

(様式 1-1)

提出日：2026 年 4 月 19 日

2025 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。）

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：池田 史代

所属機関名・部局名・職名：大阪大学・大学院生命機能研究科・教授

(3) 研究課題名（申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。）

ナノボディーによる標的ユビキチンリガーゼ複合体の安定化と構造解析

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：奥村 宣明

(研究室名：生体分子解析研究室)

(5) 研究成果の概要

*背景および目的、方法と結果について、公開して差し支えない範囲で記載。

(背景と目的)

ユビキチンリガーゼ複合体である linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC)は、哺乳動物において唯一直鎖型ユビキチン鎖を形成することができ、炎症性細胞シグナルを制御する。LUBAC は 2 つのユビキチンリガーゼ HOIL-1 (heme-oxidized IRP2 ubiquitin ligase 1)、HOIP (HOIL-1-interacting protein) と足場タンパクである Shank-associated RH domain-interacting protein (SHARPIN) からなる複合体で、直鎖型ユビキチン鎖生成における活性中心は HOIP にある。もう 1 つのユビキチンリガーゼである HOIL-1 は長年アクセサリタンパクとして考えられていたが、最近になって申請者とそのグループによってエステル結合を介した非典型的なユビキチン化を行うことが明らかになった。また、申請者のグループは、試験管内において、複合体を形成している LUBAC でのみ HOIP と協調した HOIL-1 の活性が観察されることも明らかにした。そのため、複合体を形成している LUBAC の構造を解析することは、その分子レベルでのメカニズムを理解する上で非常に重要である。しかしながら、構成因子を試験管内で混合するだけでは複合体が形成されないことや、昆虫細胞で LUBAC を共発現、共精製した場合にも、時間経過によって構成因子が複合体から解離することも示唆されている。本研究では、ナノボディーが複合体の安定化を行う分子シャペロンとして機能することが報告されている点に着目し、申請者の研究室で独自に作製した LUBAC の構成因子を対象とするナノボディーによって LUBAC の複合体形成を安定化するクローンの探索を行い、安定化した複合体が得られる場合には、構造解析によって LUBAC の立体構造解明を目指す。

(方法と結果)

昆虫細胞から共精製した LUBAC と、研究室で独自に作製した LUBAC 構成因子に対するナノボディークロンを混合し、mass photometry で分子量の分布を計測することで各ナノボディークロンの LUBAC 複合体に対する影響を調べた。結果として、これまでに検討した条件では目的とするような性質をもつクロンを絞り込むことができなかったため、今後条件検討を行っていく必要がある。