

第21回 細胞制御セミナー

演題： LUBACによる直鎖状ユビキチン鎖生成を介した
炎症・免疫シグナル制御

講師： 徳永 文穂 先生

大阪市立大学 大学院医学研究科 分子病態学 教授

日時： 2019年11月8日（金） 16:10～17:40

場所： 長崎大学薬学部 第1講義室

要旨：我々は、HOIL-1L、HOIP、SHARPINからなるLUBACユビキチンリガーゼがユビキチンのN末端Metを介して直鎖状ポリユビキチン鎖を生成する唯一の酵素であることを同定し、その活性が炎症応答や自然・獲得免疫制御のマスターレギュレーターと呼ばれるNF- κ Bシグナル経路活性化に必須であることを見出した。さらに、LUBACサブユニットのうちSHARPINの欠損は重篤な皮膚炎を引き起こし、直鎖状ユビキチン結合性デコーダータンパク質として同定した脱ユビキチン化酵素（A20）やオプチニューリン(OPTN)遺伝子変異がそれぞれB細胞リンパ腫と筋萎縮性側索硬化症(ALS)に関わることを突き止めた。これらの知見から、LUBACは創薬標的として重要であることが示唆されたので、LUBAC阻害剤を探索し、新規 α,β -不飽和カルボニル化合物（HOIPIN-1）を同定し、これを基に展開体を合成することで顕著にLUBAC阻害能が亢進したHOIPIN-8を見出した。最近、HOIPINsによるLUBAC阻害メカニズムを詳細に明らかにするとともに、予後不良型の活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(ABC-DLBCL)や乾癬に対する抑制効果を解明した。本セミナーでは、新たなユビキチン修飾としての直鎖状ユビキチン鎖生成の酵素触媒機構や細胞・生理機能解明と、その疾患との関連及び創薬を目指した挑戦について紹介したい。

参考文献：

Nakazawa S, et al. Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Commun* 7, 12547 (2016)

Tokunaga F, et al. SHARPIN is a component of the NF- κ B activating linear ubiquitin assembly complex. *Nature* 471, 633-636 (2011)

Tokunaga F, et al. Involvement of linear polyubiquitylation of NEMO in NF- κ B activation. *Nat Cell Biol* 11, 123-132 (2009)

【共催】 長崎大学薬学部 下村脩博士ノーベル化学賞顕彰記念創薬研究教育センター
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 アカデミア創薬ユニット

問合せ: 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科
生命薬科学専攻 細胞制御学分野

武田 弘資

TEL: 095-819-2417

E-mail: takeda-k@nagasaki-u.ac.jp