖修飾であるCAT tail付加について新しい展開を紹介されました。石川先生はフォールディング異常に伴う神経変性疾患において異常タンパク質の分解を誘導するため、中枢移行するよう工夫された低分子について発表されました。村田先生はプロテアソーム形成阻害技術開発の進展とまたユビキチン化を介さない分解系の開発などについて話されました。山野先生はPINK1非依存的なマイトファジー誘導について発表され、さらにマイトファジーに必要な因子間の結合について詳しい解析を紹介されました。川原先生は小胞体のpreemptive quality controlにおける分解システム的作用と新たな定量プローブについて発表されました。畠山先生は自己免疫疾患や炎症を起こすTRIM28ノックアウト細胞における特異的な基質トラッピングでの結果を報告されました。有井先生は宿主のESCRT IIIを利用するヘルペスウイルスの出芽において、ESCRT IIIをリクルートするNuclear Egress Complexの内ESCRT IIIの凝集に重要な因子の同定を報告されました。金子先生は腎臓髄質の集合管に多く発現し、高浸透圧下で発現が誘導されるユビキチンリガーゼについて、リソソームとの関わり方の観点から発表されました。筆者の所属グループ(森戸)は巨大ユビキチンリガーゼの活性中心変異によりもやもや病が起こるメカニズムについて報告しました。

会場につくまでの道すがら、まだ多くの家々の屋根がブルーシートに覆われているのを目にしました。先日の台風被害からの復興に寄与する意味合いも込めて本会場が選ばれたという経緯を聞いて、班会議中どこか背筋の伸びる思いが続いていました。会議終了後も夜まで、なかには朝までディスカッションを楽しんだグループもあり充実した時間を過ごすことが出来ました。今回の開催にあたりご尽力くださった内藤先生、出水先生をはじめ運営の方々に厚く御礼申し上げます。





第3回ケモユビキチン班会議ポスター優秀賞：受賞コメント

土屋 光

ストレス依存的なプロテアソーム液-液相分離

この度は貴重な賞をいただきありがとうございます。またポスターを聞きに来てくださり、ご意見ご助言くださった多くの先生にも感謝いたします。相分離の研究は解析手法があまり確立されておらず、まだまだ不明な点が多く残されています。今後は本領域で開発に取り組んでいるユビキチン修飾解析のための新しいツールや方法を用いて研究をさらに発展できればいいと思います。最後に本研究は、当研究室の安田さんや海保さんをはじめとした蛋白質代謝研究室の皆さまや村田先生、稲田先生をはじめとする多くの共同研究によって遂行することができました。関係各先生方に再度お礼を申し上げたいと思います。今後もこの貴重な経験を活かしさらに精進していきたいです。ありがとうございました。

大東 宣貴

ユビキチンリガーゼHul5による静止期のプロテアソームの局在制御機構の解明

この度は優秀ポスター賞をいただき、大変嬉しく光栄に存じます。受賞は私個人の力ではなく、村田茂穂教授を始めとする多くの蛋白質代謝学教室の方々のご指導の賜物であることは言うまでもなく、皆様にはこの場を借りて心より御礼申し上げます。ポスター発表では、多くの先生方がご興味を持って聴きにきてくださりました。ユビキチン研究の専門家の方々が集う場であったこともあり、ディスカッションでは自分では考えつかないような視点からコメントをいただくなど、新しい気付きもありました。今回の受賞を励みにして、今後もより一層研究活動に邁進していきたいと存じます。

柴田 識人

脱ユビキチン化によるがん特異的融合タンパク質の安定化

国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部の柴田識人と申します。このたびは思いがけずポスター優秀賞を受賞し、大変恐縮しております。本研究は「がん特異的融合タンパク質はがん細胞でなぜ安定に存在できるのか」という素朴な疑問から出発した仕事です。着想から数年を要してしまいましたが、内藤幹彦部長をはじめ多くの先生の助けで、ようやくここまで形にすることができました。このように本受賞はこうした先生方との共同研究の賜物です。この場を借りて諸先生方に感謝申し上げますと共に、今後も質の高い仕事をこの「One team」から発信できるよう、私自身努力していきたいと思っております。

新垣 沙希

14-3-3 protein regulates USP8-STAM complex formation and the subcellular localization

この度は優秀ポスター発表賞を頂き誠に感謝申し上げます。素晴らしい研究環境の提供と、研究生活を支え、指導して頂いている福嶋先生をはじめとする研究室のメンバーに御礼を申し上げます。また、評価して頂いた審査員の皆様に感謝します。Cushing病は患者数の少なさから製薬会社等の機関では取り扱いが難しい疾患です。このような疾患の有効な治療薬の開発に向け、その発症機構の解明をしていくことが大学等の研究機関の役割の一つだと考えています。その一員として、将来的にCushing病の治療法の開発につながるよう、土台となる発症分子機構の解明を進めたいです。今後も楽しさと誠実さを持って生命科学に向き合い、分子生物学の発展に貢献できるよう精進してまいります。

杉山 誉人

リボソームユビキチン化によるコドン適応度依存mRNA分解制御

ポスター賞に選出していただき、ありがとうございます。私自身、ケモユビキチンの班会議に参加させていただくのは2度目で、ユビキチンを専門としたの方々の中から選んでいただいたことを、とても光栄に思います。本班会議では、ミュンヘン大学Roland Beckmann研究室との共同研究で行われたCryo-EMを用いた構造解析、当研究室で行われたRibosome profiling、mRNA安定性試験の成果を併せ、普遍的なmRNA分解制御におけるリボソームのユビキチン化の重要性を発表しました。私は、主にmRNA安定性試験を担当しましたが、この間、大量のノーザンブロットが棒グラフに集約されてしまう切なさを抱く一方で、様々なアプローチで行なった研究データのそれぞれのピースが、パズルのように矛盾なく埋まっていくことに楽しさを感じていました。最後に、本会議でポスターを見に来ていただいた先生方、共同研究者の先生方、当研究室においてご指導いただいた稲田先生、松尾先生に深く感謝します。ありがとうございました。



ポスター受賞者：左から土屋、大東、佐伯（領域代表）、柴田、新垣、杉山

海外派遣記 1

Max Plank Institute (ドイツ / ミュンヘン)

令和元年5月4日から6月14日まで、若手研究者の海外派遣の支援を受けて、ドイツのミュンヘン郊外にあるMax Plank Instituteに滞在いたしました。滞在先の研究室は、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析やトモグラフィーの研究で世界的に有名なWolfgang Baumeister教授の研究室です。研究所から歩いてすぐのゲストハウスに宿泊させていただき、非常に快適で充実した毎日を過ごすことができました。到着し

てから、電源の変換プラグを忘れた事に気づいた時には少しあせりましたが(借りました)。

今回の滞在では、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析を学ぶ事を目的としていました。日本で調製した高純度のタンパク質サンプル(p97)を、20kgのドライアイスとともに発泡スチロールに詰めて事前におき、Max Plank Instituteでクライオ電子顕微鏡による測定を行うという流れで行いました。実験内容の多くは、Baumeister研究室でグループリーダーをされている坂田絵理先生と、Stefan Bohn博士に教えていただき、単粒子解析のためのサンプルの液体エタンによる凍結方法、クライオ電子顕微鏡へのサンプルセットからデータの取得、取得したデータの解析といった一連の流れを学ばせていただきました。試料は3mmほどの金属の板(グリッド)の格子状に空いた孔の中に入れて測定するのですが、良好なデータ取得のためには試料は結晶化していない非晶質の氷膜中に包埋する必要があります。非晶質の氷を作るためにはできるだけ低温(-180°C程度)である事と、10000°C/秒以上の凍結速度が必要となります。しかし、液体窒素で試料を凍結させると、液体窒素は試料に触れた瞬間に気化してしまい物体の周りを気体の窒素が覆ってしまうため凍結速度が極めて遅くなります。一方、液体エタンは融点と沸点に大きな差があるため(それぞれ-183°Cと-89°C)、液体窒素で-180°Cまで冷やした液体エタンを使用すれば試料を突っ込んでも気化しないため瞬時に試料を凍結する事ができます。また、試料を突っ込む速度も大事ですが、これはVitrobotという装置を使う事で最適な速度で試料を液体エタンへと突っ込む事ができます。見ているだけで楽しい装置ですので、興味のある方はYouTubeでVitrobotと検索してみてください。この試料の凍結作業は最初なかなか上手いきませんでした。何回かやるうちにある程度できるようになってきました(最後までちょくちょく上手いかない事もありましたが・・・)。さて、Max Plank InstituteはVitrobotの他にも高価な実験装置が充実しており、特にクライオ電子顕微鏡は最上級機であるTitan Krios(図1)が研究所だけで5台(日本全体でも5台しかありません)も設置してあ



図1：クライオ電子顕微鏡の最上級機 Titan Krios

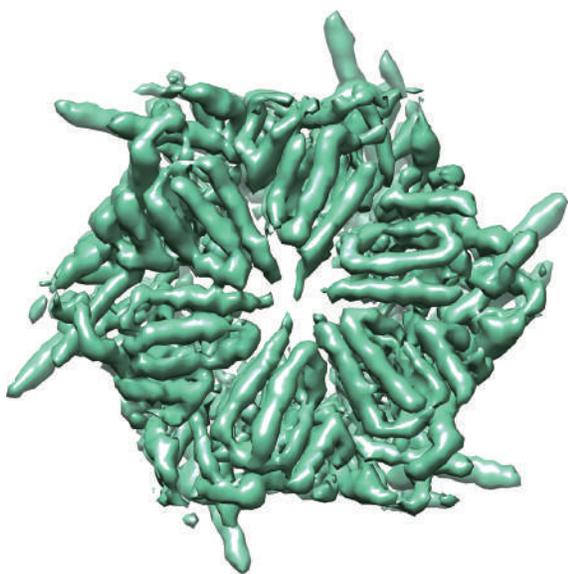


図2：今回の滞在中に測定したp97のクライオ電子顕微鏡構造

るため、日本では使用に数ヶ月前から予約が必要であるのに対し、Max Plank Instituteでは滞在中だけで3回ほどデータの測定をさせていただけるという非常に恵まれた環境で実験を行うことができました。残念ながら新規の構造情報を得るまでには至りませんでした。自分で調製したサンプルを4 Åを超える分解能で解析することができ(図2)、ひとまずクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析を一通り体験する事ができました。

研究室の生活は、毎週の進捗報告会への参加や、これまでの研究成果について発表させていただいたりした他、研究について有意義な議論ができ、大変勉強になりました。また、実験について疑問点があるとどなたからも親切にアドバイスをもらう事ができ、快適に実験を進める事ができました。研究室の方々皆、活発に議論をされており研究に対する熱意を感じたのですが、研究室への滞在時間が日本の研究室と比べると短めであるという点にも驚きました。朝9時すぎくらいから研究室に集まり、夕方6時すぎくらいにはほとんどの人が帰宅しているような印象でしたが、それでも成果は出ているという、大変羨ましい状況でした。もちろんこれは、前述の恵まれた研究



佐藤 裕介 (鳥取大学 講師)

環境があるという前提があつての事だとも思うので、同じように研究室の滞在時間を短くするのは難しいですが、メリハリのある研究をするというのは大事だと思うのでできるだけ見習いたいところです。

土日や祝日は研究室には誰もいなくなるため、自分一人で実験をするわけにもいかなかった(という言い訳をしつつ)、せっかくなので休日は観光を楽しむことにしました。ミュンヘンの美術館や博物館を巡ったり、ザルツブルクまで足を伸ばしてみたりと、日本では研究室とアパートの往復しかしていなかったのと比べるとだいぶ文明的な生活を送ることができた気がします。また、坂田先生Ruben Fernandez先生夫妻に誘われて、Stefan博士夫妻とともにビアガーデンにも行き、ドイツのビールを堪能する事もできました(図3)。

一ヶ月と少しという短い期間でしたが得るものは非常に多く、今後の研究の方針も決定する事ができました。今回、このような貴重な経験を得る機会を与えてくださった先生方、および受け入れてくださいましたBaumeister教授、坂田先生に大変感謝いたします。



図3：左からStefan博士夫妻、坂田先生Ruben先生夫妻とお子さん、著者

海外派遣記 2

スクリプス研究所（アメリカ / フロリダ州）

新学術領域研究「ケモユビキチンが拓くニューフロンティア」からの「若手研究者の海外派遣の支援」をいただき、2019年10月17日から11月10日までアメリカのフロリダ州にあるスクリプス研究所に留学させていただきました横尾英知と申します。この度は海外派遣記を寄稿する機会を賜り、海外派遣で学んだこと、派遣先の雰囲気についてお伝えいたします。

スクリプス研究所はアメリカ西海岸と東海岸の2ヶ所にあり、私はフロリダ州ジュピターに位置する研究所に留学してきました。フロリダの気候は年間を通して温暖で過ごしやすく、リゾート地として有名なマイアミがあるなど、とても人気な土地です。特に、暑さが和らぐ10月、11月は過ごしやすく、スポーツや食事を楽しむ人々の雰囲気も相まって快活に過ごせました。滞在先はスクリプスに勤務する友人に紹介してもらい、格安でルームシェアすることができました。ルームメイトが帰宅後に楽しみながら過ごしている姿が印象的で、トレーニングや楽器の演奏、友達と料理を持ち寄り夕食をとるなかに加わり、輪を広げることができました（写真1）

受入れ研究室であるChemistry分野Thomas Kodadek研は、迅速かつ安価なスクリーニング法の開発とその手法を用いた薬剤候補分子の探索研究で世界をリードする研究室の一つです。One-Bead One-Compoundライブラリー法は、ビーズ上で化合物ライブラリーを簡便に合成し、目的の機能を有す



写真1：夕食の支度をしながらギターを弾くルームメイト

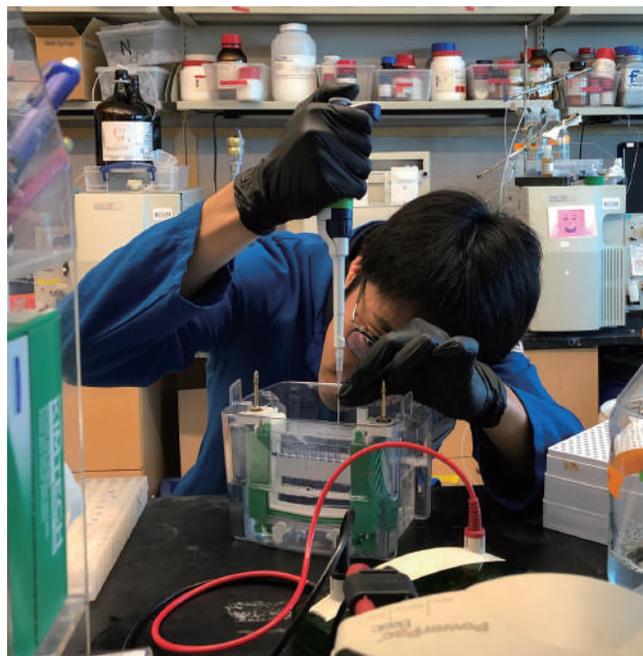


写真2：SDS-PAGEをしている筆者

る化合物を濃縮、同定することができます。Kodadek 研究室は本技術をペプチドと呼ばれるN置換型ペプチドに応用して、Rpn13阻害ペプチドKDT-11を見出しています。筆者が所属する国立医薬品食品衛生研究所有機化学部では、新学術領域研究としてユビキチン・プロテアソームシステムを利用した低分子型あるいは中分子型タンパク質分解誘導剤の開発研究を行なっています。そこで私は、Kodadek 研の顕著な成果に裏付けられた豊富な知識、技術を習得して新学術領域研究の一助となるべく、Kodadek 教授に直接連絡して受入れていただきました。

研究室ではペプチドの合理的設計、効率的合成および化合物の機能を評価しました。ペプチドの合成、精製条件はどれも洗練されており、蓄積された知識の凄みを感じました。ペプチドの機能評価の際にはプラスミドの作成やトランスフェクション、タンパク質の発現や精製、得られたタンパク質や細胞を用いてSDS-PAGEやウエスタンブロットを行いました。これまで経験のない実験に戸惑いもありましたが、研究室の人々か

横尾 英知 (国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 博士研究員)



ら親切に多くのことを丁寧に教えていただき、約一ヶ月間という限られた期間で合成から評価まで検討することができました。研究室は普段から実験を集中的かつ効率的に進め、真剣なディスカッションが飛び交う一方で、談笑も交えた陽気な雰囲気です。しっかり休息もとっており、OnとOffのバランスがうまくとれている素晴らしい環境だと感じました。(写真2、写真3) 留学先のスクリプス研究所は2017年にNatureが発表した特許に関わるイノベティブな研究成果をあげた研究機関ランキングで、世界1位を獲得している世界トップクラスの研究所です。研究室には助教や学生の他にも研究員3人が在籍し、同じ研究棟には専門分野の異なる数々のトップ研究者が在籍しています。また、学部生は学部生の、ポスドクはポスドクのランチ会が高頻度で開催されるなど、研究に対するフォローも充実しています。専門分野や国籍も異なる研究者が日頃からレベルの高いミーティングやディスカッションを通して切磋琢磨している姿を目の当たりにして、世界有数の研究環境であることを実感しました。研究以外にも愉快なお祭りやスケールの違う都市、初体験のお店や料理など伝えきれないことは多々ありますが、こうした研鑽を積むに良い環境で今回の海外派遣を経験できたことは私にとって大きな学びとなりました。(写真4)



写真4：スクリプス研究所

帰国後、現在はKodadek研で習得した技術を応用して、ペプチドやペプチドを基にした中分子化合物の合成および機能評価により、新たなプロテインノックダウン技術の開発を行なっています。また、有り難いことに、今年から別の助成支援を受けて同じスクリプス研究所Kodadek研に1年間留学できることになりました。次のチャンスに恵まれたのも、本領域を主宰する佐伯先生をはじめとして、数々の先生方からの支援のおかげと、深く感謝申し上げます。



写真3：お別れ会を開いて頂いたときのもの、右手前から2番目が筆者、左手前から2番目がKodadek教授

2019年度柿内三郎記念賞を受賞

村田 茂穂 (東京大学大学院 薬学系研究科 教授)

このたび2019年度(第14回)柿内三郎記念賞を受賞し、9月18日に、横浜で開催された第92回日本生化学会大会で受賞講演を行いました。内容的には昨年度いただいた持田記念学術賞とおおよそ同様ですので、割愛いたします。

柿内三郎先生とは、東京帝国大学で教授を務められ、生化学会の設立とJBの創刊に尽力された先生です。退官後に、人材養成を目的として私財を投じて設立されたのが倶進会です。本賞の選考は日本生化学会の委員会が行いますが、倶進会が承認して決定されるので、倶進会の賞ということになります。本賞設立当初は、応募資格に50歳未満という制限がついていたのですが、5年前から年齢制限が撤廃されて、超大御所先生方が次々と受賞するようになっておりました。しかし、2018年の胡桃坂先生、2019年の私と少し若返り傾向となり、若手の先生も応募しやすくなったのではないのでしょうか。

さて、受賞講演前日、今回は私自身がたまたま生化学会年会の主宰者側であったということもあり、生化学会事務局の渡邊さんにお会いすることが出来たのですが、このときに初めて柿内三郎の読み方が「さぶろう」ではなく「さむろう」であることを指摘され、講演中に柿内先生の名前を読み間違えるという大失態を犯さずに済み、

非常に幸運でした。

受賞講演では、本領域のアドバイザーであり私自身の恩師でもある田中啓二先生に司会をお願いし、なぜ医者から基礎研究の世界に入ったのか、どのようにして今回の受賞タイトルでもある「胸腺プロテアソーム」の発見に至ったかを中心に講演を行いました。例年はこじんまりとした部屋で行われるのですが、今回は事情もあり、2019年生化学会年会で唯一のメインホールの使用となっていました。数十のシンポジウムが同時進行しているということもあり、非常に寂しい講演会になるかと思っていたのですが、予想していたよりずっと多くの聴衆があり、旧知の先生方も何人か駆けつけてくださり、有り難かったです。それにもまして、この受賞講演会では、柿内三郎記念賞よりもずっと歴史のある「生化学会奨励賞」受賞者の講演会も引き続きあり、生化学の幅広い分野で先頭に立って活躍されている若手研究者の活きの良い話をまとめて聞くことが出来る、とても素晴らしい機会だということが分かりました。恥ずかしながら生化学会の受賞講演に来るのは初めてだったのでこれまで気づかなかったのですが、私の講演は別として、とても充実したセッションでした。皆さんにお勧めします。



2019年度武田医学賞と上原賞をダブル受賞

岩井 一宏 (京都大学大学院医学研究科 教授)

この度、2019年度の武田医学賞と上原賞を受賞致しました。武田医学賞は「直鎖状ユビキチン鎖の発見とその病態生理学研究」、上原賞は「炎症応答を制御する新規ユビキチン修飾系の発見とその病態生理学研究」とタイトルは違いますが、いずれも直鎖状ユビキチン鎖の研究での受賞です。下記写真は左が武田医学賞、右が上原賞の授賞式のもの。武田医学賞の写真で左に座っておられるのは大学の先輩である影山龍一郎先生です。影山先生は中西重忠先生の研究室出身で、私が京大で助手をしていた頃に隣の研究室におられましたので、一緒に受賞できて本当に光栄に思っています。ちなみに上原賞は大学の後輩である斎藤通紀先生と2人が受賞致しました。新型コロナウイルス感染症の蔓延で上原賞はこじんまりとした授賞式でしたが、随所に財団の方々の心遣いがある素敵な授賞式でした。

直鎖状ユビキチン鎖は本当に偶然に発見できたのです

が、病態生理学的な役割が明らかにできたのは本当に幸運だったし、研究室に集ってくれた皆さんの御蔭だと思っています。

私はもう還暦を迎えましたので、そろそろ研究は後身に…、とか思っておりました。しかし、上原賞の授賞式の時に財団の上原理事長が、「上原賞はこれまでの業績だけではなく、これからも活躍が期待される研究者に贈呈致します。」と言われましたので、もう少し頑張ろうと思っております。幸いなことに、この新学術領域研究「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」では、「ケモテク」を使って、新たなユビキチン研究を推進しておられる気鋭の若手研究者の方々がたくさん集っておられ、大いに刺激を受けています。これからも皆様の御迷惑にならないように、ユビキチン研究に身を捧げて参りたいと思っておりますので、今後ともどうかよろしくお願い申し上げます。



永田和宏先生が瑞宝中綬章を受章

本新学術領域の総括班評価者である永田和宏先生（京都産業大学タンパク質動態研究所 元所長・JT生命誌研究館 館長）が生命科学者として、また歌人としての功績が評価され、瑞宝中綬章を受章されました。

両先生のこのたびのご受章を心よりお喜び申し上げますと共に、ご健勝と益々のご活躍を祈念申し上げます。

一條秀憲先生が紫綬褒章を受章

本新学術領域の総括班評価者である一條秀憲先生（東京大学大学院薬学系研究科・薬学部 教授）が長年にわたる細胞のストレス応答の研究が評価され、紫綬褒章を受章されました。

学会活動報告

ケミカルバイオロジー学会 第14回年会 ミニシンポジウム「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」

日時：2019年6月11日（火）
会場：ウインクあいち
オーガナイザー：石川 稔（東北大）、佐伯 泰（都医学研）

新学術ケモユビキチン第2回班会議

日時：2019年6月22日（土）
会場：東京大学 情報学環・福武ホール 地下2階 福武
ラーニングシアター
世話人：深井 周也（東大）

第19回日本蛋白質科学会・ 第71回日本細胞生物学会合同年次大会 新学術ケモユビキチン共催シンポジウム 「ユビキチン研究の新展開－相分離から分解誘導 剤まで」

日時：2019年6月25日（火）
会場：神戸国際会議場
オーガナイザー：佐伯 泰（都医学研）

第92回日本生化学会大会 シンポジウム 「液-液相分離によるタンパク質分解制御」

日時：2019年9月20日（金）
会場：パシフィコ横浜
オーガナイザー：野田 展生（微化研）、佐伯 泰（都医学研）

第78回日本癌学会学術総会シンポジウム 新学術ケモユビキチン共催企画 「Cancer Chemistry for Drugging Undruggable Targets」

日時：2019年9月26日（木）～28日（土）
会場：国立京都国際会館
オーガナイザー：内藤 幹彦（国立衛研）

2019 Cold Spring Harbor Asia Conference on Chemical Biology and Drug Discovery

日時：2019年10月28日（月）～11月1日（金）
会場：コールドスプリングハーバーアジア蘇州コンファレンス
センター（中国）
組織委員長：吉田 稔（理研・東大）

第14回臨床ストレス応答学会大会 新学術ケモユビキチン共催シンポジウム 「タンパク質分解とストレス応答」

日時：2019年11月2日（日）
会場：大阪市立大学阿倍野キャンパス
オーガナイザー：佐伯 泰（都医学研）

第42回日本分子生物学会年会ワークショップ 新学術ケモユビキチン共催企画 「化合物を用いたプロテインノックダウン技術の開 発と応用」

日時：2019年12月5日（木）
会場：マリンメッセ福岡
オーガナイザー：内藤 幹彦（国立衛研）、
佐伯 泰（都医学研）

新学術ケモユビキチン第3回班会議

日時：2019年12月17日（火）～19日（木）
会場：南房総富浦ロイヤルホテル
世話人：内藤 幹彦（国立衛研）、出水 庸介（国立衛研）

アウトリーチ活動

理化学研究所見学（裁判所職員総合研修所）
研究紹介「ケミカルバイオロジー研究グループおよび理研天然化合物バンクNPDepoの概要」

日時：2019年2月20日
会場：理化学研究所
世話人：近藤 恭光（理研）

“第11回 元気！健康！フェア in とうほく”
「細胞老化って何？～老化を防いで健康に～」

日時：2019年4月4日
会場：仙台国際センター会議棟
世話人：松沢 厚（東北大）

理研和光地区一般公開 研究紹介
「微生物がつくるくすりの種を探してみよう」
「化合物バンク ～化合物探索のための研究資源～」

日時：2019年4月20日
会場：理化学研究所
世話人：近藤 恭光（理研）

すずかけサイエンスデイ（東京工業大学）
研究室紹介「細胞内”社会”の交通と情報伝達～
病気を治すヒントがそこに～」

日時：2019年5月11日～12日
会場：東京工業大学
世話人：福嶋 俊明（東工大）

東京大学駒場リサーチキャンパス キャンパス公開
研究紹介「生命分子の急所を狙撃する小さなスナイパーたち ～生命を知るための合成化学～」

日時：2019年5月31日～6月1日
会場：東京大学駒場リサーチキャンパス
世話人：岡本 晃充（東大）

医療分野の躍進を担うエクソソーム最前線2019
「新規翻訳後修飾UBL3化による、エクソソームへのタンパク質の輸送」

日時：2019年7月8日
会場：御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター
世話人：上田 洋司（藤田医科大）

令和元年度高校生メディカル講座
（地域医療を支える人づくりプロジェクト事業）
（北海道教育委員会主催）

「からだの構成成分とがんの関係」
「医学生・医師としての勉強と進路、そして北海道の医療問題」

日時：2019年7月15日
会場：北海道立旭川東高等学校
世話人：畠山 鎮次（北大）

関西学院大学 理工学部 オープンラボ
（研究室紹介）

日時：2019年7月28日
会場：関西学院大学
世話人：沖米田 司（関西学院大）

国立医薬品食品衛生研究所2019年一般公開
「ペプチドで何ができるだろう？～新たな道を拓く
中分子医薬品～」

日時：2019年8月1日
会場：国立医薬品食品衛生研究所
世話人：出水 庸介（国立衛研）

藤田医科大学 令和元年度オープンキャンパス
（医学部コース）

日時：2019年8月3日
会場：藤田医科大学
世話人：上田 洋司（藤田医科大）

修道高校東京大学ツアー

日時：2019年8月23日
会場：東京大学大学院薬学系研究科蛋白質代謝学教室
世話人：村田 茂穂（東大薬）

大阪市立大学医学部見学ツアー（四天王寺高校）

日時：2019年8月24日
会場：大阪市立大学
世話人：及川 大輔（大阪市大）

仙台市立仙台青陵中等教育学校 一日大学講師
「遺伝子と創薬」

日時：2019年11月5日
会場：仙台市立仙台青陵中等教育学校
世話人：稲田 利文（東北大）

**令和元年度 刈谷高校創立記念講演
「刈谷から世界の創薬研究の最前線へ」**

日時：2019年11月12日

会場：愛知県立刈谷高校

世話人：内藤 幹彦（国立衛研）

藤田医科大学（研究紹介）メディカルフロント

日時：2019年11月16日

会場：藤田医科大学

世話人：上田 洋司（藤田医科大）

**理化学研究所見学（私立土佐高等学校）研究紹介
「ケミカルバイオロジー研究グループおよび
理研天然化合物バンクNPDepoの概要」**

日時：2019年11月19日

会場：理化学研究所

世話人：近藤 恭光（理研）

**<研究最前線>サリドマイド催奇性はどのようにし
て解明されたのか M-hub Merck.**

<https://m-hub.jp/chemical/3722/220-1>

<https://m-hub.jp/chemical/3724/220-2>

日時：2019年11月27日

世話人：伊藤 拓水（東京医科大）

**GTR卓越大学院・ニューロサイエンス研究セン
ター Joint Seminar**

**「新規翻訳後修飾によるエクソソームへのタンパク
質輸送機構とがん転移や神経変性疾患への医療
応用」**

日時：2020年1月15日

会場：名古屋大学

世話人：上田 洋司（藤田医科大）

**東海大学附属高輪高校 出前講義
「遺伝子でわかること」**

日時：2020年1月29日

会場：東海大学附属高輪高校

世話人：稲田 利文（東北大）

日経産業新聞 朝刊

**「不良たんぱく質、細胞から回収—首都大、癌など
発病解明へ」日本経済新聞社記事**

日時：2020年2月3日

世話人：川原 裕之（東京都立大）

今後の関連ミーティング・シンポジウム情報

第25回日本病態プロテアーゼ学会学術集会

<https://www.m.ehime-u.ac.jp/jspp25/>

日程：2020年8月21日(金)・22日(土)

場所：松山市立 子規記念博物館

領域関連

本会のワークショップ「タンパク質脱修飾プロテアーゼによる生体機能調節」において、高橋先生がプログラム委員の一人として参加します。領域の計画班・公募班より4名の先生方に、脱ユビキチン化酵素について生化学的・構造学的解析から病態への関与まで幅広い内容で御発表頂きます。

第93回日本生化学会大会

<https://www2.aeplan.co.jp/jbs2020/>

日程：2020年9月14日(月)～16日(水)

場所：パシフィコ横浜ノース

領域関連

佐伯泰先生と沖米田司先生が本新学術領域の共催シンポジウム「New frontier for ubiquitin biology driven by chemo-technologies」をオーガナイズします。本領域からは佐伯先生、沖米田先生、大竹先生、山野先生、伊藤拓水先生、大岡先生、及川先生、高橋先生がケモユビキチン研究を紹介いたします。

第93回日本生化学会大会

<https://www2.aeplan.co.jp/jbs2020/>

日程：2020年9月14日(月)～16日(水)

場所：パシフィコ横浜ノース

領域関連

松沢先生が「プロテインキナーゼシグナリング研究の新たな挑戦」をオーガナイズし、その中でユビキチン化によるシグナル制御について発表する予定です。

第79回日本癌学会学術総会

<https://site2.convention.co.jp/jca2020/>

日程：2020年10月1日(木)～3日(土)

場所：リーガロイヤルホテル広島

領域関連

内藤先生が菅裕明先生(東京大学)と共にシンポジウム「進化するがん創薬」をオーガナイズします。本領域からは内藤先生がケモユビキチン研究を紹介いたします。

第68回日本ウイルス学会学術集会

<http://web.apollon.nta.co.jp/jsv68/>

日程：2020年10月26日(月)～28日(水)

場所：神戸国際会議場

領域関連

有井先生が運営委員長として、学術集会の企画、運営に携わります。特に領域と関連の深いミニシンポジウムを企画する予定です。

第43回日本分子生物学会年会

<https://www2.aeplan.co.jp/mbsj2020/>

日程：2020年12月2日(水)～4日(金)

場所：神戸ポートアイランド

領域関連

及川先生と高橋先生が本新学術領域の共催ワークショップ「多彩な生理機能を発揮するユビキチンコードのバイオロジー」をオーガナイズします。本領域の若手研究者を中心にユビキチンバイオロジー研究を紹介いたします。

第43回日本分子生物学会年会

<https://www2.aeplan.co.jp/mbsj2020/>

日程：2020年12月2日(水)～4日(金)

場所：神戸ポートアイランド

領域関連

翻訳装置の特異的修飾による制御と生理的定義(仮題)として、稲田先生がリボソームユビキチン化による制御機構と生理的意義について紹介する予定です。

ケモユビキチン国際会議延期のお知らせ

2020年10月28日(水)～29日(木)に開催を予定しておりました本新学術領域研究主催の国際会議 Ubiquitin New Frontier “from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation” は新型コロナウイルスの感染拡大を受けまして、1年間延期することに決定しました。

新しい開催日程は決定次第、ホームページなどを通じてお知らせする予定です。本領域関係者ならびに本国際会議に参加予定のみなさまには、多大なご迷惑をおかけいたしますが、何卒ご理解をご理解賜りますようお願いいたします。

ケモユビキチン国際会議組織委員一同

編集後記

「ケモユビキチン」のニュースレター第2号が完成しました。本号では、多くの班員の方や関係の先生方に、研究成果と学会参加報告を執筆していただきました。また、海外派遣記や受賞のコメントなども含んだ盛りだくさんの内容となっています。ご協力をいただきました皆様、ありがとうございました。

本号の編集を始めたころから、新型コロナウイルスは感染拡大の様相を呈し、2020年前半に開催される予定であった国内外の学術会議やシンポジウムが軒並みキャンセルとなる未曾有の事態となってしまいました。本号にもありますように、新型コロナウイルス感染拡大防止措置として2020年10月に予定しておりましたケモユビキチン国際会議を1年程度延期することが組織委員会で決定されました。一刻も早く世界中で猛威を振るっている新型コロナウイルスの蔓延が収束し、研究活動が正常に復帰することを願っております。

さて、話は大きく変わりますが…

荒木飛呂彦の漫画作品「ジョジョの奇妙な冒険」は1986年から週刊少年ジャンプに連載されはじめ、シリーズの単行本は100巻を超える大作であります。この作品の最大の特徴は“スタンド”という精神を具現化した能力者同士の戦いであり、強靱な敵に対してどのように仲間のスタンドを組み合わせるかが魅力と言えます。第5部の「黄金の風」において、主人公であるジョジョ（スタンド能力：物体に生命を与える）がフーゴ（スタンド能力：ウイルスをばらまき、短時間で生命を奪う）と協力し、暗殺チームの一人イルーゾ（スタンド能力：許可したものを鏡の中の世界に引き込む）を倒すシーンは圧巻です。戦いという瞬時的な判断が求められる中で、自分と仲間の能力をいかに融合させ新しい戦略を構築するか。夜な夜な睡眠導入剤としてジョジョを読みながらも、ケモユビキチンの目指すべき姿を見たような気がしました。

(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2号 2020年6月発行

編集人	山野 晃史(東京都医学総合研究所)
発行人	佐伯 泰(東京都医学総合研究所)
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/