

生命と化学

2021 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書
------------------

清水 康平

大阪市立大学 大学院医学研究科  
助教

リニアユビキチンコードが制御する生体防御応答機構の解析と応用

## § 1. 研究成果の概要

細胞はタンパク質の様々なユビキチン修飾パターン「ユビキチンコード」を巧みに使い分けることで多彩な細胞機能を適時に発現するが、機能や動作原理の不明なユビキチンコードは多い。本研究では、直鎖状ユビキチン鎖生成 E3 複合体である LUBAC を基盤に形成される新規リニアユビキチンコードの生体防御応答における病態・生理学的役割を解明すると共に、ユビキチンコードに基づく細胞機能を化学技術で操る革新的技術の創出と医療応用を目的とした。

本研究で私は、LUBAC が他の E3 と協調することで直鎖状ユビキチン鎖を含む複合型ユビキチン鎖を形成し、NF- $\kappa$ B 制御や細胞機能の発現に寄与する可能性を想定し、これまでに複数の新規 LUBAC 結合 E3 リガーゼを同定してきた。中でも LAP1 (LUBAC associated protein 1) は、細胞内において炎症シグナルに応答して LUBAC に結合し、酵素活性依存的に NF- $\kappa$ B の活性化を抑制することや、*LAP1* 欠損細胞が炎症誘導型細胞死であるネクロプトーシスに対して高感受性を示すことを見出してきた。さらに、*Lap1* 欠損マウスは、LPS 誘導性敗血症に高感受性であり、個体レベルにおいても LAP1 が抗炎症に寄与する重要な生体防御因子であることを突き止めた。

2021 年度は特に発展の見込まれた、LAP1-LUBAC が創出するリニアユビキチンコードの生体防御応答における役割に関して重点的に解析を進めた。その結果、LUBAC はネクロプトーシスの過程で LAP1 と協調することにより、効果的に基質をユビキチン化し、ネクロプトーシスの進行を抑制していることを見出した。

また、LAP1 の LUBAC への結合が抗炎症作用を発揮する重要なステップであることが推察されることから、ユビキチンコードに基づく細胞機能の制御を可能とする化学的アプローチとして LAP1 と LUBAC の結合安定化を作用機序とする抗炎症剤の開発を目指し、本年度は AlphaScreen 法を用いた低分子化合物のスクリーニング系の構築を行った。