

生命と化学

2021 年度採択研究代表者

2022 年度

年次報告書

清水 康平

大阪公立大学 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

## 研究成果の概要

本研究では、LUBAC が他の E3 や DUB 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 活性化や細胞死のほか、種々の細胞機能制御に関与する可能性について検討してきた。2022 年度は、DUB である OTUD1 が LUBAC を含む複数の NF- $\kappa$ B 制御因子や代表的な酸化ストレス制御因子である KEAP1 から K63 ユビキチン鎖を除去し、NF- $\kappa$ B シグナルを介した炎症応答のほか、アポトーシス・ネクロプトーシス・オキシトーシスといった種々の細胞死経路を制御していることを報告した<sup>1)</sup>。さらに、*Otud1* 欠損マウスは潰瘍性大腸炎や急性肝炎モデルの病態形成が増悪することから、OTUD1 は様々な基質のユビキチン化状態を制御することにより生体防御に寄与する因子であることが明らかとなった。また、本成果は OTUD1 及び LUBAC の病態生理機能に焦点を当てた総説論文に纏めた<sup>2,3)</sup>。

また本年度は、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の開発に向け、LUBAC とその新規結合因子の PPI (Protein-Protein Interaction) を調節する化合物のスクリーニングを実施した。今後、複数のヒット化合物候補について薬理作用の検討を進める。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) “OTUD1 deubiquitinase regulates NF- $\kappa$ B- and KEAP1-mediated inflammatory responses and reactive oxygen species-associated cell death pathways”, Oikawa D, Gi M, Kosako H, Shimizu K, Takahashi H, Shiota M, Hosomi S, Komakura K, Wanibuchi H, Tsuruta D, Sawasaki T, Tokunaga F. *Cell Death Dis.* 2022;13(8):694.
- 2) “Pleiotropic Roles of a KEAP1-Associated Deubiquitinase, OTUD1”, Oikawa D, Shimizu K, Tokunaga F. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):350.
- 3) “Involvement of heterologous ubiquitination including linear ubiquitination in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis”, Sato Y, Terawaki S, Oikawa D, Shimizu K, Okina Y, Ito H, Tokunaga F. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1089213.