

## Mitophagy における 直鎖状ユビキチン鎖の寄与

とくなが ふみのり

徳永 文稔

大阪市立大学 医学研究科 分子病態学 教授

Web page: <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/index.shtml>

### 研究概要

我々は、直鎖状ユビキチン鎖を特異的に生成するユビキチンリガーゼ (LUBAC) を同定し、LUBAC が炎症・免疫応答に重要な NF- $\kappa$ B シグナル制御に必須であることを見出した。さらに最近我々は、optineurin(OPTN) が直鎖状ユビキチン鎖に特異的に結合することを X 線結晶構造解析によって解明し、OPTN が NF- $\kappa$ B 活性やアポトーシスを抑制することや OPTN 変異によって引き起こされる筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 発症における直鎖状ユビキチン鎖の寄与を明らかにした。

OPTN は NDP52 とともに mitophagy 制御に必須であることがごく最近報告され、TBK1 による OPTN のリン酸化や parkin のユビキチンリガーゼ活性が mitophagy 制御に密接に関わることが示唆されている。しかし、LUBAC や OPTN がどの様に mitophagy を制御するか不明である。そこで本研究で我々は、LUBAC、直鎖状ユビキチン鎖、OPTN を中心として、mitophagy における役割を明らかにすることを旨とする。さらに、mitophagy 制御に関わる脱ユビキチン化酵素を生化学・細胞生物学的に解析するとともに、その阻害剤探索から創薬シーズへの展開を行う。また、ALS など各種神経変性疾患における mitophagy や直鎖状ユビキチン鎖の寄与を解明する。

### 代表論文

1. [Tokunaga E](#), Nishimasu H, Ishitani R, Goto E, Noguchi T, Mio K, Kamei K, Ma A, Iwai K, Nureki O. Specific recognition of linear polyubiquitin by A20 zinc finger 7 is involved in NF- $\kappa$ B regulation. *EMBO J*. 31: 3856-3870 (2012)
2. [Tokunaga E](#), Nakagawa T, Nakahara M, Saeki Y, Taniguchi M, Sakata S, Tanaka K, Nakano H, Iwai K. SHARPIN is a component of the NF- $\kappa$ B activating linear ubiquitin assembly complex. *Nature*, 471: 633-636 (2011)
3. [Tokunaga E](#), Sakata S, Saeki Y, Satomi Y, Kirisako T, Kamei K, Nakagawa T, Kato M, Murata S, Yamaoka S, Yamamoto M, Akira S, Takao T, Tanaka K, Iwai K. Involvement of linear polyubiquitylation of NEMO in NF- $\kappa$ B activation. *Nat. Cell Biol.* 11: 123-132 (2009)

### キーワード

apoptosis  
drug screening  
immune response  
inflammation  
mitophagy

neurodegenerative disease  
NF- $\kappa$ B  
optineurin  
post-translational modification  
ubiquitin